



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي



علم الأدوية السريري

تأليف: P.N. BENNETT
M. J. BROWN

الإشراف العام

أ.د. عادل نوفل

قَدِّمَ له الأستاذ الدكتور

حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم النعمة

د. عبد الناصر عمري

د. خالد حسن

مراجعة: د. ناصر بوكلي حسن



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي للشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

علم الأدوية السريري



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



مركز عربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

علم الأدوية السريري

تأليف:

P.N. Bennett MD FRCP

Reader in Clinical Pharmacology, University of Bath, and Consultant Physician, Royal United Hospital, Bath, UK

M. J. Brown MA MSc MD FRCP

Professor of Clinical Pharmacology, University of Cambridge; Consultant Physician, Addenbrooke's Hospital, Cambridge and Director of Clinical Studies Gonville and Caius College, Cambridge, UK

ترجمة

أ.د. الأمين إبراهيم النعمة

د. عبد الناصر عشرين

د. خالد حسن

مراجعة

د. ناصر بوكلي حسن

الإشراف العام

أ.د. عادل نوفل

مدير المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

CLINICAL PHARMACOLOGY

NINTH EDITION

P.N. BENNETT

M. J. BROWN

This Edition of **CLINICAL PHARMACOLOGY**, 9th Edition by P.N. Bennett & M.J. Brown, is published by arrangement with Elsevier Limited, Oxford, United Kingdom.

CHURCHILL LIVINGSTONE an imprint of Elsevier Limited

© D. R. Laurence 1960, 1962, 1966, 1973,

© D. R. Laurence and P. N. Bennett 1980, 1987, 1992,

© D. R. Laurence, P. N. Bennett, M. J. Brown 1997,

© P. N. Bennett, M. J. Brown 2003 by Churchill Livingstone, Elsevier Science Limited.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without either the prior permission of the publishers or a licence permitting restricted copying in the United Kingdom issued by the Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, London W1T 4LP.

Standard edition ISBN 0443064806

International Student Edition ISBN 0443064814

ARABIC language edition published by ACATAP, Copyright © 2007.

هذه ترجمة مجازة من اللغة الإنكليزية للكتاب المذكور أعلاه - الطبعة التاسعة عام 2003 لمؤلفيه
Churchill Livingstone, publishing us: M. J. Brown و N. P. Bennett عن دار النشر:
Elsevier Science Limited, Copyright © P. N. Bennett, M. J. Brown 2003

جميع الحقوق محفوظة، ولا يسمع بذلك أو إعادة إخراج لأي جزء من هذا الكتاب بأي شكل كان أو بأي وسيلة ميكانيكية كانت أم إلكترونية، أو بأي طريقة من طرق تخزين المعلومات أو التصوير بدون موافقة مسبقة من دار النشر المذكورة أعلاه. حقوق الطبعة العربية محفوظة للمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق © 2007 .

علم الأنوية السريري

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم النصرة د. عبد المنصور حنين د. خالد حسن

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - للجمهورية العربية السورية

هاتف: 3334876 11 963+ - فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy

Web Site: www.acatap.org

جميع حقوق النشر ولطبع محفوظة

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقديم

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط

يسعدني أن أقدم لأبنائنا الطلاب في كليات الطب والعلوم الصحية كتاباً جديداً من ((سلسلة الكتاب الطبي الجامعي))، وهو كتاب ((علم الأدوية السريري))، بعد أن صدرت قبله كتب قيعة في هذه السلسلة، نذكر منها كتاب الطب الشرعي وكتاب طب المجتمع وكتاب الغذاء والتغذية وكتاب المرجع في الفيزيولوجيا، وكتاب أساسيات علم الوبائيات، وكتاب ترميض صحة المجتمع، وكتاب الإدارة الصحية، وكتاب علم المصطاح، وكتاب في التشريح والميسترولوجيا وعلم الجنين. وتتواصل الجهود في البرنامج العربي لمنظمة الصحة العالمية، وهو برنامج عالمي يستضيفه المكتب الإقليمي لشرق المتوسط، ويديره الأخ الأستاذ الدكتور محمد هشام الحياط، لإصدار المزيد من هذه الكتب في البيولوجيا (علم الحياة) والباثولوجيا (علم الأمراض) والمكروبيولوجيا والكيمياء الحيوية، ملء كامل متطلبات المنهج التعليمي، وتحديثه باستمرار. وما يميز به الكتاب الذي بين أيدينا هو أنه لمرّة لتعاون وثيق مع المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر، وقد حرص المرحومون الذين ينتمون إلى بلدان عربية متعدّدة هي السودان وسورية والجزائر وفلسطين، على تبسيط لغتهم وتقريبها لأبنائنا الطلاب والالتزام بمصطلحات المعجم الطبي الموحد، والله نسأل أن ينفع به، وأن يجعله منطلقاً لأنائنا في رحاب العلوم الطبية.

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية

لشرق المتوسط

التصنيف

يسر المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق، وفي إطار تنفيذ مهامه القومية في تعريب التعليم العالي، أن يأسى احتياجات الجامعات العربية من الكتب والمراجع العلمية الحديثة بلغة عربية سهلة وسلسة. فمن دواعي فخرنا المركز العربي للتعريب أن يقدم هذا الكتاب المرجع علم الأدوية السريري - الذي اخترت ترجمته الهيئة العليا للتعريب في السودان - إلى المكتبة العربية الطبية.

ولنحس إذ نصدر هذا الكتاب نتقدم من الهيئة العليا للتعريب في السودان بمطقة برئيسها الأستاذ القاضل الدكتور دافع الله حيد الله الفراسي بالشكر والتقدير على اختيارها لهذا الكتاب الطيب المميز الذي يعد مرجعاً ضخماً لعلم الأدوية؛ الاختصاص الأساسي في كليات الطب والصيدلة وطب الأسنان.

تم إصدار هذا الكتاب بالتعاون مع المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط بعد اعتمادها ضمن سلسلة الكتاب الطبي الجامعي للصادرة عن المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط.

يوفر هذا الكتاب علم الأدوية السريري لجميع الأطباء المختصين والصادلة أسير تأثير أي مساق علاجي دوائي موصى به سواء من المدلائل الإرشادية الوطنية أو المدلائل الإرشادية الدولية التي تمثل الإجماع حول الممارسة الطبية الجيدة. ولهذا يعد هذا الكتاب مرجعاً طيباً للأطباء والطلاب وللمهتمين بمعرفة الدواء فيما يتعلق بتصنيف وآلية التأثير والاستجابات (دواعي الاستعمال) والفاعلية والآثار الضائرة، إذ تضمن كل بحث مراجع أسماء أو عامة حول كل معلومة.

إن التقدم للتسارع في ميدان العلوم الطبية - وخاصة في مجال الأدوية وأعدادها المتزايدة التي ترد إلى السوق التجاري كل عام والتي يتعامل معها الأطباء يوماً - يحتم على واضعي الدواء أن يكونوا على اطلاع دائم ومستمر على كل معلومة تتعلق بهذه الأدوية. ومن هنا يأتي دور كتاب علم الأدوية السريري الذي يعطي - إضافة إلى مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية - حلاً لكل حالة سريرية مرتبطة بتوافق فيها المبدأ العام للتقارباتولوجيا مع المساق العلاجي الدوائي عموماً.

ومع ذلك، يجب الأخذ بالحسبان أن المعرفة الطبية تتبدل على نحو مستمر نتيجة البحوث الجديدة، ولا سيما في مجال الدواء والحدائق، ولهذا ينبغي للأطباء أن يهتموا في المعلومات المرفقة بكل عبوة دواء للتنبؤ من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدته، ومضادات الاستجابة، والآثار الضائرة.

يتضمن كتاب علم الأدوية السريري ثمانية أقسام تشتمل على 38 فصلاً؛ كل منها يعالج مبحثاً طبياً برأسه. يأسل المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق والهيئة العليا للتعريب في السودان والمكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط أن يحقق هذا الكتاب غاياته النبيلة في تقديم الجديد في الطب بلغة عربية سهلة وسلسة تساعد أبنائنا الطلبة على استيعاب ومثل للمعلومات الطبية مفيداً لتوطينها وإضافة الجديد إليها عند الدخول في مجال البحوث والدراسات.

وبقية أن يكتب النجاح للنهضة العربية للمعاصرة لا بد أن يؤخذ في الحسبان أن التعلّم باللغة الأم، اللغة العربية، هو الذي يؤسس لنهضة شاملة يكون فيها الإنسان العربي الذي يتعلم ويفكر ويدع بلغته الأم هو حجر الأساس في هذه النهضة.

والله ولي التوفيق.

أ.د. صادق نوفل

مدير المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

التمهيد Preface

من أجل أن ترضي أنت وأنا، يرجى قراءة هذا التمهيد¹

الأستاذ الدكتور لورانس D. R. Laurence هو إما مؤلفاً منفرداً أو مؤلفاً بالمشاركة لهذا الكتاب المدرسي منذ الطبعة الأولى عام 1960 وحتى طبعة الثامنة عام 1997. وهذه حياة مديدة لأي كتاب مدرسي. وإن إنجازه يحصل شهادة على أسلوب عرض روعي فيه أن يكون هذا الكتاب رائساً ومفروضاً، ويبقى مستحدثاً على اهتمام قراءه به، حيث يتنهم معلومات حول موضوع كان معقداً ومطيساً في وقت ما. ولما كان الأستاذ لورانس قد انسحب من المشاركة الفعالة في هذا الكتاب فهذه فرصة لتقديم التناء والتقدير له في هذه الطبعة التاسعة والإشادة بمآثره كمؤلف ومبدع أصيل لهذا الكتاب ومساندته على مدى أربعة عقود، بحيث صار كتاب علم الأدوية للروانس، الثمين والتامع والرفيق لأحيال من الطلبة والأطباء الذين يسعون إلى الإرشاد في هذا الحقل النبيل.

يتناول هذا الكتاب القواعد القطعية وممارسة المعالجة الفوتوية. وهو مبط خصيصاً لطلاب الطب والأطباء، وفي فوائده لأي شخص مهني بالمعطة لتبوتية وصف الأدوية اعتماداً على البيئات والبراهين.

زيادة نطاق ومرة ابتكار الدواء. تواضع الأطباء في حياتهم المهنية الآن بالتعامل مع أدوية جديدة حسي عنهم - أدوية تقوم بأشياء جديدة وأخرى تقوم بالأشياء القديمة نفسها ولكن بطريقة أفضل؛ سوف تلتقي مع الرمس تلك الأدوية التي كانت مألوقة أثناء التدريب.

نحن لا نكتب لقراء مثلنا فقط، نحن نديهم اهتمام خاص في علم الأدوية. وإنما نتناول جميع علم الأدوية شعوراً بسن

¹ القمصن زمير الساتري St. Francis of Sales تمهد للدمول في حياة الرانس.

كانت اهتمامهم الأولية واقعة في مكان آخر ولكنهم يدركون بأنهم يحتاجون لبعض المعرفة في علم الأدوية إذا ما ترتب عليهم واجب أخلاقي وقانوني بجهة رعاية مرضاهم. نحاول أن نخدمهم بما يحتاجون إلى معرفته دون إرهاقهم بمعلومات غير متعلقة بالموضوع ونحاول جعل الأمر ممتعاً. إننا جشون جداً، لكن البجته لا تتطلب للوقار دائماً إلى حد الإرهال. ولقد قال أحد المؤلفين، وهو شاعر ونقاد أنه كان يحكم على الكتاب في الأدب القصصي كالتالي: هل استطعت أن أقرأه؟ وإن استطعت، هل اعتقدت به؟ وإذا اعتقدت به، هل كنت حريصاً ومهتماً به، وما هي نوعية حرصي، هل دائم هذا الحرص؟ يفرض بما مقلداً اتوق إلى إشباع معايير الجبال ولكننا كنا ولعين لذلك في إنتاج هذا الكتاب.

أأمل من جميع وصفي الأدوية امتلاك الحكمة وأن يضعوا في أذهانهم أن توصيات المرضى والمجتمع منهم قد أصبحت أكثر تطلباً على نحو عام. وأن الأطباء الذين يصفون الأدوية اعتباطاً أو بدون مبالاة يُواجهون الآن بأكثر من مجرد الانتقاد المتزايد، إذ يتعرضون أيضاً إلى الاتهامات القانونية المدنية وحتى الجنائية). تعتمد مقشرة تدبر التطورات الجديدة الآن أكثر من أي وقت مضى، على سعة إدراك مبادئ علم الأدوية. هذه المبادئ ليست صعبة المنال وليست كثيرة بحيث لا تُحفظ حتى أكثر الأطباء انشغالاً الذين يأخذون على عاتقهم مسؤولية إدخال الأدوية المصنعة في أجسام مرضاهم.

توجد مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية في الفصول 1-8 وهي مطبقة في الفصول الاختصاصية اللاحقة بحيث تقدم حلاً موجراً ومعقولاً لمشكلة موافقة المنفعة السريرية العملية مع مراعاة المبادئ التي تستند عليها للممارسة السريرية.

يصعب إقرار مقدار التفاصيل التقنية العملية التي يمكن

² نيب داركو Philip Larkin 1922-1985

تضمنها. وعادة ما يكون الخطر كامناً ومعاصراً يومياً، عندما تكون الممارسات العلاجية معقّنة، ومثلاً: ذلك الصدمة الناتجة عن anaphylactic shock حيث تُوفّر تفاصيل أكثر في مجموعة من مواقع - ويب - web-sites التي تدون أعر الناصح؛ قد تُعطى: تفاصيل قليلة أو لا تُعطى حول المعالجة التي توصف من قبل الاختصاصيين فقط، مثل الأهمية الكفاية للسرطان anticancer drugs والأروكستينوسين، الهرمون المعطل للولادة بالوريد i.v.oxytocin. ولكن يفطّل دائماً، استشارة كميّيات الوصفات formularies، والدلائل الإرشادية لمجازة approved guidelines، أو النشرة المعاصرة للمصنّعين manufacturers current literature، خاصة مع الأدوية الحديثة، إذ قد لا تكون مألوفة من قبل الواصف prescriber.

استعمال هذا الكتاب، يُعنى الطلاب، أو يتبيّن أن يُعنى الطلاب، بفهم وتطوير الموقف الرشيد والنقد حيال المعالجة الدوائية، ولذا لابد من أن يهتموا بأنفسهم بكيفية عمل الأدوية وكيف تتأثر مع المرض وكيف يُستحصل على سّة التأثير العلاجي وتقييمها، ويجب عليهم عند هذه النقطة الأخيرة القراءة الانتقائية وأن لا يعيقوا أنفسهم بمحاولات حفظ قوائم الأدوية البديلة alternative والجبرعات والفروق الصغيرة بينها، إذ أن ذلك غير مطلوب مهم البتة ولا يفتن منهم أبداً في الفحوص examinations، فالتص غير متقلّ بالقوائم المنهكة من المستحضرات التي توجد في كُتب الوصفات الثبوتية، ومع ذلك فإن من الأمور وجود ما يكفي من المستحضرات في هذا الكتاب لتغطية وصف العديد من الأدوية التروتيية، وقد تُنصّ العديد من الأدوية لمُرد استعمالها.

دور ومثزلة الكتاب المدرسي. ينية أن يكون الكتاب دليلاً ومرشداً مفيداً حول استعمال الدواء فيجب أن يقدم استنتاجات ونصائح مفيدة. إذا كان يتوجب أن يكون الكتاب بحجم محقول، فغالباً ما يتوجب حذف مسافات

التأثير للمقبولة البديلة. ينبغي أن يستند ما يُوصى به، على سّة سليمة أيتما توحد هذه السّة وعلم تقييم لأراء الخبراء عندما لا توجد البتة السليمة.

تأثير انتقاء الأدوية على نمو مزيد بالدلائل الإرشادية التي تصنعها الجمعيات societies الاختصاصية والمهيات الوطنية national bodies. وقد قسنا بتوفر المراجع أو أشرنا إليها على أنها تمثل الإجماع حول الممارسة الأفضل في حالات سامية. ويفرض أن يمتلك القارئ، بالمقابل، كُتب الوصفات الطبية المحلي أو الوطني، الذي يوفّر إرشاداً حول التوفر availability، بما في ذلك الجرعات، مجال مريض من الأدوية، ولكن ممارسة المناواة therapeutics من قبل أطباء مُتدربين على نمو ملامم وفوي صمو حي يعملون في مواقع مصحوبة بمضاعفات مرض داعم intermittent disease [مرض يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق]، وبوجود فروق استقلابية لوجسومية، فإن هذه الممارسة تكثّف تحديات أبعد من الامتثال الخازم للتوصيات المنتشرة. إن دور الكتاب المدرسي هو توفير حلول لهم أسس مساق المعالجة الموصى به بحيث يمكن إنجاز التبيحة المثلى بالانتقاء والاستعمال المستنيرين للأدوية.

دليل القراءة الإضافية. تتضمّن غاية كمن فصل بصفة عامة بضعة مراجع للأوراق العلمية الأصلية، ومقالات مرصية للمحررين ومقالات مراجعة review articles من عدد صغير من المجلات المنشورة باللغة الإنكليزية كملك التي تتوفر في معظم مكبات للمستشفيات بفرض تكوين أي شخص، وفي أي مكان، من الإتاحة والوصول للنشرة الأصلية وتكوين رأي مُستنير، وأيضاً لتوفّر انتقة وأحياناً التسمية. تُحَقّر القراء على انتقاء العنوان الذي يبدو هاماً ومن ثم قراءة مقال article. لا نحاول توثق جميع المنطيات التي نصوغها، فقد يكون هذا مستحيلاً في كتاب بهذا الحجم.

Bath, Cambridge P.N.R.
2003 M.J.B.

وداعاً Farewell

لأقرب حانباً. ولقد رأيت، العديد جداً من الأكاديميين الذين ممن باتوا عاجزين، أو غير راغبين، بالاعتراف بأنهم لم يعودوا ناساً كما كانوا من قبل وأنهم أصبحوا عائقاً لرسالتهم الأحدث عمراً، الذين غالباً ما يكونوا لطفاء ويستحقون تمويلهم؛ رغم أنهم يترثرون على أسلافهم خلف ظهورهم. لقد قررت منذ زمن طويل أنه يتوجب عليّ ألاّ أنضم لتلك المجموعة، وأمل أنني قد تحضيت ذلك.

رغمًا كان الثواب الأعظم لي هو لطفة الناس من جميع أرجاء العالم الذين تكلموا عناء الاتصال بي، فهم لم يستفيدوا فحسب، بل استمتعوا بالفعل، من قراءة كتاب علم الأدوية السريري.

لقد تبنّت شهرة كتاب علم الأدوية السريري كثيراً منذ عام 1957 عندما حملت قلبي، وأتمنى النجاح الخلفاني من بعدى.

د. نورانس D. R. Laurance، أستاذ متقاعد في علم الأدوية والمداواة Professor Emeritus of Pharmacology and Therapeutics، الكلية الجامعية في لندن University College London.

ترجع بداية هذا الكتاب إلى عام 1957 عندما كنت في ذلك الوقت المحاضر الأقدم في قسم المقارماكولوجيا pharmacology في قسم المناوبة في الكلية المتقدمة والدراسة الطبية في لندن، قلّت لأستاذ المناوبة إنه لا يوجد كتاب حول علم الأدوية السريري Clinical Pharmacology استطيع أن أوصي به طلابنا في كلية الطب للرجوع إليه. فأجاب: إذا كان الأمر هكذا فيجب عليك أن تعلم بكتابة مثل هذا الكتاب. لقد ساورتني الشكوك بأنسي أستطيع إنجاز هذه المهمة. ولقد ذهب معي إلى كورث ناشر للكتب الطبية medical publisher حيث جرى توقيع العقد فوراً. فلولا هذا الإلحاح والندعم المؤيد من قبل Max Rosenheim (الذي أصبح فيما بعد اللورد Lord Rosenheim of Camden ورئيس الكلية الملكية لأطباء لندن Royal College of Physicians of London) لما تمسّد هذا الكتاب في طبعته الأولى عام 1960. وقد صدر منذ ذلك التاريخ وحتى الآن ثمان طبعات من هذا الكتاب، وقد قست بذلك إما منفرداً أو بالمشاركة مع عمري ممن أقدم لهم الشكر والعرفان. وأما الآن وبعد أكثر من 40 عاماً مع هذا الكتاب، وبعد أن أصبحت في الثمانينات من عمري، فإن الوقت قد حان

المُشاركون Contributors

Christopher R Lovell MD FRCP

Consultant Dermatologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 16. Drugs and the skin

G R Pack MD, DMedSci

Director of Intensive Care Research, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

J Grewal MBBS

SHO, The John Farman Intensive Care Unit,
Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Chapter 17. Pain and analgesics

Jerry Nolan FRCA

Consultant in Anaesthesia and Intensive Care,
Royal United Hospital, Bath, UK

Chapter 18. Anaesthesia and neuromuscular block

**Simon J C Davies MA (Oxon), MBBS (Lond),
MRCPsych**

Clinical Research Fellow, University of Bristol,
Bristol, UK

Sue Wilson PhD

Research Fellow, University of Bristol, Bristol, UK

**David J Nutt MB BChir, MA, DM, FRCP,
FRCPsych, FMedSci**

Professor of Psychopharmacology, Head of the
Department of Clinical Medicine,
Dean of Clinical Medicine and Dentistry,
University of Bristol, Bristol, UK

Chapter 19. Psychotropic drugs

D Bateman MD FRCP

Consultant Neurologist, Royal United Hospital
NHS Trust, Bath, UK

*Chapter 20. Epilepsy, parkinsonism and allied
conditions*

**Kevin M O'Shaughnessy MA, BM, BCh, DPhil,
FRCP**

University Lecturer in Clinical Pharmacology and
Honorary Consultant Physician, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

لا يمكن لشخصين أن يُعطيا للبدن كأملاً في المعالجة
الدوائية انطلاقاً من معرفتهما وتاريخهما الذاتية. لقد ذمونا
حواء بمخترتين، لأول مرة في هذه الطبعة التاسعة، لمراعاة
النسور في حقول اختصاصهم. ولقد أعطوا الحرية المطلقة في
الإضافة على النص الموجود أو حذفه أو تحسيته حسبما يرونه
مناسباً. وبالتبعية، تُظهر بعض النصوص تبدلات ملموسة عن
الطبعة الثامنة، فقد أُضيف إلى جميع هذه النصوص الكثير من
إسهامات أولئك الخبراء ومعرفتهم. ونحن مدينون لهم جداً
وشمراً.

**Nigel S Baber BSc, FRCP, FRCPed, FFPM, Dip Clin
Pharmacol**

Head of Renewals, Reclassification and Patient
Safety, Medicines Control Agency, London, UK and
Visiting Professor, Queen Mary and Westfield
College, University of London, London, UK

Chapter 3. Discovery and development of drugs

Chapter 4. Evaluation of drugs in man

Chapter 5. Official regulation of medicines

Chapter 6. Classification and naming of drugs

Mark Farrington MA, MD, DChir, FRCPsych
Consultant Microbiologist, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

Chapter 11. Chemotherapy of infections

Chapter 12. Antibacterial drugs

Chapter 13. Chemotherapy of bacterial infections

*Chapter 14. Viral, fungal, protozoal and helminthic
infections*

Nicola J Minns BSc, MB ChB, PhD

Specialist Registrar in Rheumatology, Royal National
Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

Neil John McHugh MB, ChB, FRACP, MD, FRCP
Consultant Rheumatologist, Royal National
Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

*Chapter 15. Inflammation, arthritis and nonsteroidal
anti-inflammatory drugs*

Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCE, FRCPath
Consultant Haematologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 30. Neoplastic disease and immunosuppression

Michael Davis MD FRCP, Consultant
Gastroenterologist, Royal United Hospital, Bath,
UK

Chapter 31. Stomach, oesophagus and duodenum

Chapter 32. Intestines

Chapter 33. Liver, biliary tract, pancreas

D C Brown MD, MSc, FRCP

Consultant Endocrinologist, Crosswell Hospital,
London, UK

*Chapter 34. Adrenal corticosteroids, antagonists,
corticotrophin*

*Chapter 35. Diabetes mellitus, insulin, oral
antidiabetes agents, obesity*

Chapter 36. Thyroid hormones, antithyroid drugs

Chapter 37. Hypothalamic, pituitary and sex hormone

Chapter 38. Vitamins, calcium, bone

*Chapter 21. Cholinergic and anticholinergic
(anticholinergic) mechanisms and drugs*

Chapter 22. Adrenergic mechanisms and drugs

*Chapter 23. Arterial hypertension, angina pectoris,
myocardial infarction*

Chapter 24. Cardiac arrhythmias and cardiac failure

Chapter 25. Hyperlipidaemias

Chapter 26. Kidney and urinary tract

Chapter 27. Respiratory system

Andrew Grace PhD, FRCE, FACC

Consultant Cardiologist, Papworth Hospital,
Cambridge, UK

Chapter 24. Cardiac arrhythmia and cardiac failure

Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCE, FRCPath
Consultant Haematologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 28. Drugs and haemostasis

Chapter 29. Cellular disorders and anaemias

Fippa G Corrie PhD, FRCP

Consultant and Associate Lecturer in Medical
Oncology, Addenbrooke's Hospital and University
of Cambridge, Cambridge, UK

كلمة شكر Acknowledgements

يُرجح معظمنا قد يستمتع هذا الكتاب من جدارة إلى كثر من الذين ذكرنا أسمائهم سابقاً وإلى آخرين كثيرين لم نذكرهم والفنس ومنحوا معرضهم وحرقهم العملية تمت تصرفنا في استعمال الأدوية drugs. نأمل أن يكون هذا الشكر الجماعي مقبولاً. إذ إن التسيان من طبع الإنسان. إضافةً لذلك، إننا نشكر المؤلفين والناشرين الذين سمحوا لنا بالاهتمام المباشر من كتاباتهم مقروناً بمساعدة أنفسهم. وإذا كنا قد غفلنا عن أي شكر نوجب علينا تقديمه فليسوف تبارك ذلك بقدر ما يمكننا حتماً نستطيع.

مرة أخرى، نُعز عن العرفان بالجميل للذين أعطونا، وعن طيب خاطر، وقهم وطاقاتهم لتزويدنا بالحقائق والآراء القيمة في هذه العالمة وفي الممارسات المنبرسة وهم بمسفة أساسية: Dr. E S K Assera, Dr Stella Barnass, Dr. N B Bennett, Dr. Nuckren Foley, Dr. Sheila Gore, Professor J Guillebaud, Professor D H Jenkinson, Dr. H Ludlam, Professor P J Maddison, Dr P T Mawson, Our late Professor Sir William Paton, Professor B N C Prichard, Dr. J P D Reckless, Dr Catriona Reid, Dr. Andrew Souter, Professor P L Weissberg

وفد عبرنا أيضاً عن الشكر في الأماكن المناسبة.

P.N.B
M.J.B

ملاحظة من المؤلفين والناشر Note from the authors and publisher

من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدة، ومضادات الاستطاب. ومن مسؤولية الطبيب الممارس، المُستند إلى الخبرة والمعرفة بالمرضى، تحديد مقدار الجرعات dosages والمعالجة الأفضل لكل مريض فرادياً. ولا يتحمل الناشر ولا المؤلفون أي مسؤولية حول أي إصابة وأو ضرر للأشخاص أو للكيانات تنشأ عن نشر هذا الكتاب.

شأن المعرفة الطبية الآن على نحو مستمر. ويجب إتباع معايير المأمونة المعيارية، فكن لنا كانت البحوث المجدبة والخبرة السريرية قد وسعت معرفتنا، أصبحت التبدلات في المعالجة treatment والمعالجة العلاجية drug therapy ضرورية أو ملائمة. يُنصح القراء بتدقيق معلومات المُنتج الأكثر معاصرة والمعلّمة من قبل مُصنّع كل دواء يُعطى، وذلك لتبقي

المحتويات Contents

12. الأدوية المصادة للجراثيم	253	القسم III
13. المعالجة الكيميائية للعدوى الجرثومية	281	التصدير IV
14. العدوى المورمسية والفطرية والأولية والسودية	309	الشهيد V
15. الالتهاب، التهاب، مضادات الالتهاب		ودعاً VII
غير الستيرويدية	333	لنشاركون IX
16. الأوية والجلد	359	كلمة شكر XI
		ملاحظة من المؤلفين وناشر XII
القسم 4		القسم 1
الجهاز العصبي		معلومات
17. الألم والسكنات	385	1. موضوعات في المعالجة النواتية
18. التحدير والإحصار العصبي العفلى	415	2. علم الأدوية السريري
19. الأدوية المسكنة للتألم	439	3. اكتشاف الأدوية وتطويرها
20. الصرع، الباركنسونية والحالات المرتبطة بها	493	4. تقييم الأدوية عند الإنسان
		5. التنظيم الرسمي للأدوية
		6. تصنيف الأدوية وتسميتها
القسم 5		
الأجهزة القلبية الرئوية والكلوية		القسم 2
21. الأدوية والآليات كولينية الفعل والمضادة للمسكنين		من علم الأدوية إلى علم السعوم
(المضاد لتقلل الكولينسي)	517	7. علم الأدوية العام
22. الآليات الأدرينية والأدوية	533	8. التأثيرات غير المرغوبة والتفاعلات الدوائية الضارة
23. فرط ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضل القلب	549	9. التسمم، الجرعة المفرطة، الدورات
24. اضطراب النظم القلي والغسل القلي	591	10. الاستعمال غير الطبي للأدوية
25. فرط شحميات الدم	617	
26. الكلى والسبيل البولي التناسلي	627	القسم 3
27. الجهاز التنفسي	649	العدوى والالتهاب
		11. المعالجة الكيميائية للعدوى

القسم 6

أمراض الدم والأورام

28. الأدوية والإرغاء 671

29. الاضطرابات الخلية وحالات فقر الدم 697

30. المرض الورمي ركبت للتعاقة 715

القسم 7

لجهاز المعدي المعوي

31. آفري، المعدة، والإثنا عشري 741

32. الأمعاء 757

33. الكبد، المسيل الصفراوي، البنكرياس 771

القسم 8

الجهاز الصنلوي، للحالات الاستقلابية

34. الكورتيكوستيرويدات الكظرية، اتناعضات، الموجهة

الفتريه 785

35. السكري، الأنسولين، العوامل المضادة للسكري الفعوية،

السمنة 803

36. الهرمونات الدرقية، الأدرية المضادة للدرقية 827

37. هرمونات الوطائية، النحامية وانخسية 837

38. اتفيتامينات، الكالسيوم، العظم 869

GENERAL

عموميات

Topics in drug therapy

موضوعات في المعالجة الدوائية

The therapeutic situation **الوضع العلاجي**

تعد السموم Poisons في جرعاتها الصغيرة أفضل الأدوية كما تكون الأدوية سميكة، مثلثة في جرعتها الكبيرة جداً (Williams Waidenburg مكتشف البنجيتال، 1789).

يزيد استعمال الأدوية من سعادة البشر بإزالتها أو كبحها (تليطها) suppression للأمراض وأعراضها symptoms وتحسينها لجودة الحياة بغير أضرار أخرى، وتُعدّ أمراً جدياً لا يكتب أموراً تقنية فحسب بل يكتب قضايا نفسية واجتماعية أيضاً.

إن للمافع الرئيسية، والإحامية من الأدوية الحديثة هي تحسين جودة الحياة (النسي تقاس بصعوبة)، والنسي تتجاوز ذلك إلى كمية الحياة (النسي تقاس بسهولة)².

¹ برزت المجموعة العلمية لنظام الصحة لتلبية الفوائد بأنه أي سلامة أو نفع يستخدم بقصد تعديل أجهزة بيولوجية أو حالات مرضية أو استئصالها بصفة متعمدة لتناول الدواء وحسب تقرير منظمة الصحة العالمية WHO 141:7 Technical Report Series no. 1966 يكون التعريف الأمثل للدواء بأنه المادة التي تُنقل بنظام البيولوجي سائرًا معها. والدواء drug هو مادة كيميائية بمرحلة تُشكّل المكوّن النقي من الدواء Medicine ومادة أو مزيج من مواد مستخدمة لاسترداد الصحة أو حفظها (reserving) فقد يصوي الدواء medicine مواد أخرى عديدة لإسناد نتائجها للمريض ومعايلاته. ويستخدم هناك المصطلحان كثيراً، أو قليلاً حتى نحو مستشفى في هذا الكتاب. إن استعمال كلمة "دواء drug" الذي يشير فقط إلى المادة الأولية للمادة أو الخطوة dangerous الإدمانية هو إسناد استعمال abuse addictive كلمة مخزونة ومفيدة.

² وضع بالمسألة على سبيل المثال، العدد الاحتمالي في العام يُنجز عر

المُلخَص

- تكتف للمعالجة البيولوجية أموراً لهد من المظاهر لغازماكولوجية العلمية والمحاكمة في الأدوية، وتتضمن لسوراً كثيرة تتعلق بوصفي الأدوية أنفسهم وبالمريض
- **قوَصع العلاجي**
- المرض العلاجي المنشأ (iatrogenic Disease)
- المنافع والاختنازات (Benefits and Risks)
- قرؤية السومية حول الأدوية وتوصالين .
- الإصابات المُتعلّقة بالدواء (Drug-induced injury)
- طبب السُم (Complementary medicine)
- وصف للداء والمستهلاك والاقتصاديكه
- أسباب الحد قصصة قنوية (Drug history)
- اجترام التكلفة (Cost- containment)
- تكرار توصيات (Repeat prescriptions)
- التحذيرات والموافقات المُستتيرة (Warning and consent)
- احتياطات القانونية على الوصالين
- كتيبات الوصالت وقداثل الإرشادية والأدوية الأساسية
- الامتثال أو السطواعة - للمريض وقطييب
- الأدوية تُخل (Placebo medicines)
- اقتصاديات الدواء (Pharmacoeconomics)
- العداوة الذاتية (self-medication)
- الملحق 1: قلصة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية
- الملحق 2: توصفة (Prescription).

ولذا نبدأ هذا الكتاب بسلسلة من اللغات essays حول موضوعات نعتقد بأهميتها.

تعلم الأدوية Medicines جزءاً من مسيرة حياتنا منذ الولادة حيث ندخل هذا العالم بمساعدة الأدوية drugs، وحتى الموت إذ تساعدنا هذه الأدوية أو تساعدنا مع على الرحل بالحد الأدنى من الضائقة distress وربما مع ثبة من الكرامة dignity، وتُعلم الأدوية خصوصتنا fertility بين هذين الحدين. ونحن نتجه نحو تنسي مثل هذه الاستعمالات السلمة للأدوية.

ولكن في أثناء الفترات الباقية، تناسى السائلة للتوسطه من المرض يوماً من كل أربعة أيام، وكذلك يعاني الرجل من الضعة "تعميره - المتوسطة" ما يقارب مرضاً واحداً مهدداً للحياة ما بين العشرين والأربعين عاماً من العمر، من 20 مرضاً مسبباً للعجز disabling (عفى نحو متقطع)، ومن 200 مرض غير مسبب للعجز ومن 1000 نوبة أو تالية مصحوبة بأعراض symptomatic episodes إذ يمكن توقع أن يصاب الشخص المتوسط في الولايات المتحدة الأمريكية بحوالي 12 عاماً من سوء الصحة على مدى متوسط عمره³. ونقوم الأدوية بتدور رئيسي في هذه الحالات. ففي أي لحظة يتناول 40-50% من البالغين [المملكة المتحدة UK] دواءً موصوفاً.

بينني أن برامبي الأطباء، تولى العناية الدوائية لأي مريض أو ممرور العناية الثالثية.

1. ما إذا كان ينبغي عليهم التدخل مع المريض بالملق، وإذ

معالجهم أو عمري وفهمهم من آثارهم بربياً بواسطة الأبحاث anesthetics (الترصبة local والعامية general) ووسائط التسلات analgesics من دون أن نعلم أن طبيب الأسنان dentistry لم يعد نشر الرعب بفضل هذه الأدوية. جنسي لدى الأشخاص الأكثر بركة كما كان سابقاً في القرون الماضية.

³ وردت في: Anderson JAD (ed) 1979, Self medication. MTP Press, Lancaster, USA Public Health Service 1993
⁴ George CF 1994 Prescribers Journal 34:7 بيننا أن الضرر الحاصل في كل لحظة أن ضرر صحته من الناحية الإحصائية، كما يشجع المعتقدات الصناعية الصيدلانية المتولدة للشائسة ويقلها كثيراً إذ تعد أسواق الأدوية صححة وجارة.

- كان كذلك.
2. ما هو التبدل الذي يأملون بإجازه في حالة المريض.
 3. هل الدواء الذي يعتزمون استعماله هو الأفضل على إحداث هذا التبدل.
 4. كيف يعرفون متى يحدث ذلك التبدل.
 5. هل يستطيعون إعطاء الدواء بطريقة يصل فيها إلى التركيز الصحيح في المكان والزمان الصحيحين ولمدة صحيحة.
 6. ما التأثيرات الأخرى التي قد يمتلكها الدواء وبمنا إذا كانت مزيدة harmful.
 7. كيف يفررون إيقاف إعطاء الدواء.
 8. فيما إذا كانت أرجحية النفع وأهميتها تفوق أرجحية الضرر damage وأهميته، أي إضرار النعمة مقابل الأضرار risk أو النجاعة efficacy، كما يتعلق بالأمنية safety.

تكتف الصلجة الفولية حرصاً شديداً أكثر من مجرد اسم الدواء مع اسم المريض، وتتطلب المعرفة، والمحاكمة، والمهارة، والحكمة، ولحوق كل ذلك الإحسان بالمسؤولية.

يستطيع الكتاب توفير المعرفة، ويستطيع المساهمة في صياغة الحكمة judgement، لكنه قلماً يمنح المهارة والحكمة اللتين تُعدان حصيلة لجهود المعلمين أو الزملاء مثلاً، أو بالخبرة أو بالسليقة أو بالكسب هذه القدرات.

وهو الجلي أن المرضى لا يعالجون في الفراغ وأنهم يستجيبون لتنوعه من القوى الحقيقية المحيطة بهم إضافة لتأثير الدواء العلاجي التوعى⁵. فعندما يعطى المريض دواءً ماء فقل استجاباته ستكون محصلة لتدبيره من العوامل

- التأثيرات الدوائية Pharmacodynamics للدواء والتأثيرات interactions مع أدوية أخرى قد تؤخذ أيضاً من قبل المريض.
- الحركية الدوائية Pharmacokinetics للدواء وتعديله في الجسم بسبب المؤثرات الوراثية genes، أو الأمراض، أو بسبب أدوية أخرى.
- الحالة الفيزيولوجية للعصر النهائي end-organ فيما لو

⁵ Sherman L 1959 American Journal of Psychiatry 116: 208

كانت عملياته رائدة على سبيل المثال، أو دون الحالة الطبيعية.

• فعل الدواء، الذي يتضمن طريق الإعطاء ووجود الطبيب أو غيره.

• مراجع الطبيب، وشخصيته، ومواقفه attitudes ومعتقداته beliefs.

• مزاج المريض، وشخصيته، ومواقفه ومعتقداته.

• ما قاله نضرب للمريض.

• حيرة المريض السابقة مع الأطباء.

• تفهم المرض، والتعاون من أدوية وما يتوقع حدوثه كتحسين.

• البيئة الاجتماعية سواء أكانت داعمة أم مُحبطة.

وتفاوت الأهمية النسبية هذه لعوامل وفقاً للظروف.

فالمريض غير الواعي المصاب بالتهاب سحايا بالمكورات

السحائية meningococcal meningitis يفتقد للعلاقة

الشخصية مع الطبيب، بينما يمكن التأثير على المرضى اليقظين

انصافين بالأرق والقلق anxiety بسبب عجزهم عن القيام

بأعباء مسؤولياتهم العائلية بواسطة الطبيب عبر تأثره مع

شخصياتهم الدنية بتقدير يعادل ما يوصفه ضمير مزيلات

القلق anxiolytics وهذا ينطبق على كائنات الشهية

appetite suppressants لدى المرضى الذين أدمنوا الطعام

food addicts.

قد يتبعها الطبيب للاستعمال الواعي لجميع هذه العوامل

المرجحة وفقاً - في الممارسة العلاجية، ولكن يبقى ذلك غير

كاف لتحسين المرضى، ولا بد من معرفة لماذا لا يتحسنون.

لأنه ينبغي إعطاء الأدوية القوية فقط عند وجود حاجة

لتأثيرها الديناميكية فعلاً؛ فقد حدثت العديد من التفاعلات

الضائرة بسبب أدوية لم تكن لها حاجة بالواقع، والتي

تتضمن بعض التفاعلات الضائرة الوعائية severe بما يكفي

للتسبب بالإضرار إلى المستشفى.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو جيد Drug can do good

قد تبدو هذه الجودة مبتدئة طبيياً في كثير من الأحيان؛

كاستعمالها لتخفيف آلام مؤرقة في فتق صاخب بالضحج أو

لتخفيف الارتباك الاجتماعي من غثيت أنف غزير سببه أوجعية

طلع فضلية (حمى الكلا hay-fever). لكن مثل هذه المنافع

الدوائية ليست مبنية بالضرورة بالسبب لتناول الدواء، الذين

بهمهم أن يكرهوا في أفضل حالاتهم في الأمور الهامة، سواء

في العمل، أو اللهو pleasure أو الهوايات أو الرغبات، أي مع

جودة الحياة.

وقد تكون تلك الجودة منقذة للحياة بالمعنى الحرفي

للكلمة، كاستعمال الأدوية في عداوى infections حادة

عظمية (التهاب رئوي pneumonia، زتان دسري septicemia

emias) أو للوقاية من نشوء عجز أو تدهور للحياة بسبب

الربو asthma الوعائي، أو بسبب الصرع epilepsy أو بسبب

العمى blindness الناجم عن الزرق glaucoma.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو ضار

Drug can do harm

قد يكون هذا الضرر ناتجاً مباشراً، مثل الخمار hangover

الناتج عن دواء منوم hypnotic أو الصداع headache العابر

بسبب استعمال ثلاثي نترات الغليسيريل glyceryl trinitrate

لعلاج الذبحة angina.

وقد يكون الضرر غير مباشراً - لتسبب life-destroying مثل

الموت المفاجئ وانحار إثر حقن البيسيلين، الذي ينظر إليه حقاً

كأحد المضادات الحيوية antibiotics المتأثرة جداً، أو تخريب

جودة الحياة عندما يلزم أحياناً استعمال أدوية فعالة في التهاب

المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (مستوييدات قشر

كثفوية adrenocorticosteroids، نيبلامين penicillamine

وفي ذاب باركنسون Parkinson's (ليفودوبا levodopa).

تمة اختطارات بسبب تناول الأدوية مثلما توجد

اختطارات بسبب التغذية ووسائل النقل transport. ولتمة

اختطارات من عدم تناول الأدوية عند حاجتها، كما توجد

اختطارات بسبب عدم تناول الدواء أو عدم استعمال وسيلة

النقل عند الحاجة إليها.

لا تعتمد النجاعة Efficacy والأمانة safety على مجرد

الهيئة الخريزية للدواء، لذا ينبغي للأطباء اعتبار ما يستعملونه

من الأدوية وتطبيقه على نحو سليم، ليس بما يتعلق بخواصها

فحسب، بل بحسب المرضى وأعراضهم أيضاً، ومن ثم يجب

المرضى للمحدثات بوساطة - الطبيب (العلاجي المنشأ)

PHYSICAL - INDUCED (IATROGENIC) DISEASE

إن أكثر الأفعال ضرراً في المداواة هي إصابة المريض بالعمى الثقيل أو المعاناة من الاضطراب المتقيد لذات، فضلاً عن القتل الفعلي للمريض. ولا تندر مثل هذه الأمراض العلاجية للمبتدئين iatrogenic، التي تحدثها المعالجة انضالية.

يُسبب الأطباء المتطرفو المزاج ضرراً أقل بعدم العلاج مقارنة مع الأطباء المتحورين بالتفاضل المفرطين عندما يُعطى الأدوية للمرضى. فلا تُعطى الدواء إن كنت في شك من إعطائه، أو عند عدم إعطائه لمنحخص مستحسن حالاً بدون.

شغل اختصاصي عمم الأدوية Sollmann في عام 1917 أن عمله كتابة ما يلي:

يتضمن علم الأدوية عرض مفاهيم لبريضة والعبارة نظام، وبعض الاستنتاجات المفصلة ذات الأهمية العظيمة والعملية التي ينبغي لكل طالب طبٍ ولكل مُمارس أن يألها على نحو مطلق. ويتضمن هذا العلم أيضاً كمية ضخمه من التفاصيل الدقيقة؛ التي تُولف عبثاً تقريباً جداً على الذاكرة البشرية، ولكن لا يمكن إعمالها بطريقة آمنة.

يجب أن لا يكون هدف الطبيب إعطاء المريض الدواء الذي يعمل جيداً فحسب، بل إعطاء الدواء الذي يعمل جيداً ويكون نفعه أكثر من ضرره.

للمنافع والاختطارات BENEFITS AND RISKS

تظهر منافع الأدوية للطبيب والمريض. ويعتقد أنها أيضاً،

⁶ بحسب هاجي للنشأ "سبب الخطأ"، أي أن المرض ناتج حذب بعضه

طبيب أو تدعى منه intervention (من الإغريقية طبيب iatros)

⁷ Sollmann FA1917 Manual of pharmacology. Saunders, Philadelphia

يمكن السيطرة على الارتفاع للموماس في العودة الحديثة بدرجة أكبر بحيث يستطيع الموصوف إدخال الحدائق حول مرضاهم (مثل العمر، الجنس، الوزن، والتفاعلات الدوائية والتأثير) من خلال مطراف سطح مكتب الحاسوب desktop computer terminal واستقبال الاقتراحات التي ينفذها حول الأدوية. مع الجرعات المقترحة والاحتياطات precautions

استعمال الأدوية Use of drugs/medicines

تستعمل الأدوية في ثلاث طرق رئيسية:

• بعبء شفاء للمرضى: حتى نحو لولهم أو شعوي (مساعد)

• بعبء كبت للمرضى

• بعبء تجنب المرض (الوقاية): حتى نحو لولهم أو شكوي (مساعد)

ينطبق الشفاء Cure على المعالجة الأوتية (مثل، العدوى الخثرومية والتفطيلية) وتُسَخف الدواء عندما تُزال. المرض؛ أو يطبق على المعالجة التسماعنه (كما في البنجات "المخدرات" وكذلك استعمال الإرضومترين ergometrine والأوكسيتريسين oxytocin في التوليد obstetrics).

يسمى كبت الأعراض Suppression في الأمراض على نحو مستمر أو متقطع للحفاظ على الصحة دون إحراز الشفاء (كما في فرط الضغط hypertension، والسكري diabetes mellitus، والصرع، والربو)، أو للسيطرة على الأعراض symptoms (كالتألم والسعال) بانتظار الشفاء من المرض. المُسبب لهذه الأعراض.

الوقاية Prevention (prophylaxis). لا يكون لدى الشخص في الوقاية الأوتية حالة مرضية وإنما يُوقى من الإصابة بها. يُعدّ قرار حملات التلقيح vaccinations ومنع الحمل contraception لعلاج الأمحاء في الملايا قراراً سهلاً بصورة عامة.

بما يوجد المرض لدى المريض في الوقاية الثانوية ويكون المرض إنقاص عوامل الاحتطار risk factors وإيقاف تقدم سير المرض (مثلاً، الأسبرين والأدوية الخافضة للضغط لخفض lowering drug في تصلب العصيدى atherosclerosis وما بعد احتشاء عضلة القلب (post-myocardial infarction).

وأما في سرطان الثدي breast cancer، فإن استعمال تاموكسيفين tamoxifen، الذي يُسبب نفسه السرطان البطانسي الرحمي endometrial cancer (التقابل للكبت والعلاج) على نحو نادر، يُظهر قضايا علمية واجتماعية

ووصحة حتى للأشخاص الأصحاء غير الخاملين الذين وجدوا أنفسهم مرعوبين بسبب بعض مظاهر التكنولوجيا الحيوية.

يُتقَد الطب النفسي الحديث منذ زمن، بسبب اتباع التقليد المعروف منذ قرون، وهو انتظار حدوث المرض ومن ثم محاولة شفائه بدلاً من الصبي للوقاية من حدوثه في المقام الأول.

وعنى الرعم من إمكانية الوقاية من أعراض كثيرة حثياً أو كلاً بوسائل اقتصادية واجتماعية وسلوكية، فقلماً يتم تنبؤ ذلك، إذ إنها وسائل يعقبة في إنجاز التأثير. وفي الوقت نفسه يستمر التنس بالإصابة بالمرض والحاجة للتعديلة واستحقاقها.

ونودت جريداً في لحاية الطاف، بسبب شيء ما في جميع الحالات، وحتى بالممارسة المفرطة لمسح الصياح حول أسس العيش بالحياة الصحية، ويبدو من المنبذ أن تتعامل أُرَجحية أن يكون طَرزُ mode للموت بالنسبة لمُعظما تخالياً من الألم، والقلق، والنسار، والإسهال، والشلل (والقائمة لا حُد لها). وتُؤَفِّر الأدوية عزاءً مسبقاً لا يمكن قياسه في هذه الأوصاح؛ وعند وجود الحاجة للأدوية الأمثل؛ يبقى تنسجج مثل هذه الأدوية وتطويرها.

يعرف الأطباء المرض ويشعرون بالامتنان للأدوية، تماماً مثل معظم المتفاني، إحصائياً للمثل العليا، ومثلما يتبر اختصاصيو البيه الذين يختنون لسيرة الإسعاف التي تنسججهم إلى المستشفى عندما يُصدمون بسيارة عابرة.

تناقش منافع الأدوية في الأمراض إفرادياً من خلال هذا الكتاب، ولن تتوسع كثيراً هنا. ولكن يفضل هنا القيام بمناقشة عامة لاحترار الحوادث الضائرة adverse events.

الاحترارات التي لا يمكن تجنبها Unavoidable risks

الدواء الخالي من الاحترار هو الدواء المتوافق مع ما يلي:

- عَرَفَ الطبيب الفعل المطلوب تماماً فاستخدم الدواء بطريقة سليمة.
- قَتَلَ الدواء المطلوب تماماً ولا شيء آخر، إما بالانتقائية البيولوجية للصحة هذا الدواء، أو بإتائه المستهدف انتقائياً

Selective targeted delivery

• أمكن وبسهولة إعطاء المقدار الصحيح تماماً للفعل المطلوب من الدواء الذي هو ليس بالقليل جداً ولا بالكثير جداً.

يمكن تنفيذ هذه المعايير تماماً؛ في عدوى المتكورات العقدية Streptococci المتسببة بالتهاب في إحدى مرسى لا تتعاملون معهم الجينية مستعدين لتعاين أُرَججي allergic تجاه النسلين.

ويمكن تنفيذ هذه المعايير جزيئياً لدى المصابين بالسكري المعتمد على الأنسولين insulin deficient diabetes. لكن التحوير modulation الطبيعي لإفراز الأنسولين استجابة للحاجة (التعددية، الثمرين) لا يتنغل operate مع الأنسولين المحقون، ولا تستطيع التكنولوجيا المعقدة حتى الآن أن تحاكي mimetic الاستجابات الفيزيولوجية الطبيعية تماماً، ولا تزان المعايير بعيدة عن الوضعية في بعض الحالات مثل بعض السرطانات، والتفصام schizophrenia.

إن أسباب عدم تلبية معايير لدواء خالي من الاحترار هي كما يلي:

• قد تكون الأدوية ذات انتقائية غير كافية. كلاً ما يرتفع التركيز، سوف يبدأ الدواء ذو الانتقائية العالية بتراكيزه المنخفضة بالتأثير على مقرات مستهدفة target sites أخرى (مستقبيلات receptors، إنزيمات) مع ارتفاع ذلك التركيز؛ تكون العمليات الجارية في المرض (سرطان) متفردة جداً مع الآليات الخلوية الطبيعية بحيث يستحيل قتل الخلية السرطانية انتقائياً على نحو تام دون التأثير على الخلايا الطبيعية.

• قد تكون الأدوية ذات انتقائية عالية، لكن الألية المتأثرة بها وظائف منتشرة ولا يمكن أن يكون التداخل معها محدوداً في مقر واحد فقط مثل لأينونول atenolol والأميرين.

• يمكن أن يؤدي التعديل الطويل الأمد للآليات الخلوية إلى تبدل دائم في البنية structure والتوظيف function مثل السرطنة carcinogenicity.

• يمكن أن تؤدي المعرفة غير الكافية بالآليات المرض (بعض اضطرابات نظم القلب cardiac arrhythmias) وكذلك المعرفة الفاصرة بفعل الدواء إلى تدخلات تجعل مباشرة العلاج مع أفضل النوايا مؤذية.

والملونات (colouring)، وتلوث الهواء وبعض النشاطات الإشعاعية البعيدة التي يتعرض لها الإنسان. ولكن في الاحتطارات مفروضة من الطبيعة أيضاً، مثل سرطان الجلد بسبب الإشعاعات فوق البنفسجية في المناطق المشمسة، أو بسبب بعض النشاط الإشعاعي.

تبدو احفيدة نواضحة بأنه ينبغي تحمّ الاحتطارات غير الضرورية، ولكن لا يوجد اتفاق على الاحتطارات غير الضرورية حقاً، وعند النظر لهذا الموضوع عن قرب، فمن المؤسف أن يجد العديد من الناس يتعرضون على نحو اعتيادي للاحتطارات في حياتهم اليومية والترفيهية، حيث تقتقد الكلمات التي نصفها كضرورة.

وقدّ بعض احتمالات الخطر المعروفة في الممارسة، التي يجري تجاهلها بدلاً من إصلاحها بتصرف حذر. وتعدّ هذه الاحتطارات قابلة للإعمال بمعنى أنها لا تؤثر على الملوك، أي إنها نهس³.

الاحتطارات لها عتصون
• لرجوة الحدث لعتصر أو لعتصت.
• رذلة ذلك الحدث.

وتعتصر عتصراً وعند التقدّم أنه عتصما تكون احصالات الخطر في الحالات الطّبة أقل من 1 لكل 100 000 نسمة ينظر إلى الإجراءات بألها مئة مئة. وعندما تحدث ككارتة في مثل هذه الحالات، فمن الصعوبة بمكان أن يقبل الأفراد بأنهم قتلوا بروية مثل هذا الاحتطار، ينهم شعور مثل "يبغي ألا يكون هذا قد حدث لي" وقد يسعون في صانتقتهم distress هذه إلى إلقاء اللوم على الآخرين، وتو بعباب الخطأ أو الإهمال، وإلغا سوء حظ فحسب (انظر التحذيرات Warning).

تقارب منافع نلواد الكيمائية المستخدمة في تلوين الغذاء حدّاً يمكن إهماله، وعلى الرغم من أن بعضها معروف كسبب للأرجية allergy عند الإنسان. ولكن بختصما يسمح

³ يستعمل المصنع احتطار مُعدى minimal risk ن كتدو من الأحماد ليعنى أن الاحتطار معدل تخريماً لا يجري في حياتها اليومية الاعتيادية، بتصغر هذا الاحتطار السعر في وسائل النقل العمومية، ولكن ليس بركوب الدراسة البعلية ذات المستوى في طريق سعة للقل السريع

• يمكن حدوث استجابات غير متوقعة عند المرصى تجاه الأعمرة بسبب الفطرية المبتية genetically hetero-geneous إلى درجة كثرة لديهم.

- كثراً ما يكون زحكتم تقصير الجرعات Doseage زللاً لا يمكن تحبه كما في الاكتئاب depression.

• الإسمال واللامبالاة في وصف الدواء.

تقلص الاحتطار اللواتي Reduction of drug risk

يمكن تحقيق ذلك كما يلي:

• المعرفة الأفضل بالمرص (البحوث)؛ وأتسي مقدار 40% من انتطورات الضية المفيدة من البحوث الأساسية، التي لم تكن موجودة في التخرجات المعنية.

• مفر التأثير النوعي للدواء؛ بواسطة التناول الجزيئي molecular manipulation.

• مفر الإبناء delivery النوعي للدواء؛ استهداف الدواء drug targeting.

- بالتطبيق الموضعي (topical/local).

- باستعمال حنلة مستهدفين ومختارين target selective carriers.

• الوصف اللواتي المستمر والحرص والمسؤول.

لتقتن عريضتان من احتمالات الخطر

Two broad categories of risk

الأولى هي التي نقبلها باختيار متأن، حتى لو لم نعرف مقدارها تماماً، أو نعرف ذلك ولكن نتمسى لو كانت أصغر، ولا سيما عندما يكون التحكم بأرجية الضرر كلقياً ومع ذلك فقد تكون التعاقيل رعيمة، ولا نستطيع حتى الاعتقد هنا الأمر وتبصن مثل هذه الاحتطارات وسائل النقل والرياضة، حيث يتصعب كلاهما حتماً لقوانين القوى العوزائية مثل الحادية والزخم momentum؛ والجراحة لتقوم الاضطرابات disorders التي تكون إما متخمة أو معالجة بطرق أخرى مثل التعتق hernia، وبعض الجراحات التجميلية.

أما الثانية فهي تلك الاحتطارات، المفروضة علينا، ولدينا إحسلى بعدم إمكانية تدبينا كثيراً بحمل فردي ومنها احتطارات للفضافات الغذائية (مثل الحفوظ preservatives

باستعمالها حتى الآن.

بحيث تكون ضرورة الاهتمام به ثانوية، ولكن كثيراً ما يكون الاختطار جوهرياً فيجب على الطبيب أن يزن أرجحية ما يكسبه المريض مقابل أرجحية ما يفقده. وعادة ما تكون للعطيات غير كافية للوصول إلى قرار حكيم، نكن يجب اتخاذ القرار، وهذه إحدى أعظم الصعوبات في الممارسة السريرية. ولا يُقدَّر أثر ذلك على أوصاع الأطباء عادةً من قتل من لا يكونون في هذا الموقف أبداً. تقع حماية المرضى على عاتق الأطباء العارضين بالدواء والمرضى، ولديهم الحقوة 4-1. مضافاً لها المعرفة حول المرض.

يتم استئصال الأدوية القادرة على القتل أو إسدات عجز في جرعات ضمن المجال العلاجي عندما يقتضي الأمر الفوازرة الإجمالية ما بين المنفعة والاختطار. وقد يصف جلاً على المريض الذي يعاني من تدخل حائر وحيث نادر نفعهم هذا الحكم وتقبله (انظر لاحقاً).

تحتاج بالنهاية في بعض الأمراض الرمنة إلى أدوية كانت suppressive قد لا تكون ناعمة للمريض في مراحل مرضه الباكرة. فعلى سبيل المثال، قد يجعل المرض صحايا الباراكسويه الباكرة أو فرط ضغط الدم غير متلائمين inconvenienced بعض الشيء أو ضمن المخاطر hazarded ومازال الاستعمال المبتسر للأدوية حتى الآن يمتلك القيمة نفسها من حيث التأثيرات الجانبية بحيث يفضّل المرضى حالة عدم المعالجة ويعتمد ما يتحمله المرضى، على شخصيتهم، وموافقهم تجاه مرضهم، ومهنتهم، وطرق mode حياتهم وتشكل العلاقة مع طبيهم (انظر الامتثال والامتطاعة Compliance).

الرؤية العمومية للأدوية والوصفكين

PUBLIC VIEW OF DRUGS AND PRESCRIBERS
ترتكب الرؤية العمومية المتغيرة تجاه الأدوية الحديثة التي تروج لها وسائل الإعلام mass media براءة، من توقع منهم للمعجزة السحرية، هذه الأدوية، فعندما يجري أي شيء على نحو حاطلي يتم التشكي بالأساءة للآخرين. ولا يُعقّل أيضاً أن نتوقع أن يثق جميع الجماهير بالهلل الطبية (بالتعاون مع الصناعة الصيدلانية) إلى المدى الذي يترك جميع الأمور اللوائية

تمة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة لأجل المرضى هي نفسها السبب في (التفاعلات الضائرة adverse reactions)، والسموت، وحدوث عجز دائم، وعجل قابلة للشفاء، وrecoverable وإزناح حصيل، بدرجة هامة إحصائياً، وقد مُزيت سلاً في إحدى الدراسات وثلايات المفسدة الأمريكية (USA) 2% من زيارات جناح الإسعاف إلى تفاعلات دوائية ضائرة.

ثلاث درجات رئيسية من الاختطار

Three major grades of risk

وهي غير القبيرة، والقبيرة، والمهملة وقد تكون القرارات حد وجود مرض مهتد للحياة life-threatening على الرغم من أن المعلومات الكافية عن المرض والدواء، قرارات مؤنفة، وتمثل مشكلات واضحة نسبياً، ولكن لا يمكن لعقل حدوث الاختطار عندما يكون اختطار المرض بعيداً، مثلاً، فرط الضغط الخفيف mild hypertension، أو عندما تستعمل الأدوية مجرد زيادة الشعور بالارتياح comfort أو نشيط الأعراض، وكذلك عند استعمال الدواء مجرد الملائمة convenience أكثر من الحاجة need، حيث تكون مسائل تعقل الاختطار أقل وضوحاً.

ما ينبغي مراعاة الاختطارات من دون الرجوع إلى المنافع وما ينبغي كذلك مراعاة المنافع من دون الرجوع إلى الاختطارات.

تعدّ الاختطارات من بين مقائق الحياة. ونحن نتقبل الاختطار في أي شيء، نفعه أو نعيمه عن فعله. تكون بعض الاختطارات واضحة، وبعضها غير متوقع ونكتم بعضها الآخر عن أنفسنا. ولكننا نقبل باحتمالات الخطر عموماً، سواء أقلنا بذلك أم لم نقبل وبوعي متألم من دون وعي.

يؤخذ الاختطار بالحسبان متى أعطى الدواء

Whenever a drug is given a risk is taken

بعد الاختطار من صنع خواص الدواء، ومن صنع الوصاف prescriber والمريض والبيئة؛ غالباً ما يكون صعباً

لهذه المهنة.

ومطوري الصناعة الدوائية، والسياسيين وغيرهم من أصحاب الرأي" في المجتمع، والمرضى (العوم).
• تنفيذ الترويج للصناعة الصيدلانية الذي يتضمن للرفقة الذاتية من قبل الصناعة والأطباء معاً على شكل علاقة وثيقة ضرورية بينهما، والتي عميل الجمهور العام لتنظر إليها كإمارة، ولا سيما عندما تصل الهبات والتمكّنات المسموحة للأطباء إلى الأعيان.

وعدداً لا يكون تقييد هذين الطرفين وشيكاً أو أنه غير كائن البتة فيجب توقع أن يمارس السياسيون المزيد من السيطرة عليهما امتحانية لمطالب الجمهور. وبمعنى عملي الأطباء أن يصفوا الدواء على نحو أفضل إننا ما أزدنا عدم تقييد وضعهم للدواء.

أخطاء الأدوية Medication errors

يُعتقد بأن الأخطاء الطبية تقتل سنوياً حوالي - 98000 44000 أمريكياً (أي يفوق ما يموت بسبب حوادث اللراحتات البحرية) ونصيب 1000000¹¹. تُظهر البينة من الولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا أن سبب إصابة ما يقارب نصف المرضى الداخليين هو سوء التدبير العلاجي mismanagement الناتج عن الجراحة، أما الحوادث العلاجية (المؤسفة) therapeutic mishaps وأخطاء التشخيص فهي الأشيع بعد ذلك. أما في إحدى المبرحات عن الأحداث الدوائية الضائرة، فكان 1% منها قاتلاً، و12% مهدياً للحياة، و30% خطيراً، و57% هائلاً¹². وكان يمكن الترفي من حوالي نصف الأحداث المهيدة للحياة والخطيرة. وتبين أن أخطاء الوصف الدوائي كانت مسؤولة عن نصف هذه الأحداث الضائرة، وإعطاء الأدوية عن ريعها، ولا يمكن تحب نسبة المفوات التي أدت إلى المقاضاة، حيث كانت حوالي 20 - 25% من

يرعب الجمهور العام بالظن من دون مخاطر ومن دون أن يدل أساليبه غير الصحية في الحياة؛ وهو وضع غير رشيد البتة. ولكن من السهل تفهم شعور الشخص الذي يدخل المادة الكيميائية في جسمه بقصد التصريح عن معاناته، وأن تفهم شعوره بالغضب العميق عند نشوء الضرر كنتيجة، سواء أوقع نفسه بذلك أم لا.

وتتراها الترقعات منذ زمن، ونحن الآن، في بداية القرن الواحد والعشرين الذي يتحلّى بإنجاز التكنولوجيا في كل ما يحيط بنا، وعوايد عني ما يبدو التوقّع الساذج بأن تكون المساعدة جزءاً من هذه المضمومة التكنولوجية، على نحو غير معقول.

يدرك المرضى وجود اختيار فني للتعبير، حول معايير الوصفة الطبية، ويقع الأضياء بمواجهة هذا الأمر؛ إضافة إلى تيزر الانتقاد تجاه الممارسات الترويجية للصناعة الصيدلانية الدلية، الهجومية والمغامرة، والفنية بالكاسب.

فئة جوانب واضحة يكون بعض الفص الدوائي ممكناً فيها:
• تحسين وصف الدواء يرسامة الأطباء؛ الذي يتضمن التواصل الأفضل مع المرضى، أي يجب على الأطباء أن يتعمقوا ويشعروا أن إدخال الكماليات العربية في أحسام مرضاهم هو شأن خطير، ويبدو أن معظم الأطباء لا يشعرون بذلك في الوقت الحاضر¹⁰.

• إدخال مخططات التعرض بدون خطأ من أجل الإصابة السوائية الخطيرة (مثلك بعض أدوية هذه المخططات مسة).

• النقطة العمومية المستنيرة للقضايا بين المهنة الطبية،

¹⁰ إن الأضياء الذين شعروا إلى توتة أنفسهم بسبب أسطهم المتغيرة في وصف الدواء، وحسب البينة من خلال التفرع للمصوبات الآتية من قبل المعلومات هذه الأيام، يظنون عموم على صغر خطهم وسوف يعمون الماطف، حتى بفان ضم إذا لم يمتطعوا تحمل الحز بالمرسوم من المظع (قول مائر مسود إلى وزير الولايات المتحدة Harry S Truman في أكتوبر 1948 - 1952، إذ جعله به قائد حفر حفرة الولايات المتحدة الأمريكية US Army General Harry Vaughn). هدف المياداة والمبرعات مسعس هوعداً للتفريغ عن الأضياء من عمة وصف الأدوية.

¹¹ Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (eds) for the Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine 2000 To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press

¹² Bates DW et al: 1995 incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Journal of the American Medical Association 274:29 - 34

المصارة والأحداث الدوائية الضائرة فكانه.

الشكاوى في المملكة المتحدة UK التي طبقت من حيثات الدفاع الطبي موجهة ضد ممارسين عامين بسبب الأخطاء العلاجية.

الانتقادات حول الأدوية الحديثة

CRITICISMS OF MODERN DRUGS

جذب القاء المعلمون عناية الجمهور إلى وسهة نظرهم بأنّ للعلاجة بالأدوية الحديثة نصراً أكثر مما تفيد؛ سلّم نقاد آخرون بعض المنافع لهذه الأدوية الحديثة لكنهم اعتبروا ذلك هامشياً من الناحية الطبية. تستند هذه الآراء على حقيقة لا شئت فيها، هي أن السرعات المتحسّنة في كثير من الأمراض تفوّقت على السرعة إلى إدخال أدوية جديدة، وكان السبب في ذلك التبدلات الاقتصادية والبيئية، والإصحاح sanitation والتغذية والإسكان. وتستند أيضاً على اللطافة بأنّ الأدوية لم تبدّل من مأمول الحياة أو معدل الوفيات (mortality) كما هو مقاس بواسطة الإحصائيات الوطنية لمعدل الوفيات) بل استطاعت الأدوية أن تسبب العلة illness (التضاعلات الضائرة).

عندما يُقاس شيء ما فوجب اختيار المعايير المناسبة. فأشكال معدلات الوفيات الإجمالية قاصرة إلى حد كبير، وإعادة ما يكون ليس تأثيرات الأدوية ذات المنافع الكبيرة على جودة الحياة أكثر من كميتها قياساً بعيد الصلة عن هذه التأثيرات.

مقالان عن القياسات غير الملائمة يغيان بالمعرض:

1. لا يمكن 'المعدل' بأنه كان للتبدلات البيئية تأثيرات نافعة للصحة في النصف من الممارى infections، أكثر مما هو لمضادات الميكروبات المدخلة من بعدها، ولكن لا يعني هذا أن التحسينات البيئية تكفي وحدها في الحرب ضد العدوى. عندما تُقارن العُض illnesses ما قبل إعطاء مضادات الميكروبات وبعدها، فإن هذا لا يُقارن بذلك. فقد أجزّت التبدلات البيئية نتائجها عندما كان معدل الوفيات بسبب العدوى عالياً، ولم تكن مضادات الميكروبات موجودة؛ ولقد أُعجلت مضادات الميكروبات في ما بعد على خلفية معدل الوفيات المنخفض والتبدل البيئي، وتفصل

عقود بين هذين الجزئين من المقارنة، وقد نُشدّ المشاهدون observers والمعايير التشخيصية والمعطيات المسجلة في أثناء هذه الفترة الطويلة. فمن اليهن أن نعيون قيمة مضادات الميكروبات ليست ببساطة مسألة النظر إلى معدلات الوفيات

2. حوالي 1% من سكان المملكة المتحدة UK هم مصابون بالسكري diabetes mellitus وحوالي 1% من شهادات الوفاة سببها الداء السكري diabetes. وهذا غير مدعش لأن الجميع سيموتون. فالأنسولين ليس بشافاً لهذا المرض المزمن، وقد تصرّح في كتاب طبي سيدي للعام 1907 بأن الداء السكري ذي البدء اليغص juvenile-onset diabetes مرض مزمن في جميع حالاته، وتعد حياة المصابين به قابلة للتأمين من قبل جميع شركات الضمان: "فيلو الحياة معالمة بحيط عادة ما يُقطع بمخاطر تافه جداً، نقل شركات التأمين تأمين حياة اليغص المصابين بالسكر بقسط مالي متواضع أو من دونه، وهو قسط التأمين للشخص الأكثر سناً بحوالي 5 - 10 سنوات. كان معدل لبقيا لأكثر من 3 سنوات بعد التشخيص قليلاً جداً قبل أن تنجح شعاولة للمحاوطة للأنسولين insulin replacement therapy وكان المرضي يموتون بسبب فقدان الأنسولين، ومن غير المرر الحزم أن للعلاجة عندما الجدوى بمجرد التنويه إلى شهادات الوفاة التي لم تحط (سواء أكان السبب رئيسياً أو مساهماً) إذ تبدّلت المعايير ذات الصلة بالسكري ذي البدء اليغص من حيث العمر الذي يموت فيه المصابون وكذلك من حيث جودة الحياة ما بين التشخيص والموت؛ وقد يتبدّل هذان الأمران كثيراً.

¹¹ بريل العلاج الطبي المزمن ويمكن سببهما بصغرهما،

¹² كتب الأستاذ لعظم Sir William Osler وهو أستاذ الطب في سلجاب. McGill, Johns Hopkins and Oxford Universities، عام 1918 أي قبل ثلاث سنوات من اكتشاف الأسوي. حتى لو أمضيت شعاولة الإنفص. يؤمنه الأفون Opium بقره احتسار للعلافة كعلاج تادر على الحد من حذم المرض.

DRUG - INDUCED INJURY

تتم مسؤولية الإصابة المحدثّة بالدواء مسائل هامة تؤثر على الممارسة الطبية وعلى تطوير الأدوية الجديدة التي تحتاج إليها، وتلك كذلك قضية قانونية واجتماعية ولقد تعود الناس في مصر على إبرام اتفاقية أكثر إنصافاً: إذ يُقبل الطبيب بمرض في الأيام الثلاثة الأولى على مسؤولية المرض الشخصية وعندما تنقضي الأيام الثلاثة تقع المخاطر والمخازفات على عاتق الطبيب.

لكن الأطباء محظوظون: فالشمس تسطع على بحاقيم والأرض تغني حضاياهم ومثلهم¹⁶.

المسؤولية القانونية عن الإهمال، والمسؤولية العتدة عن

عدم وجود تعيب

Negligence and strict and no fault liability

نوفر جميع الأجهزة القانونية المدنية تعويضاً يُدفع للمتصاب نتيجة لاستعمال أي منتج مُعاب بسبب الإهمال (negligence) (إخفاً) (fault): الفشل في ممارسة العناية المعقولة¹⁷. ولكن يتنامى الرأي بأن تعويض الإصابة الشخصية الخطورة، يفوق المبالغ التي توفرها نُظُم التأمين الاجتماعي العامة، وينبغي أن تكون أوتوماتيكية وغير معتمدة على الخطأ وبرهان الخطأ في المنتج، أي ينبغي وجود "مسؤولية قانونية بغض النظر عن الخطأ" أو "المسؤولية المحدثّة أو والمسؤولية عن عدم وجود التعيب"¹⁸. ويحتاج الضحايا بعد كل هذا إلى المساعدة

والتعويض بغض النظر عن سبب الإصابة سواء استحقّ التعويض، أو الوصاف في حالة الأدوية اللّوم لم يستحقه. إن السؤال لماذا ينبغي أن يعتمد الشخص الذي يعاني من إصابة بسبب حادث بيولوجي مرضي على مدفوعات التأمين الاجتماعي، في حين تستحق الإصابة المماثلة بقول الدواء (في غياب الخطأ) تعويضاً إضافياً خاصاً، وهو سؤال لم يلق إجابة مقنعة سوى أن هنا ما يريد المجتمع.

مراجع كثير من النول الآن قوانينها حول المسؤولية القانونية عن الإصابة الشخصية الناجمة عن المنتجات الصناعية، وتضمن تشريعات حماية المستهلك التي تتضمن الأدوية، التي تُقبل حينئذ المنتج الذي كان عليه الضغط الأكبر لتأمين الموثوق في حالات الإصابة¹⁹.

وتضمن القضايا الجوهرية هذا الموضوع:

- **الضرر عنى إصابات الضرر:** المتأصلة في الأدوية مما يصعبها بعزل عن المنتجات الصناعية الأخرى، وعادة ما يحدث الضرر في عيوب الخطأ أو العيب (fault).
- **الأسرية:** أي درجة المسؤولية التي يكون الشخص مُخوفاً لتوقعها، والاثار الضارة التي ينبغي تبنيها عند شكوى، وعادة ما ترجع اعتبارها قضية رأي، وتباين مع المرض المُعالج، مثل السرطان أو الأرق (insomnia).
- **تسبب الضرر:** أي البرهان على أن الدواء قد سبب إصابة حقيقية، وعادة ما يستجيب ذلك، ولا سيما مع تزايد وقوع المرض على نحو طبيعي.
- **الإهمال المساهم في الضرر:** يجب إنقاص التعويض للمدعيين والسكّوين، حيث توجد بيئة بأن أدوية التلذذ (pleasure) هذه تزيد مسؤولية الأدوية العلاجية عن التفاعلات المضارة.
- **مفهوم العيب،** أي ما إذا كانت في الدواء أم في الوصاف، هل

¹⁵ بر عهدنا: هي حور الأدوية المشتقة جيداً والتي تلبس لتعاهد لداية، مثلاً معاد الغار، والثبات، استناداً إلى القواعد التنصية أو المدساتر منووجه. يُبدي معانته حسب التصبي بطريقة لا تفرق عن الأخطاء البصعة لمنتجات الأخرى.

¹⁶ مثل Michael de Montaigne, 1533 - 92 كتب مقالات فرسي.

¹⁷ يرب على ادعى والشخصي الذي يعتقد أنه أُلحق أضراراً، فاسعي نل المحصر على التعويض من المُدفع عن جرم قانون الإهمال، ثم يرجع على ثلاثة أشكال: 1. إداة المُدفع في واجب الرعاية تجاه المريض. 2. نُقل المُدفع في ضرورة إصارة الممول 3. عناية المُدفع من إصارة فعله بالنتيجة

¹⁸ ويُعد المبدأ ليلي في المناقشات حول مسؤولية قانونية للمنتج. المسؤولية المحدثّة: تُرور التعويض من المنتج المُنتج، والمسؤولية عن عدم وجود العيب: حيث يُوفر التعويض من المصروف لثاني المزمع.

¹⁹ Royal Commission on Civil Liability and Compensation for Personal Injury 1978 HMSO, London. Cmd 7054
المقومة للثقة للمساواة لقابلية القدية والتعويض عن الإصابة الشخصية مع أن هذه القضية تراعى التعويض عن إرفاق وإصابة الشخصية لأن شخص بسبب الصاعقة، والتزود السحاب واستعمال أي جميع الضمير طبيعة كانت أم مصنوعة، وتصير الأدوية وحسب عدم البتري والأعضاء الشربة، فإن لم تذكر شيئاً عن البيع والكحول

الطب التكمُّم وقطب الشعبي

COMPLEMENTARY AND TRADITIONAL MEDICINE

من المناسب هنا مناقشة استعمال الدواء في النظم الطبيَّة المتشعبة، لأن ممارسي الطب التكمُّم²¹ والطب الشعبي ينتقلون بشدة الأثرية الحديثة، ويستعملون الأدوية بما يتفق مع معتقداتهم الذاتية والخاصة

إن ما أدى على نحو طبيعي إلى إيمان الاعتماد بالبدائل المعوية والواعدة بالشموعه والأموثية الكاملة هو حية الأمن العمومية من عدم استضافة اندواء العسبي ضمان السعادة وإزالة حالات العجز المرضية الشكسية فثاباً لدى ألسن يعيشون عمراً طويلاً مع مثل هذه الأخالات؛ إضافة إلى حقيقة أن الأدوية المستخدمة حديثاً يمكنها التسبب بالضرر الخطير، وتتراوح الدائل من إيمان الطب الشعبي traditional إلى تسي التطيب الاعتياطي الأحدث²² cults.

²¹ يبدو أن مصطلح تكمُّم يجهل لفر طارحاً من الطب البديل holistic، وهذا مُضغ. كما التعريف الذي نشأه Cochrane Collaboration هو: تعد الطب التكمُّم والدائل مبدداً وأساساً للورد لتساب healing الأثرية شمع الطم الصحبة، والممارسات ونظرياتها ومعتقداتها اللازمة لها، غير تلك القداحة في نظام عسبي ساند سياسياً في عتصم عاصر أو حضارة تاريخية محددة. ويتضمن الطب التكمُّم والدائل جميع تلك الممارسات والأفكار المعرقة دجياً برسالة مستعمها على أنها وقفة أو رسالة المرض أو معررة للصحة والكيرة الحبية ولا تُعد المبرود حاداً دجماً أو ثلثة عسب الطب التكمُّم والدائل أو ما بين ميدان الطب التكمُّم والينس وميدان الطام الصحي الساند.

²² التطيب الاعتياطي cult هو الممارسة التي نبع تُسَلِّمة drug، أو مبدداً أو مبدداً متبدداً على نظرات أو اعتقادات معتة واستجده التعرية العلمية (تعريف الجمعية الطبية الأمريكية American Medical Association). كما نُدق الطب العلمي ما يسهم مع فيه التاحصل عليها بالأناجز العلمي الذي يعلو السفة الفكرية والتحقينه enquiry ضمن الإنكادات البشرية. بينما تختلف حال تطيب الاعتياطي عن هذا، وتعبر مطالبه بعاب تنظيم تفكري العسب rigorous وعدم قابلية معتقده للتبدل، ونعنى وقرة قصص الاعتياطي على السؤال. لئنا هذه الترمية، فإننا نجد لكل حيب أساسي فلهذه الطلوية وفق أسسه مرة، على إنكسح الصب التقليدي conventional والامياهي بعيداً. يصنحده بعض الممارسين الطب التقليدي وعندما يتشاور بلتفون إلى تمارسات التعرية الاعتياطي. ولا يمكن الاستعصاف من تلك التمارجات المشعبة عندما تمت على

يمكن أن يقال حقيقةً بأن المريض هو للمصاب بالعب، بحيث يتعمل المسؤولة، فهذا التصريح معتد جداً وهو مفهوم لاقت نظر عنه تطبيقه في الطب.

لم يُقَدَّ حتى الآن المخطط الذي يليى جميع الصعوبات الرئيسية، وهذا ليس سبب قلة الأفكار الموجودة حتى الآن؛ بل لأن الموضوع صعب جداً.

مبادئ مخطط التعويض الصلي للإصابة بسبب الأثرية

- الأثرية الجديدة غير المرخصة الممارسة لتتجرب السرورية على عدد صغير من الأشخاص (المستوعين السليمين والمرض): يتبنى على لتطور developer أن يكون مسؤلاً لا مبدداً عن جميع الآثار الضائرة.
- الأثرية الجديدة غير المرخصة لتخاضعة لتجارب مكثفة على مرضى يوافقون بشفة معقولة: ينبغي على المنتج أن يكون مسؤلاً مبدداً عن أي أثر وخيم.
- الأثرية القديمة بعد كثر خيمس بوباطلة مونة رسمية: يُشارك للمجتمع لذي توقع لتسفة من هذه الأثرية والمسؤولية عن الإصابة المعيرة.

• للأثرية المريرة المستخدمة في المداينة المريرة:

- 1- ينبغي وجود مخطط سليم، مصول به أو مصنق من الحكومة، ويملك سلطة قضائية لإلزام الحالات مرصاً وتنفيد الأحكام القضائية. ويفضل أن تمتلك هذه الهيئة سلطة على تعويض نفسها من الآخرين - أي المنتج، والمورد supplier، والوصفك أيضاً كمن ذلك حذساً، (يفضل أن يكون تصويق الأساسي من الضرائب على جميع مصنعي المنتجات الطبية).

ويجب أن لا ينتظر الإعطاء بموجب لتحكم القضائي، وإجراءات المحاكم الطبية والمخاضعات للفيظة والياظة التكاليف.

2. يُفضل تويين المرضي في حذر:

- كان لتسيب مبرهاً على ميزان الاحتمال²³.

- إذا كانت الإصابة خطيرة.

- إذا كان الحدث نادرًا ومتفلاً بحيث لا يمكن أخذه بالهسيان.

لغاد لتتلا نوز السائلة.

²³ هذا معيار قانوني للتدسي (الملاك المتحدة UK)، ويعود إلى حد ما "لتشكل العقول" الذي حد سياراً للقانون الختاني.

تسمى الفرضية إلى العلم عندما نستطيع القول ما نوع الحدث المقبول كدحض هذه الفرضية (ويكون هذا سهلاً في المداواة). فالافتراض (أو النظرية) الذي لا يتعارض مع أي حثت حصل أو يمكن تصويره (برئي) يكون خارج العام، وينطبق هذا عموماً على التطبيب الاعتيادي: حيث يُعسر كل شيء في مصطلحات نظرية التطبيب الاعتيادي، ولا يمكن تبرير إمكانية كون أسس التطبيب الاعتيادي خطأً أو حريزاً. يبدو هذا هو الحال مع التطبيب الاعتيادي، وتضم الفرويدية Freudianism، وبعض الأدیان كوها خارج العلم (بعد Karl Popper). بعد الاستعداد لتأجيل ما تؤدي إليه اليقظة ملمحاً بجزراً لطب العلم الثفاليدي.

لا يعنى الأسلوب الطبي معالجة للمريض كمجرد مائة بيوكيميائية. فلا يعنى إحصاء الأعداد للروحية، والنفسية والاجتماعية للكيفيات الفيزيائية. لكنه يعنى معالجة هذه الأعداد بأسلوب رشيد.

تتطور المداواة الفطرية الشعبية Traditional أو الوردية indigenos في جميع المجتمعات منذ ما قبل التاريخ، وتتضمن مقدوراً كبيراً من الممارسات السمي تتنازلت من كونها عديمة القيمة إلى الأهمية الفعالة جداً مثل الديجيتال digital (إنكلترا)، والكينين quinine وأمريكا الجنوبية، والبربرين reserpine (الهند). فمهمة العلم إيجاد اجزائها الفعالة gems ورمي النفايات²² dross، وفي الوقت نفسه ترك المناظر الاجتماعية ذات القيمة الاجتماعية الدائمة في الطب الشعبي على ما هي عليه.

إن الملامح Features الشائعة لتطبيق الاعتيادي المتسم

الأرباح، ولكن يذهب تحريم دورها ومصروفاتها على غير واضح، فلا يستطيع أي شخص الأخذ بهذه المداواة الاعتيادية وفقاً للنظم المتأسي هذا، بل يجب استيرها على الأقل بما يرضى المتطلبات العلاجية من الدواء الحديث. لا تراعى الطب الشعبي حتى نحو خمس في بلاد لا ينشر فيها الطب العلمي بعدد كبير جداً من السكان لأبواب اقتصادية، فتعريب الطب الشعبي يترك الناس نحو سماء وسينك المرضى من تولد أي شيء. لذلك نسمع الحكومات الطب الشعبي باستمرار ونسحق في قوت ذاته تقنيات سريرية عمدة بعدد ضخم من لساتات ونحوها من الأتياء ليستعملها، التي عنوي مودة فعالة بيولوجياً. ولذلك ندمم منظمة الصحة العالمية هذه المداواة أيضاً.

هي غياب التفكير العلمي، والتقبل الساذج للفرضيات، والتقبل اللاتقدي لنفسب causation، مثل التعويل على الحكاية، فافتراض أن التواء كعقب معالجة ما فإن هذه المداواة هي سبب. هذا الشفاء كما يولي التطبيب الاعتيادي انتهاهاً كبيراً لمشاعر المرضى الشخصية. ويُعدّ اعتقادهم طريقة إمكان تليس التأثيرات العلاجية سلسلاً بارزاً أيضاً. ومن الأثر وضع الاعتقادات الخاطئة للممارسي التطبيب الاعتيادي المتسم في قائمة:

- تُعدّ الأدوية التحقيقية الحديثة سامة، بينما تكون المنتجات المأخوذة من الطبيعة غير سامة²³.
- تمتلك الأدوية الشعبية (قبل العلمية) وهماً خاصاً.
- لا يعترف للطب العلمي بأي أشكال للتقييم سوى التحارب الدقيقة المشاة ذات الشواهد.

²² نسب أستاذ الطب الذي يجتري فمادات البرايدرين pyrolidizone alkaloids (زهرة الشيح Senecio)، والشلطن Crataeva وعند الشمس Heliotropium) مرض اسداد الموريد الكبدى hepatic veno-occlusive disease وبعد السمفون (Cimifify /symplicium) متبناً ولكنه حسب أيضاً تورم الخلايا الكبدية hepatocellular tumours والأورام فوعائية hemangiomas. وهذا السامة قرقر Sassafras (خلود الأرباب carminative) وسداد الزوراجرام سامة للكبد hepatotoxic ويحتوي الشق M-stilbene (Viscus) قلوبان سامة للخلايا cytotoxic. كما تحتوي المديونغ Ginseng مودة يستعملها حذبة شيت كدي رجول gynaecomastia وقد يهدى مستحضر المبيوع لفترة طويلة متلازمة إجابة استبدال المبيوع ginseng abuse syndrome التي تضمن استناره اجهاز العصبي المركزي CNS يمكن أن يحدث تدمم ضغط الدم الشرياني arterial hypotension وهناك المرحموس Equinus (Olibanum) يمل الفصريات سدينا minuricartunoid. ولقد منغ أحد حواء كسدية فضجة شاماً لنفسه من نبات عو معروف لسه في حذيقته: كان هذا النبات الديجيتال foxglove لسوء الحظ يقتل الأبرص، و Digtales purpurea) فاعلته. صحت هذا، لكنه شفي لحس الحظ. نصبتن الأذوية الطهية السدم الأخرى، ريبو الوادي (Convallaria) وكسبة لحنه (Nercurius) horse chestnut. بعد الدشاب الفطري سائلاً في شسكة سارسية القريبة ليلية ودم شذبة الأبرص مصطلحات المودة في هذه الأيام كما بعد الطب التقليدي على خطأ في سرعته إلى الشك السامع بما يتعلق بأي مدهج فراسي أو سترنكي هذا مدهج الدالسي هو (Perm R G 1983) (Adverse Drug Reaction Bulletin no:102).

• إن جمع التعطيات عن المُخرجات العلاجية والتغلب والشحاح وتغلبها منهجياً، بعداً غير أساسي.

• يستند الطب العظمي على تقبل المُستلزمات الفصلية والراسخة.

• إذا ما تحسّن المريض بسبب معالجته بما يتسجم مع معتقدات معينة، فهذا يوفّر بَيِّنَةً عن صحة هذه المعتقدات (مغالطة منطقيّة *the post hoc ergo propter hoc* وهيئة fallacy).

وغالباً ما تنهى أسس الطب الشعبي والتمم باستحالة التحارب المقارنة ذات الشاهد على أدويتهم مقابل الأدوية التقليدية، لأن تصاميم التعصبة المزروعة العشوائية ذات الشاهد غير ملائمة لهم ولاسيما لأنها لا تُسَلِّم بالأسلوب المردي المُتميز للطب المُتمم. بينما تستطيع تصاميم التحزوب العلاجية الحديثة التماسي مع الطب المُتمم. ويبقى المتطرفون يجادلون بأنهم يهيمون الطريقة العلمية ويرفضونها لكونها باضلة بالسبب ما يعلمونه ويعتقدون به؛ أي إن معتقداتهم لا تقبل التدحض من حيث البِدْء، ويُؤيد هذا الوضع بالسحر magic والمعتقد بحيث يعدّ إخضاعه لإمكان لأبي سبب كان وهماً virtue.

يتم الطب المُتمم **Complementary medicine** الطب التقليدي وحدة عامة بإمهاله الرضى على نحو يظهر ككيويوات بشرية متكاملة (الحسب، والعقل والفروج) ومعالجتهم ككائنات. وقد لا يتسر عنزس الطب التقليدي بسهولة بحامية الصحة المتكاملة تلك، إذ إن التقدم في تخصصات بعض الأقسام ضلّهم بالمصاحبات الصحة في علوم نظية والتكنولوجيا فأصبحوا مسؤولين عن النظر إلى مرضاهم بطريقة ضيقة جداً، بينما انطوّر هو الأسلوب الأوسع بكثير. وإن مثل هذا الأسلوب يُحزب إرضاءً خاصاً في الحالات النفسية والنفسية المحسدة psychosomatic بينما لا يزال الأطباء التقليديون في محلة من أمرهم وهم مهيون جداً للاعتقاد بأن الوصفة الدوائية تُبسي حاجات جميع المرضى.

لا يتعسر الطب المُتمم مع الاتجاه السائد الناجح للطب العظمي. فليس مستخدسي الطب المُتمم حالات مزمنة شائعة

وقد حُرِّبوا الطب التقليدي ولكنهم وجدوا أنه لا يقدّم حلاً مقبولاً، أو يسبب آثاراً ضائرة. ولقد تشن من فُتِح أُحرى في المملكة المتحدة أن 20% من سكانها قد استشاروا ممارساً للطب المُتمم في العام الماضي (تتعدى الحالة في ألمانيا 60%²⁶). ويزداد كثيراً مستخدموا الطب المُتمم بين الصايين بحالات مرعبة ذاكسة relapsing كالسرطان cancer، والسبب للتمتد multiple sclerosis، وعضوى فيروس الغوز المناعي البشري HIV، والصداف psoriasis والأمراض الروماتيزية rheumatological diseases. وسوف يلقي ما سيأتي في إعطاء الصعة للمُتمم للمعالجة تثلية homeopathy، وهي الطب الاعضاهي المُتمم المُبذني الذي يكتف باستعمال الأدوية، ونوعاً من الاعتدال الذي يتم الخيال.

المعالجة المثلية Homeopathy

تعدّ المعالجة المثلية²⁷ نظاماً طبياً أوجده صامويل هانيمان Samuel Hahneman (وهو طبيب ألماني؛ 1753 - 1843). وقُدِّمه في مجموعة مبادئ رشيده في السماء²⁸. وقد وصف هانيمان موقفه:

بعد اكتشاف للضعف والأخطاء لدى أساتذتي وكبيري عُرفت في حالة من مسحط الحيز: كادت أن تجعلي أختز من دراستي للطب. ووصفت إلى حدّ الامتاج أن جميع المبادئ كانت عبثاً وغير قابلة للتحمين، واستسلمت إلى التفكير السأمي، وتقرّرت أن لا أوقف سبل التفكير حتى وصلت إلى استنتاج واضح عن الموضوع²⁹.

"اكتشف" قانوناً محورياً للمعالجة المثلية (واشتق الاسم منها)³⁰ بسبب اشتوازه غير المفهوم من الطب في عصره، وبوساطة التحزوب على نفسه (إذ جعلته الجرعة الصغرة من

²⁶ Ernst E2000 The rule of complementary and alternative medicine British Medical Journal 32:1133 - 1134

المُتمم والدليل. مجلة الطب البريطانية.

²⁷ من الإمبريقية، التشويه منه: shamaz سائلة: pathosa.

²⁸ 1810. trans. Wheeler C E 1913: Dent, London.

²⁹ Hahnemann S 1805 Aesculapius in the balance. Leipsic

عطب في المزنة.

³⁰ Clark AJ 1937 General Pharmacology. Hefter's Handbuch. Springer, Berlin

²⁹ الأثرية. هذا، هذا، لذلك حسب هذه.

الكينين quinine بشر كانه قد أصيب بنوبة ملاريا) والبحاث في السمات:

بسبب ندوة أعراض مشابهة للأعراض التي يربطها في حالة المرض. ويُعزى كل مرض ويُسمى يحدث مرض اصطناعي مشابه. وبعد ذلك علاجاً ملائماً ذو سرعة للإستارة، ويستد إلى الاقراض التالي: يمكن نرس واحد فقط أن يوجد في الجسم في أي وقت. (وما سن ذكره هو قانون أدوي وكامل في الطبيعة).

إضافة لما ورد آنفاً، "اكتشف" تأثير الأكلية وليس الآثار الزهيدة، بواسطة التحفيف dilution (ترج على نحو صحيح موفراً التحفيف، أي، بواسطة "الرج"، إلى مدى قد لا تحتوي الجرعة الفعالة على جزيء مفرد من الدواء. وفرت القدرة ثلاثون (1 في 10¹⁰)، الموصى بها من قبل هانيمان، عملاً بتقسيم جزيئاً واحداً من الدواء في حجم كرة ذات محيط دائري بأبعاد فلكية. يمكن هذه الجرعة غير المتوفرة لأي مواء (وتتضمن ذلك كلوريد الصوديوم المحضّر بهذه الطريقة) أن تكون فعالة علاجياً، ويوضح ذلك باعتقاد وجود طاقة روحية منتشرة من خلال الدواء بواسطة رج التحفيفات dilution بطريقة خاصة (الرج) أثناء التحضير، أو أن تحلج الجزيئات الفاعلة وراها بعض الأجزاء من "الأثر ذات المزايا" في المذهب أو تسواغ³² excipient يعرى غياب تأكيد الشواهد الملوثة شمسراً احتمالاً إلى حقيقة عدم دمجها بوساطة التحفيف المتسلسل. وتبدو إمكانية إزالة فعالية المستحضرات formulations السلبية أيضاً أثناء حرقها بواسطة ماكينة أو بالنقد البدوي الجدي على نحو صحيح.

ذلك كتب أحمد أنفاد:

يُطلب منا وضع الصرح الضخم من البيانات المتعققة بطبيعة المواد المرابطة وأشكال العلاجات الطبيعية بين تركيز والاستجابة للمواد الفعالة بيولوجياً جانباً، يفرض التكميف مع فعالية المعالجة المثلية³³.

ولكن لا يوجد بيئة قوية على أن احتساب الفرضية بدعم تدوير ذلك، ونحو مدعوون، على سبيل المثال، لفيول أن كلوريد الصوديوم المُخفّف فحسب ليس يعالج، لكنه رُفِع نفسه إلى قدرة عجيبة من خلال عملية التثبيط dynamisation بالتحضير الجيد وبنية القدرات الدفاعية للجسم ضد المرض.

لهذا شعر المختصون بالعلماء ما كولوجياً أنه في غياب البيئة المناسبة للدراسات التجريبية، يمكن زظهار أن أدوية المعالجة المثلية تختلف بالنتيجة عن المُغفل placebo: فلا يوجد مكان مناقشة عرضيتها. ولكن يمكن القيام بالدراسات التجريبية دون قول أي نظرية أو تسيب causation خاصاً؛ وما ينبغي لاستهداف نتائج الدراسات الجيدة فقط لكون النظريات المفترضة عن الفعل تبدو غير قابلة للتصديق أو غير معروفة. ولقد وجد تحليل - ميتا meta-analysis لحوالي 166 تجربة مزدوجة التعمية double-blind trials، أو تجربة مُتعمية ذات شريط وذات عُقل randomized placebo-controlled trials على أدوية المعالجة المثلية، بأن 89 تجربة قد حازت انعطبات الكافية للتحويل. واستنتج المؤلفون بأن نتائج التأثيرات التجريبية ترجع للفعل تماماً، وتكفيهم وجدوا أيضاً بيئة غير كافية من هذه الدراسات، على أن المعالجة المثلية فعالة على نحو واضح لأي حالة سريرية مفردة³³.

الاستنتاج Conclusion: فمة مسألة أساسية بين الطب التقليدي العلمي والطب الشعبي والمتعم (عادةً ما تكون معيئة بالجدالات انفصلة عن الممارسات، الإفرادية)؛ هذه المسألة هي: ما الذي ينسب بيئة مضمونة، أي ما طبيعته البيئة وحدها وتفسيرها والتي يستطيع تدوير التبدلي العام لطرز nodes المعالجة وتقبل الفرضيات في الوقت نفسه نحن نعتمد على تراكم البيانات من الدراسات التجريبية لتدوير تخصيص موارد البحث المنظمي.

³² جيمس جارسون المعالجة المثلية على نحو متكرر عن استعماله من اتحاد دول المركز لارتداد علم التحفيف dilution كما ينبغي أن يتأهشوا بسبب الانتقادات الضخمة في مطالبهم.

³³ Cuthbert A W 1982 Pharmaceutical Journal 19 May: 547

³³ Linde K et al, 1997 Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet 350: 834-843

وصف الدواء، واستهلاكه واقتصادياته

Prescribing, consumption and economics

أسباب أخذ القصة الدوائية من المرضى:

- تعدد الأدوية سبباً للمرض، فقد يحدث المرض بسبب السحب withdrawal المفاجئ للأدوية، كمركبات النسرودازين، والأدوية المضادة للصرع antiepilepsy drugs.

- يمكن للأدوية أن تعجب المرض مثل الستيرويدات الكظرية adrenal steroid.

- يمكن للأدوية أن تترك مسبة أضراراً موجبة أو سلبية، أي النفس العلاجي.

- يمكن للأدوية إعطاء مفاتيح تشخيصية، كان يسبب الأميسيلين والأموكسيسيلين الطفح rash في كثرة الوجدات العدوائية infectious mononucleosis وهو أثر ضار تشخيصي، وليس اختاراً تشخيصياً.

- يمكن للأدوية أن تسمت نتائج خاطئة في الاختبارات الكيميائية السريرية، ومثال ذلك، التكريرترول، نيلازمي، والكاتيكولامين البريني، والفلوكونازول.

- ذكر تاريخ الدواء أن يساعد في اختيار الأدوية في المستقبل.

- يمكن للأدوية أن تترك تأثيرات مُتأينة إثر إيقاف إعطائها، ومثال ذلك، الكلوروكين chloroquine والأمبودارون amiodarone.

- تتزايد الأدوية المتوفرة للتطبيق الذاتي للمريض المُستقل في عائلته وأهليته.

- (أنظر أيضاً للمحتق 2، الوصفا الطبية)، ينبغي أن يكون وصف الدواء ملائماً²⁴ appropriate.

يعتمد وصف الدواء واختياره الملائم على فعالية، وأمانه وملائمته نسبة للأدوية أو العلاجات الأخرى (مثال: الجراحة أو شغلها النفسية psychotherapy)، وتوضيح التكلفة بالحساب شرط أن تكون معايير الاختيار هذه مُرصنة. وتتطلب الملائمة أحياناً استعمال الأدوية الأغنى، ويمكن للمستقرى على الصحة يتجاز عانيتهم في ضمان تلبية الاحتياجات السريرية للمرضي، فقط بتجسس الملائمة أو تلبية رغبة (مريض).

يُعد وصف الدواء غير ملائم inappropriate نتيجة لعدم

عوامل:

- كتابة وصفات غير ضرورية كثيفة لسرعة التعامل مع حالة المريض. ولكن سيكون بصرف الوقت الإضافي في الإيضاح الذاتي للحالة مزاياء على المدى البعيد.

- متابعة المرضى، ولاسيما المسنين، في نظام تحريج معالجتهم الدوائية على مدى شهور كثيرة حول الراحة الملائمة لأدويتهم medication.

- كثيراً ما يصف الأطباء الأدوية بأسمائها التجارية brand-name أكثر من مكانتها الجينية generic الأرخص لها، حتى دون وجود مزبة علاجية واضحة. ولما يسهم في هذا أن منتجات الأسماء التجارية عادة ما تملك أسماء أقصر وأكثر قابلية للحفظ من نظائرها الجينية. (تقرير) (راجع أيضاً الفصل 6).

- قصور التدريب في علم الأدوية السريري. فربما لم يكن يتوفر الكثير من الأدوية عندما كان الممارس العام في مدرسة الطب²⁵. وأخذت جعلت الكمية للزيادة جداً من المنتجات الجديدة الممارس العام يُعزّن كثيراً على المواد الترويجية لشركات الأدوية، أو يرسل صرف المنتجات المُتقربة والمُتقربة الخالية من التحذير caution، المتركة إلى الجهل ignorance (تقرير).

²⁵ نوضح هذه العبارة المهم الملاحظ، الشائع والمطرد دور المدارس الطبية عدها تعليم الأسس العلمية لعلم الأدوية السريري والعالمية لتوانية المؤسسة تحت بتطبيق الأطباء تدور الأدوية الموجودة والتطبيقية بتكليفهم مستحسب معاصف المضادات المعاصرة، وكتيبات الوصفات، وغير ذلك. وليس دور المدارس الطبية معاملة تعليم مفرد معصفاً يستحيل تذكرها من الخدمي، وما لهذا من أثر مُتقيد طويلاً تطورت لتعكس وتكراراً عليه.

²⁴ لقد تم وصف الدواء الملائم وبعض الاختصاصات (تقرير موقع مُصنفاً لبرناسي UK Parliamentary Report Use (National Health Service Drugs Budget 1994 HMSO London) حيث خُصصت لها حشر مبراً في تمويل على قلبه من حوالي 100 منظمة وفرجاً شعوباً أو كتاباً وأنه من المتعجب وهو ما يُعد أن تكون فادرن على استمرار الاقتصار والمواظبة من مثل هذه المصادر MJB و PNB.

• فشل الأطباء في المحافظة على التواكبة العلمية (راجع امتثال الصّـب).

يُبرر وصف الدواء المبرمج بالمسبب بعضاً من هذه المسائل، ومثال ذلك، الراحة المنتظمة والغورية لتواء المريض، وتوفير الأسماء الخيّسة من التخاربه موراً، وتوفر الإتاحة السريعة لكيّيات الوصفات formularies ودلائل وصف الأدوية prescribing guidelines.

احتواء التكلفة Cost-containment

صُفّت موضوع احتواء التكلفة في المعالجة بوصفه الدوائية إبتاهاً متزايداً، وقد يكتفب نشاطين شديين للتسريع على نحو خاص:

1. استبدال الجيمس Generic substitution، حيث يستبدل مسخراً جدياً (بوساطة الصيالي) بدلاً من المسخّر المسجل الملكية (الاسم التجاري).

2. الاستبدال العلاجي Therapeutic substitution، حيث يستبدل دواءً ذا نية كيميائية مختلفة بدلاً من الدواء الوصوف بواسطة الطبيب، يعتقد أن الاستبدال من النصف الكيميائي نفسه يمتلك خواص فارماكولوجية متشابهة وبعضها مفعلة علاجية مشابهة. ويُعدّ الاستبدال العلاجي شيئاً خلافياً، ولاسيما عندما يحصل دون مشورة الوصاف، وقد تُرفع قضية قانونية عند حدوث نتيجة علاجية ضارة.

تستحق الوقائع والآراء التالية التفكور:

• لا يزال إسحاق الخنيمات الصحية الوطنية في الملكية المتحدة على الأدوية 9 - 11% (من التكلفة الإجمالية) على مدى يقارب 50 عاماً خلت.

• تُنفق 80% من التكلفة الإجمالية للأدوية بواسطة الممارسين العامّين، أي في الرعاية الأولية.

• يتنازل الأشخاص فوق عمر 65 عاماً 13 رصفاً وسطياً في السنة - وهذا ضعيف ما يتناوله الجمهور عامةً.

• يبلغ مسطى تكلفة الرأس من الأدوية التي تلبس حاجة الأشخاص فوق عمر 75 ما يناهز خمسة أضعاف الأدوية التي تلبس حاجة ما دون عمر التقاعد (عمر التقاعد في

الملكية المتحدة للنساء 60 عاماً؛ وللرجال 65 عاماً (تقرير).

• قد تضر قلة وصف الدواء Underprescribing بصحة المريض تماماً كمنهراطها overprescribing.

يُعدّ توجيه الحوافز والعقوبات زلي جودة وصف الدواء وكميته شيئاً هاماً وحاسماً: "من الخطأ أن يشجع الإهمال الكبير بمسألة التكلفة المبردة، على الإقلال من وصف الدواء، أو أن يضرّ برعاية المريض" (تقرير).

تتضمن أسباب الإقلال في وصف الدواء Reasons for underprescribing

underprescribing نقص المعلومات أو نقص الرغبة في استعمال ما يتوفر منها (يفترض وجود فائض في المعلومات لدى النول الثرية لتصادفها)؛ والخوف من أن تلام لأجل التفاعلات الضائرة (يؤثر هذا على الأطباء التقاعدي الثقة في أن تمنحهم إبتاه معرفة للمبادئ الفارماكولوجية)؛ والخوف من العقوبات تجاه وصف أدوية مفرطة التكلفة. ويُعدّ تكرار الوصفة وتكلفتها أخصّص لدى الأطباء الأقدم عمراً مقارنة مع الأحدث سناً. ولا يوجد ما يبرر التمسك أن مرضى الأطباء الأكبر عمراً في حال أسوأ بالنتيجة.

تكرر الوصفات Repeat prescriptions

إن ما يقارب ثلثا وصفات الممارس العام (طبيب الأسرة) تكرر الدواء (يصلر النصف بواسطة استشارة الطبيب والنصف الآخر عن طريق مُستلم الوصفة دون اتصال المريض بالطبيب): وتُنبئ 95% من طسات المريض دون نقاش إضافي ا كان لدى 25% من المريض الذين يتناولون وصفات مكرّرة 40 تكراراً أو أكثر من قبل؛ يكرر 55% من المريض فوق سن 75 عاماً الدواء (مع المراجعة الدورية).

يتناول العديد من المريض الدواء نفسه لسنوات لتست الأفضل، أي عندما يتوفر للتشخيص المُحكّم معالجة فعّالة، كالمصرع epilepsy والسكري diabetes وفرط ضغط الدم hypertension لكن بعض المريض لا يكررون هذا الدواء.

التحذيرات والموافقة المعقّنة

WARNING AND CONSENT

من واجب الأطباء المهني الإعلام والتحذير، فقد يتعم

المرضى المُعتمَدون والشكفيون على نحو متزايد، بالاحتيازات الشخصية ذات المعنى، وهذا من حقهم (ما لم يختاروا الابتعاد عن خيار الطبيب، وهذا من حقهم أيضاً).

تطويرات للمرضى لها توقعات:
• التحذيرات المؤثرة على خيال المريض لمي قبول للمعالجة أو رفضها.
• التحذيرات المؤثرة على مأمونية المعالجة عند فشروع بها، ومثال ذلك: اختلال فَيَقَات المعالجة، وحثوث لسمية للتلوية drug toxicity.

لطرفي نهية للأطباء. وعلى الأطباء أن يكونوا جاهزين للدفاع عما فعلوه أو وهو الأكثر أهمية ما لم يفعلوه بحالة التحذيرات عندما تسير الأمور على نحو خاطئ، مثل إيلاتهم الاهتمام الأفضل للمريض. تنظر المحاكم القانونية بطريقة انتقادية إلى الأطباء الساعين إلى تبرير قلة الإداء بالمعلومات مخوفهم من ارتكاب confuse المريض أو إرعابه (أو بأنهم تركوا الأمور للمريض إلى أن يسأل، هذا ما فاته أحد الأطباء). يشير لتوافر المتزايد لتوزيعات معلومات المريض patient information leaflets (PILs) المُختصرة بوساطة المُصنِّع إلى السُرعة المتزايدة في إعطاء المزيد من المعلومات. ويسفر للأطباء معرفة ما يقرأ مرضاهم (أو ما لم يقرؤوه، وهي الحالة عادةً) عندما يُعَيَّر المرصى عن امتثالهم.

توحي النُبات بأن المعلومات الغزيرة عن المخاطر السمي تسبب قلقاً anxiety لا ضرورة لها وتعمل المرصى مرضوبين، وبأن ذلك يُعدّ مسألة هامشية فحسب ولا يبرّر السياسة العامة في سطر للمعلومات.

المخاطر القانونية على الوصفين

Legal hazards for prescribers
عندما يحاول الأطباء مساعدة مرضاهم، ولا يُعتون أيضاً بحماية أنفسهم من ادعاءات سوء الممارسة (أو الإهمال) وأنظر احتساب التذم (سيكونون أدنى من البشر. ولقد وُضِعَ الموقف القانوني المثلوي يواجب الطبيب على نحو شائك بوساطة محام متخصص في هذا الحقل:

عولحت ضرورة توفير المعلومات للمريض بوساطة عقانول (الإنكليزي)، ونصح أحد أجراءه على أن يؤدي الطبيب واجب التعهد بأنه مُدِين المريض بإعلام الرعايا نامشوا في جميع وجوه معالجته. ولزوم توفير المعلومات كَحَيِّق قانوني للمريض في تعيين الذئسي خالته. وعادةً ما يُعدّ لتفشل في توفير المعلومات الملائمة تحرقاً للواجب فإذا ما أدى هذا الحرق إلى إصابة المريض ومعاناته تقوم أسس لتطالبة بالتعويض³⁶.

لا يُعدّ الاحتفاظ بالسجلات الطبية اللائمة، والمكثوبة في وقت الاستشارة (الذئسي كثيراً ما يُعمل ممارسة طبية جيدة فحسب، بل أفضل طريقة لتأكيد وجود جواب على

الدواء الثامون هو فقط ذلك القايح في رزمته packaging الأصبية، تماماً مثلما يقول المهندسون إن للطائرة الأيونية هي مطر: تلك التي تنبع على الأرض في انزواء انادئ في مطار مُهْمَل أو في حظيرة طائرات موصدة. يُحوَّل المرضى المتدهرون لأن يُحْتَرُوا من عناصر الأيونية عندما تكون حبر مأمونة. وينبغي توضيح هذه المخاطر لهم: أي احتمالية هذه المخاطر وطبيعتها ووجاهتها.

لا يوجد إخبار قانوني رسمي أو أخلاقي للأطباء في تحذير جميع المرضى من جميع التعاليل المضارة للمكثبة حركة المعالجة، فواحبهم تكبف المعلومات التي يدلون بها (لا بالقابلة جداً، ولا المكثرة التي تسبب التباساً) بحيث يستفيد منها المريض وتلبى فضوله واهتمامه. وينبغي للأطباء تحذير المرصى من إمكانية حدوث الإصابة عندما يوجد اختطار "حقيقي" (ولتقل 1-2%) متأصل في إجراءات حلولت بعض من سوء الحظ، ومع ذلك تُحَرّ المعالجة، وهكذا ينبغي للأطباء مراعاة شخصية المريض، وكذلك أرححية ظهور أيّ سوء للمحظ وما هو التحذير الذي كان ضرورياً وخصوصاً لمصلحة المريض³⁶.

ينبغي للأطباء مراعاة ما يتنسى مرضاهم معرفته بصورة فردية وخصوصية (أي: ما يرغبون إعارته الأهمية) وليس فقط ما يعتقدون (بطريقة أيوية) بوجوب معرفته من قبل المرضى يُعدّ إخبار ما هو ملائم للاهتمام الفردي للمريض جزءاً من

³⁶ Legal correspondent 1980 British Medical Journal 280:575

الإعلانات غير المؤثرة، وقد عمل بها مؤخراً، عندما حثت
الذاكرة¹⁹، فعلى سبيل المثال، ابحذرت إعلانات الرضى بشأن
المعالجة المنسبة للضرر، عندما كان الطبيب قد أعطى التحذير
الملائم سلفاً.

كثيبيات الوصفات، والدلائل الإرشادية، والأنوية الأساسية²⁰

FORMULARIES, GUIDELINES AND "ESSENTIAL" DRUGS

يتزايد إبتراك الأطباء بما يحتاجهم إلى إرشاد غير القائمة الوفيرة
(الآلاف المتحصرات الدوائية)، ونقلم هم عنى نحو معر
بوساطة لصناعة الصيدلانية. تعد الصناعة الصيدلانية (صعب
تدوئي) والحكومات (أنتفق قليلاً) مصادر رئيسية للإرشاد؛
إضافة لطيات الرقابة الإدارية الثانية (لكسب الربح) وهذات
التأمين (أنتفق قليلاً)؛ والجماعات الدوائية المتعددة التي تقدم
نصيحة مستقلة، يفترض أنها غير متحيزة (صعب على نحو
1994م).

²⁰ كتب أستاذ علم الأدوية السروري الذي قام ببرنام خاصة حول وصف
الدواء ومعلومات المريض: مالا يذهب على فوصحات أن يسهل في الذكريات

Notes

لا يهو متقدماً وفقاً للاحتكال الموجودة من ذكريات للمرضين
تسهيل المعلومات المتصلة فيها. وهكذا نامل توسط هو الأفضل. الترح
أن يكتمن الأطباء موضعاً لسحب حذيفة مخفرهم الرضى من المعادلات
ذات الخطر الكلفة. تكمن الأمانة الزمنية وصف الاحتياطات نظام
العنابي المرتب. إساءة إذا ما أوصد: متط أكسيد إحدى الأمين
monoamine oxidase وكذلك توزع طاقات العنابي بالمسويدي
steroid treatment cards للمرضى الذين يستعملون الستيروئيدولول.
وحى لمرة واحدة من الكلفة تسجل أن سبع المرأة البنية المعطاة مركباً
شبه راتين. في rabnoid لأجل أخذ الاحتياطات. تناولها ماضات
تعمل contraceptives الكافية أو لتدبر الرضى الذي يتناول
كلاربينازول carbimazole من التسمم الدرعي thyrotoxicosis بأن
يلتج صخرة المراساة في حال حدوث التهاب حلق وسير severe sore
throat.

²¹ لغة أخبار حذيفة على الرغم من جمع هذه المتكوك، حيث بعد الرضى
تأثقت التورقات، الخاصة بالمرضين راضين أكثر من أولاد. غير المتلقى خا.
ويعد المرضى المرضيين عن معالجتهم أقل سرعةً للسكري، ولهذا يفترض
أهم أقل خبلاً لإيجاد إنجاز فانوسى ضد الوصفين²² George CF 1994
Prescriber (Journal 34: 7-11)

على الرغم من إبتراك الصناعة الصيدلانية، في أكثر أوقات
انتعاشها، بأن عالمها المثالي، كان عالماً يُنصح فيه الأطباء
ويعلمون بوساطة الصناعة وحدها ويصف فيه الأطباء ما
يشاؤون²³ من الأدوية ولأى شخص بلا قيود، وللمدة التي
يريدون ولن يربحون ولأى شخص، بدلاً من المريض الذي
يُدفع، ولقد كان هذا حتماً لا معقول عن أرض لا وجود لها
إطلاقاً²⁴.

تذكر الصناعة أن عليها تعلم طريقة التعايش مع بعض
أنواع القيود، وبعد كثيب الوصفات أحد وسائل هذه القيود،
وهو قائمة من مستحضرات دوائية إضافة لتقارير متابعة من
المعلومات الإحصائية. وقد يضع كثيب الوصفات هذا قائمة
بجميع الأدوية المرخصة وضماً، والفاصلة للوصف من قبل المهن
الصحية، أو قائمة بالأدوية المنفصلة فقط.

عكس وضع القيود على ما يُعاد إلى الطرف الثالث المدفع،
أر على مجال من المستحضرات المتحررة في المستشفى (وما
يُستأجر بوساطة لجنة للدوا والأدوية الحمية، انسي بنجي
وجودها في جميع المستشفيات أو في مجموعات من
المستشفيات)، أو على المجال المتوافق عليه باشتراك للممارسين
العلميين أو للمركز الصحي للرعاية الأولية.

تُعد جميع كثيبيات الوصفات المتكيدة restricted
formularies مدفوعة بقوة لإنفاص التكاليف دون إضعاف
الوصف الدوائي الملائم. وببني لما وضع الاحتياط بوصف
الدواء استخراج مماثلها في حالات الحاجة الخاصة مع عبارة
تُخطئ escape clause.

²³ يصعب الآن تقدير المعنى السامح والمتوق بالاطباء حين يسمح حقوق لا
صمودة تقريباً في الوصف والاسوات الباكورة للخدمات الصحية الوطنية
في تشكيلة المتحدة UK التي ظهرت للوجود عام 1948. كانت تهود
بدأ في الوصفة الدوائية في المستشفيات حتى العقود الأخيرة، ولقد بُن
المتشر ومدا. رجاعة واحدة من كل عشرة. وأكثير عداته (1992) قد
بُستهك حدة أقل من حنوى التوزيع في عيد ميلاد هذا العام إذ أُجس.
حنوى التوزيع حدثاً من الفاعلة العنحية للبود التي كانت قائمة للوصف.
الطرس للمرضى. لقد أُنهت بوساطة مكاتب قسم الصحة دون شكوى
الاطباء، عن حذيفة مختلفة، لأي قيمة علاجية أو سرورية (Lancet 1992)

340: 1331]

حيث يُحَيِّد الأطباء الإيعان في تقصير مرضاهم أكثر من تقصيرهم هم أنفسهم.

امتنثال المريض PATIENT COMPLIANCE

امتنثال المريض هو مدى سلوك المريض العملي المتفق مع النصائح والتوصيات الطبية؛ قد يكون كاملاً، أو جزئياً، أو ناتماً أو غير موجود، أو يكون امتثالاً مفرطاً (overcomp-liance). يُعَدُّ إجراء التشخيص والمعالجة الفعالة بوصف الدواء اعتماداً على النية حيوياً لمرضى الأخطاء، ولكن يتعرض الكثير من الأطباء أن المرضى يتفقدون ما يقال لهم على نحو مُستَحَبٍّ وديق، أي، يحصلون على الدواء ويستهلكونه وفقاً للتعليمات، ولكن هذا الافتراض خاطئ.

بغارب عدم تمتثل (أو استهلاك) الوصفات⁴² (بالمملكة المتحدة UK) حوالي 4%، ويزيد عن 20% لدى المُسِنَّة (الذين لا يبلغون رُشْم الوصفة). لا يسبب نقص امتثال المطلوب دفعه مغاير الدواء، بل يُقْمِن الخاف.

قد يمتثل حوالي 25 - 30% (وكتيراً ما يتعدى ذلك) من المرضى في إنتاج تعليمات بعد الحصول على الدواء. بدراسة حديثة (يتناولون 50 - 90% من الجرعة الموصوفة)، لم لا يتناولوها أبداً.

يُسْتَعْرَف عدم امتثال المريض Patient noncompliance

على أنه عامل رئيسي في الفشل العلاجي في الممارسة الروتينية وفي التجارب العلاجية العلمية؛ لكنه من المُعْجَب القبول بأن الأطباء غير يمتثلون عادةً في علاج هذا الموضوع، بعد جميع

وهكذا نُفِّد كميّات الوصفات المُقَيَّدة دلائل توصف الدواء. ويوجد الاحتياطي منها من المصادر الوطنية، والمستشفيات، وبمجموعات الممارسين والمنظمات المتخصصة (الصرع، السكري (diabetes mellitus)، الأدوية الأساسية "Essential" drugs) قد تحتاج الدول لضعيفة اقتصادياً، مساعدة في إنشاء كميّات الوصفات. وقد يانت المساعدة التكنولوجية في المتناول منذ عام 1977 من منظمة الصحة العالمية (WHO) مثل نموذجها لقائمة الأدوية الأساسية، أي الأدوية (أو ما يخلطها من أصناف الأدوية) التي تُرضي احتياجات الرعاية الصحية لغالبية السكان؛ لذا ينبغي إتاحتها في جميع الأوقات بمقادير كافية وبأشكال تقبل الجرعات dosage المناسبة، ويمكن للوزن المحتاجة مثل هذه النصيحة استعمال القائمة كأساس لاختياراتها الذاتية (تشر منظمة الصحة العالمية WHO أيضاً نموذجاً عن معلومات وصف الدواء)⁴⁰. وتُستَد القائمة كل بضع سنوات وتحتوي ما يناهز 300 بنداً ولقد وُفِّرت القائمة للممارسة في المُلْحَق 1 من هذا الفصل.

لا تُحْتَد الصناعة الصيدلانية مفهوم تصنيف الأدوية كأساسية، إذ يفرض ذلك أن الأدوية الأخرى، غير أساسية، لكن برنامج منظمة الصحة العالمية نُفِّد الاحتياطي لهذا وأعادة اهتماماً واستحساناً كبيرين (تُفَرِّق سلسلة التقارير العلمية لبطلة الصحة العالمية WHO) Technical Report Series: استعمال الأدوية الأساسية؛ الطبعة المعاصرة).

الامتثال أو المطاوعة Compliance

تشمل المعالجة الناجحة ولاسيما الطويلة الأمد، مداونة كبيرة تتجاوز اختيار الدواء التمهيدي. إذ يُكْتَمَف امتثال المريض والطبيب⁴¹. ويُعْرَف النظر إلى الأخير كثيراً (من قِبَل الأطباء)،

⁴⁰ توجد وكالة شعيرات منظمة الصحة العالمية في جميع دول الأمم المتحدة.

⁴¹ كان هذا المفهوم على مصطلح الامتثال أو المطاوعة compliance حيث له وضع اللوقد التسلطي authoritarian قديم، فيجس جُزئاً "الطاعة" كأوامر الأطباء. وقد الترخ، كلمة توافق concordance كما بل، حيث تُفَرِّق من الإيجابية بين وصف الدواء (مقاطعة الطبيب) وتناوله (بواسطة المريض). وعندما يُدعى مصطلح الامتثال أو المطاوعة compliances مضروب

على تطيقه على نحو يتناول على الأخطاء الذين لا يمتثلون على نظامه تعليمات وصف الدواء المعاصرة وإنتاجها وكذلك على المرضى الذين فشلوا الامتثال على النظام الدوائي drug regimen لأي سبب كان

⁴² بزاد اعتماد من العوامل بعدم استهلاك الوصفة الدوائية وربما يعود لثقل cameo الشخصيات الأخرى في إعادة تجزئة الوصفة الدوائية إلى أسماء المتوسطة العمر، غير المعصاة من العمر في المجتمعات الصحية الرصينة في المملكة المتحدة، واللاسي نطلب سائس، الأنوميا symptomatic وصفة دوائية مُرَهَقَة تُصَفِّر عن الممارس العام المتخصص للتدريب أمم الأحد (Beardon P H G et al 1994 British Medical Journal 307: 846

المرضى غير ممثلين على نحو كافٍ⁴³، فلا يمكن توقع الامتثال الجيد على نحو يُعَوَّل عليه في المعايير السريرية، وعادة ما يُعَوَّل على عدم الامتثال

قد يؤدي الامتثال غير المكشوف. إضافة إلى العشل العلاجي، يني الاعتقاد بأن الدواء المُفضَّل غير فعَّال في حين أنه فعَّال، ممَّا يؤدي (إلى إعطاء أدوية المرتبة الثانية). قد يحدث عدم الامتثال:

- إما سبب عدم فهم المريض للتعليمات، فلا يستطيع أن يتتبع⁴⁴،
- أو عندما يفهم المريض التعليمات، ولكنه يفشل في تنفيذها.

العوامل الأولية في ضعف امتثال المريض:

- تكرار التغير العلاجي الدوائي وتعبئه. امتدت أكثر من الدراسات أن الامتثال يُكَبِّط بتعدد الأدوية polypharmacy. أي تناول أكثر من ثلاثة أدوية أو أكثر معاً في أحيان محددة،

⁴³ جرى التوسع عن عدم امتثال عام يقارب 20% من المرضى وعدم توحيهم بالحدائل المرجحة لعدم الامتثال (الزرك glaucoma، العمى blindness) والرغح متكوي (renal; transplant; رفض الشجر organ rejection) ويستطيع اختصاصيو علم النفس psychologists افراح تصبوت لهذا الأمر.

⁴⁴ حكايات تحذيرية Cautionary tales

تطلب رجل عمره 62 عاماً إعطاء شحنة ذات جرعة ثقانة metered dose inhaler لأول مرة) "أُحْيِزْ أن برِّدَ spray الدواء إلى السلولي chroa" نشبَّ أن كان يُسَوِّمُ اسجالة المرونة aerosol بحر عفة في الأمام ويرد سول مصروف فدفرة عما يجلي عليه سبوه سي. أربع مرات يوماً
Chung A., Lee J C 1994 New England (Journal of Medicine 330: 1690

مريض طُنَّ أو "تمت حشلا sublingual" تعسي وابره فحدث بلعين، طُنَّ مريض آخر أن الأقرص الشفَّعة للأثرية الدموية السدوغة tablets cleared obstructed blood vessels تحمل بالتحارها داخل هذه الأرمجة (EA kay) ترجع هذه الإشارة دون شك إلى الامتثال الدائري سداح الأثرية الكثرة السلطة Clot-busting drugs (والحلات المثرية thrombolytics)

. إن هذه الأداة متطرفة، وبعضها غفني جداً وصفا تكون ذلك ستجري قد ينسب الأطباء من سداحة الرصص للأدوية، لكنه سعي عليه أن يستدلوا هذه الأداة التوردة سحلاً من غصوبهم في إضناء مثل هذه الحالات.

في اليوم (فلا يمكن عادةً إحراز الامتثال عند إعطاء هذه للتوحيغات ولو في وقت واحد من اليوم).

- يمكن توجيه عدم الامتثال الالامقصود، أو كثرة التسيان⁴⁵، غير رتبط أخذ الدواء بمشعرات من الحياة اليومية (الانظار، عند النوم)، وبوساطة تحزيم خاص (رُزْمُ التقويم calendar packs) وبوساطة حثّ مساعدة الآخرين (ومثال ذلك، مقدمو الرعاية، المتعلمون).

- عدم الامتثال التذكري أو القصود⁴⁶. يقوّر المرضى عدم حاجتهم للدواء أو أنهم لا يجيرون الدواء، أو يأخذون إجازة 2-3 أيام من تناول الدواء.

- انقصر في المعلومات. لا تكفي التعليمات الشفوية وحدها؛ إذ وُجِدَ أن حوالي ثلث المرضى غير قادرين على توديد التعليمات بعد مغادرة غرفة الاستشارة consulting. إن الصلابة السعافة للقروعة على علة الدواء ضرورية، وكذلك ورقة leaflets المعلومات المرافقة للمريض، التي كثيراً ما يفرغها الأطباء والصيداوة منس حملة الدواء package

⁴⁵ يُشكّل الإهمال في الإصداة الدتسي للأثرية (دردا إدرفاء) سطرًا طارياً عند دهره عدم امتثال قصود كزاز تم لا. ولابد من اللجوء إلى السداحة لبادرة (الإشراف) للإعطاء الدتسي أو غيره. في (وتشك ذلك: في حفاة الضصام Schizophrenin)

⁴⁶ يجب أن تكون احالة كذابة فريدة من بين الأسباب الكيرة فشَل امتثال المريض.

كان واند لطفل ربيوي asthmatic يحلر في الصنف التلّ. تحليين في رحة حمارن عمر الأستقل. مسبح حصاداً أمد الطسنت نغز عن التلك و المأمورية الطوية أمد لدى الأعمال الكورنيكومسوريدات الإسائفة. حطاع الصادة فتللاً أن انه لآخذ حفة السداحة؛ أجرى حديثاً حوبلاً مع أمد طسنت؛ الذي ذكر اسمه. فميد المومسوز، أرسل هذا الولد ماكسة لروجه في السزل لإيقاف الصداحة عن والدهم مروراً فطسنته. فأكسب، هذا المريض مصروف حيداً بتكدي عديت brisk relapse بعد يومين، ثم استجاب لمعالجة عاجية وبساعده طبيب الأسرة والتابع لتدليل الإرشادية guidelines الصادرة لششرة بذلك والحمات السحبة يردح من ضموه الحمر) ثم نُشَّ لطيب الأسرة هذا أن الضيب السسام بالخطارة كان حصواً في مرض تجير الحمة التي نشرت لتدليل الإرشادية guidelines حديثاً حيث كتبت تعضّل فكورنيكور سوزويد لاشغفي (Cox S 1994 Is cavetdropping . had far your health? British Medical Journal 309: 718)

استرجع الشمع بين لصحتك

inserts. (من المعروف في المستشفيات أن الصناديق تحلصون بها تصمة غلاة الدواء هذه لأنها تتبر المشكلات في عملهم الروتيني عند إعطاء الدواء).

• تقدم العلاقة الضمنية بين المريض والتطبيب وكذلك الاستفادة للمريض تناول الدواء وفقاً لتعليمات محدداً وتبسيطاً للمعلومات الذي قام بالتشخيص الكامل تقريباً والوصفة الدوائية الصحيحة، إذ تنقص المتابعة بواسطة عدم امتثال المريض. ويوفر التفرج السريع لأعراض المرض المزمنة، ولا سيما التاكيد منها، الحظر الأقوى، أي الحظر الدائري للمثال. ولكن عندما لا يشعر المريض بعلمه، وتكون التأثيرات الضائرة عاجلة، وتترك المنافع على أنها بعيدة، مثال ذلك، فرط ضغط الدم، حيث يلزم العلاج لسنوات كثيرة، ولذا ينبغي للأطباء الإعتداع الواصي لأنفسهم لإجراء سلف استئصال للمريض. وأفضل أسلوب في تحريض امتثال المريض يكون بحمل علاقة المريض بالتطبيب حميمة. ولا يُفكر أن يتصدر الأطباء مع جميع مرضاهم، لكن هذه المساعدة كبيرة (حيث لا يأتي التشاعر طبيعياً) عندما ينشرون جهناً زهابياً في فهم ما يجب أن يشعر به المريض تجاه علاجهم illnesses ومعانيهم، أي التشاعر to empathise مع مرضاهم. لا يُعد هذا سهلاً دائماً، لكن إنجازه هو القدر المهني الصحيح، وأخيراً جزء من الواجب المهني والرعاية.

التراحمات تحمين امتثال (مطابرة) المريض بواسطة

الأطباء:

- تكوين صلة لا سلطوية، أو تشاركية مع المريض وإعطائه فرصة طرح التساؤلات.
- حطة تدريب علاجي تكون بالعدد الأدنى من الأدوية وأوقات تناولها، وضبطها بما يحاكي أسلوب حياة المريض.
- استعمال توليفات الجرعة الثابتة fixed-dose combinations أو الإطلاق المديد sustained-release (أو المتأخر القابل للحقن injection depot)، حيث تكون ملائمة، وترتيب الإشراف المباشر على كل جرعة في الحالات الاستثنائية.
- توفير معلومات شفوية ومكتوبة ومعدلة بحسب فهم المريض

وحاجاته النفسية الثقافية.

• استعمال المضمومة المرافقة للمريض، ومثال ذلك، أوراق التفرج، عندما تكون ملائمة، أو نظم الجرعة المرصودة monitor-dose system. ومثال ذلك العلب المضمومة التي تحمل لصافة.

• مشاهدة المريض بانتظام وليس نادراً جداً بحيث يشعر المريض بإهمال الطبيب له.

• استعمال التذكيرات المشغلة بالحاسوب computer generated reminders في إعادة الترسفات.

ما يحتاج كل مريض إلى معرفته⁴¹

• تقويم المرض وسبب وصف الدواء

• اسم الدواء

• فقرض

- علاج للمرض وإو

- لتبرج الأخرى، أي ما أهمية الدواء، سواء تمسك للمريض

من قبحه على تجارته أو عندما يمكن توقع حدوث المنفعة.

• كيف يتناول الدواء وكيف؟

• ما العمل عندما تغد جرعة بولوية، وهل يمكن من شيء بهذا

التفصيص؟

• ما نعمة المطلوبة: المصقلة لاستعمال الدواء؟

• كيف يُنجز الأثر الطنكرة وما ينبغي فعله حينها، متضمنة للتأثيرات

على قيادة سيارة؟

• أي تفرج الكحول أو الأسموية الأخرى.

⁴¹ من Drug and Therapeutics Bulletin (1981) 19: 73 Patient information leaflets: جدا صرف الورقة الأصلية أو علة المرض patient pack هو الطبع في الدول المتقدمة للتصانيف، أي يلقى المريض علة الورقة هو مترجم، على ما عازرت الصبح تماماً. تحتوي هذه الورقة على أوقات معلومات المريض (PIL) patient information leaflets (PIL) وهذا يُؤد مع أي تكرار توضيح. يُعجن عنها على نحو متراد بواسطة سلطة مختصة. ولقد الطبقات شاملة للمداه كل من المصنّع والسلطة المنظمة في هذا الصبح السنداع. ومع للدعوى، وهناك أمثلة صعب الفهم من علة المريض لورقات معلومات المريض PIL، لكن يثبت الدراسات أن المريض الملقب هذه اللورقات leaflets أكثر رضاً بس لا تلقوها، وبصاح الأطباء إلى تصبح من هذه اللورقات يُستكونوا من متابعة مرضاهم القبولين لها (بحرر مقررين).

عن مبيعات تناول الدواء وبالجرعة الصحيحة، وإلى المدى الذي تقاد معه حياته، بواسطة هذه العبارة وسهلاً

تقسيم امتثال المريض Evaluation of patient compliance
hance لا يبدو ان معرفة سؤال المريض عن تناول الدواء وفقاً للتعليمات، يوفر بينة يعول عليها⁴⁶، فمن الممكن حدوث شيء ما يُحجّل بالامتثال، ويُفترض أن هذا ما يحدث كثيراً. تعتمد تقديرات الامتثال على دراسات تستعمل ضرباً من المقاييس.

يُظهر طلب إحضار حاويات الأدوية إلى الطبيب بُعد الأقران أثرًا أضعف بكثير من إشعار المريض بحرص الطبيب على امتاله (وهذا مفيد)؛ فغياب قرص من حاويته لا يعنى بالضرورة دخول جسمه. ومن جهة أخرى، وعلى الرغم من معرفة ممارسة الخدعة عمداً بواسطة المريض؛ فإن المحافظة الفعالة على نجاح الخدمة لمدى طويله تتطلب جهداً يفوق قدرة معظم المرضى الميادين لفعل كهذا. ينطلق هذا الشيء على استعمال نُظُم تغذية الجرعات الزسودة (monitored-dosages system) (ومثال ذلك، الغُلب انقسمة compartmented boxes كصينات للذاكرة وعلى استعمال الحاويات الالكترونية لتسيُّل أوقات فحها.

تؤثر بعض التأثيرات الديناميكية الدوائية، ومثال ذلك سرعة الغلب haiz rate مع مُحصِر نُسْتَقْبِلَات الأدرينيه - اليبا beta-dreobocptoe blocker سمةً فيزيولوجية تشبه إلى وجود الدواء في الجسم.

الامتثال أثناء تطوير دواء جديد

Compliance in new drug development
يمكن لعدم الامتثال انكشاف أو غير المكتشف أن يُضلل لتجارب العلاجية (التي ينبغي رصدها باستمرار). يمكن أن

⁴⁶ لاحظ أنهما (الممر الحاسر قبل الميلاد) كدب المرضي فيما يتعلق بالامتثال. قد يكون أسلوب سؤال المريض هذا، ومثال ذلك، قد هي السؤال عن كمد قادراً لتناول الأقراس⁴⁷ إضافةً لسؤاله في سبب عدم السؤال عن أخذت الأقراس⁴⁸ قد لا يعطي الإجابة الصادقة، فقد يُهمم السؤال الأسير من قبل المريض بالظواهر على التمدد شمسي (Pearson RM. 1982 British Medical Journal 285. 757).

المعالجة بالإشراف المباشر Directly observed therapy (DOT):

حيث يُخبر شخص مسؤول عنه، على كل جرعة. إضافةً للمناطق التي يوجد فيها اعتماد واضح بالمريض المُشرف عليهم، ومثال ذلك الأطفال، ويُمكن المعالجة بالإشراف المباشر (وُفترض) عملها بشكل المرضي مع المتعاونين لصفاء مصدر خطر على المجتمع، ومثال ذلك التدرن المقوم للعديد من الأدوية multiple-drug-resistant.

كان المثال الجدير بالملاحظة عن عدم الامتثال وحلاً عمره 71 عاماً حاول الانتحار ووجاً في منزله 46 وحاجة تحتوي 10 658 قرصاً. وبين تحليل وصفاته الدوائية توقّع نازوه 27 قرصاً مختلفة النوع وعلى مدى 17 شهراً⁴⁸.

يجري من وقت لآخر حملات اجتماعية في إحدى المناطق لجمع كل الأدوية الزائدة عن حاجة المنازل، وعادة ما يُطلب من العموم تقديم الأدوية إلى صيدلياتهم المحلية. ففي إحدى مدن المملكة المتحدة (تعداد سكانها 600000) جرى تسليم 500000 وحدة دوائية صلبة (أقراس، كبسولات،...) باليد (أنظر تكلفة الفرسعة)؛ بل أن مثل هذه الكميات نُكست في مشكلات عملة يسبب هذا التصرف التبدد للمعموية.

الموصل غير الخاصة في الامتثال؛ السر⁴⁹ وسد الأيسار المتصرفة، والجنس gender، والدكاء (عند نقصه المتطرف) والسيون التقني (احتمال).

الامتثال الزائد Overcompliance قد يتناول المرضي (أكثر من 20%) زيادة عن الدواء الموصوف، وربما يربون الجرعة بمقدار 50%. يُعد الامتثال الدقيق هاماً في الأمراض ذات البدايو المتكررة أو المعقدة، مثل الزرق glaucoma حيث تكون الرؤية sight في موضع لاخطار، وهذه نملة عن مرضي موسومين في تنفيذ تعليمات أطبائهم للتهدية إلى درجة أنهم يرفضون المساعدة في حال من لقلق anxiety لفسادي أي الحراف

⁴⁷ Smith SE et al 1974 Lancet 1:937

⁴⁸ ونكر، كثيراً ما يتناول الجنون عدداً من الأدوية - فاعل الرئيسي لعدم الإشراف لهذا يُعد رصداً لامتثال في هذه الفئة العمرية هاماً على غير عامر. يظن انحصار من الفئة العمرية التي قد تدير عامراً (المملكة المتحدة) مؤثرين أو ثلاثة وسطياً.

يؤدي التأثير المُحْفَظ لعدم الامتثال نحو الكشف (زيادة الجرعات المُوصَفة) في محاولات تطهير دواء جديد إلى اتوصية (الترويج) بالجرعات العالية على نحو غير ملائم مبدئياً (مع سمية toxicity بعد التسوق، بحالة المستلزم الجيدين)، مما يوجب نقص الجرعة المعيارية حالاً (ربما يكون هذا مع بعض الأدوية المماثلة الاتهاب اللا-توربانية الجديدة).

امتثال الطبيب DOCTOR COMPLIANCE

- امتثال الطبيب هو مدى وفاء سلوك الأطباء لواجبهم المهني:
- أن لا يكون معطلاً
- ننسى التقدم الحديث عندما يُرضى على نحو كافٍ (الذي عادة ما يتألف من الأطباء).
- الوصف المنضوب¹⁴.
- إسيار للرسي بما يتجاوز إلى مفرقه.
- الحد، أي إدراك أهمية فعل وصف الأدوية.

تغير في إحدى الدراسات في مستشفى جامعي توقع أن يكون رفع التلعيب وجود خطأ في استعمال الدواء (في الجرعة، والتكرار، وطريق الإعطاء) في 3% من الوصفات وخصاً في كتابة الوصفات (في ما يتصل بالتعليمات المعيارية للمستشفى) مقاره 30% وكان العديد من هذه الأخطاء تافهاً، ولكن كان العديد منها سبب إعطاء جرعة مفرطة overdose، أو سبب تأثيرات دوائية خطيرة أو بسبب معاجة متقصصة undertreatment.

وبيئت دراسات المستشفيات الأخرى وجود معدلات مغلطة في إعطاء الدواء تقارب 15 - 25% ترتفع بسرعة عند إعطاء أربعة أدوية أو أكثر معاً، كما هي الحال عالياً في الدراسات على المرضى الداخليين inpatient في المستشفى¹⁵.

¹⁴ تنص الصيغة مسؤولة قانونية: كتب أحد الأطباء يقال Inral (ميدوم كروموجلوكيت sodium cromoglycate) فربعض روي asthmatic: قرأها الصيدلي إندرال Inderal (بروبرناتول propranolol) صلب للرسي أظ أيضاً، تجاه الأدوية.

نلقي كل مريض لحوالي سنة أدوية، وما يصل إلى 20 دواء أثناء الإقامة، ليس بالنادر. لم يؤثر توفر المعلومات (عن مضادات البكتيريا) على وصف الدواء، ولكن سوان الأطباء على نحو لطيف نبر ووصفهم أدى إلى هبوط ملحوظ في وصف الدواء غير الملائم.

وكلاسيكاً أشد قسراً، لا يمكن إنكار الإهمال الذي حدث في السنوات الأخيرة، حين أعطى الأطباء أدوية لاستعمالات تيش أظا حاملة في ما بعد بضراف الجميع (ومثال ذلك، في طريق الإعطاء، وأو الجرعة)، فألهموا بالقتل غير المتعمد¹⁶ manslaughter لم أدتوا، فكتب زملائهم المصدرين عما حدث في المنشورات الطبية معذرون تعاطفهم مع زملائهم، وعالمياً ما يكونون من حديثي السن، وزملاء دراسة؛ "ذهب أنا، لكن إلى حيث رحمة الله"¹⁷ There, but for the grace of God, go I. لكن استجابة عموم الناس لم تكن بالردية، ولقد وضع الأطباء أنفسهم في المقدمة كمتبين مبرين يخدمون خدمة مسؤولة، وذوي استعداد مؤهل تجاه الأدوية التي من حقهم القانوني وصفها، وينزع الناس عامة وعي نحو مقابله إلى مطالبة الأطباء بحل هذه الأمانة، ويعطونهم بانتزاع الجزاء¹⁸ حين يفشلون على نحو خطير.

عندما لا تعرف الدواء، اكتشف ذلك قبل أن تستعمله، أو هي نفسك لعقائيل شخصية: قد تكون خطيرة جداً، وعلى نحو متزايد.

¹⁴ بعد قتل نحو المشرع في الأحوال التي لا يوجد بها مقدار من النقل الصمد (الذي يتطلب نية القتل)، ومثال ذلك، حدوث الوفاة بواسطة الإهمال، لكنه أشد خطراً على نحو كبير من عثرة فحابة، فهجراً، ونفس واجب فحابة القانونية.

¹⁵ يرى هذا القول إلى John Bradford وهو كاتب إنكليزي يحضني في سبل الذي (القرن السادس عشر) أنه وإنه للمعظم المُدَلِّع بمرته.

¹⁶ وصف أحد الأطباء يبرو سوريد دي نيتريت isosorbide dinitrate 30 ملغ كل 6 ساعات مصرف له الصيدلي مس، خط أجد عم القرو، فيزدري felodipin (والجرعة نفسها) والجرعة اليومية: العظمى للقلوب. 10 ملغ فندت المريض ولزمت الصيغة الطرب والصيدلي بدع نوبس فنت 450000 دولار لأمريكي (\$) إلى أسرة لفرقي Chantrel F 2000 British Medical Journal 319: 1450

تقلص الجرعة Underdosing

وتُق استعمالات الجرعات المتوائمة تُؤمى المثلى suboptimal في الأمراض الخطيرة مع التفريط بشيء من السعاعة efficacy في ميل تجنّب الآثار الصائرة الخطيرة يؤثر هذا ولا سيما في الأدوية ذات للنسب العلاجي therapeutic index المنخفض (أنظر النسب Index)، أي عندما تتغارب مجالات الجرعة المؤثرة والجرعة السامة من معضيهما أو حتى تراكب overlap، ومثال ذلك، لبيارين heparin، والأدوية المضادة للسرطان، ومضادات المكروبات الأمينوغليكوزيدية. إن ضبط الجرعة في هذه الحالات وحصول المقعة العظمى بأدنى احتياط. بتظليان المعرفة والانتباه.

الأهمية السريرية للجرعة (أو الجرعات) المخطوفة

The clinical importance of missed dose (s)

يخذف المريض، وحتى أصحابه ضميراً جرعة أو جرعات أحياناً، ولذا ينبغي إخبار المريض فيما إذا كان تصرفهم خطيراً وما ينبغي عمله تجاهه إذا ما حدث شيء.

الجرعات المخطوفة

- نقص السعاعة (المرض الحاد) (acute)
- الانتعاش (المرض المزمن) (chronic) resurgence
- الارتداد rebound أو متلازمة الامتناع أو انسحاب withdrawal syndromic

يتعلق نقصان السعاعة بالموصى الخوانكية الدوائية للأدوية. فبعد المبوط التحيز في تركيز البلازما دون المستوى العلاجي المعروف شأناً بسيطاً مع بعض الأدوية ذات العمر النصفى والقصير. وقد تعدّ الأمور معقدة مع أدوية أخرى، مثل الشفاء recovery من آليات استتباب الارتجاع السببي negative feedback homeostatic mechanisms ومثال ذلك سيثروبندت قشر الكظر adrenocortical steroids. وقد لا يتحدر التأثير العلاجي بينوازي مع تركيز البلازما، وقد تُعدّ الجرعة المخطوفة للفرد من بعض الأدوية هامة، ومثال ذلك مانعات الحمل العموية oral contraceptive، يمكن حذف العند من جرعات الأدوية الأخرى وذات العمر

النصفي الطويل) قبل حدوث أي تحدر خطور في السعاعة، ومثال ذلك، الثيروكسين (ليفوثيروكسين).

تعد هذه الاعتبارات الخوانكية الدوائية معقدة وهامة، وينبغي وضعها بالتحسان بواسطة مصنعي الدواء، وباستنباط جناور تقدير الجرعات dosage وغير صحائف معطيات معلوماتية Information Data Sheets. وهكذا ينبغي أيضاً أن تكون غاية المصنعين إعطاء جرعة أو اثنين في اليوم (لا أكثر) وقد أثير ذلك على نحو أفضل عسراً مع الأدوية ذات العمر النصفى الطويل نسبياً للتأثير البيولوجي، أو تستعمل مستحضرات الإطلاق المتعد عندما يكون العمر النصفى لتأثير البيولوجي قصيراً.

وقد حدث متلازمة الانقطاع Discontinuation syndrome (نكسة recurrence المرض، متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal) بسبب ضروب من الآليات (أنظر العهرس Index).

الأدوية للعقل Placebo medicines

العقل³⁵ هو أو يكون علاجي يخطو من فعالية هينولوجية النوعية تجاه علة الترو تعالج.

تستخدم الأدوية العقل لغايتين:

• كشاهد control في التقسيم العلمي للأدوية (راجع التحارب العلاجية).

• مضعة المريض أو إرضائه، لا بواسطة الأفعال الفارماكولوجية، بل بالوسيلة النفسية.

تمنك جميع المعالجات مكتوناً سيكولوجياً، إما ساذراً (أثر العقل) أو منوطاً أحياناً (أثر العقل السلبي أو الضار) (nocebo).

يُعدّ الدواء العقل سراعاً vehicle للشفاء بالإشياء، ومن الدليل أن يكون ناجحاً عادةً، ولو استخدم عمى نحو

³⁵ كلمة لامية: العقل placebo، ماكون ترصه ومقول

³⁶ من فلاتنة: العقل placebo. مأمراً؛ إن هذا الصطلح ظل الاستعمال.

متقطع⁵⁷. وتحمل جميع العلاجات أثر العمل: أي للعلاج الفيزيائية، المعالجة النفسية psychotherapy، المعالجة الجراحية وإدخال المريض في تجربة علاجية، حتى شخصية لطبيب وأسلوبه؛ لكن استقصاء التأثير بعد أسهل بكثير مع الأدوية، فكثيراً ما تُصنع أدوية فعالة وأخرى عاملة متماثلة شكلاً بحيث يمكن حينئذ إجراء المقارنة حول تأثيرها.

بعد الاستعمال المتعمد للأدوية كعقل اعترافاً للطبيب بفشله. ولكن كثيراً ما تكون الإخفاقات عتومة، فلا يحد إدانة استعمال الأدوية العقل دائماً.

التفاعل = مع العقل placebo reactor هو الفرد المتع عن بذلات في الحلة الفيزيائية أو عقلية بعد تتونه مدة غاملة دوائياً.

بعد المتفاعلون مع العقل Placebo-reactors آمن سهل التأثير عليهم بالإحسان أو بالنكار الآخرين وهم ميالون للاستجابة التحيزية لأي معاجة. وقد صلوا الأطباء في القيام بالمطالبات المعالجة المعلوطة

أما المتفاعلون سلباً Negative reactors، فهم الذين تتأثر لديهم آثار عائرة سراء بمصلاتهم العقل، وهم موجودون لكنهم قلة والحمد لله.

تستجيب حوالي 33% من العقل الفيزيائية و40% من الأمراض النفسية للعقل. فتفاعل العقل صفة غير ثابتة، قد يستجيب الشخص مرة واحدة في موقف واحد ولا يستجيب

⁵⁷ وغالباً ما يوصف مرضه التالي لإدراك المريض. كتصنيف الحوادث في عمر 15 عاماً تكتفد بصدمات الرأس وكثيراً ما في السهل ولم تفرج سببها فطارة للرجة فاصطورتا لحسنه وسيلة التفرقة إلى لرب حياة الدموم (على مد عنق ليلال) ومن ثم ملائمة سيارة الإسعاف.

كان انصبي في صلقة شديدة أثناء إعلانه للعويل الأمد. فاستجاب بيبوكس Entonox مزيج من أكسيد النيتروز والأوكسجين، 50% لكن سببها كمية صلقة حياً حسناً. كان لديها أسطوانة معدودة واحدة فقط فكان يصر بصوت عالٍ مع كمال برمة سببها من الألم وكسر (في 20 دقيقة تقريباً) وبعد حوالي 7 ساعات وضعناه أخيراً على ظهر مأمون في سيارة الإسعاف لنقله إلى المستشفى.

اكتشفنا عند معالمة لا يزال الالتهوكس في الأسطوانة لا زالت ملحوظة بالرغم من أنها مسدودة، محووب في المعالمة لم يوجد شات أن شعور الطبيب بتفريع الألم واقع لا يعتمد باستنشال الإنتروكس.

في وقت آخر في ظروف مختلفة. يوحد بعض الاستجابات في غلط الشخص السزاع للتفاعل مع أي مداخلية علاجية. فقد يكتفد الاحتمارات للحسة في إحدى الدراسات على طلاب الطب أن من تفاعل مع العمل عميل لأن يكون مسط النفس واجتماعياً، وأقل سيطرة وثقة بالنفس، وأكثر تحجلاً لمنعه، وأكثر إدراكاً لوظائفه المستقلة autonomic functions وأكثر عصافية neurotic مقارنة مع رحيل الدراسة الذي لم يتفاعل مع العقل ضمن لشرط الخاصة بالتحجرة.

ولا بد من التأكيد بأنه ينبغي لجميع متناولي الأدوية أن يدركوا بأن سرفتهم من المعالجة تكثر كثيراً على الصحة. فقد يتبع تشك غير انصوري بانخواء من إنجاز تأثيره، وقد تؤيد الحاسة entusiasm أو الثقة الزائدين أعمال الدواء.

تعد المقويات Tonics من الأدوية العقل. وتعرف بأنها اقواد التي تؤمل منها تقوية وزيادة الشهية appetite للمضعفين بفعل المرض، اليوس وإفراط الاستساج في اللعب أو العمل، أو بسبب القصور الفيزيالي أو النفسي، بحيث لا يستطيع هؤلاء الأشخاص مواجهة كرب الحياة. وبعد التمتع الرئيسي لمثل هذا الضعف غياب أي عيب defect شعير وعمد بحيث يوحد له دواء معين. وبما كانت المقويات من الأدوية العقل، فيجب أن تكون خالية من الأذى⁵⁸.

التصديقات الأتوية Pharmacoeconomics

لا تستطيع حتى أكثر المجتمعات ثراء توبر شهية مواظبتها تجاه الرعاية الصحية، بالاعتماد على احتياقاتها الحفظة ورغائها والتوقعات منها (غير واقعية عادة). وتعد موارد الرعاية الصحية مرسدة⁵⁹ بطريقة ما أو

⁵⁸ نصصر لتقويات (الرأفة) الخاصة في تسلكة التسمة: مزيج المتطابق Gentian، لسي (أو القوي) والمتطابق، حاد شعبة سمية مره، وبعض الفينوركلوريك HCl المتطابق أو بيكربونات الصوديوم) لا يتوزن Lmbiton (ثامين) thiamine، كافير، وكحول، جميعها في جرعة صغيرة

⁵⁹ يتصلص للتصديق رشيد rationing هذا لتبصر المعنة من الأولويات وكذلك أحتفظ العقل من الموارد (الأدوية) في هذه الحالة

التحولات المرئية للممارسة.

كتب أحد علماء اقتصاديات الصحة⁶⁰:

إن أسلوب علماء الاقتصاد في تقييم المداخلات الدوائية هو المنحرف إلى مجموعة من المرضى للمصابين باضطراب خاص وإلى مختلف الأدوية التي يمكن استعمالها لمعالجتها. ومن ثمّ تراعى تكاليف هذه الأدوية المنخفضة مع بعض التكاليف المتعلقة بالاستعمال (على عرّ مستدل مع تكاليف عام إصطاء دواء) بدلالة أثر ذلك على الحالة الصحية والمحافظة على الحياة وجودتها) وأثر هذا أيضاً على التكاليف الأخرى للرعاية الصحية (مثال ذلك، رسوم الإدخال "القبول" إلى المستشفى، وشيخوخة إلى أدوية أخرى، واستعمال إجراءات أخرى).

تُوصّف علماء الاقتصاد عادةً بأنهم يرغبون بالتركيز على التكلفة، في حين أنهم يترّون كل شيء بدلالة التوازن بين التكاليف والمنافع.

تتمّ أربعة مفاهيم اقتصادية *Four economic concepts* ذات أهمية خاصّة في ذهن كل طبيب يحمل القلم ليصف الدواء، أي لتوزّع الموارد.

• تعني تكلفة الفرصة *Opportunity cost* التكلفة التي يُضخى بها بغية تنفيذ مساقٍ محدد من الفعل، أي التكاليف هي مساعٍ سابقة في مكان آخر. وعندما يُنقّ المال على وصف الدواء، فإنه لا يتاح لعناية أخرى؛ يمكن النظر إلى الإسراف في وصف الأدوية كحجّ لمن هم في حاجة أمس، مثل المواضعين المعاقين عقلياً، الموضوعين في مؤسسة *institutionalized mentally handicapped citizens* الذين من الموارد الزائدة في أي مكان.

• يتعلق تحليل المردود *Cost-effectiveness analysis* بطريقة إحصاءٍ غرض ما تتكلفه مائة في حلها الأديسي؛ ومثال ذلك، الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي *venous thromboembolism* بعد الجراحة بواسطة الهبارينات، أو الوارفارين، أو الأسبرين، وتطبيق ضغط هوائي خارجي *external pneumatic compression* يتطوّر التصلب. تكلف ما يلي: المواد والآبار الضائرة، وأي إحداثات، وزمن السرير والطبيب، وفترة الإقامة في المستشفى (التي قد

بأخرى، إما وفقاً للمساهمات الاجتماعية الوطنية أو وفقاً للثراء الفردي. وبعد الجدّال حول الإمداد *supply* ختلاً حول شكل الترشيد الذي ينبغي اتخاذه وليس حول وجوبه؛ عندما يتوجب أن يكون ظاهراً أو محفياً (عن العموم).

يقوم الأطباء بوصف الدواء ويقوم المرضى باستهلاكه؛ ويدفع فريق ثالث (الحكومة وشركات الضمان) على نحو متزايد عناءاً، الفاتورة من المائل الذي يحصلون عليه من أعضاء يعارضون الصحة على نحو متصاعد، ومن العموم.

يشغل مشتمو الرعاية الصحية الآن بيدل جهود ضخمه لاحتواء تكاليف الدواء ضمن نطاق ضيّق دون إفساد جودة الرعاية الصحية (كما نأمل)، أو من دون تخريب تطوير الأدوية الجديدة، الفياة (ووجد هذا مكلفاً على نحو مدهظ وعسيلةً طويلة الأجل). يمكن إنجاز ذلك بتخارج قطع مع إتاحة المصلحات التي يحرم عليها حزل التكاليف والمنافع، وكلاهما مطلق وتامسي. لا تكمن صعوبات تركيد مثل هذه المعطيات أثناء التطوير فقط، ولكن فيما بعد ضمن الاستعمال العملي، حيث تكون ضخمة تجري التوجه لها من قبل مهتمين من نوع خاص وهم علماء اقتصاديات الصحة *the health economists*.

علم الاقتصاد *Economics* هو علم توزيع الثروة والموارد، لا يستطيع الأطباء الرصدين للدواء، الذين أخذوا على عاتقهم واجباً تجاه المجتمع والمرضى ونفسهم، الهروب من التكاليف في علم الاقتصاد.

غرض علماء الاقتصاد *The economists' objective*

الغرض هو قابلية تعريف الاحتمالات بحيث يمكن نشر الموارد لتلحاحنا، بما يعني مع الأولويات المتوصومة بواسطة المجتمع، مما يولي الاهتمام في المساواة بين أعضائه. والسؤال هو: كيف يجب توزيع الموارد بالانساق مع وجود التضرعات القوية عبر الأنظمة بين المهنيين وجمعيات المرضى ومجموعات الضغط العمومية - ولا شك بأن جميعها محلصة محور حالات مستحقة من نوع واحد أو آخر، لكن لا أحد منها يستطيع النظر إلى المشهد بأكمله؛ أو كيف يجب القيام بالتقسيم المحط الذي يسع بتوزيع الموارد على أسس بعض

⁶⁰ وهو الأستاذ Prof. Michael Drummond.

ترهد من تكلفة الدواء على نحو كبير).

• بعد تحليل فائدة التكلفة *Cost-benefit analysis* معنياً بمسائل (إل حد ما) مثل متابعة الأعراض والسياسات؛ فهذا بعد فعلاً على نحو أوسع من تحليل التكلفة الثمينة ويضع القيمة الغذائية بدلالة جودة الحياة وكميتها (مبلغاً).

• بعد تحليل منفعة التكلفة *Cost-utility analysis* نجياً بالمقارنات بين البرامج، ومثال ذلك، لمعالجة اللوبالية في العنزة، هيطة بالولادة *antematal* التقدة حياة الرئدة، أو عملية استبدال الورك *hip* انسي كحسب حركة رجلي عمره 60 عاماً. فن الممكن رصح مثل هذه النتائج المستخلصة على الأسس للمقارنة بدلالة سنوات العمر المصححة باحتساب جودة حياة داقما *quality* (انظر لاحقاً).

• فمة مقياس مرتبط بما سبق وهو تحليل تفليل التكلفة إلى هذا الأندسي *cost-minimisation analysis* الذي يوجد البرامج الأندسي تكلفةً من بين البرامج انسي تُظهر أو يُفترض أن لها منفعه معادلة. ويطلب التحليل الاقتصادي قياس كمية الحياة وجودها. إن قياس كمية الحياة سهل، أما قياس جودها فصعب.

جودة الحياة *Quality of life*

يتألف كل منافع مقياس منفعه للمعالجة في إنقاذها للحياة أو إطالتها؛ أي، لتوسط العمر المأمول: فقياس كمية الحياة (السنوات). ولكن من الواضح الآن إمكانية إطالة الحياة انسي تتصاحب مع انخفاض جودها إلى حد نعد فيها إطالة الحياة ليس بالأمر المُفرد. لذا لا بد من امتلاك وحدة *unit* لقياس الصحة بحيث تتشارك كمية الحياة مع جودها ممّا يسمح ببناء الأحكام الفردية والاجتماعية على أنسب أصح من مُحدّد الخُتس *intuition*. وقد ابتكر علماء الاقتصاد سنوات العمر المصححة باحساب جودة الحياة *quality-adjusted life-year* (QALY) لتلبية هذه الحاجة وتُعدّل تقييمات متوسط العمر المتوقع وفقاً لتقييمات جوده اخصاه.

تمنّت جودة الحياة أربعة أبعاد أساسية⁶¹.

1. الحركة العيزيائية

2. التحرر من الألم أو الضائفة *distress*.

3. القدرة على الرعاية الذاتية

4. القدرة على الانشغال في العمل الطبيعي واثاثرات الاجتماعية.

تطوّر أسلوب قياس جودة الحياة مرسلطة للإستبيان *questionnaire* عن قياس ما يبركه الشخص عنى أنه صحته شخصية. وتكرّر التقييمات باستمرار لتوفير تقييم مُنسّن لمتابع الأدوية ومخاطرها على الفرد والمجتمع. بعد تأكيد على أن هذه المشفة تكفي لاتخاذ قرارات تخصيص الموارد بين فئات المجتمع تحديداً، على سبيل المثال: بين الغني والفقير؛ وبين المنقف وغير المنقف، وبين الكبير واليافع، وكذلك بين مجموعات امصابين بأمراض متباينة حفاً. وبعد جودة الحياة ببساطة مظهراً رئيساً لما يُدعى بنتائج البحث.

المدادوة الذاتية *Self-medication*

كثيراً ما يقول بأن صحته ليست على ما يرام؛ ويتباين هذا مع المجتمع ومع الظروف الثقافية. وكثيراً ما يختار الناس أعراضاً *symptoms* وشكاوى *complaints* وكثيراً ما يرغبون بانقاذ فعل علاجي أيضاً. عند شئت إحدى الدراسات على البالغين *adults* اختاروا عتوائياً من مجتمع صحهم أن لدى كل 9 من أصل 10 شكوى واحدة أو أكثر في الأسبوعين السابقين لمعالمتهم؛ وبينت دراسة أخرى على نساء ما قبل الأيمس (*premenopause*) حدوث عُرْض *symptom* في كل يوم من أصل ثلاثة أياما حرى تناول الدواء في ما يوف عن نصف الوفوعات *occurrences* في كلا الدراستين.

المدادوة الذاتية وطرق المستهلك

يرداد وعي المستهلكين والمقنين وتقدم حقوق المستهلك الخمسة (نستور الأمم المتحدة) وهي:

- الإبتاحة (المجان عرض من المنتجات).
- الإختيار (التقييم الذاتي).
- المملوك (التي يتخذ عنها الإختيار).
- التصحيح (عندما تسر الأخطاء خطأ).
- العامولية (ملاحة استعمال للمنتج).

⁶¹ Williams A 1989 In: Smith GT (ed) Measuring the social benefits of medicine. Office Health Economics, London.

- تعتمد مأمونية المداواة الذاتية - Safety in self medication (منتجبات التناور) على أربعة بنود:
- للدواء وخصائصه المتأصلة inherent وجرعته ومدة استعماله، التي تتضمن قدرته على إحداث الاعتماد -dependence.
- استباط التركيبة formulation دون إجراء محاكاة منطقية ذهنياً، ومثال ذلك، الجرعة المنخفضة.
- إتاحة المعلومات - information لجميع المشيرين (مطبوعة) ومراجعتها على نحو دقيق جداً (بوساطة فئة من مستعملي كل دواء) لكسب ودّ مستعمل الدواء ويجب أن تكون كافية لمجال معرفي من التفاعلات والتدريبات الفكرية.
- أمثال المريض.

ينبغي أن يدرك الأطباء الأهمية المتزايدة للسؤال عن الدواء للتأقبة أثناء أخذهم لتاريخ الدواء drug history.

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Berach P, Small S □ 2000 Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. British Medical Journal 320: 759-763.
- de Craen A et al 1996 Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness. British Medical Journal 313: 1624-1626
- Editorial 1988 When to believe the unbelievable. Nature 333: 767 A report of an investigation into experiments with antibodies in solutions that contained no antibody molecules (as in some homeopathic medicines). The editor of Nature took a three-person team (one of whom was a professional magician, included to detect any trickery) on a week-long visit to the laboratory that claimed positive results. Despite the scientific seriousness of the operation it developed comical aspects (codes of the contents of test tubes were taped to the laboratory ceiling); the Nature team, having reached an unfavourable view of the experiments 'sped past the [laboratory] common-room filled with champagne bottles destined now not to be opened'. Full reports in this issue of Nature (28 July 1988), including an actionous response by the original scientist, are highly recommended reading, both for scientific logic and

أمل المستهلكون (المرضى) أخذ اتخاذ دور أكبر في صياغة صنعهم الدوائية وعادة ما يعدون مؤهلين لتدبير لعل (غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated) الزمرة chronic والتأقبة recurrent (لا عرود الأعراض التصورة الأمد) بعد التشخيص الطبي المناسب مع نصيحة مهنية موصية واحدة وقما. ومثال ذلك، استعمال مُحَصِّرِ المُسْتَقْبَلَةِ H₂، وكمورتيكوستيرويد موضعي ومضاد فطريات antifungal ومانع حمى نسري، ويُحطَرَن سِنُونَك كافية دون قصا وعين نحو قابل للفهم فيسئوا بعدم ملائمة زيارتهم إلى الطبيب لتعريفهم بإمكانية تدبير أنفسهم علاجياً وعلى نحو صحيح، تؤدي استقلالية المستهلك الرائدة إلى إرضاء ما ينبغي:

- المستهلكين (كما سبق)،
- الحكومات (فأثورة دوائية أضعف)،
- الصناعة (أرباح)،
- الأطباء (تفاهم عبء العمل).

تقيم الصناعة الصيدلانية وتحمس إلى إمكانية امتداد استعمال المداواة الذاتية. ليس الأمراض القابلة للعلاج ذاتياً وعلى نحو كامل، وإلى إمكانية تُحْتَب 100 - 150 مليون استشارة شارس عام مسوياً (بينم عدد السكان في المملكة المتحدة 67 مليون نسمة). ولكن تُضَاف أيضاً التكاليف إذ يوسع الصيدال مسؤوليتهم في زويد المعلومات. بزدا تُعْبَل السلطات المنظمة لتبديل الأدوية بوصفة prescription-only medicines (POM) الباقية حتى الآن، لإصالح المداواة الذاتية (التأقبة دون وصفة over-the-counter, OTC, sale بوساطة الصيدليات (P) pharmacies أو سوق التجزئة (السبع العام). تُعَرَف العملية بحى أهما POM-OTC أو "بدلة" POM-P "switch" وتطلب معايير قاسية من التأقبة.

نُظْم المداواة الذاتية ملائمة من أجل:

- التفرج للقصير الأمد للأعراض حيث لا ضرورة للتشخيص الصحيح
- الحالات غير المصحوبة بمضاعفات لبعض الأمراض المزمنة (تأقبة) (التشخيص الطبي السابق وإهداء نصيحة).

- British Medical Journal 320: 768-770
- Thomas K B 1994 The placebo in general practice. *Lancet* 344: 1066
- Urquhart J 2000 Erratic patient compliance with prescribed drug regimens: target for drug delivery systems. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67: 331-334
- Vickers A 2000 Complementary medicine. *British Medical Journal* 321: 683-686
- Vickers A, Zollman C 1999 Homeopathy. *British Medical Journal* 319: 1115-1116
- Volmink J, Matchaba P, Garner P 2000 Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 355: 1345-1350
- Weingart S N et al 2000 Epidemiology of medical error. *British Medical Journal* 320: 774-777
- Zollman C, Vickers A 1999 What is complementary medicine? *British Medical Journal* 319: 693-696 (and other articles in this series).
- for entertainment. See also *Nature* 1994 370: 322
- Ernst E, Thompson J 2001 Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 70: 497-504
- Ferner R E 2000 Medication errors that have led to manslaughter charges. *British Medical Journal* 321: 1212-1216
- Kleijnen J et al 1994 Placebo effect in double-blind clinical trials. *Lancet* 344: 1347-1349
- Mowl T (ed) 1998 Science-based complementary medicine. Royal College of Physicians of London, London
- Meltzer M I 2001 Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 358: 993-998 (and subsequent papers in this quintet).
- Moynihan R et al 2000 Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *New England Journal of Medicine* 342: 1645-1650
- Reason J 2000 Human error: models and management.

الملحق 1: نموذج منظمة الصحة العالمية لقائمة الأدوية الأساسية

تمثل الأدوية الموسومة "Drug marked" مثالاً عن مجموعة علاجية معينة، أي يمكن لأدوية الأخرى المختلفة أن تخضع كبديل، بناءً على حلفيات التكلفة مثلاً.

تستخدم الأدوية التي تُسمى *Complementary* عندما لا تتاح أدوية القائمة الرئيسية لسبب ما، أو عند وجود حالات طبية استثنائية، ومثال ذلك، المقاومة الجرثومية، والاضطرابات الشاذة.

تحتج أسماء الأدوية. نمشيط منظمة الصحة العالمية الأسماء الدولية غير مسجلة الملكية الموصى بها *recommended International Nonproprietary Names (rINN)* عالمياً إذ لا يجب معطها أي التباس، ولكننا نقدم أحياناً أسماءً أو ملحقات بديلة.

لا يُناقش كل شئ في هذه القائمة في هذا الكتاب، وبالعكس، قد يعطي الكتاب معالجات دوائية في حالات نوعية مختلفة عن الموجودة في هذا.

نعيد طباعة القائمة الحالية (بالإذن). فعلى الرغم من إنشاء برنامج منظمة الصحة العالمية (تفصيح 1999) لمساعدة الدول الأقل تطوراً على نحو خاص، باقت هذه القائمة هامة وتعدّ دروساً لجميع المجتمعات التي تواجه الآن مُشاكلات في تقديم الرعاية الصحية علم، نحو ميسور التكلفة اقتصادياً إلى الجميع، ونوصي قراءنا بدراسة هذه القائمة.

قد نُظّر إلى قائمة الأدوية الأساسية على خلفية إتاحة الأدوية المسوّقة في أنحاء العالم. فحاضر بأي مجموعة وطنية أو محلية من العاملين الصحيين الذين يؤمل منهم تقديم كُتب وصفات لتوفير الخدمات بجمعهم الذاتي، أن يظلموا جيداً على عرصة الاعتراف العالمية إضافة إلى المصادر الأخرى.

يصف العمل المرجعي المعياري الرئيسي حوالي 62500 (Marindale 1996 The extra pharmacopoeia, 31st edn., pharmaceutical Press, London) مستحضراً أو مجموعة المستحضرات من 17 دولة مختلفة.

WHO Drug Information Vol 13, No 4, 1999

ملاحظات تفسيرية Explanatory notes

نطبع القائمة كاملة.

<p>* ديازيبام diazepam</p> <p>* مورفين morphine</p> <p>* بروميتازين promethazine</p> <p>2. المسكنات Analgesics، ومضادات الحمى antipyretics، والأدوية المضادة للالتهاب الالتهاب الالتهاب nonsteroidal anti-inflammatory drugs، والأدوية المستخدمة في معالجة النقرس gout، والعوامل المعلقة للمرض المستخدمة في الاضطرابات الروماتيزمية-Disease modifying agents used in rheumatic disorders (DMARDs)</p>	<p>* ليدوكاين lidocaine (لموكاين lignocaine)</p> <p>تدعى أَيْضاً <i>COMPLEMENTARY DRUG</i></p> <p>إبيدريين ephedrine (في التحسين الصناعي أثناء تبريد للوقاية من هبوط ضغط الدم).</p> <p>3.1 الأدوية السابقة للجرعة والتهدئة Preoperative medication and sedation والإجراءات القصيرة الأمد for short term procedures</p> <p>أتروبين atropine</p> <p>هيدرات الكلورال chloral hydrate</p>	<p>1. التَنجِجات (المخدرات) Anaesthetics</p> <p>1.1 التَنجِجات العامة والأكسجين Genera anaesthetics and oxygen</p> <p>إثير ether، نيتج anaesthetic</p> <p>هالوثان halothane</p> <p>كيتامين Ketamine</p> <p>أكسيد النيتروز nitrous oxide</p> <p>الأكسجين Oxygen</p> <p>* ثيوبنتال thiopental</p> <p>2.1 التَنجِجات الموضعية local anaesthetics</p> <p>* بوفيفكاين bupivacaine</p>
---	---	--

levamisole ليفميسول
 mebendazole * ميبيدازول
 niclosamide نيكلوزاميد
 praziquantel برازيكوانتيل
 pyrantel پيرانتيل
2.1.6 Antifolates مضادات الفولات (مضادات
 ناهية كاربامازيب
 diethylcarbamazine
 ivermectin إيفرميكتين
 الملوحة للتسمم
 suramin sodium سورامين الصوديوم
3.1.6 Anticholinergics and other
 antitremor drugs
 praziquantel برازيكوانتيل
 triclafendazole تريكلافيندازول
 الملوحة للتسمم
 oxamniquine أوكسامنيكوين
2.6 Antibacterials المضادات البكتيرية
2.6.1 Beta lactam drugs
 amoxicillin * أموكسيسيلين
 ampicillin أمبيسيلين
 benzathine بنزال بنسلين
 benzylpenicillin
 benzylpenicillin بنزال بنسلين
 cloxacillin * كلوكساسيلين
 نيفازوكسي ميثيل بنسلين
 phenoxymethylpenicillin
 procaine بروكاين
 benzylpenicillin بنزال بنسلين
 مضطربات تنقية
 * أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك
 amoxicillin + clavulanic acid
 سيفتازيديم
 ceftazidime
 * سيفترياكسون
 ceftriaxone
 إيمبيسيم + ميلاستاتين
 imipenem + cilastatin
2.2.6 Other antibacterials

2.4 Specific
 acetylcysteine أسيتيل سيستين
 atropine أتروبين
 calcium غلوكونات الكالسيوم
 chelation علاج
 deferoxamine (desferrioxamine) ديفيرو كسامين
 كسامين (desferrioxamine)
 dimercaprol ناهية الميركابتول
 * ميثيونين DL-methionine
 ميثولثيونين methylthionium chloride
 (زرقة الماشون methylene blue)
 naloxone نالوكسون
 penicillamine سيلاامين
 potassium ferric gluconate
 حديدية الجلوكونات البوتاسيوم
 سداسي سياتوفرات البوري المائي
 hexacyanoferrate (II) 2 H₂O
 (زرقة بروسيا Prussian blue)
 إيدتات الصوديوم والكالسيوم sodium calcium edetate
 نترات الصوديوم sodium nitrate
 ثيوسلفات الصوديوم sodium thiosulfate
3. مضادات الإحتلاج (مضادات الصرع)
3.1 Anticonvulsants/antiepileptics
 carbamazepine كاربامازيبين
 * ديازيبام diazepam
 إيثوسكسيد ethosuximide
 مغنيسات الصوديوم magnesium sulfate
 فينوباربيتال Phenobarbital
 (phenobarbitone)
 فينيتوين Phenytoin
 حمض الفالبرويك valproic acid
 الملوحة للتسمم
 * كلونازيبام clonazepam
3.2 Antifolate drugs
 methotrexate ميثوتريكسات
 penicillamine سيلاامين
 sulfasalazine سلفاسالازين
3.3 مضادات الأزمية
3.4 Antiallergics والأدوية المستخدمة في التالي
 anaphylaxis
 chlorpheniramine كلورفينامين
 * ديكساميثازون dexamethasone
 إبينيفرين epinephrine وأدرينالين
 (adrenaline)
 هيدرو كورتيزون hydrocortisone
 بريدنيزولون prednisolone
4. Antidotes and other substances used in poisoning
4.1 Antidotes and other substances used in poisoning
 Non-specific لا نوعية
 * فوسم charcoal
 activated ippecacuanha

doxycycline دو كسبكلين
 mefloquine ميفلو كين
 proguanil (للإسعال فقط)
 بالترفيف مع كلور كين)
 4.5.6 الأدوية المضادة لتمام الطفيليات الشبيهة
 والمضادة لتمام الفطريات
**Antipneumocystosis and
 antitoxoplasmosis drugs**
 pentamidine نتاميدس
 pyrimethamine بيريميثامين
 سلفاميثوكسازول + تريمتروپريم
 sulfamethoxazole + trimethoprim
 5.5.6 الأدوية المضادة للطفيليات (أم حاد)
**Antitrypanosomal
 drugs (a) African trypanoso-
 miasis**
 melarsoprol ميلارسوبرول
 pentamidine نتاميدس
 suramin sodium سورايسين سداسي
 نيوام نيتريم
 eflornithine إيفلورنيتين
 (تستخدم ضد الطفيليات الأمريكية -
 داء الكلب)
American trypanosomiasis
 benznidazole بنزنيدازول
 nifurtimox نيفورتيموكس
 6.6 مضاد الحشرات وطارد الحشرات
Insect repellent
 diethyltoluamide ثنائي إيثيل تولوأميد
 7. الأدوية المضادة للشفقة (الصداع النصفي)
Antimigraine drugs
 1.7 لمعالجة لهجمة الحادة
 of acute attack
 حمض أستيل ساليسيليك (أسبرين)
 acetylsalicylic acid (aspirin)
 إرغوتامين
 ergotamine
 باراسيتامول
 paracetamol
 2.7 للوقاية
 For prophylaxis
 * بروبرانولول
 propranolol
 B. الأدوية المضادة للوزم والكآبة للمناعة

4.6 الأدوية المضادة للفيروسات (Antiviral
 drugs
 1.4.6 نروامبيدات (للهرس)
 antihurpes drug
 أسيكلووير
 acyclovir
 2.4.6 الأدوية المضادة للفيروسات المعهية
 antiretroviral drugs
 نيفيرابين
 nevirapine
 زيدوفودين
 zidovudine
 3.6 الأحيوية المضادة للأوالي
 antiprotozoal drugs
 1.5.6 الأدوية المضادة للأميبية والمضادة لتمام
 الجوارشات
**Antiamoebic and
 antiguardiasis drugs**
 دي لوكسانيد
 diloxanide
 ميترونيدازول
 metronidazole
 2.5.6 الأدوية المضادة لتمام الطفيليات
 antileishmaniasis drugs
 * أنتيمونيوات البفرامين
 meglumine
 أنتيمونيوات
 antimoniate
 نتاميدس
 pentamidine
 نروام نيتريم
 نروام نيتريم
 amphotericin B
 3.5.6 الأدوية المضادة للسلاميد (أم المعالجة
 الشفقة)
**antimalarial drugs (a) for
 curative treatment**
 كلوروكين بربا كين
 chloroquine
 پريفيناكوين
 primaquine
 * كينين
 quinine
 الأدوية الشفقة
 الأدوية الشفقة
 * دو كسبكلين
 doxycycline
 (للمعالجة فقط بالترفيف مع الكينين)
 ميفلو كين
 mefloquine
 * سلفادوكسين + بيريميثامين
 sulfadoxine
 + pyrimethamine
 استطفانات مثبته
 antemether
 أرتيسونات
 artesunate
 (ز) للوقاية
 for prophylaxis
 كلوروكين
 chloroquine

* كلورامفينيكول
 chloramphenicol
 * سيروفلور كسايبر
 ciprofloxacin
 * دو كسبكلين
 doxycycline
 * إريثرومايسين
 erythromycin
 * جنتاميسين
 gentamicin
 * ميترونيدازول
 metronidazole
 حمض الساليسيليك
 salicylic acid
 نيتروفورانتيون
 nitrofurantoin
 سيكليميسين
 spectinomycin
 * سلفاديازين
 sulfadiazine
 سلفاميثوكسازول + تريمتروپريم
 sulfamethoxazole + trimethoprim
 تريمتروپريم
 trimethoprim
 نروام نيتريم
 نروام نيتريم
 كلورامفينيكول
 chloramphenicol
 كلنداميسين
 clindamycin
 - استطفانات مثبته
 - استطفانات مثبته
 فانكوميسين
 vancomycin
 2.6 الأدوية المضادة للطفيليات
 Antileprosy drugs
 كلوفازيمين
 clofazimine
 دابسون
 dapsone
 ريفامبين
 rifampicin
 4.2.6 الأدوية المضادة للطفيليات (المضادة للسكر)
Antituberculosis drugs
 إيثامبوتال
 ethambutol
 إيزونيازيد
 isoniazid
 بيرازيناميد
 pyrazinamide
 ريفامبين
 rifampicin
 ستربتوميسين
 streptomycin
 سوزا نيتريم
 سوزا نيتريم
 نيواسيمازول
 thioacetazone
 3.6 الأدوية المضادة للفطريات (Antifungal)
 Drugs
 أمفوتريسين ب
 amphotericin B
 * فلوكونازول
 fluconazole
 غريزوفولفين
 griseofulvin
 نيكوتين
 nystatin
 (الأحيوية الشفقة)
 (الأحيوية الشفقة)
 فلويسينون
 flucytosine
 يوديد البوتاسيوم
 potassium iodide

complex مركبة (عوامل مختبر فانسى II
والسابع VII، والسابع IX، والمغائر X)

12. الأدوية القلبية الوعائية

Cardiovascular drugs

1.12 الأدوية المضادة للذبحة
Antianginal drugs

* تينولول atenolol

ثلاثي نترات القديسجول؛ ثاني نترات

* إيزوسوربيد isosorbide dinitrate

* فيرانييل verapamil

1.12 الأدوية المضادة لاضطراب النظم

Antiarrhythmic drugs

* تينولول atenolol

ديجوكسين digoxin

ليدوكاين lidocaine

فيرانييل verapamil

الأدوية الثمينة:

إبينيفرين epinephrine (أدرنالين)

(adrenaline)

إيزوبرينالين isoprenaline

* بروكلاناميد procainamide

* كينيدين quinidine

3.12 الأدوية الخافضة لضغط الدم

Antihypertensive

* تينولول atenolol

* كابتوبريل captopril

هيدرالازين hydralazine

* هيدروكلور ثيازيد

هيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide

ميتيل دوبا methyl dopa

* نيفيديبين nifedipine

* ريفردين reverpine

الأدوية الثمينة

براينسين prazosin

* نيتروبروسيد nitroprusside

* نيتروبروسيد الصوديوم sodium

nitroprusside

4.12 الأدوية المستخدمة في فشل القلب

Drug used in heart failure

* كابتوبريل captopril

مسكنات analgesics

8. الأدوية المضادة للباركينسونية

Antiparkinsonian drugs

* بيريدين biperiden

لهم دوبا + ليفودوبا

levodopa + carbidopa

10. الأدوية المؤثرة في الدم

Drugs affecting the blood

1.10 الأدوية المضادة لفرق الدم

Antianemia drugs

ملح الحديدوز سحراء ferrous salt

ملح الحديدوز متفرداً + حمض الفوليك

ferrous salt + folic acid

(المضادات المنوية للاستعمال أثناء الحمل)

حمض الفوليك folic acid

هيدروكسي توكوبالامين

Hydroxocobalamin

عوز، حشم

* حديد الديكستران iron dextran

2.10 الأدوية المؤثرة في المنعقد Drugs

affecting coagulation

ديزمورفين desmopressin

هيلارمن الصوديوم heparin sodium

فيتوميادون (الفيتامين K)

phytomenadione

سلمات لورنامين protamine sulfate

* وارفارين warfarin

11. منتجات الدم وبدائل البلازما Blood

products and plasma substitutes

1.11 بدائل البلازما

* دكستران 70 dextran 70

* بولي جيلين polygeline

2.11 أحشاء البلازما للاستخدامات

ألبومين بشري human albumin

مواد كسّم

* ركازة لعامل الثامن factor VIII

concentrate

* سقّد لعامل التاسع factor IX

والأدوية المستخدمة في الرعاية الملطفة

Antineoplastic and immunosuppressant drugs and drugs used in palliative care

1.8 الأدوية التكاوية للمناعة

Immunosuppressant drugs

* أزابورين azathioprine

* سيكلوسبورين ciclosporin (الزورج)

معضو organ transplantation

2.8 الأدوية السامة للخلايا Cytotoxic

drugs

آسبارتاغيناز asparaginase

بليوميسين bleomycin

فوليك كالسيوم calcium folinate

كلوراميسين chlormethine

ميتلاتين cisplatin

سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide

سيتارابين cytarabine

داكاربازين dacarbazine

داونوروبين daunorubicin

داكتينوميسين dactinomycin

* دوكسوروبيسين doxorubicin

إينوبورين etoposide

فلوروراسيل fluorouracil

ليفاميسول levamisole

ميركاتوبورين mercaptopurine

ميتوتريكسات methotrexate

بروكاربازين procarbazine

فيلبلاستين vinblastine

فينكريستين vincristine

3.8 الهرمونات ومضادات الهرمونات

Hormones and antihormones

* ديدستيرون prednisolone

تاموكسيفين tamoxifen

4.8 الأدوية المستخدمة في الرعاية الملطفة

Drugs used in palliative care

كسّمات هذه الأدوية في الأقسام المتخصصة

المناسبة نموذج هذه الخدمة وفقاً

لاستخدامها العلاجية، وتتل ذلك،

14. العوامل التشخيصية Diagnostic agents

1.14 الأدوية العينية Ophthalmic drugs
 فلوريسئين fluorescein
 * تروبكاميد tropicamide

2.14 الأوساط المائية للأشعة Radio contrast media
 * أمينيل تريزوات amidotrizoate
 سلفات الباريوم barium sulfate
 * بريميكرون hexol
 * حمض الأيونانويك iopanoic acid
 بروبيلدون propylidone (90% عطاء في
 الشعرة العصبية فقط)
 * دواء مُشع
 * يوتروكات البفلورين meglumine
 iotroxate

15 المطهرات Disinfectants and antiseptics

1.15 مطهرات الجروح Antiseptic
 * كلورهيكسدين chlorhexidine
 * إيثانول ethanol
 * بوديبول فينيل polyvidone iodine

2.15 مطهرات الأدوات Disinfectants
 * مركب ذر أسس كلوري
 كلوروكسيلينول chloroxylenol
 غلوتارال glutaral

16 مدرات البول Diuretics
 * أميلوريد amiloride
 * فورسيميد furosemide (فورسيميد
 frusemide)
 * هيدروكلور تازيد
 hydrochlorothiazide
 سبيرونولاكتون spironolactone
 * دواء مُشع
 * مانيتول mannitol

17 أدوية السبيل الهضمي Gastrointestinal drugs

Infective drugs
 * كوربيد المتبل زرزولون
 cocubytrosanilium chloride
 ديفسجية الخُطايك gentian violet
 * نيوميسين - باصيتراسين
 neomycin - bacitracin
 برمنغنات البوتاسيوم potassium permanganate
 سلفاديازول الفضة silver sulfadiazole

3.13 الأدوية المضادة للالتهاب والمضادة
 للمحكة Anti-inflammatory and antipruritic drugs
 بيتاميثازون betamethasone
 * دهون الكالامين calamine lotion
 * هيدروكورتيزون hydrocortisone

4.13 الأدوية القابضة Astringent drugs
 لثاني أمثات الألمنيوم aluminium diacetate

5.13 الأدوية المؤثرة على تمايز الجلد وتكاثره
 Drugs affecting skin differentiation and proliferation
 بيروكسيد البنزويل benzoyl peroxide
 قطن الفحم coal tar
 أنتراين (=anthralin) dithranol
 فلوروزانسيل fluorouracil
 * راتين البروج podophyllum resin
 حمض الساليسليك salicylic acid
 يوريا (=كرباميد) urea

6.13 مبيدات الحشرات والفئذيات
 Sebicides and pediculicides
 * سبروات البنزيل benzy- benzoate
 بيرميثرين permethrin

7.13 العوامل المُحصرة لفوق البنفسجية
 Ultraviolet-blocking agents
 * الأدوية المُشعة
 عامل مرضي للحماية من الشمس فعالة
 تحت فوق البنفسجية UVB, UVA, على
 شكل كريم cream، أو دهون lotion، أو
 علامة gel

ديجر كسون digoxin
 دوبامين dopamine
 تيمبرو كهرتازيد
 hydrochlorothiazide

5.12 الأدوية المثابة للخثران
 Antithrombotic drugs
 حمض أسيت ساليسليك (أسبرين aspirin)
 * دواء مُشع
 سترپتوكيناز streptokinase

6.12 العوامل الخافضة للدهون lipid lowering agents
 أظهرت مضطبات مُخترجة ليم الإنزيم
 هيدروكسي ميثيل أفلوثريل 3-hydroxy-
 3-methylglutaryl Co-enzyme A
 reductase "HMG-Co-A reductase"
 (وهي الستاتينات statins) لها كُفصر وفوح
 احتشاء عضل قفب myocardial infarction
 stroke والسكتة الدماغية ومعدل
 الوفيات mortality (يُصبح هذه الأساس)،
 كما تُعضع الحاجة لجراسة مجازة الشريان
 التاجي coronary artery bypass. ولما
 كانت لا يوجد دواء مفرد يُظهر أنه أكثر فعالية
 على نحو مبدئ أو أنه أقل مُتأكث من غيره
 في هذه المجموعة، لذا لم يُصن في مودج
 ففائة هذه، يجب أن يُقرَّر الدواء لأحد
 استحداث نسبي الاضطراب المرتج على
 السنوي الفرنسي

13. الأدوية المُتلفة بطيه الجلد (الوضعية)
 Dermatological drugs (topical)

1.13 الأدوية المضادة للمطهرات
 Antifungal drugs
 حمض البنزويك + حمض الساليسليك
 benzoic acid + salicylic acid
 * مبيكزيتول miconazole
 نيوسلفات الصوديوم sodium thiosulphate
 * دواء مُشع
 سلفيد السيلينيوم selenium sulfide

2.13 الأدوية المضادة للعدوى Anti-

Insulins and other antidiabetic agents انسكريج
 glibenclamide * غليبنكلاميد
 insulin injection حقنة الإنسولين (الوآاب)
 intermediate-acting insulin الأسمران المتوسط الفعل
 metformin ميتفورمين

Ovulation inducers 6.18 مُحفِّضات الإباضة
 clomifene * كلوميدين

Progestogens 7.18 الهرمونات
 norethisterone نورثيستيرون
 medroxyprogesterone acetate
 مديروكسيبروجيستيرون
 8.18 الهرمونات الغرقية والأخوية المضادة
 Thyroid hormones and antithyroid drugs
 levothyroxine ليفوثيروكسين
 potassium iodide بوديد اليودايد
 propylthiouracil بروپيل ثيوراسيل

Immunologicals 10. المناعيات

Diagnostic agents 1.19 العوامل التشخيصية
 tuberculin purified protein derivative (PPD) توبركولين
 2.19 الأأمصال والغلوبيولينات المناعية
 and immunoglobulins
 D immunoglobulin (بشري)
 anti-D immunoglobulin (بشري)
 antitetanus immunoglobulin (بشري)
 antivenum serum المصل المضاد لـ
 diphtheria antitoxin ضد ذيفان الخناق
 antivenum serum المصل المضاد لـ
 rabies * اعطوب (الاعبي) آداء الكلب

contraceptives
 1.18 الهرمونات المنظِّمة والبدائل المخلطية
 Adrenal hormones and synthetic substitutes
 dexamethasone * ديكساميثازون
 hydrocortisone هيدروكورتيزون
 prednisolone * بريدنيزولون
 fluorocortisone فلوريد كورتيزون
 2.18 الأندروجينات
 testosterone تستوستيرون
 3.18 مناعيات الحمل
 1.3.18 مناعيات المشعر الهرمونية
 * اوسترايول + * نيمونورجيسترين
 ethinylestradiol + levonorgestrel
 * إنثيل ايستراديول + نورجيسترين
 norethisterone + ethinylestradiol
 levonorgestrel * نيمونورجيسترين
 * نورا نيمونورجيسترين
 * ليفونورجيسترين
 * نيمونورجيسترين
 medroxyprogesterone acetate
 norethisterone إنثبات نورثيستيرون
 enantaro

2.3.18 لولاب رحبه
 Intrauterine devices
 copper-containing devices
 3.3.18 الطرق المناعية
 Barrier methods
 condoms عارلات ذكورية
 spermicide مع ميندو
 (nonoxinol) (نونوكسينول)
 diaphragms عوارب
 مع ميندو (nonoxinol) (نونوكسينول)

4.18 الإستروجينات
 * إنثيل ايستراديول
 5.18 الأستروجينات والهرمونات الأخرى المضادة

1.17 مضادات الحموضة والمضادات الأخرى
 Antacids and other antilucer drugs
 aluminium hydroxide هيدروكسيد الألومنيوم
 cimetidine * سيمنيدين
 magnesium hydroxide هيدروكسيد المغنسيوم

2.17 الأدوية المضادة للقيء
 Antiemetic drugs
 metoclopramide * ميتوكلوپراميد
 promethazine * بروميتازين

3.17 الأدوية المضادة للربو
 Antihemorrhoidal drugs
 * نضج موضعي، قابض astringent وعواء
 مضاد للالتهاب.

4.17 الأدوية المضادة للالتهاب
 * سلفاسالازين sulfasalazine
 5.17 الأدوية المضادة للتشنج
 Antispasmodic drugs
 * أتروپين atropine

6.17 المليئات
 * سنا (سنا مكي) senna

7.17 الأدوية المستخدمة في الإسهال
 diarrhoea
 7.17 * تعويض السوائل
 rehydration
 أملاح تعويض السوائل
 كهرلي - غلوكوزي - جلوكوز
 (electrolyte solution)

2.7.17 الأدوية المضادة للإسهال (المرضية)
 Antidiarrhoeal (symptomatic) drugs
 * كودين codeine

18. الهرمونات والأخوية الغلبي الأخرى
 Hormones, other endocrine drugs and

haloperidol * هالوبيريدول

2.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات المزاج
Drug used in mood disorders

1.2.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الاكتئابية
Drugs use in depressive disorders

amitriptyline * أميتريبتين

2.24 7 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات ثنائية القطب
Drugs used in bipolar disorders

Carbamazepine كاربامازيبين

lithium carbonate كربونات الليثيوم

valproic acid حمض الفالبرويك

3.24 3.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات القلق
Drugs used in generalised anxiety and sleep disorders

generatised anxiety and sleep disorders

diazepam * ديازيبام

4.24 4.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الوسواسية القهرية ونباتات الهلع
Drugs used in obsessive-compulsive disorders and panic attacks

clomipramine كلوميبرامين

25. 25. الأدوية القاعنة في السبل النفسى
Drugs acting on the respiratory tract

1.25 1.25 الأدوية المضادة للربو
Antilasthmatic drugs

aminophylline * أمينوفيلين

beclomethasone * بيكلوميثازون

(بيكوفين) (برسالين)

bromide بروميد البروتروبيوم

ipratropium bromide

* salbutamol سالبوتامول

thiophylline ثيوفيللين

نولوفين

* cromoglicic acid حمض الكروموجليكيت

sodium (كروموجليكيت) لصوديوم

תריתات القعدة silver nitrate

* تتراسكلين tetracycline

2.21 2.21 العوامل المضادة للالتهاب
prednisolone * بريدنيزولون

3.21 3.21 المبتعثات الموضعية

* تتراسكلين tetracaine (أميثوكاين) (amethocaine)

4.21 4.21 الأدوية المثبته للنبطة والمضادة للزرقى
Miotics and antiglaucoma drugs

acetazolamide * أسيتازولاميد

* pilocarpine بيلوكاربين

* timolol تيمولول

5.21 5.21 موسعات الحدلة
Mydriatics

* atropine أتروبين

الدواء التشم

إبيفرين epinephrine (أدرينالين) (adrenaline)

22 22 مفعبات الولادة ومضادات تعجيل
Oxytocics and antioxytocics

1.22 1.22 مفعبات الولادة
Oxytocics

* ergometrine * إرغومتري

أوكسيتوسين oxytocin

2.22 2.22 مضادات تعجيل الولادة
Antioxytocics

* salbutamol * سالبوتامول

23. 23. محلول للديال التصفلى
Peritoneal dialysis solution

محلول ديال داخل الصفاق (ذي تركيز 0.لازم)

24. 24. أدوية المعالجة النفسية
Psychotherapeutic drugs

1.24 1.24 الأدوية النفسية المستخدمة في الاضطرابات النفسية
Drug used in psychotic disorders

* chlorpromazine كلوربرومازين

* fluphenazine فلوفينازين

immunoglobulin

3.19 3.19 اللقاحات
Vaccines

1.3 1.3 1.3 1.3 التسع شامل
For universal immunisation

لصاح سي سي جي BCG

لصاح الخناق diptheria

لصاح التسمول (السعل الديكى) pertussis

لصاح التكرز tetanus

لصاح التهاب الكبد الالتهابى B hepatitis

لصاح الحصبة measles

لصاح شلل الأطفال poliomyelitis (التهاب سحايا الصغار)

2.3 2.3 2.3 2.3 التسععات موعبة من الأفراد
التساع التسعة لرفعة influenza

لصاح التهاب السحايا meningitis

لصاح الحصبة mumps

لصاح داء الكلب rabies

لصاح الحمى ribella

والصاحب الأنتايم) تصاع شغرد typhoid

لصاح الحمى الصفراء yellow fever

20. 20. مفعبات العضلات والفاعلة محيطياً
Muscle relaxants (peripherally acting) and cholinesterase inhibitors

* كلوريد الألكورونيوم alcuronium chloride

* نيوستيغمين neostigmine

بروميد البيروستيغمين pyridostigmine bromide

كلوريد أساكساميثونيوم suxamethonium chloride

عواء متشم

بروميد الفيكرونيوم vecuronium bromide

21. 21. مستحضرات طب العين
Ophthalmological preparations

1.21 1.21 العوامل المضادة للعدوى
Anti-infective agents

* gentamicin جنتاميسين

* idoxundine * يداكسوندين

minerals
 ascorbic acid حمض الأسكوربيك
 ergocalciferol * إرغوكاليسيفيرول
 iodine يود
 nicotinamide * نيكوتيناميد
 pyridoxine بيريدوكسين
 retinol (A) * ريتينول (فيتامين أ)
 riboflavin ريبوفلافين
 thiamine * ثيامين (فيتامين B1)
 thiamine ثيامين
 calcium gluconate عنوكولات الكالسيوم

parenteral 2.26 حلياً
 glucose غلوكوز
 glucose with sodium chloride potassium chloride
 غلوكوز مع كلوريد البوتاسيوم
 Sodium chloride potassium chloride
 كلوريد الصوديوم
 sodium potassium hydrogen carbonate
 كربونات هيدروجين الصوديوم
 * محلول مركب من لآكتات الصوديوم
 compound solution of sodium lactate
 2.26 Miscellaneous مشروبات
 ماء للحقن
 27 Vitamins and المعادن

cromoglycat
 2.25 Antitussives مضادات السعال
 * dextromethorphan ديكستروميثورفان
 26. Inhalant solutions for the relief of cough and bronchospasm
 and the relief of water correcting electrolyte and acid-base disturbances
 2.26 Oral rehydration solutions
 Oral rehydration solutions for the relief of dehydration
 أملاح الإماهة الفموية (محلول غلوكوزي -
 كهرلي glucose - electrolyte solution)
 كلوريد البوتاسيوم potassium chloride

الملحق 2: الوصفة The prescription

وبعداً متظناً قانونياً في المملكة المتحدة للأطفال دون 12 عاماً.

4 91

بعد 91 رمزاً² رمزياً نكتبه "Rx" "خذ أنت take thou"، الذي يُتَوَكَّن للصيبي. وهو رمز نافعاً لكنه بقي كصلة وحدانية مع الماضي، حيث اكتسب كثير من الأطباء رغبةً رغبةً في كتابة هذا الرمز مع لزخرفة قبل اسم المستحضر المسجل للكيفية مع إهمالهم لطبيعته الصحيحة.

5. اسم الدواء وجرعته The name and dose of the medicine.

الاختصارات Abbreviations. اختصر حين يوجد اختصار رسمي فقط. ولا تستخدم اختصارات غير رسمية أو تختصر من عندك؛ من غير المأمون فعل ذلك. الكميات Quantities (نكتب بعد BNF).

- 1 غرام أو أكثر: اكتب 1g وهكذا...

- أقل من 1g: اكتب مئتي غرامات 500mg، لا 0.5g.

- أقل من 1mg: اكتب ميكروغرامات، مثال 100 ميكروغرام، لا 0.1mg.

- ينبغي أن يسبق المقطع العشرية الصفر من أجل الأعداد

decimals إذ لا يوجد شكل آخر، ومثال ذلك،

0.5ml، لا 5ml. أو من أجل المجال range، 0.5 إلى 1.

- لا تختصر المئتي غرام، ونانوغرام nanogram أو الوحدة unit

- استعمل مئتي لتر، مل ml أو مل cm، لا سنتي متر

مكعب (cubic centimeter, cc).

- أنظر لاحقاً من نفس المقاييس البلدية/المسولية.

² سُشِن من عين إبه الشمس ذي رأس الصقر Horus، إبه الشمس المصري القديم.

تُعدّ الوصفة وسيلة يُرْسَى بها المريض بأجرية لا تعدّ مأمونة للبيع مباشرة إلى العموم. وتُنظَّم شاكلتها format رسمياً لغسان بلدة والمراعاة المأمونية والسجاعة ولينع سوء الاستعمال الفحاشي، فمة تفاصيل كاملة في كتيبات الوصفات الوطنية نوجب على الوصافين مسؤولية لشكوى منها.

تُعدّ وصفات الأدوية النقية أو مستحضرات كُتِب الوصفات الوطنية البريطانية¹ British National Formulary (BNF) مُنِيَّة لمعظم الغايات تقريباً. يوضع تركيب للعديد من مستحضرات كُتِب الوصفات الوطنية البريطانية هذه في المذكرات الرسمية، ومثال ذلك، دستور الأدوية البريطاني British pharmacopoeia (BP) إضافة لوجود العديد من مسامر الأدوية الوطنية والدولية.

لقد أُهمل فن كتابة الوصفة الإرتجالي التقليدي، الذي يوصح الدواء، والأساس base، والمادة المساعدة والمُصلَّحة، والمُنكَّهة والسواغ vehicle كما أُهمل استعمال اللغة اللاتينية، حيث تبقى بعض الاختصارات اللاتينية المودَّعة ملائمة لتقص بدائلها الإنكليزية (ولاسمها في المستشفيات حيث تُعطي التعليمات للمرضيات لا لمرضى). توجد هذه الاختصارات لاحقاً في قائمة، دون مصادفة أو عدم مصادفة.

ينبغي أن تعرض المتطلبات الفنية للوصفة ما الذي يُعطى وكمين ومن وبعها، وأن تحني تعليمات عن كيفية عنس ينبغي تناولها في لوقتها المحددة وبأي مزيق وأي مدة أو كمية الإيجالية، كما ينبغي لاحقاً.

1. التاريخ Date.

2. عنوان الطبيب Address of doctor.

3. اسم المريض وعنوانه Name and address of patient: إن تحدده. عمر المريض مرعوب أيضاً لأسباب المأمونية،

¹ في تناول الأطباء المتارسين في خدمة الصحة الوطنية في المملكة المتحدة.

وحسب الجرعة وتكرارها؛ وفقاً للمحاكاة، وحدد فاصلة الجرعة الأدنى minimum dose interval أو الجرعة العظمى maximum dose في اليوم.

6. التوجيهات إلى الصيدلي Directions to the pharmacist، عند وجوب اختصار: "مزج"، اصنع معلولاً، واكتب الكمية الإجمالية الواجب صرفها (عندما لا يُوضَّح في البند 5 السابق)؛ أو مدة الإمداد.

7. تكتب تعليمات المريض على حاوية الدواء بواسطة الصيدلي Instruction for the patient. ولا بد من الإيجاز، والوضوح والدقة وهي ماسة هنا على نحو خاص. ومن الخطر التعويل على تذكر المريض تعليمات شفوية. يوقر محيَّب الوصفات الوطنية البريطانية BNF قائمة من التصاقات labels الموصى بها "تحذيرية cautionary" وناصحة من تحمل الأدوية المصروفة، تُنقل توازناً بين "الفصوة على نحو غير مفهوم والتبوية على نحو غير ملائم"، مثلاً، لا يُوقف هذا الدواء إلا بتوصية للطبيب. يستعمل الصيادلة مبادرتهم الذاتية في إبداء النصيحة للمرضى هذه الأيام.

8. توقيع الطبيب Signature of doctor.

مثال عن وصفة Example of a prescription لمرضى سعال مزعج غير مُنتج

improductive cough

1, 2, 3 كما هو متفأ.

4 98

5 لعوق الكوديين BNF, Codeine Linctus 5 مل.

6. اسرف 68.

7. اللصافة Label: لعوق الكوديين (كو) NP، عُد 5 مل مرتين في اليوم.

8. توقيع الطبيب.

يجب أن تطابق الوصفات المنهضة عن الحاموب Computer-issued prescriptions توصيات لقياس المهنية. ويجب التوقيع على التبديل باليد (عبر مرغوب) حين وقوعه.

حاويات الأدوية Medicine containers بتزايد استخدام

أخباريات المعادة الإغلاق ذاتها reclosable المستعمية على عت الأطفال. وكذلك الرزم المنقطة blister packs ولصرف في رزم البيع الأصلي للمصنين ومحتوي كرامة معلومات المريض. وتضاف هذه إلى شكفه العلاجية، نكها قد تُكسب المال في النهاية (زيادة نجاعة الاستعمال، ونظامية).

الأدوية غير المرغوبة Unwanted medicines ينبغي على المرضى إبداءها إلى المورد الأمسي لإتلائها.

الأدوية المسؤولة عن إحداث الاعتماد أو السبي تكون موضوعاً لسوء الاستعمال Drugs liable to cause dependence تقع على عاتق الأطباء مسؤولية خاصة في التأكد من (1) أنها لا تحدث الاعتماد، (2) وأن المريض لا يزيد الجرعة مما يحدث الاعتماد، (3) أنها لا تستخدم كمصنر غير متعمد في إمداد للمعدين addicts. ولتطبق نُظم خاصة بوصف الأدوية على كثير من مثل هذه الأدوية (أنظر كتب الوصفات الوطنية البريطانية BNF).

المختصرات Abbreviations (أنظر أيضاً الأوزان والمتقاييس).

a.c.	قبل الضعام	antecibus
b.d.	مرتين في اليوم (وتستخدم bid أيضاً)	bis in die
BNP	كتب الوصفات البريطاني (البريطانية)	
BP	دمشور الأدوية البريطاني	British pharmacopoeia
	مئة الأدوية الصيدلانية البريطانية	
BPC	British pharmaceutical codex	
i.m.	المحقن داخل العسل	intramuscular
IU	وحدة دولية	International Unit
i.v.	المحقن داخل الوريد	intravenous
NP	الاسم الأوّل	nomina propria
o.d.	كل يوم	omni die
o.m.	كل صباح	omni mane
o.n.	كل مساء	omni nocte
p.c.	بعد الأكل	post cibum
p.o.	بالفم	per os

1 مليلوغرام (1×10^{-9} g)
 1 ديسي لتر (dL) (1×10^{-1})
 1 ميللي لتر (mL) (1×10^{-3})

للمقاييس البلدية/المنزلية home/domestic measures
 إن الملحقة المعيارية 5 مل والمخففة الصمغية المُدرّجة متاحة. ومن
 ناحية أخرى، نفي المقاربات الثانية بالعرض:
 1 ملعقة طعام = 14 مل (أو mL).
 1 ملعقة حلوى = 7 مل (mL).
 1 ملعقة شاي = 5 مل (mL).

النسب المئوية، والكتلة، والوزن في الحجم

Percentages, proportions, weight in volume

توسم بعض محاليل الأدوية (مثال، المسحات الموضعية،
 أيغرين/أدريبنالين) للاستخدام حقناً بأساليب عديدة: النسبة
 المئوية أو النسبة، أو بالوزن في الحجم (مثال، 1/1000، 1/1000،
 1 ميلي غرام mg لكل مل mL). وقد تُجرى تخفيفات أيضاً
 بواسطة الأطباء في وقت استخدامها. وعادةً ما تكون هذه
 الأدوية عطرة في حركتها المفرطة overdose لذا تكون البقعة
 الكمية مطلوبة، ولاسيما المسؤولية عن الأخطاء الضرورية
 بالعامل (1) الذي يمكن أن تكون قاتلة fatal. وينبغي أن لا
 يشعر الأطباء بالإرباك عندما لا يتدون والثقون من مثل هذه
 الخسائيات (بسبب عدم تدابرها على نحو متكرر)، ولكن ينبغي
 أيضاً أن يدركوا أن عليهم مسؤولية التحقق من نتائجهم مع
 زميل مؤهل أو صيدلي قبل التصرف.

p.r. بالطريق المستقيمي per rectum
 عن اللوزم: ويُعدّل إثر لغة التكرار الأعظمي لإعادة أخذ
 الدواء، مثلاً، أقراص الأسبرين والكودين،
 1 أو 2 pm، كل 4 ساعات

p.r.n.: pro re nata

p.v. بالطريق المهبلي: per vaginam
 أربع مرات في اليوم (وتستعمل (q) أيضاً):

q.d.s quarter die sumendus

كل: مثال، q.6 h = كل 6 ساعات quaque و q. q. أو q
 كل 4 ساعات: q. q. h: quarta quaque hora

كافية، كافية: q.s.: quantum sufficit

بكرّر: مثل rip.mist (ura) أعدّ المزج rep y repetatur

بالطريق تحت الجلد: s.c. subcutaneous

عند اللوزم: ومن المفيد اقتصاد المختصر s.o.s. على

إعادة الرصفات مرة واحدة فقط واستعمال

المختصر pm (ويفناً للظروف) حين يُقصد بإعادة

الوصفة كثيراً s.o.s.: si opus sit

فوراً stat. statim

ثلاث مرات في اليوم: Sumendus (وتمتثل

q.d أيضاً) Ld.s: ter (in) die

الأوزان والمقاييس Weights and measures

قُدّمت الجرعات في هذا الكتاب وفقاً لنظام المترى، أو
 بالرحلات الدولية (IU) عندما لا تكون الجرعات المترية
 عملية.

المكافئات Equivalents

1 لتر (أو L) = 1.76 باينت pint

1 كيلوغرام (kg) = 2.2 باوند (ليرة) lb

الاحتمارات:

1 غرام (g)

1 ميللي غرام (mg) (1×10^{-3} g)

1 ميكروغرام (1×10^{-6} g)

* تذكر حالة استرواح صدر مزعط tension pneumothorax طرفة آباء
 رحلة طوي عن القرات، حيث صادف وعدم خزانين من الزكام، فليلاً
 غليبركانين lignocaine 100 ميلي غرام mg في 10 مل من الميدة
 الطبة للطارة. كانا معادى على التفكير في نسب الليرة لهذا الدواء
 "بسبب سمونة الموت" إ يمكن أي منهما قلاً للاحتذاء إلى التحويل
 الصحيح لهذه النسب. فتمتدّ جراح الصدر على نحو صحيح، استعمال حالة
 ملابس ملكية كبرى (تمتدّ) في هوادي، استعمالاً قطار
 بولي urinary catheter. ففي لفرصر على فد الحيلة في فده لرحلة
 حيث لفر في السنفر. Wallacc WA 1995 Managing in-flight
 emergencies: A personal account, British Medical Journal
 311: 374

علم الأدوية السريري

Clinical pharmacology

اللاحدودة، حيوياً لتجاح دون ضرر. أي لتعظيم المنفعة ونصغر الاحتظار. وهكذا يهتم اختصاص علم الأدوية السريري بجميع هذه القضايا. وهي موضوع هذا الكتاب.

لقد استلحق المواء "تورة" المعلومات في العقود الستة الماضية المذكفة مع الحاجة الطبية، وجود منهج دراسي هو علم الأدوية السريري. ويُعد هذا المنهج مفهوماً الآن على أنه رعاية صحية. وتخصُّص أكاديمي؛ وفي الحقيقة لا يمكن الآن اكتمال أي دراسة طبية دون قسم department أو شعبة subdepart ment لعلم الأدوية السريري.

ويشتم اختصاص علم الأدوية السريري بتوفير المفاتيح والأراء المفيدة بعة نوعي المعالجة المثلى للمرضى. حيث يصبح السحاح العلاجي بالأدوية معيماً أكثر فأكثر على مستخدم الدواء الذي يمتلك عطفلاً فميدياً على الأقل لفهم كل من الديناميكا الدوائية pharmacodynamics والخراتك الفسولية pharmacokinetics. ويسهل اكتساب هذا المعطد التمهيني، وعلى كل حال، قد لا يستطيع الأطباء البشريون والمهتمون الاستغناء عن المهارة العملية.

بوفر علم الأدوية السريري الأخص للطبية لما يلي

- لتطاهر العامة للمعالجة الدوائية الرشيدة، والمعلومة والقدرة.
- لمعالجة الدوائية للأمراض الدوائية.
- لتطهل الأدوية الجديدة.

كثيراً ما يمارس علم الأدوية بالتشاور مع اختصاصيين سريريين آخرين، وتشتمل للتطاهر الأكثر تفصيلاً ما يلي:

1. علم الأدوية Pharmacology
- الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics: كيف تؤثر

الملخص

يتضمن علم الأدوية السريري جميع مظاهر الدراسة عملية للأدوية في الإنسان وعرضه نوعي للمعالجة الدوائية المثلى حيث تُتخذ جذارته إلى مدى بعيد في الاستخدام السلي.

حاص علم الأدوية على مدى السنوات الحديثة إلى توسع كبير ناتج عن التكنولوجيا التي تسمح بفهم تفصيلي الجزئي والقدرة على استغلال هذا الشأن. إذ تعد العقاقير الكامة في الدواء هائلة، وهكذا تُعد جميع الآليات (التطبية وبيولوجية) مع تعقيدها الصحة قابلة للاستعراف من حيث مبدأ، إذ يمكن صنع وتعليل واختيار ما يبدو غير فاني تحرياً من المواد والوقول transmitters والهرمونات الموضعية وعوامل نمو الخلية، لتوفر الناهضات agonists والناهضات الجزئية partial agonists والناهضات العكسة inverse agonists والضواد (الناهضات) antagonists. أصبح التأثير interference مع العمليات المرضية الجينية genetic disease processes مُمكناً الآن. ويستحق الأعداد الكبيرة والمتزايدة من المواد الانحصاء في الإدارة واستخدام في التبدل الفيزيولوجي لتلقي الرأيا (الحقيقية أو المُتصورة).

ولكن التسمية على الأذى، سواء أكانت سامة inherent في المواد كم ناتجة عن سوء التطبيق البشري، تأتي مع جميع هذه التغيرات وما تكمن فيها من التواء.

يتطلب الاستخدام السالح للقدرة المتنوعة (ولاسيما التكنولوجيا البيولوجية) عهداً لتتقيد المائل لتعاضل cones quences التأثير. ويُعد التطور لتتبع مبادئ علم الأدوية وأسلوب تطبيقها في حالات فردية من شغى الأنواع

من جامعة Cornell في الولايات المتحدة الأمريكية، التي
بُنت لها دراسته المؤثرة في الثلاثينيات 1930s كيف يكون
اختصاصيو علم الأدوية السريري. وقد كتب في عام 1952
مقالاً مفيداً:

إن المطلوب هو مُحقق investigators من نوع خاص، لم يُعده
تدريبه على مبادئ علم الأدوية المحيطة وتقييمها محسب، لكنه
يعرف الطب السريري كذلك. لا يفتقر لطعام السريري
مديناً وبجميع أنواعهم عن اختصاصي البيولوجيا الآخرين
حيث يوضعون جانباً إلى حد ما فقط بوجود صعوبات
ومحدوديات خاصة، أخلاقية وعملية في السعي نحو المعرفة من
الإنسان.²

يقر علم الأدوية العلم نفسه سواء أُجرى استقصاء
الحيوان أم الإنسان. وترداد الحاجة إليه سريعاً، ويمكن لكامل
المجتمع الآن وليس العلماء فقط: أن يروا وعوده في التحرر من
الضائقة distress والموت للبشر أي المبكر ومبادئه المستقبلة
الأوسع. وتُضيق الأخطار المُصاحبة للأدوية (التشوهات
المجتمية fetal deformities، والآثار الصارخة، والاعتماد

الأدوية، منفردة أو لتوليف مع غيرها، في الجسم
ذاتها، والكبد، والمخ، والقلب، والكلية).

• الحرائك الدوائية Pharmacokinetics: الامتصاص
absorption، والتوزيع distribution، والإخراج excre-
tion، أو كيف يؤثر الجسم لتسليم كل العليل على
الأدوية.

2. التقييم العلاجي Therapeutic evaluation

• فيما إذا كان الدواء ذا قيمة.
• كيف يستعمل على الوجه الأفضل.
• التحارب العلاجية المنهجية.
• دراسات الرصد لكل من الجماعة والمأمونية (الآثار
الضائرة): علم الأدوية السُويائي pharmacoeptide-
biology والتيقظ الدوائي pharmacovigilance

3. مراقبة Control

• وصف الدواء الرشيد وكتيبيات الوصفات.
• تنظيم الرسخي للأدوية.
• للمظاهر الاجتماعية لاستعمال الأدوية ونسوء استعمال
الأدوية.
• اقتصاديات الدواء Pharmacoeconomics.

إن كان مرغوباً استفاد الاختصاصي الرائد في علم
الأدوية السريري فهو بالتأكيد Harry Gold (1899 - 1972)

¹ Child, H. 1952 "إن الإنسان هو دراسة خاصة بالجنس البشري"
American journal of Medicine 12: 619. وهذا العنوان مأخوذ من
تأليف "الإنسان القديم" Alexander Pope وهو شاعر إنكليزي،
1688-1744، يعاقب الجورل العظيم لولبي العلة علم الأدوية السريري
المحدث والمعالجة الدوائية لفضائله قرائه جهازاً سواً كان الغاراً متوراً أم
عس جماعة.

معرفة نفسك بنفسك، واختر من الله لم يسم: انظر بث إن الإنسان،
هو دراسة خاصة بالجنس البشري.

ولقد وضع على هذا الجورج في حالة (مُخطئ).

والحكمة من وجوده عظيمة وعظمة كبراً:

مع معرفته لولسفه حداً، من أجل حوار الشكوك لديه،

مع صفة الشدة، ومن أجل تعلمه الروابي Sinc

بأرجح من الريه في أن يعمل أو يستريح!

وهل نصف نفسه كزبد لو شخص ميمياً

وق ريد من فضل العمل أو الحدا...

ويولد كمن يسرع، وسكتر لكن يسطي،

وعس علم الإعمال يكون السعد،

سواء لمكتر قليلاً حداً لم كثر،

بلس عله حوايل التفكير والافعالات جميعها

يفي بسفه قسباً أو عمراً من لطف،

علقوق نصفه لسوء والامر ليهوي

بقى لسيد العظيمة ضحة من أجل الجمع وسهياً

الحاكم قد لست، في الخطأ اللامعده،

والتمابع المحكته، وزجج العائب، ولعر.

² كان اعطس المناسي على الدولم مُلقحاً لضم الأدوية السريري. ففي صنع

على 250 عضواً من الجمعية الهولندية لعلم الأدوية السريري Dutch

Society of Clinical Pharmacology 102 وكان 55 شهر قد

أجروا بحارب سائلة على أنفسهم (من أجل للامعة توسعة Van

Everdingen et al 1990 Lancet 336: 3448). وقد حدث انبال

لشر في اجتماع عام 1983 للجمعية الهولندية الأمريكية، و Las Vegas،

أثناء ممارسة عن الحوط الفعيسي المزمس دولتاً، حين اتعد الحاصر للبلاد

من وراء الصفة نشاء جماعة هذه التقنية على نحو ضحصي (A Zorigniuoli

W 1990 Lancet 336: 1200).

Pharmacology 47: 11-12

Dolley CT 1996 Clinical pharmacology: future prospects for the discipline. *British Journal of Clinical Pharmacology* 42: 137-141

Grahame-Smith D G 1991 Clinical Pharmacology. Roles and responsibilities in academic research. *British Journal of Clinical Pharmacology* 32: 151

Laurence D R 1989 Ethics and law in clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27: 715-722

Reidenberg M M 1999 Clinical pharmacology: the scientific basis of therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 66: 2-8

Walley T 1995 Drugs, money and society. *British Journal of Clinical Pharmacology* 39: 343-345

(dependence) رجعها الحاجة إلى التطبيق النظامي والأخلاقي لهذا العلم بنية التطوير والتقييم والاستخدام السليم، أي: علم الأدوية السريري.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Drazer D C, Daly W J 2000 Clinical pharmacology in the middle ages: principles that presage the 21st century. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67: 447-450

Breckenridge A 1995 Science, medicine and clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology* 40: 1-9

Breckenridge A 1999 Clinical pharmacology and drug regulation. *British Journal of Clinical*

اكتشاف الأدوية وتطويرها Discovery and development of drugs

ملخص

- تطوير ما قبل السريري للدواء. يُعد اكتشاف الأدوية الجديدة في المختبر تعريفاً على التمكن.
- تقنيات الاكتشاف. يسمح التحرير الجيني للمعدن بتصميم دقيق لمواد علاجية جديدة وفعّالة وقد زوّدت للتكنولوجيات الحديثة من معدل تطوير الأدوية القوية.
- الدراسات على الحيوانات والبشر.
- التمكن prediction. تحدث إحداثيات في التمكن. قد يتخطى عن الدواء في أي مرحلة ويتضمن ذلك مرحلة بعد التسويق ويعد تطوير الدواء الجديد بانخفاض تكاليف جداً وعميق هنا للتشخيص تجارياً.
- الأدوية والأمراض اليتيمة orphan.

الإنسان. ويستمد المداواة الطبية إلى عماديين داعمين للفارماكولوجيا:

- الانتقائية Selectivity: يُحصّل على الأثر المرغوب وحده؛ 'علينا نعلم العاية وتعلم الغاية مع المواد الكيميائية' (Paul Ehrlich)².
- الجرعة Dose: تُقرر الجرعة وحدها أن شيء ما غير سام³ (Paracelsus).

اعتمد الاكتشاف الرشيد للأدوية الجديدة منذ عقود على تعديل (تحويل) الإنسي الجزئية للمعدن للمزيد من الوسائط mediators الكيميائية المعروفة، وكثيراً ما تكون الألسن الجزئية الدقيقة لفعل الدواء غير معروفة، ويحتوي هذا الكتاب أمثلة كثيرة عن أدوية قديمة لا تزال آلية تأثيرها غامضة. وأدى التصور في الطب الجزيئي *molecular medicine* (الذي يتضمن

التطوير ما قبل السريري للأدوية

Preclinical drug development

حوكمت للفارماكولوجيا وفكروها. للموتبة الطب من محرك تعدين فكري على تشخيص إلى قوة كالترا على تعريض مرض الإنسان (CTDallery 1994)¹.

يُعدّ تطوير الأدوية الجديدة قريباً على التمكن ضمن الدراسات المضربة في المختبر *in vitro* وفي الجسم الحي *in vivo* (الحيوانات)، حيث تُبَيَّنُ بالتعامل agent المتامل على

¹ فمن يقول في هذا المتصل أن Paul Ehrlich (1845 - 1915) كان أحد العلماء الذين كان رائد الأبحاث العلمي في اكتشاف الدواء. حيث يُعدّ المركب البرونزي المضوي رقم 606 الذي يصور عدد البكتيريا *spirachactes* وعلى الحيوانات دواء ناجحاً (Salvarsan 1910) وقد استخدم عدد المركب ومركب آخر مغلوب الصفر عند الزهرى *Syphilis* إلى أن أُبَيَّنَ بعد اكتشافه بتسليخ عام 1945.

² كان Paracelsus (1493 - 1541) مشكلة خلية حيث حوّل كدهن وتبرهه. ولم تكل درجة خلية، لقد أحرق الأسمان العليا فكلابكية (عالموس Galen)، وابن سينا (Avicenna) من مخراته في بارل Basel (سويسرا) إذ كانت تتعادون الطبية إثر حلاف مع ريس الكيمياء منهم حوّل الأهور. نون في سائورغ (مسمما) إن نحة لأعداد ن السكر أو حواء ريب من حسلر شاعن من قبل رجل ماجور مستخدم من أطاء محليين غيوربي ولكنه كان يُعَبِّأ سول الجرعة dose

تكنولوجيا الدنا المتأشب (recombinant DNA) في العشرين سنة الماضية إلى طُرُق جديدة في اكتشاف الدواء أي علم الأدوية الوراثي⁴ ويشمل هذا المصطلح الراسخ جميع المورثات في الجينوم genome التي قد تُعْمَد استجابة الدواء المرغوبة وغير المرغوبة وقد أعطى إقام مشروع الجينوم البشري عام 2001 إلى تدمير 30000 جيناً والتي كان على الأقل مع أدوية وظيفة الكثير من هذه الجينات ما زالت غير معروفة. وقد تُصنَّفُ لأدوية مستقبلية وفقاً للسطح الجيني الإفراحي، ولذا ستتحسن الأمانية والفاعلية.

يزداد فرص اكتشاف الدواء الجديد، أي الدواء الذي يعمل شيئاً لم يكن غيره يفعل سابقاً (أو يعمل على نحو مأمون ما كان يُحْتَمَر باختطار جوهري، ويزداد العرض بوجود برنامج متطور عن المعرفة الدقيقة عن المستوى الجزيئي، عن العمليات البيولوجية المرغوب تبديلها. وتُعدّ الأجور التجارية للشح إنتاج ضخمة جداً ونوفر حافزاً للمطورين للاستمرار والمجازفة بمبالغ مالية طائلة.

لقد ابتكرت دراسات الشيخ الإشعاعي signal transduction، والأحداث الأمامية فسي تتداخل، في الخلايا، تواجده مع الأخرى جزيئي transmit البروتينات داخل الخلية لإشارة signal من سطح الخلية إلى «من الوات» وابتكرت أسلوباً جديداً تماماً لتطوير عوامل علاجية therapeutic agents يمكنها استهداف عطلات متسرة ومعالجة discrete في مسالك الجسم، «مُعدَّة التفاعلات الكيميائية» وهذه تُعرَّفُ بالهتية⁵.

يعني أن يُصنَّفُ الأسلوب الجيني في اكتشاف الدواء من «التسليح الجيني» molecular dissection لأي عملية مرضية diseases process. وثمة زوج من التعاقيل المعالجة immune consequences لذلك هي:

• سننح أدوية وأهداف علاجية أقوى مما يمكن تصديقه

⁴ هو مثال العرضة تُذكر بواسطة علم الوراثة النووي في إعلال من قبل شركة سداية مائة من سنن البحث عن الجينوم genome البشري الكامل من أهل بيده الجيني genetic بعدم تحمل أحد أدويةها. فإذا ما تم ذلك سنرول التفاعلات «مجانرة» للدواء عملياً

⁵ Condition BJ 1994 Nature Medicine 1: 1

تجريبياً على الحيوانات والإنسان، ويمكن أن يؤدي الاختصار الإضافي في هذا الأسلوب "خط الإنتاج" إلى فقدان تكامل انتصصات المُرجودة (الكيمياء، والكيمياء البيولوجية، والتغذيةماكولوجيا)، وإلى القص الإجمالي في فهم مساهمة العمليات الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية pathophysiology في نأثر الدواء والمرضى.

• يمكن استهداف الأدوية الجديدة نحو مجموعات مختارة من المرضى بالاستناد إلى فهم الجيني genetic make up.

يُعدّ هذا المفهوم "الدواء للصحيح لتبريض للناس" أساس علم الوراثة الدوائي pharmacogenetics حيث يعين التباوت في استجابة الدواء بطريقة جينية. وقد اكتسب علم الوراثة الجزيئية molecular genetics وانتالي الجيني genome sequencing، بسبب ما يلي:

• التحري السريع لتعدد أشكال فلورث النوعي specific gene polymorphisms.

• معرفة التواليات الجينية genetics sequences للجينات المستهدفة target gene مثل تلك المُرمزة coding للإنزيمات، وقنوات الأيون ion channels، وأنماط للمستقبلات الأخرى المكتشفة في استجابة الدواء.

تُعدّ توقعات علم الوراثة الجيني ونسبه progeny أي علم تغاير البروتينات الدوائي pharmacoproteomics (مهم تأثيرات الدواء على تغايرات البروتين protein variants) رُفحة المستوى، وتخصن:

• استعراف المجموعات الفرعية (الرؤوسات subgroups) من اللصاين بمرض أو متلازمة استناداً إلى غطلمهم الجيني genotype.

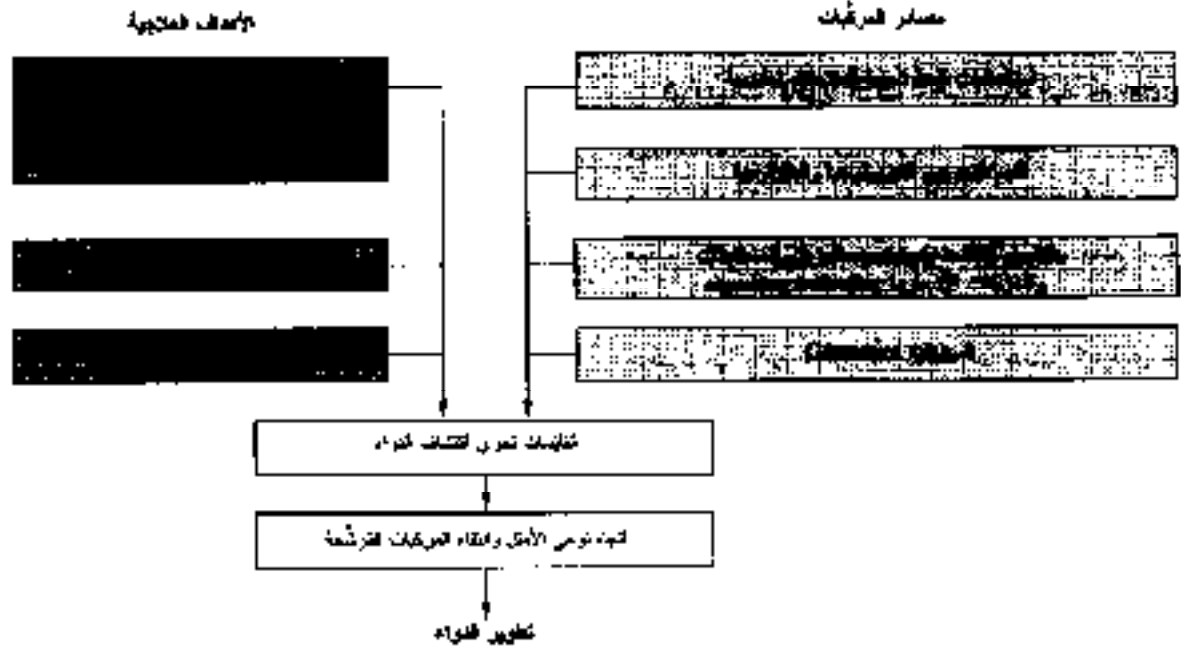
• استهداف أدوية نوعية من أجل مرضى لديهم تغايرات جينية نوعية specific gene variants. وتتخصن عقاقيل هذه الشرفعات.

برامج أصغر لتجارب السريرية، وفعماً أفضل للحرائك الدوائية والديناميكيات dynamics وفقاً لتغاير الجيني

genetics: حيث يكون السُّمُّ الزمني لإدراك التوقعات أطول من الاعتقاد البدني علم الأكل.

ومع هذا، يُحسِّن استعمال التكنولوجيا الجديدة أدوية أقوى، وسيُكتشف أطباء أكثر في الاختبارات السريرية؛ ويجيد أن يقوموا بالإطلاع على الأحداث والعمليات التي تسمى هذا الاكتشاف.

genetic variation وراثياً بسيطاً للأحداث الصائفة بعد التسوق يكسُن الشبدي الكبير في معين وظيفية كل مورث عديد الأشكال (أو مُنتج المورث gene polymorphic) (أو مُنتج المورث gene product) ومدى اعتلاكه أهمية علاجية أو سمية. وقد حدثت مبالغت في بعض توقعات علم الجين الدوائي pharmacogenomics وعدم الوراثة الدوائي pharmacogenomics



الشكل 3-1: مصادر اكتشاف الدواء في السبيل. تُختَر أرقام مختلفة من المركبات الكيميائية (أعلى، اليمن) مقابل مقاييسات بدو لوجه وبنية لصفة بالأهداف العلاجية، وتُنتق من عدد للعلومات المختصة (اليسار). وتُؤخَى الأمل من المركبات بالنوثة البدني عبر عمليات التمرين، والمتعلق الصاهر، وتُختَر الجوانب الخرائطة الملائمة. ومن ثم تُدخل المركبات المرشحة عملية تطوير تكثف دراسات صورية نظامية وتجارب سريرية.

وتقنية رقمية وداهظة الثمن جداً. ويجب أن نتحمل التطويرات الساححة (تحويل 1% من المركبات المُقَدَّمة للاختبار الكامل إلى أدوية مرشَّصة فعلياً) تكلفة الإخفاقات⁶ (99%). ويتضح

يجري تطوير الدواء الحديث كما يلي:

- الفكرة أو الفرضية.
- تصميم مواد وتخليقها.
- الدراسات علم النسيج وعلم الحيوان كله (الدراسات قبل السريرية).
- الدراسات على الإنسان (دراسات سريرية) أنظر الفصل (4).
- منح ترخيص رسمي للقيام بالمطاببات العلاجية والبيع (أنظر الفصل (5).
- الدراسات ما بعد الترخيص (التسويق) عن الأمانية safety والمقارنات مع الأدوية الأخرى.

ويتضح من البيان التالي أن تطوير الدواء عملية شاقة جداً،

⁶ تُقدَّر تكاليف تطوير كيان كيميائي جديد (NCE) new chemical entity (جزئية جديد هو شحنته على البشر سابقاً) من لتطبيق بل التسوق (الاستعمال السريري العام) بحوالي 500 مليون دولار أمريكي، وقد تستغرق العملية ما يعادل 15 عاماً لتتضمن ما يصل إلى 10 سنوات من الدراسات السريرية) يتعلق ذلك بمدة دراسة الاختراع وقابلية الوصف النهائي، لا يقوم المطور بالاستثمار ما يُمرَّح في الربح في غاية الصعوبة. قد يفضل الدواء في أي مرحلة، تافها المرحلة البدائية منها، أي عند مرحلة التخليق الرسمى بعد بدون جميع تكاليف تطوير الشحنته تعرضها. وقد يفتش الدواء أيضاً (سبب تأثيره الصائفة) كإلى الدسة الأول بعد التسوق، وقد تمنع كإزالة (في لكافة المزمرة وإثال) لتسقط وتحتض المرمى أيضاً

أيضاً مَبِل مثل هذه الروامح للاستخراج والإكمال فقط عندما تُدفع المنظمات والأفراد منسها إجمالاً عبر التحفز على النجاح وحلمة التجمع ولتسبب انزال أيضاً.

تقنيات الإكتشاف TECHNIQUES OF DISCOVERY

(انظر الشكل 1.3).

تكنولوجيايات حديثة، لم يُبتكر بعضها على نحو كامل

حتى الآن وتكضم:

يسمح التصوير الجزيئي Molecular modeling المُساعدُ بواسطة الميانات الحاسوبية الثلاثية الأبعاد (التي تُعد من الواقع الافتراضي) بتصميم بنى مستقلة إلى حزيقات جديدة ومعروفة، لتحسين خواصها المرغوبة وإزالة غير المرغوب منها، ولانتكاز مركبات مستهدفة عالية الانتقائية. يمكن ترتيب حزيقات البنى الجزيئية القادرة مديتاً على الارتباط بمقر site مُعرّف بدرجة مرتفعة الألفة affinity.

تكتيب الكيمياء المتوافقة Combinatorial chemistry

مزجاً عشوائياً ومصائباً أعداد ضخمة من لبنات البناء الكيميائية (حوض أمبية، بوكليتيدات، وكيمائيات بسيطة) لإنتاج "مكتيبات" من جميع التوليفات combinations المحتملة. ويمكن لهذه التكنولوجيا توليد البلايين من المركبات الجديدة التي تُقَم مديتاً باستعمال جهاز تَمسح فائقة السرعة مبروطة أوتوماتيكياً automated robotic، خلال هذه البلايين من المركبات، بحيث يمكنها التداول مع الألف المركبات يومياً. تستخدم هذه التحزبات إنزيمات لتسريع التوسيم

اكتسبت التسج المبروقة للطفات المنظمة الكاملة فبناً أساسية في سوق الدواء. تسعة للمركبات المتنافسة التي استعملتها في تجاوز العُزُر الأصلي للحصول على ترخيص طزرة molecule تسبوح لم أثبت حد وقد تكون للطفات ضخمة وعن حسي مليون عبده أو ما يكافئها ككروياً، وتبدو الأخيرة ملامتة جداً، إذ تُتمسح بالصح والحث التفاعل والبناء.

1 من هسبب بدأ لأرهم، الحديث من إباح هذه التوسيم. ولكن يمكن أن تقود تفاعلية هذه للقباسات مع تلقية مشاهدة من حيث تخليق عوامل علاجية متفلة وحديثة، وتجهز تسريع البحث في الإنعجات الحديثة، وعُد التقنيات صولة تلك مقل عدد في إيصال عوامل علاجة جديدة.

شعاعياً radio-labelled ligand displacement على نُسببات المُستقبلة receptor subtypes البشرة المفردة أو إنزيمات عنى الخلايا المتوأة nucleosized (حقيقية النوى eukaryotic)، ويُستقصى المُركب كذلك باستعمال الطرق المحوية التقليدية، عندما يُسجل التحري screen استجابة إيجابية، ويجري التداول مع المبريء الحسبين الانتقائية وأو المعاملة potency (راجع ما سبق).

البروتينات كأدوية التكنولوجيا البيولوجية Proteins as

medicines: biotechnology تُستهدف البروتينات (مستقبلات الخلية Cell receptors، وإنزيمات) من قبل معظم الأدوية، ولتمة نقص في هذه التكنولوجيا يُتبع استغلال البروتينات (والبيبتيدات) كأدوية حتى اليوم. وتتاح هذه التكنولوجيا الآن. ولكن لمة مشكلات عميقة كبيرة في جلب البروتينات إلى المقر المُستهدف في الجسم (فهي تُهضم عندما تُلع وتجر الأعشية المحلولة بصعوبة).

تكتيب التكنولوجيا البيولوجية استعمال تكنولوجيا النسا الوراثية recombinant DNA technology/أو الهندسة الوراثية genetic engineering لتسبل clone ونعير express الجينات البشرية، على سبيل المثال في خلايا المكروبية، أو الأشركية القولونية Escherichia coli أو الخميرة yeast، أو الخلايا، بحيث تُصنع بروتينات لم تكن الكيمائيات الطبية قادرة على تخليقها، وتُنتج أيضاً هرمونات وأحوية نلقائية baculoids بمقادير تجارية (مثل الأسولين وهرمون النمو) والإنزيموبويتينات erythropoietins وعوامل عر الخلية cell growth factors ومنشطات البلازميوجينيس plasminogen activators والأنتروفيرونات interferons واللقاحات vaccines والأضداد.

وتستجده فبنتها في الطب على أهمية الألية البشرة بالإراض pathogenesis في عسبة لمرض. البنى لشفاء من حصول إنتاج أعداد مائة من الأدوية أثناء البحث عر علاج لمرض ما (CT Dolex)، في حماية الدمج. ويزداد الطلب على الأستخاض المرحلن للقواء: الأستارب، هسبريد، كسة هذا الطلب، تُعد الأجر المدة للأستخاض للوهير بالتحارب السريرية كوة في عالم نقلنر على إنتاج الدواء، وتُظهر أيضاً McNamara D 1995. Lancet 341: 1167.

التصنيع المسبق (immune antibodies)، وتُطوّر الحيوانات الطامرة *Transgenic animals* (التي تستولد على نحو صحيح من أجل التورثة gene) كنموذج للمرض البشري وإنتاج الأدوية أيضاً.

تُعدّ تفاعل سلسلة البوليميراز *polymerase chain reaction (PCR)* بدلاً للإستساح الجرثومي *bacterial cloning*، وتُعدّ طريقة لتضخيم *amplification* المورث *gene* الذي لا يتطلب خلايا حيّة، ويُجرى في المختبر *in vitro* ويمكنه إنتاج كميات بحاربه من أدوية بروتيينية نقية (بطريقة مكثفة وفعّالة).

الأدوية الجينية *Genetic medicine* بحري تطوير قنليات التوكليد السحيق لتسهدف بمرات موجودة على سونيات الـ *DNA sequences* أو الجينات (لذا ذو الطاقين *double strand DNA* الأسلوب ثلاثي) أو الرنا المرسل *messenger RNA* (الأسلوب للصاد للاتجاه البروي *antisense approach*) بحيث يحصل إحصار لإنتاج البروتينات المتعلقة بالمرض. وتُقدّم قنليات التوكليد *oligonucleotides* هذه استباقات في معالجة السرطانات والفيروسات دون زيادة السُمح السليمة.

تُعدّ المعالجة الجينية *Gene therapy* للاضطرابات الجينية البشرية استراتيجيّة" يُعطى فيها حمض نووي، على شكل *DNA* عادة، لنحوير *modify* الذخيرة الجينية *genetic repertoire* من أجل غايات علاجية، ومثال ذلك، التليّف الكيسي *cystic fibrosis*. إن عصر "المورث كدواء" واضح حونا (RG Crystal). ونبقى بعض المشكلات هامة؛ ولاسيما في طرق الإتياء *delivery*. وتناح ثلاث طرق وهي: حقن الـ *naked DNA* "العرى" واستعمال الفيروس كحاملٍ *carrier* مع الـ *DNA incorporated* في مجبهه *genome*؛ أو الـ *DNA encapsulated* ضمن جسم نحوي *liposome*.

المفارهاكولوجيا المتاعية *Immunopharmacology* ستُحج فهم الأسس الجزيئية للاستجابات المناعية بتعريف آليات

Cohen J S, Hogan M E 1994 The new genetic medicine Scientific American (Dec): 50 - 55.

تعدى الوظيفة الخلوية بواسطة عدد كبر *legion* من الممرضات المؤسجة *local hormones* أو الأدوية الشفالية *autacoids* في العدوى *infections* مثلاً وأمراض المناعة الذاتية *auto immune disease*؛ ونقص العضو الممرض *organ transplant rejection*. وتُمثّل هذه العمليات أهدافاً للتدخل العلاجي. ومن هنا نشأت الفارماكولوجيا المناعية.

يسمح التطوير التقني بالإصدار البوزيتروني *Positron emission tomography (PET)* بقياسات حركية غير باضعة وأخرى ديناميكية دوائية لنقرات لم تكن ميسرة سابقاً، ومثال ذلك، الدماغ عند البشر والحيوانات السليمة.

الأساليب الأقدم في اكتشاف الأدوية الحديثة التي لا تزال مستعملة تتضمن ما يلي:

• النماذج الحيوانية للمرض البشري أو الناظر عن هذا المرض وجميعها منبابة العصة بالبطر.

• تُعدّ المشتقات الطبيعية الأساس للعديد من الأدوية الحالية للألم والالتهاب والسرطان والمشكلات العقلية الوعائية. وقد تُنمّنت التكنولوجيا الحديثة للتحري *screening* الأهنام بهذا وشهدت على البحوث بوساطة الشركات الصيدلانية المتعددة الجسيات التي تطوف العالم بحثاً في عدة اتجاهات، عن المكروبات (في التربة أو مياه البحر *sewage* وحسب عن الحشرات المدفونة في الكهومان *amber* منذ 40 مليون عام) وعن الفطريات *fungi* والبيانات والحيوانات. وتُعدّ الدول النامية في المناطق المنارة (عواردها الطبيعية انقراضة النعم) أهدافاً دائمة لهذه البحوث، وتشكو الآن من الاستغلال ("تسلب الجيني *gene robbery*"). ويتطلب العديد من هذه الدول الآن اتفاقيات المشاركة النظامية بالتربح للسماح. مثل هذه البحوث.

• يُلتزم الطب الشعبي من أجل الاتجاهات الممكنة للإفادة من المركبات الفعّالة.

• التعليلات على بنسب الأدوية المعروفة؛ التي نيل بوضوح إلى إنتاج عوامل عندلدة ذات خصائص رليسة منشاهة، ولكنها قد تُؤسب بتحسينات تستحق العام. لمة شكاري

السموميات Toxicology: لمعرفة إمكانية إحداث الدواء
إصابة بالجسم وأسلوب ذلك (الاختبارات في المختبر وعلى
الحيوانات المنجزة):

- دراسات الجرعة المفردة (النسبة الحادة).
- دراسات الجرعة المتكررة (السميات تحت الحادة subacute
والمتوسطة والنزمنة chronic أو الطويلة الأمد).

عادة ما تتميز الدراسات السمية العامة على نوعين
species فريض rodent و كلب dog. وتختلف المتطلبات
التنظيمية في أرجاء العالم، إلا أنه جرى وضع تنسيق هام.
وتعطي متطلبات الدراسة على الجرعة المفردة والمتكررة في
(اجلونيوز 1.3 و 2.3). وتُعتمد نُظم التجرع dosing لإنتاج
بمجال من التراكيز البلازمية، بحيث يفرق التركيز الأعلى ما هو
منحَتر عند الإنسان بحرات عديدة.

تكتف السموميات الخصوصية Special toxicology

مناطق قد يحدث فيها حادث دوائي مروع على نطاق مادي؛
كلها تكتف تائراً مع المادة الوراثية أو تعبيرها expression في
المسام الخلية.

تُصم الاختبارات التطفرية Mutagenicity (السمية
الجينية genotoxicity) لاستعراف المركبات التي قد تُحدث
صراً جينياً genetic. ويجري التصرف بحموضة مترابطة
ومعارة من الاختبارات التي تتضمن:

- اختبار الطفرة الجينية في الجرثيم؛ ومثال ذلك اختبار Ames
test (لتجرع العوامل السرطنة).

- الاختبار في المختبر in - vitro للتقييم القضي cytogenetic
للطرز الكروموزومي في الخلايا الثديية أو مقدسة كمنار
التيهيدن thymidine Kinase (tk) assay في التلمفوما
التأرية في المختبر in - vitro mouse lymphoma.

- الاختبار في الجسم الحي in - vivo من أجل الضرر
الكروموزومي باستعمال خلايا الذكورة لعم haemopoietic
في القوارض.

عادة ما يجري إنجاز الاختبارات الأوليون قبل التعرض
للإنسان، ولكن يجب إكمالها جميعاً قبل دراسات المرحلة II.

كثيرة في هذا الجانب من نموذج: لقد طُوّرت الأدوية لي -
أيضاً ومن أعلى - مرة ثانية (وكثيراً ما تكون الأسباب
تجارية تحفئة).

- التجري العشوائي Random screening عن المتحفات
المضعة والطبية.

- الاستعمالات الجديدة للأدوية الجاهزة مسبقاً في الاستعمال
العام، كنتيجة للمشاهدة المذكية أو السرنديبية Serendipity،
أو نتيجة التعرف المتعمد عن الآليات الخفية؛ مثال،
الأسبرين من أجل التأثير المضاد لتختار antithro-mosis.

جودة الدواء DRUG QUALITY

يسهل عمر المُتحقّق أو الوصف، المهتم بالفارماكولوجيا
وعلم السموم toxicology والمداواة نسيان الأهمية الرئيسية
لمظاهر الكميات والصيدلانية حيث يُعد الدواء أو
المستحضر المُشوّب impure وغير الثابت حتى الاستعمال، إن
بذات الأدوية نقيّة بعد 5 سنوات من التحريم في متاخات حرارة
ورطبة بعد مسألة حيوية للمداواة. ويكون محل التصعير
الذي يوفرون ذلك مؤثراً.

الدراسات قبل السريرية على الحيوانات¹⁰

Preclinical studies in animals

يجري القيام بالاختبارات التالية عموماً:

الديناميكيات الدوائية Pharmacodynamics:

لاكتشاف الأفعال الوثيقة الصلة بالاستعمال العلاجي
المفترض، والتأثيرات الأخرى بمجال من الجرعات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics: لاكتشاف

أسلوب توزع الدواء في الجسم وبنده عنه.

¹⁰ لقد السرنديبية Serendipity حليقة نصح، إنسكوب بواسطة الحصف
sagacity العامة أو بعسفة أو ناخط. ولتشتق من سكاية ابن
عرب ثلاثة أسماء في سرنديب (سرى في Stei lanka) كان، بتكون علم
الملكة faculty استعمل.

¹¹ لا نستعمل جميع الحيوانات كالفار والجرذ والنبات hamster والحسبر
البيسي والأرنب والقطة والكلب والتمسك (من أصل دواء واحد).

وقد تُطلب التجارب إضافية.

الباكترية على الإنسان ما لم يجد سبباً وجيهاً يُلشك بالدواء، ومثال ذلك، إذا كان اختبار توليد الطفرة mutagenicity غير مُرضية البنية الجزيئية، التي تتضمن المُستقبلات المشاهدة في الإنسان، نسب الشك؛ أو عندما تزيد الدراسات الجينومولوجية على الجرعة المتكررة عند الحيوانات من الشكوك.

وقد تُطلب اختبارات السرطنة بدرجاتها الكاملة (على مدى معظم حياة الحيوان) فقط عندما سُخِي إعطاء الدواء للإنسان لأكثر من عام، أو عندما يُعادل الدواء مُسرطناً rasminogen بشراً معروفاً، أو إذا كاد، مُطفاً mutagenic (في ظروف وثيقة الصلة بالاستعمال البشري) أو عندما عثقت فعلاً بعضاً agonist هرمونياً نوياً منى منور رئيسي.

قد يُسأل: لماذا ينبغي إعطاء أي مركب جديد للإنسان قبل إكمال الدراسات الرسمية لـسرطنة بأكمل تدويراتها. فهائسي الجواب في كون الاختبارات على الحيوان مُنبات غير مكيدة¹³ بحيث يُعطل مثل هذا المُتطلب تطوير الدواء، ما هو المشي اجتماعياً إلى درجة الضرر الخطير بالإنسان، وقد يستدعي إعفاء اختراعات المانية المُضخمة عمر المُدوية والقيمة. وعلى سبيل المثال، يحصل التخليق فعلياً عن الاختبارات الراجب زحلؤها على مركبات كثيرة جداً لأسباب أخرى. قد يبدو هذا صحيحاً أو خطأ، لكنه واقع الحال.

اختبار سميات المستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية - Toxicology testing of biotech-nology-derived pharmaceuticals لا يُعدّ النظام المعياري للدراسات السمية ملائعاً للمستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية. وسيعتمد انتقاء الأنواع species على نوع expression المُستقبل receptor الوثيقة الصلة. وقد

¹³ حصل نطق فكمي ساجر مُتدوسي sardonic على رانغا الصنادير الإنسان والحيوانات البرسة على الحيوانات، برسالة شنتقون استوا سرطان في الحيوانات باسمان "الذئبات" الأمريكية Amencas "dimes" (قطع نقدية من هة 10 سنت) ومطباتك بلاستيكية أو مطباتك لاكتال. أوتجراً حكومة الولايات المتحدة نظر لذلك لأنه غير مألوف على نشر (Moxre GH et al 1977 Journal of the American Medical Association 238: 397)

الجدول 1.3: متطلبات جرعة الجرعة الفردية والمتكررة لدعم الدراسات على المتغيرين الأساسيين (المرحلة 1) وعلى الفرضي (المرحلة 2) في الاتحاد الأوروبي (EU)، والنوسل 2.1، في الولايات المتحدة الأمريكية USA ومانا¹⁴

مدة التجربة السريرية	المدة الأدسي لدراسات سمية الجرعة المتكررة	غير القوارض	القوارض
جرعة مفردة	2 أسبوع ²	2 أسبوع	2 أسبوع
حتى 2 أسبوع	2 أسبوع	2 أسبوع	2 أسبوع
حتى 1 شهر	1 شهر	1 شهر	1 شهر
حتى 3 أشهر	3 أشهر	3 أشهر	3 أشهر
حتى 6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر
> 6 أشهر	6 أشهر	بموس ¹	بموس ¹

1. في اليابان يوصى بالمتكررة دراسات سمية أطول مدة كما هو معطى في الجدول 2.3. عند علم وجود المرحلة 2 ذات مدة مكافئة لتجارب المرحلة 3 من الخطوة.
2. في الولايات المتحدة: تستطع دراسات الجرعة المُقدرة المُضخمة على نحو خاص مع فحوصات مُشنة أن تدعم الدراسات السريرية لجرعة المُقدرة.
3. قد تُطلب السلطات التنظيمية دراسة مدتها 12 شهراً، أو تقبل دراسة 6 أشهراً مُعينة على أسس الحالة - فالخا case-by-case basis، لتسمية السريرية.

الجدول 2.3: سميات سمية الجرعة المتكررة. لدعم دراسات المرحلة 3 في الاتحاد الأوروبي EU والنوسل في جميع المناطق.

مدة التجربة السريرية	المدة الأدسي لدراسات سمية الجرعة المتكررة	غير القوارض	القوارض
حتى 2 أسبوع	1 شهر	1 شهر	1 شهر
حتى 1 شهر	3 أشهر	3 أشهر	3 أشهر
حتى 3 أشهر	6 أشهر	3 أشهر	3 أشهر
> 3 أشهر	6 أشهر	بموس ²	بموس ²

1. عندما يوصى بالدراسة المزمرة على غير قوارض ويكون الاستعمال السريري > 1 شهر.
 2. قد تُطلب عمليات تنظيمية دراسة مدتها 12 شهراً، أو تقبل دراسة 6 أشهراً مُعينة على أسس الحالة - إثر حالة case-by-case basis.
- لا تُطلب اختبارات السرطنة carcinogenicity (قدرة التورم oncogenicity) التي عادة ما تُحدد قبل الدراسات

النسب واشتمراؤه. بلغت اختصاصية السموم الحياء الانتباه إلى ما يلي:

تستند معظم الاختبارات السمية (وهي موضع انتقاد أخلاقي على نحو خاص) ويعزم إلى الدراسات على الحيوانات الكاملة لأجل إمكانية الاقتراب إلى تعقيد التعرض في أجهزة الجسم البشري، إضافة لإمكانية اكتشاف أي عقابيل للاختصاص المتشعب وبمستلک الاضطراب والاطراح، ليس لإظهار الآثار السامة المباشرة فحسب، بل لإظهار تلك التأثيرات السامة الثانوية أو ذات الطبيعة غير المباشرة التي تُعزى إلى اللطردات المُخرّصة باليات متكاملة أثر إلى الباثولوجيا لتنبه لمتشعب metabolite ما من منتج في عضو ما ويؤثر على آخر¹³.

لا يعد استعمال الحيوانات مبرراً على نحو إجمالي ما لم يُحصل علمي لتأثير مفيد للإنسان. إن الحيوانات مشابهة للإنسان في مظاهر معروفة وكثيرة، لكنها غير ذلك في مظاهر كثيرة أخرى. ويجري فهمه أكثر للاختلافات التي تكهن المنخفضة ويرداد حذفها. ويمضي وقت طويل قبل أن تُعدّ الاختبارات في المختبر *in-vitro* صامدة بدرجة كافية لإزالة الحاجة للاختبارات على الحيوانات الكاملة، لكنها ترحب بانتقاع الذي يجري إيماره بالتمهيد هذه النهاية. ولا بعد الحاضر على إيمنة الاختبارات على الحيوانات الكامل أخلاقياً فحسب، بل اقتصادي أيضاً من أسهل الكلمة الباعثة للحيوانات الكاملة: في تربيتها وإسكانها وحفظها صحياً. برصي الاتحاد الأوروبي تباحثت باختيار طرق التعارب على الحيوان غير (الكامل) عندما تكون مُرضية علمياً (ر) ومناخه عملياً بلوحة معقولة.

التنبؤ Prediction

عائياً ما يُشار إلى أن الدلائل الإرشادية التنظيمية ليست متطلبات قاسية لكي تطبق عالمياً. ومهما كان المقصد، فهي تتسرع إلى أن تُعامل كمتطلبات من الحد الأدنى فقط بسبب خوف مدراء البحوث من احتجاب تأخير الجوامع المُتشددة الباهظة التكاليف عند الاختلاف حول النتيجة وعودتهم إلى

تُدرس مرزومات تلبية homologus أو حيوانات طافرة transgenic تُعبّر expressing للمستقبلة البشرية، عندما لا نباح الأنواع المناسبة. وقد نُطلب دراسات مناعية إضافية وتُعدّل دراسات السمية الجينية genotoxicity والسرطنة carcinogenicity.

Reproduction studies

يجب لكشف دراسات التوالد diversity والتحول في العمليات الفيزيولوجية التي قد تتأثر، لأن عقابيل الخطأ في هذا الحقل مروعة جداً. وتتضمن هذه الاختبارات، للتأثيرات على الخصوبة fertility وعبي قدرة التوالد وعلى تخلق الأعضاء الجنينية fetal organogenesis وعلى النمو السابق واخطب فترة الولادة. وعادة ما تجري الدراسات على الثدييات، عادة الجرذ. ويجري استرجاع دراسات التطور المضغى الجسمي embryon-fetal development على غير القوارض، وعادة ما يكون الأرنب. تتضمن دراسات التطور الأجل، النمو والسلوك والوظيفة المعكبة للدرية progeny وخصوبتها (التأثير على الجيل التالي).

Local tolerability

دراسات قابلية التحمل الموضوعي studies يعطى دواء الاختبار بالطريق الفموي في معظم دراسات الجرعة الحادة والتكرره. ويُطلب دراسات إضافية عندما يكون الطريق السريري للإعطاء هو الحقن. وثمة مخرضان. الأول هو تعيين مدى كفاية إتصاص الدواء، ومثال ذلك، بالاستنشاق، والثاني هو اختبار قابلية التحمل المرصعي، ومثال ذلك، بطريق الجلد percutaneous أو بالورنه intravenous.

من الواضح أن جميع هذه الاختبارات المذكورة اعلاه تُكوّن جهداً حثوياً رئيسياً يحتاج إلى مهارات علمية متنوعة وإلى مورد مالي هام.

الأخلاقيات¹² ETHICS

لن يقرأ أحد المخطط السابق بارتياح، وسيقرأ بعض

¹² إن لتدقق لائحة هذه المسائل الأخلاقية مرجودة في Paton W1984 Zbinden G 1990 Man and mouse. Oxford, London Alternative to animal experimentation. Trends in pharmacological Sciences 11: 114

¹³ J M, Lasagen L. (eds) Pharmaceutical Medical Arnold. London

للحبر، والشاحل اللاجم عن ذلك وفقدان المال أيضاً.

خاص، فإن مثل هذا الشكهن لا يُعتبر أبداً.

إن معرفة طراز فعل الدواء نجسده والقوي، وعلى نحو واضح وكبير، كُحَسِّنَ الشكهن من الدراسات الحيوانية بما سيحدث عند الإنسان. وينبغي الحصول على مثل هذه المعرفة عندما لا يكون ذلك عملياً؛ وكثيراً ما يعد هذا سهلاً تماماً، لكنه يستحيل في أحيان أخرى. وقد أدبِلت كثير من الأدوية على نحو مأمون من دون مثل هذه المعرفة، ولم يصنع اكتساب هذه المعرفة فرقاً هاماً على الضوآن في استعمال هذه الأدوية، ومثال ذلك، مضادات الكروومات إذ يجري دمج الدراسات الفارماكولوجية مع دراسات اختصاصي السموم بناء صورة عن تأثيرات التوائية غير المرغوبة والمرغوبة.

يعرف المحققون *investigators* في الاحتراف الفارماكولوجي ما يتطلعون إليه ويختارون التجارب التي تنبئ أغراضهم.

أما في الاعتبار السمي فيمتلك المحققون أفكاراً أقل وضوحاً عما يتطلعون إليه؛ إذ يبحرون عن الاحتطار، وعن غير المتوقع وغير المتكهن، وعن الأشياء البروتينية الرئيسية والمخلدة التي يجب عليهم إجراؤها. لهذا يعد اختبار السمية عرضةً للزوايا والغفلة عن تلبية المتطلبات التنظيمية إلى مدى أكبر من ما هو في الدراسات الفارماكولوجية. وتعدّ تلبية الشكينة للسموم الخاصة (الزردة سابقاً) حلائية على نحو خاص.

تعدّ جميع الأدوية حوماً عندما تعطي بمقدار وافٍ، ونهية اختصاصي السموم استنتاج فيما إذا كان الدواء يعمل كسم للحيوانات وكيف يتم ذلك، وإعطاء الرأي عن الاعتداد الإحصائي *significance* للمعطيات في ما يتعلّق بالاحتطارات التي تمير إلى اخلوت عند الكائنات البشرية. ويتبقى هذه المهمة مستحيلة تقريباً إلى أن تاج الإيضاحات الجريبية عن جميع التأثيرات. إن اختصاصي السموم في وضع لا يعملون عليه. فعندما يجري إدخال دواء مفيد على نحو مأمون يتحرون قائمون برأبهم لا أكثر. لكنهم يُدعون لإيضاح سبب وقوع القتل في الشكهن عندما يحدث حادث ما. وعندما يتكهنون بعدم مأمونية مركب كيميائي بالنسبة للإنسان على نحو

الاستنتاج بناءً على الاختبار قبل السريري

CONCLUSION ON PRECLINICAL TESTING

يجري تطوير الأدوية للاستعمال الطويل الأمد في شروط بسيطة جداً أو نسبية، ومثال ذلك، القلق الخفيف *minor anxiety*، ويُقلّل هذا من استعداد المجتمعات المسورة لتحمل الانزعاجات الفيزيائية والفكرية الصعبة، ومن الطلب والإعداد لتزايد من أجل أدوية أكثر مأمونية. ولا يُفحص الاحتطار في إدخال الأدوية الجديدة سوى المعرفة العميقة بالآليات الجزيئية. وتعدّ إخفاقات الشكهن حتمية أحياناً ويرافقها استنتاجات للجمهور عيفة.

ولن تُستخدم الموارد المحدودة من القدرة الشفوية العلمية والأموال على أفضل مزاياها عندما يُسمح للصدفة العموية، من قبل الناس حول الثاليدومايد *thalidomide* "المالحق" والأحداث المرافقة، بالتعبير عن نفسها ضمن القواعد والتعليمات الحكومية التي تتطلب الإبادة المفرطة في الاختبارات الملاحظة التكاليف (بعد اختبار السمية باهظاً جداً)، وتعمل كثير من هذه التنظيمات على الشك في أي شيء عدا الحيوانات المنعشة. تُنجم مثل هذه السياسة للتحريات الصناعية من تكريس الموارد للاستقصاء عن الآليات الجزيئية لفعل الدواء، وفي معرفة أي من هذه الآليات المبرحة تُضخ النصحة مع المأمونية.

عندما يلي الاحتطار قبل السريري المطوّز والوكالة التنظيمية الوطنية أو الدولية يكون الوقت قد حان لإعطاء الدواء للإحسان، وكذلك لإطلاق البرنامج التحريبي الذي يفرز فيما إذا كان الدواء *drug* دواءً *drug* فحسب (مادة علاجية ذات عاطر) أو سلاحاً *medicin* (دواءً مأموناً نسبياً). وهذا هو موضوع الفصل التالي.

الأدوية والأمراض اليتيمة

Orphan drugs and diseases

يقاد اقتصاد السوق الحرّ مسؤولاً لترك الأمراض النادرة غير معالجة، ومثال ذلك بعض السرطانات (في جميع الدول)

Di Masi J A 1995 Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 58: 1

Dottery C T 1999 Drug discovery and development in the molecular era. *British Journal of Clinical Pharmacology* 47: 5-6

Fears R, Robert D, Poste G 2000 Rational or rationalised medicine? The promise of genetics for improved clinical practice. *British Medical Journal* 320: 933

Gale E A M 2001 Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 357: 1870-1875

Graeme-Smith D G 1999 How will knowledge of the human genome affect drug therapy? *British Journal of Clinical Pharmacology* 47: 7-10

Lachmann P 1992 The use of animals in research. *British Medical Journal* 305: 1

Lasagna L 1982 Will all new drugs become orphans? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 31: 285

Meyer B R 1992 Biotechnology and therapeutics: Experimental treatments and limited resources. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 51: 359

Roses A D 2000 Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *The Lancet* 355: 1358-1361

Smith A E 1999 Gene therapy — where are we? *Lancet* 354 (suppl 1): s1-4

Sykes R 1998 Being a modern pharmaceutical company. *British Medical Journal* 317: 1172

Wolf R C, Smith G, Smith R L 2000 Pharmacogenetics. *British Medical Journal* 320: 987-990

وبعض الأمراض الشائعة، ومثال ذلك العدوى الطفيلية (في الدول الفقيرة)

عندما لا يتطور الدواء drug إلى دواء medicine قابل للاستعمال بسبب عدم قدرة المطور بتغطية التكاليف. عندئذ يطلق على هذا الدواء باندواء اليتيم وعلى المرض بالمرض اليتيم، والذي يُعاني هو بيميم الصمة¹⁴. لهذا جسم ترخيص الأدوية drugs من أجل الأمراض، متفجرة على قاعدة متطلبات أقل مما هو متالي اليتيم السريرية.

يقع علاج هذه الأوضاع على عاتق الحكومة نفسها في القيام بتطوير الدواء (الذي يحتمل أن يكون غير ناجح) أو تقديم حوافز حكومية، ومثال ذلك، الإعفاء من الضريبة، وتقديم الإعانات المالية وحقوق التسويق الاستثنائية إلى الشركات الصيدلانية، وفي حالة الدول الفقيرة يجب تنفيذ برنامج المساعدة الدولية؛ يجري الآن تنفيذ مثل هذه البرامج¹⁵

لتل القراءة الإضافية

GUID TO FUTURE READING

Banks R E et al 2000 Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 356: 1749-1756

Beeley N, Berger A 2000 A revolution in drug discovery: combinatorial chemistry still needs logic to drive science forward. *British Medical Journal* 321: 581-582

Black J W 1986 Pharmacology: analysis and exploration. *British Medical Journal* 293: 252

Crystal R G 1995 The gene as a drug. *Nature Medicine* 1: 15

¹⁴ تبلغ تكلفة علاج مريض بداء غوشيه المحزون للمستمع الشخصي Gaucher's liposoma storage disease، والذي ولد في إداه غوشيه هو شحام بقل كوريل (سوا) بواسطة إنزيم موقاس وراثياً 145000 إلى 400000 دولار أمريكي سواً وفقاً لإحصاء المرض. ممن ذا الذي يمكنه أو يمكنه التمتع؟ وتحدث مرافق كثيرة من هذا القبيل.

¹⁵ يُعفى التميز الرسمي خاتمة الدواء اليتيم في هولاندا لتسعة الأمريكية (240 مليون نسمة) عندما تصيب المرض الوثيل اهله لهذا الشأن أقل من 200 000 شخصاً في اليابان (121 مليون نسمة) عندما يصيب المرض أقل من 90000 شخصاً.

Evaluation of drugs in man

تقييم الأدوية عند الإنسان

لمتلخص (يتابع)

- الإضافية لمقاربة الأدوية medicines الجديدة مع تلك الموجودة، مطروحة أيضاً. وتُشكل هذه أسس مقارنات للتأثيرية والمردود.
- تتضمن الموضوعات ما يلي:
- المدوارة التجريبية.
- اختلافات البحوث.
- الإشغال الرشيد للدواء الجديد.
- معالجة إبي الإحصائيات.
- نماذج التجارب: تصميم design، الحجم size.
- تحليل ميتا Meta - analysis.
- علم الأدوية لوبائي pharmacoepidemiology.

يجب أن تكون جريئين في بحثنا عن الحقيقة، وإذا لم ننجح لمي
نوجدنا، فليس، حتى الآن لن نكون أقرب إليها من الضلوع (Mandel
AD130-200).

الملخص

يتم هذا الفصل بالمعالجة التولائية المرتكزة إلى القيمة.
يجري إدخال أدوية جديدة برمطة دراسات الفارماكولوجية
على أعداد زائدة من المتطوعين الأصحاء وأبو المرضى
لاكتساب معلومات كافية لتبرير دراسات العلاجية الرسمية.
وعالماً ما يكون كل منها تجربة مُصنَّاة ذات شواهد rando-
mized controlled trial حيث يجري طرح سؤال مؤثر بدقة
وتُجاب عنه عبر معالجة مجموعات متكافئة من المرضى بطرق
مختلفة.

تعدّ سولفة المرضى للمستوية (عن علم وإطلاع). مفتاحاً
لأخلاقيات من هذه الدراسات، وكذلك التصميم العلمي النتائج
والمراجع بواسطة لجنة لأخلاقيات البحوث research ethics
committee المسفلة. ولما حسبات حدود ثقة confidence
intervals والاعتقاد الإحصائي statistical significance فهي
عوامل تفسيرية قومية لتحليل نتائج التجربة. وقراعي
لتحليلات الاعتدال السريري القوي من خلال حدود لتجارب
سريرية ذات لشواهد controlled clinical trials، ويفضل
التعبير عن ذلك، لا بوضع الفروق بالنسبة القوية فحسب، بل
أيضاً بالفروق المطلق أو المئوي. reciprocal، وعدد المرضى
فواجب معالجتهم للحصول على النتيجة المرجوة. وقد تتضمن
النتيجة كلاً من الفعالية efficacy والعمومية safety.

إن دراسات لترصد surveillance والتبليغ بالتقرير عن
التفاعلات الضارة الطوية تُعزّن لشاكلة السريرية للدواء ومن ثم
تُستجوى عن الأحداث الضائرة الفادرة. وتُعدّ لتجارب

المدوارة للتجريبية

Experimental therapeutics

تتأسي مشكلة من سُخْبِر الأدوية عليهم كلاً ما ازداد عدد
الأدوية الكامنة إتاحة. فمجموعتان رئيستان هما: المتطوعون
الأصحاء والمرضى (إضافة للمرضى غير المتطوعين، ناهراً)،
تساعد الدراسة على المتطوعين الأسباب في تعيين السُمومية
وقابلية التحمل والمواصفات السوائية، ويصافى تعيين التأثير
الديناميكي من أجل بعض الأدوية، ومثال ذلك، مضادات
التخثر anticoagulants والعوامل المبتحة، ولا يمكن استقصاء
تأثير الديناميكي وكذلك الفعالية العلاجية لمعظم الأدوية إلا
على المرضى، ومثال ذلك، أدوية الباراكسونية والأدوية
المضادة للمكروبات. تُعدّ المجموعتان الرئيستان المسافتان من
الأشخاص متكاملتين، ولا يمكن استثنائهما بطريقة متبادلة في
تطوير الدواء. ويُعدّ إدخال العوامل الجديدة إلى أي من

المجموعتين دا مُشكلات أخلاقية وعلمية.

ينبغي للأطباء امتلاك الأسس المعرفي وتغطية مبادئ
اندوامة التحريية نظراً لوجود أربعة أسباب رئيسية وهي:

1. ينبغي أن يستند الاعتناء الأمثل لجرعة الدواء النوعية
الموجهة لمرض نوعي على بحث سريري جيد. وبعد إعطاء
أي حواء جديد للمريض تجربياً في المداواة التجريبية.
2. يجري اكتشاف الأطباء شخصياً وعلى نحو متزايد.
3. يُعدّل البحث العلاجي الجيد الممارسة السريرية.
4. تُوفّر مثل هذه الدراسة تجربياً في التفكير الأخلاقي
والمشطقي.

لا يمكن للأطباء ببساطة، القراءة بالتفصيل وتقييم ما
ينفعهم من جميع الدراسات المنشورة (عادةً بانتقائ) والتي
قد تؤثر على ممارستهم. لذا يتجهون إلى مقالات بحثية
متخصصة والمصححات¹ تتضمن تحليل ميتا-كامل، ومع هذا
يجب على القراء الاقتراب من تلك المقالات والمصححات
بأسلوب نقدي.

كثيراً ما يُتهم الطب الحديث بالتطبيق القاسي للعلم على
المشكلات البشرية وبانقاص مربية الاهتمام الفردي عنى أفراد
المجموعة (المجتمع)². تطلب الهيئات التنظيمية الرسمية تقسماً

¹ أو العدد من المقالات ويوجد محلات كاملة مكرسة للدراسة ذات جودة
صغيرة، إلا فقط هرد المنهج عن آراء المؤلفين الأصليين بأملوب غم نقدي.
ولكن يجب توفر المراجعة النقدية فعالة الجودة. لهذا انطلقت مجلة غونغفا
لطب استند إلى أدبته Evidence Based medicine - في عام 1995.

² بعد دليل الماسير في هذا الشأن ونهضاً وتبخرج إيمان هسكي وأندرو
Edinburg مع عام 2000 للصحة الطبية معاملة World Medical
Association عالمي "... ينبغي أن تكون الأمور المنسقة بالكتابة الملصقة
للموسوع الإنساني على الأمثلة في اهتمامات العلم والمجتمع....
وتبخرج أيضاً الفقرة 7 من الميثاق الدولي المعترف للثنية والسياسة للصحة
للجنة للأمم المتحدة المقرّر عام 1966¹ لا يجوز إضمار أي شخص
للتجريب الطبي أو العلمي دون موافقة المستنيرة. هذا يعني تأهيل
الأشخاص المراد إجرائهم لإدخالهم في البحث والاعتقاد بعدم ضرر هذا
البحث ونشره، وبعد تخصص لا يُشكّوه سواند (مير بلغم) وخلال ذلك
المتخصص المعرف المتمم. تُشارك الآن المحافظة إلى إجراءات مثل هذه
المخالفة. حيث يوجد بيان منق عليه مفاده أن هؤلاء المرضى زعمه الأكراس
هم أبناء العائلة ما لم يجري التحوط

علمياً للأدوية. ويحتاج مطوّرو الأدوية إرضاء التنظيمين
الرسميين ويسعون أيضاً إلى إقناع المهين الطبية المستأينة التصعيد
لوصف منتجاتهم. ويُعدّ المرضى أيضاً بعيدين الآن أكثر عن
الدراسة تجزأاً أدويتهم وبحمودهاها بالمقارنة مع مثل ما اعتادوا
سابقاً. وطلد الأسباب، يحلل التقسيم العلمي للدواء كما هو
مرسوف. هنا إلى الزيادة في الحجم و-يُحكّل الأطباء المُكتشفون
للمسؤولية تجاه أخلاقيات ما يفعلونه، حتى ولو لم يؤدوا
دوراً شخصياً في تصميم الدراسة.

لذا سنوفّر مناقشة موجرة عن بعض المظاهر الأخلاقية
الوثيقة الصلة (ولاسيما التجارب المنعشة ذات التواء
randomized controlled trial).

البحث الذي يكتفب البشر

RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

يمكن القيام بالتمييز بين:

- **العلاجي Therapeutic**: الذي قد يمتلك تأثيراً علاجياً فعلياً
ما يتيح معلومات يمكن استعمالها لمساعدة الأشخاص
المشاركين كذلك.
- **الملاحي Nontherapeutic**: الذي يتيح معلومات لا
يمكن استعمالها مباشرة على الأشخاص، ومثال ذلك،
المشطوعون الأصحاء دائماً، والمرضى كثيراً.

تعدّ هذا عزلاً اصطناعياً إلى حد ما، لأن بعض التجارب
"العلاجية"، أي التي تكتفب استعمال أدوية فاعلة جديدة،
قد لا يكون لها سبعة علاجية للمشاركين غير تصميمها
والقصد منه. قد تستعمل، على سبيل المثال، دراسة مجال

¹ يعتمد تعريف البحث في حب المصريات يُشكّل تحسّر بين البحث،
الغدي والممارسة الطبية المتكررة، من القصد أو الشبه. هي الممارسة الضية
بعد حوفر فعدد إضمار المرض الإفراي المُستشعر لطيف السريري،
ونس لاكتساب المعرفة من تسعة فميد، فيما قد تسأ حل منه الشرف على
نحو عارض من الخبرة السريرية المكتبة. أما أن البحث الطبي مكون
للصدة الأول هو تقديم المعرفة، وهكذا قد يتفجع المرضى على نيم عام، قد
يضع للمهين الإفروي مباشرة أو لا يتفجع Royal College of
Physicians of London 1996 Guidelines on the practice of
ethics committees in medical research involving human
subjects.

جرعى من نواء حافض لضغط الدم أربعة جرعات، يُوقع كون إحداها منخفضة جداً وأخرى مرتفعة جداً، يفرض وصف شكل محسنى التجربة - الاستجابة ووضعها. وأكثر من ذلك: كثيراً ما تكون مثل هذه التجارب قصيرة جداً جلب منفعة مُستدامة للمشاركين حتى إذا جرى انتقاء التجربة الصحيحة.

قد يكون البحث تجريبياً أيضاً (ويكتنف تدخلات مرصعة نفسياً أو بالزعة حسدياً) أو مجرد الملاحظة (كثيراً ما تعنى غير تدخلية (noninterventional) كما في ذلك الدراسات الوبائية (epidemiology).

أخلاقيات البحث على البشر⁶

Ethics of research in human

يملك الناس الحق في الاختيار من أجل أنفسهم سواءً شاركوا في بحث أم لا، أي، إن لديهم الحق في التقدير الذاتي (المبدأ الأخلاقي في الاستقلالية (autonomy). وينبغي أن يعطى الناس أي معلومات ضرورية للقيام بالاختيار والموافقة المستنيرة والحق في الانسحاب في أي مرحلة.

يبدو مسألة الموافقة⁶ (المستنيرة) ضلعة في مناقشات أخلاقيات البحث الذي يكتسب البشر، وهي الشأن الرئيسي للجان أخلاقيات البحوث (Research Ethic Committees) التي تقيم الآن بأمثولات "norm" البحث الطبي.

⁶ نظر عدنان الأخلاقية المؤينة للبحوث الكيميائية فيولوجية لنسب نكتف بشر من أصل تفاصيل الشارة المكتبة؛ انسى قام بإصدارها مجلس انطدات لدولة لعلوم نظية (Council for International Organization of Medical Science (CIOMS) الصادر مع منظمة الصحة لعالمية (WHO). حنيف، (1993). مع كتفجات) (نتاج مستورات WHO في جميع فنون الأعضاء في الأمم المتحدة UN). نظر أيضاً دليل الدراسة للبربرية الطبية. المؤتمر الدولي للنسب الإاربعدي سول اوكالة لعالمي الأحرار. Harmonisation Tripartite Guideline.

والسنة الأوروبية استحداث الأدوية السجل باللكية (EU Committee on Proprietary Medicine Products (CPMP/ICH) 35/95) و Schools 1999 Ethics in Medical research A Handbook; of Global Perspective. Cambridge University Press Cambridge

⁷ تدور إجراءات المراقبة المستمرة مثل المعلومات حول احتمالات الخطر أكثر في البحث الامتلاحي مقارنةً مع ما تدور عليه هذه الإجراءات في الممارسة الفعلية.

لا يحدّ بعض الناس كلمة "تجربة (experiment) في ما يتعلق بالإنسان، محتقدين أن مجرد استعمالها يقتضي درجة من عدم الامتلاحة في ما يجري عمله. لذلك ينبغي أن يدرك الجميع المعنى الحقيقي للكلمة، والتأكيد أو الاستبدان بكلمة "مؤولة" أو محاكمة أو تجربة (trial)، حيث تشتق منافع الأدوية الحديثة وعلى نحو كامل تقريباً من التجريب ولا يمكن فصل بعض الاحتياط عن التقدم الطبي الضخم. ويستند الإجازة الأخلاقي عند جمع الأملاء في أنه ينبغي عليهم أثناء تأكيدهم على رغبتهم في مساعدة المرضى (المبدأ الأخلاقي من المنفعة) أن لا يسمحوا لأنفسهم أبداً بتجريب الفرد الذي يشهد مساعدتهم لأي مسارى (المبدأ الأخلاقي لغتهم - الإبقاء non-maleficence) ونسب العالم أو طبيب الحق في اختيار مؤرمي مجتمع⁷.

من الطبيعي إجازة التجربة العلاجية فقط عندما لا يعرف الأطباء حقاً أيّ العلاجات أفضل، وعندما يجري تحضوهم لسحب المرضى إفرادياً أو لإنقاذ كامل التجربة عند اختناهم في أي وقت إن هذا مُصلحة للمرضى فيجب أن يفعلوه.

عندما لا يعرف بنتة أن إحدى العلاجات أفضل من الأخرى، أي، عندما يوجد توازن⁸، لا يجري فقدان شيء في النظرية على الأقلّ عمر المرضى المختارين عشوائياً المتعرضين لتعالجات موضع الاختبار، إذ يهتم أي شخص بوجود تنسب العلاجات الجيدة والتجريب عن العلاجات السيئة قدر الإمكان. وبالطبع، يصعب كثيراً تبرير المعالجة الجيدة إذا كانت العلاجات الموجودة جيدة مقارنةً مع كونها سيئة، ويحتمل أن تمنهي هذه الصعوبة. وهذا يتطلب موازنة احتياجات مرضى المستقبل الذين قد يتفنون من نتائج

⁶ معجم أكسفورد الإنكليزي Oxford English Dictionary

⁷ Kelly S. Quoted by Beeher HK 1959 Journal of the American Medical Association 169: 461

⁸ يوجد جدل حول هذا الموقف وبأن ذلك لا يعنى التزمى خمس تجري لإعلام في دراسة البحث. حتى عندما تتكلم، هناك ما وورد تورد: دتيل، طر يسبح هذا الاعتقاد (اللامتنا) بتعبير طك للمراقبة المستمرة وعلاوةً ما هناك الأطباء آراء قد تكون متيرة للمرضى إذا ما جرى إخبارهم بها، انسى قد لا تكون كذلك.

للدراسة مقابل المرضى الذين يؤدون دوراً فعلياً ويتناول بعضهم العلاج الجديد (ورعاً الأقل فعالية)، أي المبدأ الأخلاقي في العدالة؟

أخلاقيات التجارب المنشأة ذات الشواهد، والتجارب العقل

ذات شواهد

The ethics of the randomized and placebo controlled trial

بداً للتاريخ، بما في ذلك التاريخ الحديث، مفعمة بالأمثلة حتى عن أفضل الأطباء المعينين بالخطأ حول جماعة وإيمانية للمعالجات (الجديدة)، ومن الممكن بل ينبغي أن يكون هذا الموقف قد جرى علاجه بالاستعمال الأخلاقي للمعنى. وقد جرى تلخيص ذلك في هذا التقرير¹¹.

قد يبدأ تحليل المشكلات الأخلاقية للتجارب السريرية بالسؤال المؤلف والطويل لمصلحة الأخلاقيات. ما هيبة اليقين المطلوبة ودرجته من أجل القرار الأخلاقي؟ وعلى نحو أدق، هل يوجد فارق أخلاقي وثيق العلة بين استعمال الطرق الإحصائية واستعمال طرق أخرى في المرفق - مثل الخبرة والإدراك للمعنى والتفسير وغير ذلك؟ وعندما يتعمق اتخاذ قرارات غير أكيدة، فهل توجد أخلاقيات أكثر أو أقل للاختيار والقبول بوساطة الطرق الإحصائية لتعريف "اليقين" بالمقارنة مع ما يستند عليه بوساطة الحس الإنطسي لشخص ما أو بحجته المدعشة؟ يجري طرح هذه الأسئلة مع التأكيد على الحتمية الأخلاقية لاستنتاج التجربة السريرية عندما نلاحظ "تسزعة"، ويمكن أن يتألف اختيار الأساليب الإحصائية في قسم من الأسوان من أسلوب أخلاقي مقبول لمشكلة اتخاذ القرار عبر المواتة.

¹¹ إن ورود الدواء الفعال القوي في حالة لمرض المسبب العجز *disabling* أثناء العلاج المضعف، يوضح مشاعر جميع المشاركين على عمر 75 قلوب في ما يتعلق بالإبعاد انحصص من هذه الدراسة. وحصل هذا الموقف من أصل الدراسة الأولى على الاتروميون ابينا *interferon beta* في التصف للعدوى *multiple sclerosis* يسمى المصعد. لإكمال نتائجنا المشتركة ببرنامج عشوائياً من أجل المرض (نوى التصحير للجزر) لسرور في التجربة ذات الشاهد ونقل للمعززة عشوائياً، بحيث يصر المرضى (وقبلوا هذا في التلفزيون) عندما يتركزون أنهم جرى تخصيصهم بالدواء المتصل *British Medical Journal* 1991, 307: 948-950. *Lancet* 1993, 343: 169. وليس واضحاً كيف يمكن جعل الموقف أكثر براحاً.

¹⁰ *European Journal of Clinical Pharmacy* 1980, 18: 129

يطرح استعمال العقل (أو النعمة *dumany*) مسائل أخلاقية وعلمية. إذ ثمة حالات قطع واضحة عندما يكون استعمالها غير مقبول أخلاقياً ولا لزوم له علمياً، ومثال ذلك، التجارب اللواتية في الصرع *epilepsy* والتنون *tuberculosis*؛ إذ تتضمن المجموعات الشاهدة مرضى يستعملون أفضل للمعالجات المتاحة، فمن غير الضروري أن يتلقب استعمال العقل حرمان المرضى من المعالجة الفعالة (وعندما تكون كذلك). إذ يمكن إضافة الدواء الجديد والتفعل مقابل أرضية المعالجة المنجزة، ومثال ذلك فشل القلب. وهذا ما يُدعى "الإضافة على" التصحيح.

تعد قوة التجربة العلاجية الفارماً كولونجية الخاملة (العقل)

مفيدة في المجموعات الثانية:

• تحمير التأثيرات الديناميكية اللواتية للشواء عن التأثيرات النفسية لفعل الدواء والأحوال المحيطة به، ومثال ذلك، الاهتمام الزائد من الطبيب، والزيارات الكثيرة المتكررة، وقد يكون هذه الأخيرة أثر التفعل. وهي شائعة في التجارب اللواتية المضادة للاكتئاب، والمضادة للسمنة *antiobesity* الخافضة لضغط الدم.

• تحمير تأثيرات الأدوية عن مجموعات المرضى الحادثة مع الزمن وغيرها من العوامل الخارجية التي تتيح معالجة فعالة أو بالعكس، ويجري الإبقاء على تلك أخلاقياً. ويُدعى هذا أيضاً "حماسية المقايمة" في التجربة.

• تجنب الاستنتاجات الخاطئة. إن استعمال الأدوية الفعلة ذو قيمة في المرحلة 1 من دراسات الأدوية الجديدة على الشطوعين الأصحاء للمشاهدة في تحديد ما إذا كانت الأدبيات الضائرة بالحد الأدنى وإن تكررت وهل تتعلق بالدواء أم لا. وتفيد الأدوية العقل أيضاً في التمييز بين الاستنتاجات الحقيقية والشجبية في تجارب قصيرة الأمد مع أدوية مسكئة جديدة.

ولما كان اللجوء إلى المعالجات العقل بطرح مشكلات أخلاقية، فعلى ما يُمنه منقلاً في الاستعمال المسمر للمعالجات ذات النجاعة أو للمأمونة غير المثبتة، ويمكن التصلب على المنفعة الأخلاقية للأشخاص الذين يعانون بسبب تناولهم

الموافقة على هذا البحث. (انظر Lewis et al. 2002 p.71).

إصابة الأشخاص موضع البحث

Injury to research subjects

ينار ويناقش السؤال عن التعويض من أجل الإصابة الحادثة (الغيزائية) بسبب الاشتراك في البحث. وبساطة، ثمة فروق جوهرية بين موقف المتطوعين الأصحاء (سواء دُعي لهم أم لا) وبين موقف المرضى الذين قد ينتفعون، في بعض الحالات، من إجراء بحري يهدفهم لقبول على الرغم من احتمال تعرضهم لمخاطر جمة بالمخض. ولا يوجد جواب بسيط. ولكن ينبغي موازنة هذا الموضوع دائماً في كل بحث يحمل احتمالاً ويتضمن ذلك انتظار للمعالجة الفعلية للمعرفة والتي نستحق بدل العناء.

تبين دلائل مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية (CIOMS/WHO) ما يلي:

يجوز للأشخاص موضع البحث الذين يعانون من إصابة غير يائنة كمنفعة لمشاركتم للمساعدة المالية أو غيرها بحيث يجري تعويضهم على نحو عادل من أجل العلة أو لفحص الموفين أو الدائمين. وفي حال وعاقم يجوز ذودهم بالتعويض المادي. وقد لا يجري لتنازل عن حق التعويض أو إرجاؤه.

لذا ينبغي إخبار الأشخاص موضع البحث عند إعطائهم موافقتهم للمستوى (وعن علمي) في المشاركة إذا ما وجدت نصوص التعويض في حال الإصابة للغيرائية والأحوال التي يجري بما نسلم ملك التعويض لهم أو لموهم.

الشفع للأشخاص في لتجارب السريرية

Payment of subjects in clinical

يجري الشفع للمتطوعين الأصحاء لكي يلدوا دوراً في التجربة السريرية. وينبغي تعويضهم عن عدم الارتياح والملازمة Inconvenience وهذا منطقي إذ لن يتفعلوا من تناول للمعالجة. وثمة خط دقيق فاصل بين هذا وبين الحرمان المالية ولكن من غير المحتمل أن يجري الآن سوى قلة ضئيلة من الدراسات على المتطوعين الأصحاء من دون اتفاق مسبق "على محر هذه الخدمة وشروطها". والأهم من هذا كله أن تُعدّ المبالغ المكسفة مناسبة مع الاستغناءات الباهضة ومع طول فترة الدراسات. وينبغي التصريح عن الأموال وعن موافقة لجنة الأخلاقيات.

الغفل (أو الدواء غير الفعال) عبر تصميم تجارب سريرية تتيج آليات للسماح لهم بإجراء محبهم ("هرولهم") عند الوصول إلى معايير معروفة، ومثال ذلك، المستويات العالية لضغط الدم التي تشل فشلاً للمعالجة.

ينبغي على المحققين investigators الذين يفترضون استعمال الغفل أو ينتظرون بالمعالجة المعتادة أن يبرروا فضلهم الخاص. وتكون للنتائج التي يجب مراعاتها ما يلي:

- وعناء المريض.
- فعالية للمعالجة المعيارية.
- إذا ما كانت غاية الدواء الجديد الشافع للاختيار إعطاء تعريض أعراضية symptomatic relief فحسب، أم يمتلك قوة الوقاية أو يعني المدة المتعذر العكس irreversible ومثال ذلك انسكبة stroke أو احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction.
- طول المعالجة.

• العرض من التجربة (الشكوك): الأسبقية أو عدم النقص).

وهكذا قد يعدّ أخلاقياً تماماً مقارنة مسكّن جديد مقابل الفعل لمدة أسبوعين في معالجة الفصائل العظمي osteoarthritis للورك hip (في غياب المسكنات المتاحة). ولن يكون أخلاقياً استعمال الغفل وحيداً كمقارن في تجربة مدتها 6 أشهر لدواء جديد في التهاب المفاصل الروماتيزمي الفعال، حتى مع غياب المسكين analgesia.

يعتمد الاستعمال الدقيق للغفل على تصميم الدراسة أي سواء أكان ذلك تعبيرياً crossover عندما يتناول جميع المرضى الغفل placebo عند بعض النقاط من التجربة، أم أكان بتصميم المجموعة الموازية parallel group، عندما ينلقى الغفل أحد الأثراف cohort فقط. وعموماً يسهل على المرضى إدراك مفهوم التحيز بين الآثار لتعجيل من العلاج وتلك التي التي...سها نفس المباشر على الجسم. ويشترط أن يجري تعويض الأشخاص موضع البحث على نحو ملائم وأن يعطوا الموافقة بحرية، وأن لا يكونوا موضعاً للمحادثة في أي اتجاه أخلاقي؛ لكن يُعدّ المريض الذي يعطى الدواء الغفل عذوياً في غياب الموافقة واستعرض لجان الأخلاقيات لبعوث على نحو محقّ

فد لا يرفع للمرضى مقابل قيامهم بلورد في التجارب السريرية، مع أن الدفع المباشر من الحب كتباً ما يحصل. ثمة تزيلل بدعي للمقد من الأطباء في الدفع للمرضى (مقارنة مع التطوعين الأصحاء)، لأنهم يشعرون بنهضة في التحفيز أو الإقناع ويمكن تسريحها معهم، ولأنهم يلفظون أي شعور بأخذ مرنة من شكل العلاقة بين الطبيب والمرضى الذين أن تكون الأدوية الخاضعة للاختبار ناعمة للفرد. وهذا ليس بالموقف السريح بكل ما في الكلمة من معنى.

الإسكل الرشيد للدواء للجديد عند الإنسان

Rational introduction of a new drug to man

عندما شكهن الدراسات عنى الحيوانات بإمكانية كون الجزء الجديد دواءً نافعاً، أي فعلاً ومأسوياً في ما يستحق منافع، يكون الوقت قد حان لوضعه في الاختبار على الإنسان.

تكرس جزءاً أساسياً للتقسيم السريري للأدوية لأن الأطباء بحاجة لأن يكونوا قادرين على تعرض تقارير الدراسات العلاجية لكي يقرروا ما إذا يعول عليها وتستحق التأثر على وصفهم للدواء.

وأكثر من ذلك، يجري اكتشاف معظم الأطباء في التجارب السريرية عند تقدم الرعاية لمرضاهم والحاجة لهم مبادئ تطوير الدواء.

عندما يقدم الكيان الكيميائي الجديد إمكانية عمل شيء، لم يحصل من قبل، أو عمل شيء مألوف بطريقة مختلفة أو أفضل، يمكن أن ترى كموضوع احتيازي غنسي. ولكن عندما يكون كترجم جديد في صنف مألوف من الأدوية، فقد يكون من الصعب كثيراً تجري هذه المزمدة الكامنة.

لا تزال هذه الأدوية "وأنا أيضاً" موضعاً عنياً على الأغلب للاختبار. ويُعدّ التكهن من الدراسات على الحيوانات متراضاً ولكن له مزية سريرية مفيدة، وغير أكيدة على نحو خاص، ولذلك عندما يبدو الدواء "جديداً" فعلاً ومأموناً على نحو معقول في الحيوانات فيسكون اختبارها عند الإنسان معقولاً

أيضاً: "ومن الممكن صباغ ولدت كبير حدثاً في الدراسات عنى الحيوان قبل اختبار الدواء في الإنسان".

ومن وجهة النظر التجارية، يمكن أن يكون الاستثمار في تطوير دواء جديد من رتبة 200 مليون حينها إستراتيجياً ولكنه يُعد أقل بصورة أساسية من أجل إدخال دواء "ومن أحبي أيضاً" متطور سابقاً وقابل للربح في السوق.

مراحل التطوير السريري

PHASES OF CLINICAL DEVELOPMENT

تقدّم التجارب البشرية بأسلوب العطرة السليمة وتقسّم اعتمادياً إلى أربع مراحل. هذه المراحل هي تقسيمات اللاتّمة convenience بما يُعدّ عملية متوسّعة باستمرار، وتبدأ بعدد صغير من الأشخاص (أشخاص أصحاء ومرضى متطوعين) يُرقبون عن كتب في مواقع مختوية وتجري من خلال مئات من المرضى، وبإلى الآلاف قبل أن تجري الموافقة على الدواء drug لكي يكون دواءً medicine من قبل سلطة وطنية أو دولية. ومن ثمّ يُرخص للمؤنّف انعام (يعتقد أن هذا لا يعنى نهاية التقييم). إذ قد يمكن التحلّي عن العملية عند أي مرحلة بسبب ما، بما في ذلك قابلية التحمل أو انأمونية القليلين والنجاحة غير الكافية والضرور التجارية.

• المرحلة 1. الفارماكولوجيا البشريّة (20 - 50 شخصاً)

- متطوعون أصحاء أو مرضى متطوعون، وفقاً لصف الدواء ومأمونيته.

- الجرثاك الدوائية (الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الإخراج).

- الفارماكوديناميكيات: الدوائية (التأثيرات، سميولوجية) من حيث قابلية التطبيق، practicable، وقابلية التحمل، tolerability والمأمونية، والسلمة efficacy.

• المرحلة 2. الاستقصاء العلاجي Therapeutic exploration

(50-300).

- المرضى.

- الجرثاك الدوائية وجرعة الديناميكية للدوائية، في

• دراسات الجرعات الدوائية (وعندما يمتلك مصنعون آخرون منتجات مشابهة) للكلامين البيولوجي *bioequivalence* (التوافر البيولوجي المكافئ: *equal bioavailability*) مع المنتجات البديلة.

• التحارب العلاجية (مموّنة بالتفصيل) التي تُحصَد مأمونية الدواء وبمجانته ضمن الشروط المشابهة للاستعمال. كما، يتطلب الدواء من أجل الاستعمال الطويل الأمد في الخانة تضامته 1000 مريض على الأقل إجمالاً (ويُفضل أكثر)، بالاعتماد على الصنف العلاجي، ويُقدَّر 100 منهم على الأقل لعلاجهم باستمرار حوائي عام واستند.

• الفعمرجات الخاصة. إذا كان الدواء سيمستخدم عند المسنين *elderly* مثلاً، فإنه يجب دراسة الأشخاص المسنين عندما نوجد أسباب لتفكير أنهم قد يتفاعلون أو يتأثرون بالدواء على نحو مختلف. وينطبق الشيء نفسه على الأطفال وعلى النساء الحوامل (واللاتي يملن مشكلة خاصة) واللاتي قد يُستبعدن من استعمالات الدواء المرخص ما لم تتم دراستهن، لذا فهن بذلك "أرقام" الصحة. وقد لحتاج إلى دراسات على المصابين بمرض يؤثر على استقلاب الدواء وإزائه *elimination*، مثل المصابين بانحلال وظائف الكبد أو الكلى.

• تتطلب منتجات نويغة الجرعة الثابتة *Fixed - dose combination* قرياً ووضوحاً لكل مكون.

• يجب اتخاذ دراسات التأثير *interaction* مع الأدوية الأخرى في الوقت نفسه. إذ لا يمكن ببساطة تقسيم جميع التوليفات المحتملة؛ ويوضع الاختيار الذكي استناداً إلى معرفة الديناميكيات الدوائية *pharmacodynamics* وخرائطك الدوائية.

• ينبغي أن يتضمن طلب الترخيص للاستعمال العام (طلب التسيون) مسودة تُنصَح بمخرجات المنتع¹⁴ كوصافون. ويجب التأكيد على ورقة معلومات المريض. إذ ينبغي أن تتضمن هذه الورقة شكل المنتج (مدان، قرص *tablets*، كبسولة،

الدراسات ذات الشاهد التي تخرص على النجاعة والمأمونية¹²، والتي قد تُكتنف المقارنة مع العنقل *placebo*.

• المرحلة 3: الإثبات العلاجي *Therapeutic confirmation* (التحارب المتشابة ذات الشواهد: 250 - 1000+) - المرضى.

- النجاعة وفق مقياس مادي؛ والمأمونية؛ والمقارنة مع الأدوية المرجحة.

• المرحلة 4: الاستعمال العلاجي (دراسات بعد الترخيص) (2000 - 10000+)

- الترحيد *Surveillance* من أجل المأمونية. والنجاعة: تجارب علاجية رسمية أخرى، ولاسيما المقاربات مع الأدوية الأخرى، ودراسات التمرق ودراسات اقتصاديات الأدوية.

الدلائل الإرشادية التنظيمية الرسمية والمتطلبات¹³

OFFICIAL REGULATORY GUIDELINES AND REQUIREMENTS

تنص هذه الدلائل الإرشادية والمتطلبات عادةً من أجل الدراسات على الإنسان (أنظر أيضاً الفصل 5):

¹² حصلت أحدث مخرجة متصلة بل ومهمة حد حوالي 90% من الأشخاص الأسماء Orme M et al 1989 British Journal of Clinical Pharmacology 27: 125, Sibille M et al 1992 European Journal of Clinical Pharmacology 42: 393.

¹³ تجرى من أي أحر إطلاق دلائل إرشادية إجازة مجال من التحارب السرورية وغيرها في فترات علاجية متتقة عبر فترة المنتجات الدورية المُسجلة للكبد Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP) التابعة للهيئة الأوروبية. تطبق هذه الدلائل الإرشادية على تطوير الدواء في الاتحاد الأوروبي وأعضاير السلطات التنظيمية الأخرى دليلاً إرشادياً. ومثال ذلك، إدارة الأعلمية والأدوية (FDA) في الولايات الأمريكية، وMHWP في اليابان، إذ لراجع لا بأس به في نسخ هذه الدلائل الإرشادية عبر مسار بر. مثال للفرقات الفرقة: بوزن لوتاند International Conferences on Harmonisation (ICH). أما مصادر الدلائل الإرشادية CPMP فهي: [Info@cpmp.gov.uk](http://info@cpmp.gov.uk) أو مكتب الشؤون الأوروبية المتأخرة، وكالة معرفة الأدوية، روميا: Euro Direct Publication Office, Medicines Control Agency, Room 10-238, Market Towers, 1 Nine films Lane, Vauxhall, London SW85 NQ.

¹⁴ لحتاج الأدوية إلى كميته إرشادية مثل الضائق *appliance* المتصلة تماماً.

قد صنفان من نقطة النهاية endpoint أو النتيجة outcome من الاستقصاء العلاجي

- التأثير العلاجي نفسه، ومثال ذلك: النوم، واستئصال العدوى infection.
- الدأثر البديل surrogate تأثير قصير الأمد يمكن ربطه على نحو موثوق مع المنفعة العلاجية الطويلة الأمد، ومثال ذلك، شحوم الدم أو الغلوكوز أو ضغط الدم.

قد تكون نقطة نهاية endpoint البديل surrogate أيضاً متجزة parameter حركية، إن كانت تدلُّ على أثر علاجي، ومثال ذلك، تركيز البلازما من دواء مضاد للصرع anti-epilepsy.

يفترض استعمال التأثيرات البديلة مسبقاً أن تكون عملية المرض مفهومة تماماً، ويجري استعمالها (عندما يمكن تبريرها) في أمراض يمكن قياس التأثير العلاجي الصحيح لها فقط عبر دراسة أعداد كبيرة من المرضى على مدى سنوات. وفي الحقيقة دائماً ما تكون دراسات النتيجة الطويلة الأمد هذه مفضلة ولكن قد تكون غير عملية على الأرضيات التنظيمية وأثالية وفي أحيان كثيرة الأعلقية قبل إطلاق الأدوية الجديدة إلى الوصف العام، ومحتاج في مثل هذه الجوانب إلى تقنيات إشراف رغبة المستوي من أسهل الشحافة والمأمونية ضمن شروط الاستعمال الاعتيادي (لاستقام) لإنتاج الشحارب لعلاجة مرضية ضرورية الأصغر والأصغر المستحسنة للتأثيرات البديلة.

تعد نقاط النهاية البديلة ذات قيمة خاصة في التطوير المبكر للدواء عند انتقاء الأدوية المرشحة من مجال من العوامل agents. ولكن يمكن للتشديد المتحمس جداً في استعمال نقاط النهاية البديلة أن يؤدي إلى أخطاء، كبيرة في صنع القرار.

تقييم العلاجي Therapeutic evaluation

- تقسم غايات التقييم العلاجي على ثلاثة أجزاء:
- تقسم النجاعة والمأمونية والنجودة للأدوية الجديدة بغية تلبية الحاجات السريرية غير الملأعة.
- توسيع الاصطبلانات ودواعي استعمال الأدوية المعاصرة (أو

الإطلاق - الأديد - release - sustained، سائل liquid)، واستعماله، وتقدير الجرعة dosage (الأنواء، ألمان: مستون عندما يكون ملائماً)، موانع الاستعمال contraindication (نوصية قوية)، للشحبرات warnings والاحتياطات precautions (أقل قوة)، التأثيرات الجانبية side - effects/التفاعلات الضارة adverse reactions، الجرعة المفرطة overdose وطريقة معالجتها.

يسمى الشهج الدرسي الناشئ لعلم الوراثة الدوائى pharmacogenomics لاستعراف المرضى الذين يستجيبون على نحو نافع أو ضار للدواء، بلديهم بتعريفه لشراكل profiles نوعية محددة. وقد تتطور نظم تجريب dosing بفرادية نتيجة لذلك. يستهلك هذا التصميم (التصحيح) للأدوية في سبيل الأفراد موارد هائلة من قبل مطوري الدواء.

الاستقصاءات العلاجية

THERAPEUTIC INVESTIGATION

ثمة ثلاثة أسئلة رئيسية لا بد من الإجابة عليها لتقاء تطوير الدواء:

- هل يعمل الدواء؟
- هل هو مأمون؟
- ما هي الجرعة؟

مع بعض الاستثناءات؛ ليس من السهل الإجابة بدقة عن أي من هذه الأسئلة ضمن حدود برنامج الشحارب السريرية ما قبل التسجيل. يجب أن توازن الفعالية والمأمونية مقابل بعضهما. وما قد يصنّف على أنه "مأمون" كدواء جديد في علم الأورام من أجل سرطان الرئة المتقدم قد لا يكون مُصنّماً كذلك عند معالجة آكرما eczema الطفولة. يُعدّ استعمال مصطلح "الجرعة" دون إيضاح، غير منطقي عند تطبيق الجرعة المفردة على جميع المرضى. ولا يمكن التوقع من الشركات الصيدلانية أن تُخرج منظومة من الجرعات المختلفة لكل دواء، لكن من الحكمة استعمال أدنى جرعة فعالة تُشج التأثير المرغوب، وتتطلب محض الأدوية للمأيرة titration، وتقلل الأخرى هامشاً مأموناً عربصاً بحيث يمكن جرعة واحدة "مرتفعة" أن تعطي النجاعة على مع سأمونية مقبولة.

بعد التسجيل		قبل التسجيل	
الرجعية التنظيمية	الشركة الصيدلانية	الرجعية الصيدلانية	الشركة الصيدلانية
إضافة الاستعراضات (المختلفة عن	ترويج بشر الدواء في	تلبية سلطة التنظيم في	إعداد الرشح الأفضل
مترجمين) وإضافة معلومات الأهمية	السوق	الجماعة والأمنية والجدوة	لأجل التطوير والتسجيل
المستقلة			

ويحافظ عليه عند الفشل في إكمال المعالجة أو حتى الفشل في البدء، إلا أن المراد من معرفة النتيجة لدى جميع المرضى المصنفين على أنهم مناسبين للمعالجة، وليس لدى من يُصنفون على أنهم غير مناسبين¹⁴ مناسب. قد لا يُنجز الدواء عمله جيداً ضمن الشروط الحقيقية أو الطبيعية الواقعية، ومثال ذلك، قد يتبعن التأثيرات الضارة الصغرى المرض غير مُشْتَبَل الآن، وهذا ما أمكنَ تلافيه سابقاً بوساطة الإشراف والحماسة في التجارب الياكزة. وكثيراً ما تُنحى هذه الدراسات الطبيعية بالتجارب "الواقعية" *pragmatic*.

وتعتمد الطرق المستعملة في اختيار القيمة العلاجية على مرحلة التطوير، وعلى من يستخرج الدراسة (الشركة الصيدلانية، أو هيئة الأكاديمية أو الخدمات الصحية بتوصية السلطة التنظيمية)، وعلى نقطة النهاية الأولية *primary endpoint* أو النتيجة (المُخرَج) *outcome* من التجربة.

- وتنقسم الطرق ما يلي:
- التجارب للعلاجية الرسمية.
- التجارب للكفاءة وغير المنقوصة.
- طرق ترصد الأمانة.

تتقدم التجارب العلاجية الأولية أثناء المرحلة 3.2 من التطوير قبل التسجيل وأثناء مرحلة بعد التسجيل لاختبار الدواء في الاستطباعات الجديدة. إن ثنائية من التجارب الكفاءة إظهار للكافي العلاجي للعلايين اثنين، عادةً الدواء الجديد الخاضع للتطوير ودواء آخر موجود يستخدم كمقارن

الأدوية الجينية¹⁵ (*generic*) في المصطلحات السريرية والتسويقية.

• حماية الصحة العامة على مدى إعطاء الدواء.

يمكن تقييم عملية التقييم العلاجي إلى ما قبل التسجيل وما بعد التسجيل (الجدول 1.4) ويجري عرض غايات هذه العملية لاحقاً.

عندما يكتمل تطوير دواء جديد يُبتكر أو في التجارب العلاجية لإيجاد أفضل ما يمكن عمله (وما يبدو عليه) ضمن الشروط المثالية لإظهار الفعالية، ومثال ذلك المرض غير المصحوب بمضاعفات *uncomplicated* ذي الرعاية الخفيفة إلى المعتدلة لدى المرضى الذين لا يتناولون أدوية أخرى، مع الإعتناء المرقب بحرص بوساطة أطباء مختصين. ويقع الاهتمام على نحو خاص على المرضى الذين يكملون نظاماً علاجياً كاملاً. فلا يوجد مكان لا يثنى برامج باهظ الثمن عندما يكون الدواء عم فعال وكثيراً ما تُدعى مثل هذه الدراسات بالتجارب التعليلية أو التفسيرية *explanatory trials* حيث نحاول "شرح" طريقة عمل الدواء (أو فشله في العمل) ضمن الشروط المثالية.

عندما يكون الدواء مفيداً في هذه التجارب، يحسب أن يريد بعد ذلك إلى إيجاد الوصول القريب من المثالي ضمن عشرات الممارسة الطبية الروتينية وشققها، مع المرضى من جميع الأعمار وفي جميع مراحل المرض ومع المضاعفات *complications* وتناول الأدوية الأخرى وعدم الإشراف السببي. يستمر الاهتمام بجميع المرضى من لحظة إدخالهم في التجربة

¹⁴ الدواء الذي نهت صلاحية براءة اختراعه الأصلية بحيث يمكن لأي كان تسويقه بنفسه مع المنتج على كل حال، يأتي المصطلح "خبر" ليعا مراداً لاسم غير المسجل للكلمة أو المُصنَّف عليه (أنظر الفصل 6).

¹⁵ إن المعلومات من مختبر (ضابطة الاستعمال *use effectiveness* وفهامة الطريقة *method effectiveness*) قمت Steiner LB et al. 1995 Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials Clinical Pharmacology and Therapeutics 57: 1

مفاهيم ومصطلحات CONCEPTS AND TERMS

فرضية عدم وجود فرق *Hypothesis of no difference*

عندما يشتبه أن المعالجة A قد تفوق على المعالجة B ومن أجل التماس الحقيقة، فمن اللازم البداية من افتراض أن للمعالجين فإمكان بدرجات متعادلة - "فرضية عدم وجود فرق" (فرضية انبساط *null hypothesis*). وبعد معالجة مجموعتين من المرضى لفترة طويلة وإذا حدث التحسن أكثر لمعالجة واحد بالمقارنة مع الأخرى؛ فلا بد عند ذلك من تقرير ما إذا كان هذا الفرق ناجماً عن تعوق حقيقي لمعالجة على غيرها. وللتغلب هذا الفرق نحتاج إلى إدراك مفهومين رئيسيين هما الاعتماد الإحصائي *statistical significance* وفواصل الثقة *confidence intervals*

يُحجر اختبار الاعتماد الإحصائي¹⁹ (*A statistical significance test*) ومثال ذلك، اختبار ستودنت *Student's t test* واختبار عمي مربع *Chi - Square test* عن أسلوب حدوث الفرق المشاهد بسبب الصدفة (*chance*) وتأثيرات عشوائية) عندما لا يوجد فرق حقيقي بين المعالجات. إذ يظهر اختبار الاعتماد الإحصائي حدوث الفرق المشاهد خمس مرات عند إعادة التجربة 100 مرة، وعادة ما يؤخذ هذا كدليل كافٍ على أن فرضية البطلان لا تمل إلى الصحة. هذا يكون الاستنتاج بوجود فرق حقيقي (علمي) محتمل (*probably*) بين المعالجات. ويجري التعبير عن مستوى الاحتمالية عامة في التجارب السريرية كما يلي: "كان الفرق معنوياً إحصائياً"، أو معنوياً عند مستوى 5% "أو عند $P = 0.05$ " ($P =$ الاحتمال استناداً إلى الصدفة وحدها). ويعني الاعتماد الإحصائي ببساطة أن النتيجة لا تمل إلى الحدوث ما لم نجد فرقاً علاجياً غير زائف، أي أنه احتمال بوجود فرق.

عندما يتم التحليل حدوث الفرق المشاهد، أو الأكبر، مرة واحدة فقط عند إعادة التجربة 100 مرة، يقال عن النتائج بأنها "معنوياً إحصائياً بدرجات مرتفعة"، أو "معنوياً عند مستوى

معدل محياري. ويمكن استنتاج التجارب المكافئة قبل التسجل أو بعده من أجل الاستطاب العلاجي الأولى للدواء الجديد تستعمل طرق ترصد الأدوية *Safety surveillance* *methods* مبادئ علم الأدوية الوبائي - *pharmacoepide* - *miology* ويُعنى على نحو رئيسي بتقييم الأحداث للضائفة ولا سيما المادرة منها التي قد لا يجرها التجارب. العلاجية الرئيسية.

الحاجة إلى الإحصائيات *Need for statistics*

لابد من استعمال الأرقام بهدف المعرفة الصحيحة وتقييم ما إذا كان المرضى المعالجون وفق طريقة ما قد استفادوا أكثر من المرضى المعالجين وفق طريقة أخرى. يمكن تعريف علم الإحصاء بأنه "كلمة من الطرق للقيام باتقرارات الحكيمة في مواجهة عدم التأكد"¹⁷. وتعد هذه الطرق وسائل ذات قيمة عظيمة في تقرير المعالجة المأمنة عند استعمالها الملائم. وتقد رأى Francis Galton ذلك بوصف منذ أكثر من 100 عام.

على الرغم من إظهارنا العامة عن الدور العظيم جداً الذي يجري العباقرة بالخدمة المخدم أنفسنا تجاه هذا، ويتوشى رجل تعلم الحرس لكي تركز استنتاجاته على الأرقام الفعلية. بعد العقل المنسرى... أكثر الأوقات نقصاً في إطلاق الأفكار العامة... ولا يمكن للونى بالاتطاعات العامة أهداً ونسوء الخطء. تتحول هذه الانطباع إلى أحكام ثابتة في الحياة حين تنوم فترة طويلة، وتفترض على أنها حق وسفي *pres- criptive* لا يجوز السؤال عنها. وهذا، فإن من لا يجري تعويدهم هي التحقق الأسيل، يضررون الإحصاء والرعب من الإحصائيات. ولا يمكنهم تحس فكرة إثبات إظهارهم المتقدمة إبتاناً واقياً. بينما يُعد انتصاراً لرجال العلم للتسامي عن مثل هذه المضادات الخرفية ولابتكار الاختبارات لتسي يمكن بواسطتها تأكيد قيمة المضادات، وتوشم رجال العلم على عموهم أهم أسياهم في اليد ما قد يجد غير دقيق، وبازدراء... ويمكن اعتراض تكرار الخطأ في الأفكار العامة لشعبة من الانطباع العامة...¹⁸

Institution

Alunan D et al 1983 British Medical Journal 286: 1489¹⁹

Wallis W A et al 1957 Statistics, a new approach Methuen. London¹⁷

Galton F 1879 Genetic images Proceeding of the Royal¹⁸

أنماط الخطأ Types of error

توفر لنا المناقشة السابقة معلومات حول احتمال الوقوع في أحد نوعين مبينين من أخطاء التجارب العلاجية من أجل القبول الخاطئ لفرضية "عدم وجود فرق بين العلاجات أو الرفض الخاطئ لها".

الخطأ من النمط I (ألفا α) Type I error هو إيجاب الفرق بين العلاجات treatments عندما لا يختلف في الواقع، أي الرفض الخاطئ لفرضية البطلان null hypothesis. ويهرز المحققون درجة هذا الخطأ الذي يتوقعه لتتحمل على سلم يشير فيه الرقم 0 إلى الرفض الكامل لفرضية البطلان ويشير الرقم 1 إلى القبول الكامل؛ ويجب وضع مستوى ألفا α بوضوح قريباً من الرقم 0. ويخذ هذا مثل مستوى الاعتدال الإحصائي significance في الاختبار الإحصائي. نستعمل لتحري الفرق بين العلاجات. وهكذا يشير ألفا α (أو $p - 0.05$) إلى قبول شخصين 5% من الصدفة بحيث لا يعد الفرق المشاهد حقيقياً.

الخطأ من النمط II (بيتا β) Type II error هو عدم وجود فرق بين العلاجات عندما تنتج فرقا حقيقياً، أي، القبول الخاطئ لفرضية البطلان. وعادة ما تُعطى احتمالية تحري هذا الخطأ حدوداً أعرض، ومثال ذلك، بيتا $\beta = 0.1 - 0.2$ ، مما يشير إلى استبعاد المحققين لفرق 10-20% من الصدفة في تفادي الأثر الحقيقي. وعلى العكس، تعددت الدراسة (1 - بيتا β) احتمالاً لتفادي هذا الخطأ وتحري الفرق الحقيقي في هذه الحالة ومقداره 80 - 90%.

من واجب المحققين إقرار بالفرق المجهول²² ومستوى الاحتمال (لكل من تحطي الخطأ) الذي يقبلونه عندما يصرون النتيجة كدليل للتياح بمنزل ما.

ينبغي ببساطة، ابتكار التجارب بحيث تملك دقة وقدرة كافية، فكل منهما يتألف على حسم الدراسة. ولا بد كذلك

فواصل الثقة Confidence intervals. تُعد مشكلة في P في أنها لا تنقل معلومات عن مقدار الفرق في مشاهدة أو عن مجال الفرق المحتملة بين العلاجات. فالنتيجة التي تقول بأن دواء ما يسبب نقصاناً في معدل ضربات القلب بمقدار 2% قد تكون مبنية إحصائياً لكنها بدون معنى سريري. وما يهم به الأطباء هو حجم الفرق ودرجة التنظيم، أو الثقة التي قد يمتلكونها في ثقة (نتائج reproducibility) هذا التقسيم. وللحصول على ذلك، لا بد من حساب فاصلة الثقة (أنظر الشكلين 1.4 و 2.4)²⁰

تُعتبر فاصلة الثقة عن مجال القيم التي تحوي القيمة الحقيقية تأكيداً 95% (أو نسبة مئوية أخرى مختارة). فد يُعدّ لغاز عربضاً، ويشير إلى عدم التأكيد، أو يكون ضيقاً، ويشير إلى التأكيد (السياسي). وتحدد فاصلة الثقة العريضة عندما تكون الأرقام صغيرة أو عندما تكون الفروق المشاهدة قابلة للتفاوت وعندما نرصد نقاط من نفس المعلومات، سواء أكان الفرق معنوياً إحصائياً أم لا، من الجذور وضع ثقل كبير على النتائج أو الثقة الزائدة بها في الدراسات الصغيرة أو القابلة للتفاوت. كثيراً ما تساعد فواصل الثقة في تفسير الدراسات ولاسيما الصغيرة، حيث تُظهر درجة عدم التأكيد المتوقعة بالنتيجة. وقد يكون استنتاجها بالتزامن مع النتائج عبر العتلة إحصائياً تنويرياً على نحو جلي²¹. يمكن تفسير النتائج "غير المعتدلة إحصائياً" بمعنى عدم وجود فرق مفيد سريرياً فقط عندما يتبين أيضاً وجود فواصل الثقة للنتائج في التقرير وعندما تكون ضيقة. أما عندما تكون فواصل الثقة عريضة، فقد يجري تفادي الفرق الحقيقي في التجربة ذات العدد القليل من الأشخاص، أي، غياب اليقنة على وجود فرق وتُعطي الأعداد الصغيرة من المرضى على نحو حتمي دقة منخفضة وقدرة منخفضة في تحري الفروقات.

²² الفرق المجهول The Target Difference. تتج فواصل نتائج حسنة في ثلاث درجات (1) انسي بنجاحها للطبيب، (2) انسي لبعض الطبقات، (3) انسي لبعض الطبقات، (4) انسي لبعض الطبقات، (5) انسي لبعض الطبقات، (6) انسي لبعض الطبقات، (7) انسي لبعض الطبقات، (8) انسي لبعض الطبقات، (9) انسي لبعض الطبقات، (10) انسي لبعض الطبقات، (11) انسي لبعض الطبقات، (12) انسي لبعض الطبقات، (13) انسي لبعض الطبقات، (14) انسي لبعض الطبقات، (15) انسي لبعض الطبقات، (16) انسي لبعض الطبقات، (17) انسي لبعض الطبقات، (18) انسي لبعض الطبقات، (19) انسي لبعض الطبقات، (20) انسي لبعض الطبقات، (21) انسي لبعض الطبقات، (22) انسي لبعض الطبقات.

²⁰ (Gardner M J, Altman DG) 1986 British Medical Journal 292: 746

²¹ Altman DG et al 1983 British Medical Journal 286 1489

• تعريف نقطة النهاية الأولية primary endpoint

• طريقة التحليل

• البرونوكول protocol

أما العوامل الأخرى التي يجب مراعاتها في التصميم أو

التقييم المقدي للتجربة فهي

• مرافعات المرضى،

• المقابلة العامة لتطبيق النتائج؛

• حجم التجربة،

• طريقة الرصد،

• استعمال التحليل الموقت²⁴،

• تفسير مقارنات الرُمرات subgroup (المجموعات الفرعية).

إنَّ غايات التجربة العلاجية، التي لا يمكن بلوغها جميعاً

في فرصة واحدة، هي تقرير ما يلي:

• ما إذا كانت المعالجة ذات قيمة،

• مدى هذه القيمة (مقارنةً مع العلاجات الأخرى)،

• أنماط المرضى الذين حازوا هذه القيمة،

• الطريقة الأمثل في تطبيق المعالجة (طريقة تكرارها، وبنائها

من الجرعات في حالة الدواء)،

• مساوئ المعالجة وأخطارها.

تجارب الجرعة - الاستجابة Dose - response trials

يمكن صم علاقة الاستجابة مع الجرعة لدواء استقصائي جديد

في جميع مراحل تطوير الدواء. وتقدم تجارب الجرعة -

الاستجابة عدداً من الأغراض، إذْ الأمور التالية ذات أهمية

خاصة وهي:

• تأكيد الفعالية (أي التجربة العلاجية)،

• تعيّن شكل منحنى الجرعة - الاستجابة وتحديد قيمته،

• تقدير جرعة البداية المثالية؛

• استعراض الاستراتيجيات المثلى لإحكام الجرعة الفردية،

• تعيّن الجرعة المثلى التي لا توجد منفعة إضافية بعدها.

من القيام بتقديم الحجم المحتمل لهذا الفرق بين المعالجات، أي الفرق المستهدف. وعادةً ما تُعرف القدرة الكافية بأنها التي تعطي صدقة 80 - 90% في التحري (عدداً 1 - 5% من الاعتداد الإحصائي، $P = 0.01 - 0.05$) الفرق للمستهدف المكيد والمعروف (ولفعل 15%)، ولا يُعد البدء في تجربة ذات صدقة أقل من 50% مدراً في تحقّق انخراط الموضوع، لأن قوة التجربة تعد منخفضة جداً، وإن مثل هذه التجارب الصغرة التي تنظر دون أي جانب من القوة أو فواصل الثقة المرتبطة بالتقديرات، تبيّن عدم كفايتها فقط.

أنماط لتجربة العلاجية

Types of therapeutic trial

التجربة العلاجية هي:

تجربة مصمّمة على نحو حريص وأخلاقي غايتها الإجابة عن بعض التساؤلات المصاغة بدقة. وتطلب في أكثر أشكالها حزمياً مجموعات متكافئة من المرضى المتماثلين بالمراسم بطرق معالجة أو بترتيب عشوائي. تتألف وفق تصاميم تعديرية crossover. ويجري استعراض هذه المجموعات بواسطة شخص عشوائي للمرضى على علاج واحد أو آخر. من حيث المبدأ، تطلق هذه الطريقة على أي مرض وعسى أي معالجه. ويمكن تطبيقها كذلك وفقاً لأي سلم، لا تقتصر بالضرورة أعداداً ضخمة من المرضى²⁵.

تعد التجارب المُعشّاة ذات الشواهد (randomised

controlled trial RCT) أكثر طريقة مأمونة للاستدلال

البيسي عن تأثيرات المعالجات، يحاول الاختيار العشوائي

ضبط التحيزات biases لأنواع متفاوتة عندما تُقيّم تأثيرات

المعالجات. ويجري استعمال التجارب المُعشّاة ذات الشواهد

في جميع مراحل تطوير الدواء وأنماط وتصاميم متفاوتة

من التجارب المُناقشة لاحقاً.

ويشكّل أسلوب أي تجربة كما يلي:

• الفرضية.

²⁴ Bradford Hill A1977. مبادئ علم الإحصاء الطبي. Hodder and

Stoughton London. إنَّ أحد أسباب لتجربة العلاجية العلاجية الحديثة،

عازة هم.

²⁵ ولا سيما في التجارب ذات نتائج علي نطاق واسع وكعطي الحد الرصد

النتائج المتاحة المتراكمة وتسرّع المعالجة بالتجربة عندما تُظهر النتائج

مزاجاً لمساواة معنوية إحصائية significant لمُعشّاة واسعة أو أكثر.

التفوق، والمكافئ، وعدم التفوق في التجارب السريرية
 Superiority, equivalence and noninferiority in clinical
 trials يجري إنجاز التجاعة العلاجية على نحو مقصود جداً بإثبات
 التفوق على الغفل، أو عن معاملة شاهدة فعالة، أو بإثبات
 علاقة الجرعة - الاستجابة (كما سبق).

علم، كل حال، لا تعد غاية المقارنة في بعض الحالات
 بالضرورة إظهار التفوق، بل إظهار المكافئ أو عدم التفوق،
 وغرض مثل هذه التجارب تعادي، استعمال الـ placebo،
 وانتكار مزايا محتملة في للأمنوية، وتحرير اللام والتكلفة
 أيضاً، وإجراء معاملة زيادة أو "الخط - الثاني".

نظهر الأمثلة عن النتيجة المحتملة من المقارنة "رأس برأس
 Head to head" بين عاملين فعالين في الشكل 1.4.

لثة عطان عموماً من تجارب التكافؤ في التطور السريري
 هما: التكافؤ البيولوجي bio والتسريري clinical. ففي الأزل،
 تقع الثغرات العراقية المحددة للمستحضر الجديد ضمن
 هومش نوعية (ومستظمة) للمستحضر القياسي ذي الكينونة
 الفعالة نفسها. وتكمن مزية هذا النمط من التجارب، إذا ما
 تم إثبات "proven" التكافؤ البيولوجي bioequivalence، بأنه
 لا يتطلب إثبات التكافؤ السريري. ويصعب كثيراً إثبات
 مهان تكافؤ السريري مُنتج خيس generic نسبة إلى المنتج
 المُسوّق.

تصميم التجارب DESIGN OF TRIALS

تقنيات تفادي التحيز Techniques to avoid bias

أهمّ طريقتين هما:

- التعمية/الاحتيال العشوائي (Randomisation)
- التعمية Blinding.

تُدخل التعمية Randomisation عنصراً مدروساً من
 التصديفة في تصميم المعالجات على أشخاص التجربة السريرية
 وتوفر أساساً إحصائية قوية لتقسيم النتيجة المتعلقة بتأثيرات
 المعالجة، وتعمل على إنتاج مجموعات معالجة ذات توزيع متوازن
 من العوامل الإندارية المعروفة وغير المعروفة. وتُساعد مع
 التعمية في تعادي التحيز المحتمل في انتقاء الأشخاص
 وتخصيصهم.

يمكن إنجاز التعمية (أي العشوائية) بواسطة طرق بسيطة
 أو أكثر تعقيداً مثل:

- المهام المتتابعة من المعالجات (أو تبادلات التجارب
 المتعاقبة).
- وضع التعمية في كُتْل. ويساعد هذا في زيادة قابلية المقارنة
 بين مجموعات المعالجة عند تعرض الممرات للتبدل مع الزمن
 أو مع وجود تبدل في سياسة التوظيف. ويعطي ضماناً
 أفضل في كون المجموعات من حجم متعادل تقريباً.
- بواسطة التخصيص الديناميكي، بحيث يتأثر تخصيص المعالجة
 بالتوازن المعاصر للمعالجات المتخصصة.

التعمية Blinding أدت حقيقة خضوع الأطباء والمرضى
 للتحيز بسبب معتقداتهم ومشاعرهم، إلى ابتكار تقنية التعمية
 - للزوجة double-blind، وهي

أداة مراقبة لمع التحيز من التأثير في النتائج. فمن جهة، تُستبعد
 تأثيرات الأمنيات ومشاعر القلق لدى المرضى عند إعطائهم



شكل 1.4: العلاقة بين اختبارات مستوى الإحصاء significance وفواصل الثقة من أجل المقارنات بين المعالجة الحديثة والمعالجة الشاهدة. تُعد جميع مفروق العلاجية a، b، c في أفضلية "للعلاجية الجديدة"، ولكن، يُشاهد الفوق فقط في A وB، لم يشاهد الفوق في C، قد يكون هذا سبب كون الناتج صعباً ولا يجري تعويمه. مع ذلك، توافق النتيجة مع المكافئ أو مع عدم التفوق. ونفترض الثقة والقدرة الكافيين من أجل جميع التجارب.

تقنية التعمية

شكل 1.4. العلاقة بين اختبارات مستوى الإحصاء significance وفواصل الثقة من أجل المقارنات بين المعالجة الحديثة والمعالجة الشاهدة. تُعد جميع مفروق العلاجية a، b، c في أفضلية "للعلاجية الجديدة"، ولكن، يُشاهد الفوق فقط في A وB، لم يشاهد الفوق في C، قد يكون هذا سبب كون الناتج صعباً ولا يجري تعويمه. مع ذلك، توافق النتيجة مع المكافئ أو مع عدم التفوق. ونفترض الثقة والقدرة الكافيين من أجل جميع التجارب.

بحث المداواة فقط عندما تكون إجراءات التعمية المزدوجة غير عملية أو غير أخلاقية.

يميل أطباء العيون لسبب مفهوم، للإشارة إلى طريقة التعمية للمزدوجة، بطريقة مختلفة إذ يسمونها المُقْتَعَة المزدوجة.

بعض أشكال للتصميم للمقارنة

SOME COMMON DESIGN CONFIGURATIONS

تصميم المجموعة المتوازنة Parallel group design

وهو التصميم الأكثر شيوعاً للتحربة السريرية في التجارب العلاجية التوكيدية (المرحلة 3). يجري اختيار الأشخاص عشوائياً، يُواحد من التين أو أكثر من "الأشعاع" العلاجية. وتتفحص هذه المعالجات للدواء الاستقصائي في جرعة أو أكثر، وعلاجاً شامداً أو أكثر، مثل الغرض والمو المقارن الفعال. تُفيد تصميم المجموعات المتوازنة ولاسيما في شروط تتنوع على قواعد قصيرة الأمد، ومثال ذلك، الشقيقة migraine أو متلازمة القولون المتعب Irritable bowel syndrome، ولكنها مفيدة أيضاً في أمراض نادرة مزمنة مثل داء باركنسون وأشكال من السرطان. إن الثواب الخاصة بتصميم المجموعة المتوازنة هي البساطة والقابلية لمقارنة الشروط للمشاهدة إليها، وتجنب "تأثيرات التأجيل".

التصميم المتعابر Crossover design

يجري الاختيار العشوائي لكل شخص في هذا التصميم لتعاقب معالجتين أو أكثر، لذا يعمل كمشاهد لنفسه من أجل المقارنات العلاجية. وتكمن ميزة هذا التصميم بأنه يقلل التباوت ما بين شخص وآخر في مقارنة المعالجة وبذلك يُفحص عدد الأشخاص.

يتناول كل شخص في تصميم التعابر الأساسيين المعالجتين معاً في ترتيب عشوائي. وثمة تفاوتات هنا، إذ تناول كل شخص جزءاً ثانوياً من المعالجات أو يجري إعادة المعالجات ضمن الشخص نفسه (لاستكشاف نتائج التأثيرات).

يُعد الاحتفاظ carry-over، أي التأثير الشمالي residual influence للمعالجات على فترات المعالجة المتعاقبة سبباً رئيسياً للتصميم التعابري. يمكن تجنب ذلك لمدي قليل بفصل

الدواء المتناصح للاستقصاء والفعل المطابق المظهر بطريقة لا يعرفها الشخص (الشخص "اللغوي" الأول) ما يتناوله. ومن جهة أخرى، يُستبعد أيضاً تأثير الأمانات المتصورة مسبقاً ويتواصل الفلاشعوري لدى الخفق أو المشاهد يجعله (الشخص "اللغوي" الثاني) جاهلاً ما إذا كان واحداً للفعل أو الدواء الفعّال. وتوفر هذه الطريقة في الوقت نفسه شاهداً آخر ووسيلة للمقارنة مع سعة تأثيرات الفعل. وهذه الأداة صدى فلسفي وعلمي.²⁵

تدعي التجربة غير المعيّنة التحرية المفتوحة open trial.

يتبغي استعمال تقنية التعمية المزدوجة قدر الإمكان، ولاسيما في المناسبات التي تبدو فيها معايير التحسين السريري موضوعية من الرؤية الأولى، في حين أنها ليست كذلك في الحقيقة. فعلى سبيل المثال، لوحظ على مدى بعيد تأثير بحران الحركة الإرادية للمفصل في التهاب المفاصل الروماتيزمي على نحو كبير بالعوامل النفسية، وبس ذلك حالة التفكير في اللحظة نفسها، حيث يتأثر تكيف المرضى مع مقدار الألم بمخالفهم العقلية.

ينبغي أن ترمي التعمية لأبعد من المشاهد والمشاهد. فلا يعني إعلام أي محقق عن تخصيص المعالجة، وبضمن ذلك من يقم بقاط النهاية، ويُقدّر الامتثال مع تروثوكول وبرصد الأحداث الضائرة. ويعني تجاوز التعمية (بشخص مفرد) فقط حين يجتد طبيب المرض بأد معرفة تعين المعالجة تُعد أساسية للمصالح الأفضل للأشخاص.

كثيراً ما تُعدّ طريقة التعمية المزدوجة غير ممكنة، على سبيل المثال، عندما تكثف التأثيرات الجوانبية للدواء الفعال المرضى الذين يتناولونه وكذلك الأقران التي تبرز مختلفة أو ذات مذاق مختلف؛ لكنها لا تحمل مساوئ أبداً (فقط الحماية تجاه المعطيات الشحيحة). ولا نستعمل هذه الطريقة تبعاً مع كينونات كيميائية جديدة تجاوزت حديثاً أفضاح اخبرانية بدون معرفة صحتها وتأثيراتها على الإنسان، على الرغم من إمكانية الإبقاء على الشخص جاهلاً على نحو قاتونسي (تعمية مفردة) لزم إعطاء الدواء. تمتلك التعمية المفردة مكاناً في

25 Modell W 1958 Journal of the American Medical Association 167: 2190

مشكلة كبيرة كما يجري تصورهما أحياناً، وعلى أي حال، فإن التحارب المتعددة المراكز ذات النطاق الواسع التي تستخدم تصيات مجموعة معطيات صغيرة وذات نقاط نهاية بسيطة؛ كذلك، ذات فترة متابعة في توليد تأثيرات معالجة موسعة لكن حقيقية بحيث تُطبَّق على عدد كبير من المرضى، ومثال ذلك، الأدوية التي تُمنحُ البقاء بعد حدوث استثناء عضلة القلب myocardial infarction.

تقواعد لتاريخية Historical controls

يصل الإغراء الطبيعي إلى حد إعطاء المعالجة الجديدة لجميع المرضى ومقارنة النتائج مع الماضي، أي مع الشواهد التاريخية. ولأسوء الخط، فهذا غير مقبول دائماً على وجه التقريب، حتى مع مرض مثل ابيضاض الدم leukaemia؛ بسبب ندرته معيار التشخيص والمعالجة مع الزمن، ووخامة بعض الأمراض (العدوى) التي تتعرج أحياناً، حيث يستدعي الاحتياط العام أن تكون الشواهد مسبوقة للتيار ومصاحبة له. ويُعدُّ دراسات الخاتمة ذات الشاهد case-control studies استثناء لهذا الحكم.

حجم التجارب SIZE OF TRIALS

يُعدُّ إقرار عدد المرضى اللازم لإنهاء الجواب، ضرورياً قبل البدء بأي تجربة ذات شواهد، لأسباب أخلاقية وعملية. ويجري تعيين ذلك عبر أربعة عوامل:

1. مقدار *magnitude* الفرق التري أو المتوقع عن نقطة النهاية للبحاثة الأولية (الفرق المستهدف). ويُعدُّ وسطى *mean* الفرق المُكوّن للأثر المُعدَّ مسبوياً بؤرة الاهتمام في دراسات المقارنة بين المجموعات.
2. تغير *variability* قياس نقطة النهاية الأولية كما يعكس الانحراف المعياري *standard deviation* بقياس النتيجة الأولية هذه. ويُعطى مقدار الفرق المتوقع (سابقاً) مقسوماً على الانحراف المعياري طما الفرق، الفرق المُقيس *standardised difference* (انظر الشكل 2.4).
3. مستوى الاعتدال *significance* المُعرَّف، أي، مستوى انصداف في قبول الخطأ من النمط I (ألم α) ويُعدُّ المستويات 0.05 (5%) و 0.01 (1%) أهدافاً شائعة.

للمعالجات بفترة "بعد الشطف wash-out" والأهم هو إتقاء مُنذُ المعالجة استناداً إلى معرفة المرض والدواء الجدد. ويُعطلُّ ملاحظة التصميم التعايري للأمراض الثابتة المُزمنة، ومثال ذلك، فرط ضغط الدم، والذئبة الصدرية الثابتة المُزمنة، حيث يجري إحراز شروط القيمة القاعدية في بداية كلِّ ذراع علاجي *treatment arm* وبن السيرات، الخرائكية للسلالات خاصة أيضاً، وابتداءً هو أن يكون تركيز البلازما في بداية فترة الشرح التالية مسرراً بحيث لا يمكن تحري الأثر الدوائي.

تصميم التحليل في عوامل Factorial designs

يجري في تصميم التحليل في عوامل تقييم اثنين أو أكثر من المعالجات في آن واحد من خلال استعمال توليفات متعارة من المعالجات. وأبسط مثال هو التصميم لعامل 2×2 الذي يجري فيه تخصيص الأشياء عشوائياً إلى واحد من أربعة توليفات ممكنة للمعالجتين A و B، حيث توجد A وحيدة، B وحيدة، $A + B$ ، لا A ولا B (عُقل): أمَّا الاستعمالات الرئيسية للتصميم لعامل (التحليل في عوامل) فهي كما يلي:

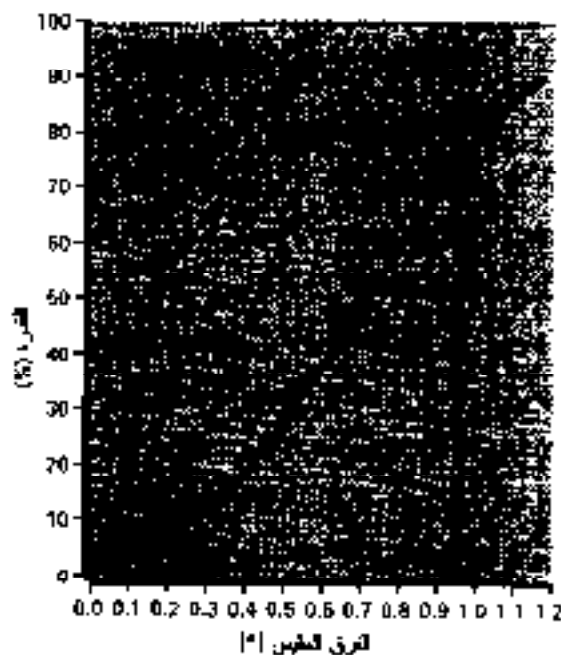
- تشكيل استعمال ناهج لأشخاص التجربة السريرية بواسطة تقييم معالجتين مع العدد نفسه من الأفراد.
- فحص تأثير A مع B.
- إخبار مجربات الجرعة - الاستجابة للتوليف A و B عندما تكون بحاثة كل منهما مُوطَّأة مسبقاً.

التجارب المتعددة المراكز Multicentre trials

تُستخرج التجارب المتعددة المراكز لسببين رئيسيين. الأول، تكون هذه التجارب باحثة في تقييم الدواء الجديد بواسطة مُركبة أشخاص كافيين في وقت معين لتبني التجربة. والثاني، إمكانية تصميم التجارب المتعددة المراكز لتوفر أسرع تفصل من أجل التصميم اللاحق لتبنيها. ولذا توفَّر إمكانية التوظيف في أي مرحلة من التطوير السريري، ولكنها ذات قيمة خاصة عندما تستعمل لتأكيد القيمة العلاجية في المرحلة 3.

تتمسك للمشكلة الرئيسية مع التجربة السريرية المتعددة المراكز في تغايرية *heterogeneity* تأثيرات المعالجة بين المراكز إذ قد تخلو صعوبة في الوصول إلى تفسير منفرد. وهذه لا تعد

ويجري تعريف النهاية في التجربة السريرية بتعبيرية بواسطة الإقرار من جميع الأشخاص المدعوين من خلال التصميم الكامل. وتكون نستنتج نتائجها وقراراتها إلى نتائج الحفلة لا إلى عدد الأشخاص. قد تكون نتيجة التجربة تتوافق معاملة ما على الأخرى أو عدم وجود فرق بينهما. وتُعد هذه التجارب ذات حجم العينة الثابت. وفي الواقع يُدعى المرضى على نحو متتابع،



* الفرق بين المعاملات/التصرفات السريري (بالاستناد إلى الاختبار التفاضلي الجواب عند مستوى 0.05).

الشكل 2.4: منحنيات القدرة - طريقة توصيحية لأجل تحديد عدد الأشخاص المطلوب في دراسة مُعطاة. في الممارسة يُفضل حساب العدد الفعلي من المادلات المعيارية. ويجري إنشاء للمنحنيات في هذا الشكل وأصل 16، 40، 100، 250. حتمس في شكل مجموعة في عملية القدرة الشمية المطرف *two-limb comparative trial*. وتسطيح لنتائج *graphs* توفر ثلاثة أمور من المعلومات: (1) عدد الأشخاص الواجب دراستهم، بحسب قدرة التجربة والفرق المتوقع بين معالجين (2) قدرة التجربة، بحسب عدد الأشخاص للتصميم والفرق المتوقع. (3) الفرق الذي يمكن تحريمه بين مجموعتين من الأشخاص ذات عدد معين، مع

درجات تغير (التفاوت) في القدرة. (بالإضافة: Baber N, Smith RN, Griffin JP, O Grady J, D'Arcy (eds) 1988 Textbook of pharmaceutical medicine, 3rd edn Belfast: Queen's University Belfast Press.)

4. القدرة *power* أو الاحتمال المرغوب في تحريم وسطي *mean* فرق المعالجة المطرف. أيه متحريم المصادفة في قبول خطأ من النمط II (بيتا β) وكثيراً ما يجري اختيار القدرة 80 - 90% (0.8 - 0.9) من أجل معظم التجارب ذات المشاهد عملي أنها كافية لبعض الدراسات.

يمكن تحريم الفرق الصغير في التأثير بين مجموعتين معالجة عند نقطة النهاية الأولية *primary endpoint*، ويعمل الفرق الصغير في التأثير وكذلك مستوى الاعتناء الإحصائي العالي (*P* منخفضة) أو حفظ القدرة للكثرة، على زيادة حجم العينة المطلوبة. ويُعطى (الشكل 2.4)، عملياً مبيهاً عن أسلوب العلاقة بين قدرة التجربة السريرية وبين قيم الفرق المُفترض التوثيق للصحة سريرياً، من أجل الأعداد المتفاوتة من أشخاص التجربة (مشاهدة بواسطة منحنيات إزادية). ومن الواضح أنه كلما زاد عدد الأشخاص في التجربة، صغر الفرق الذي يمكن تحريمه من أجل أي قصة مُعطاة للقدرة.

إن غاية أي تجربة سريرية هي امتلاك أعطاء صغيرة من النتائج II و I أي القدرة الكافية لتحريم الفرق بين المعالجات عند وجوده ويجري اختيار القدرة ومستوى الاعتناء الإحصائي من المرسل الأولية التي تُبين حجم العينة، لتتناسب مستوى الاعتناء الذي يُشتر على أنه ملائم؛ يمكن تقسيم مقدار التأثير من الخبرة السابقة مع الأدوية ذات الفصل المشابه، وعادةً ما تُعرف قابلية تغير الغيانات من التجارب المتجزئة على نقطة النهاية الأولية، مع الفواء أو بدونه. وعلى كل حال، تُز تتاح هذه المعطيات من أجل المواد الجديدة في صنف جديد، وكثيراً ما يجري اختيار حجم العينة في المرحلة الثالثة من التطوير على أساس أكثر اعتباطية. وكمثال، فإن التجربة التي تتحريم عند مستوى 5% من الاعتناء الإحصائي لمعالجة ترفع معدل الشفاء من 75% إلى 85%، تتطلب 500 مريضاً من أجل للقدرة 80%.

حجم العينة والتصميم المتتابعة

Fixed-sample size and sequential designs

وهي معروفة عندما لا تكون التجربة السريرية التي يعني أن تنهي بالبساطة نفسها التي لنين في البداية.

ولكن يجري تحليل النتائج عند نقطة زمنية ثابتة. وقد تكون نتائج التجربة من هذا النمط محققة للأمال عند استخدامها للموافقة والمستوى المقبول من الاعتداد الإحصائي.

وعندما يكون الغشل وشيكاً من أجل الوصول إلى مستوى الموافقة (وثنائي، $P = 0.05$) فإن إضافة قليل من المرضى الإضافيين على أمل خفض قيمة P إلى 0.03 أو أقل لا يُعد قانونياً، حيث يقتضي الاحتراس عدم السماح للمصادفة والمعالجة أن تكون عوامل متفردة مكشوفة في النتيجة، وهذا ما يعني أن يكون.

يُعد استعمال التصميم المتتابع بديلاً (أو إضافة) عن إعادة التجربة ذات حجم العينة الثابت، إذ تُكرَّر التجربة حتى الوصول إلى النتيجة المطلوبة²⁶. ويمكن هذه الأشكال من التصميم التي يجري اتخاذ القرارات فيها على أسس النتائج الحالية، أن تُعَمِّد النتائج على أسس مستمرة وفقاً لإنتاجه المعضبات لكل شعص أو وهو الأشعب، فمجموعات من الأشخاص والتصميم المتتابع للمجموعة group sequential design). والمتمم الأساس لهذه التصميم هو إلغاء التجربة عند الحصول على النتيجة للعينة مسبقاً وليس عند نظر المُحقِّق إلى النتائج واعتمادها بأنها ملائمة. وتتطلب مراجعة النتائج على أسس مستمرة أو مؤقتة تحليلاً رسمياً مؤقتاً *formal interim analysis* ولها طرق إحصائية نوعية لتداول المعينات، وتحتاج إلى الموافقة عليها على نحو مقدّم. وتُعدّ التصميم المتتابعة للمجموعة ذمحة ولاسيما في التجارب الضخمة لطويلة الأمد ذات معدل الوفيات mortality أو ذات نقاط النهاية غير القابلة non - fatal endpoints عندما يُعدّ رصد المموتية من قرب واحياً.

يمكن للتساليب المؤقتة إتقان فكرة استمارات الإعداد الإحصائي إلى درجة خطوة عندما يجري جدولتها للحدوث أكثر من ما يقارب أربعة أصناف في كل تجربة. كدراك مثل هذه التصميم المتتابعة حقيقة الممارسة الطبية وتوفر تولدًا معقولاً بين الإحراجات الإحصائية والنظية والأخلاقية. ولا بد

من امتلاك أداة إحصائية خبيرة عند لقيام مثل هذه التجارب؛ ولا تُعدّ الدراسات المُصمَّمة والمُنفَّذة على نحو صحيح علاجاً يُقاضيها بعد الحوادث.

حساسية للتجارب SENSITIVITY OF TRIALS

إن التجارب العلاجية المُنفَّذة بأعطة وتُخبرية وقد تُعزول بحيث يجري نسخ مظاهر المعالجة مع الزمن كلما يتم الحصول على عينة جيدة. وعلى كل حال، يمكن للتجربة المفردة انصتمة والتفئة والمحللة جيداً فقط، الإجابة عن السؤال المنطوق. وتعطي السلطات التنظيمية الإرشاد لعدد التجارب وتصميماتها عندما يُتبع بنجاح، وتؤدي إلى المطالبة claim العلاجية. ولكن تعتمد الممارسة السريرية المتباعدة مع الأمد الأطول على كثير من العوامل الأخرى، وتُعدّ التجارب التوكيدية هنا في المراكز الأخرى من خلال المستقيمين مختلفين ضمن شروط مختلفة جزءاً هاماً.

تحليل - ميتا Meta-analysis

إن النتيجة الرئيسية للتجارب العلاجية هما التأثير على الممارسة السريرية وضع مطالبة claim ناجحة للدواء من السلطات التنظيمية حين يكون ذلك ملائماً. وكثيراً ما يتقابل المستقيسون على نحو مُطَّوَّر ويخططون بتجاربهم للبحث عن تأثيرات هامة. كما الحقيقة فهي مختلفة. قد تتنوع على نحو كبير نتائج سلسلة من التجارب السريرية المُعطَّطة (أو غير منطوقة) لأسباب عديدة ولكن السبب الأكثر أهمية هو كون الدراسات منفردة جداً بالنسبة لتأثير المعالجة، وعلى كل حال، يمكن لتأثيرات المعالجة وحتى الصغيرة منها أن تكون هامة عسي أثارها الإجمالي على الصفحة العمومية. وأما بالنسبة للأمراض الخطيرة الشائعة، كالسرطان أو مرض القلب، فقد يكون توفيق تطورات دراماتيكية مع هذه الأمراض غير معقول؛ فينبغي أن ننظر إلى التأثيرات الصغيرة. ويبني على منظور الأدوية أيضاً ليس الاهتمام فيما إذا كان الدواء يعمل فحسب، بل الاهتمام جيداً بطريقة عمله ومن أجل من.

مصطلح علي بجميع عدد من التجارب ذات التفرص نفسه

²⁶ Whithead J 1992. The Design Analysis of Sequential. Clinical Trials, 2nd Edition. Ellis Horwood. Chester.

لاستيعاء "التوقع السلسبي المتشاهد" إحصائياً. ومن ثم يُحتمل على نأثورات المعالجة لجميع التحارب في التحليل بواسطة جمع كلّ ضم "التوقع السلسبي المتشاهد" للتحارب المفردة للحصول على نسبة الأرجحية الإجمالية. وتشر نسبة الأرجحية 1.0 إلى عدم امتلاك المعالجة لأي تأثير، والنسبة 0.5 إلى التصنيف، أما نسبة 2.0 فتشير إلى تضاعف الاحتمال الذي يعيب المرضى حتى نقطة النهاية المختارة.

ومن موقع تطوير الدواء، جرى تفسير انطباع انعام لوجوب قابلية تكرار النتائج العنسية، عبر إدارة الأغذية والأدوية (الوكالة التنظيمية في الولايات المتحدة الأمريكية) على أنه يعنى الحاجة إلى دراسات مضبوطتين جيداً لدعم المطالبة claim. ولكن هذا انطباع نفسه خلافي ولا تُعد علاقته بتحليل ميتا في سياق تحليل الدواء واضحة.

إن استعمال تحليل - ميتا كأداة مساعدة في اتخاذ القرار الطبي وكدعم "لطلب اتسناد إلى اليقظة" في الممارسة السريرية، ولي تقوم الفعالية التكلفة، يُعد موجوداً هنا ليبقى.

تُظهر (الشكل 3.4) نتائج موصلة عن 11 تجربة فورنت فيها المعالجة المضادة للمصفحات بعد احتشاء عضلة القلب مع مجموعة شاهدة. ويُظهر هذا الشكل عدد الأحداث الوعائية لكل مجموعة معالجة في أشكال ضمن العمودين الثاني والثالث مع نسب الأرجحية، وتقييمات (تميل القيمة أكثر لأن تنتج عن الدراسة) مُستَنة بواسطة مربعات سوداء وفواصل تمتد 95% في العمود الرابع.

ويتناسب حجم المربع مع عدد الأحداث. ويُعني شكل المربع نقطة التقسيم وحجمه الثقة CI من أجل التأثير الإجمالي.

النتائج: للتطبيق Results: implementation

يمكن لطريقة النسي تقدم بواسطة معطيات التحارب العلاجية أن تؤثر على وجهات الأطباء على نحو يحسن تبنسي للعلاج في ممارستهم الروتينية.

الاختطار النسبسي والمطلق Relative and absolute risk

يشيع التعبير عن نتائج التحارب العلاجية كنسبة مئوية % لتقصان النتيجة غير المرغوبة (أو % للزيادة المرغوبة)، أي

في المراجعة المنهجية systematic review²⁷ مع تحليل النتائج اترابكة باستعمال طرق إحصائية ملائمة مُصطلح تحليل - ميتا. أما بادئ تحليل - ميتا فهي:

- يعني أن تكون شاملة، أي، تتضمن معطيات من جميع التحارب المنشورة وغير المنشورة،
- يجري تحليل التحارب المنعشة ذات المبراهن، فقط. مع المرضى المُدخلين "بنية للعلاج"²⁸،
- يعي تعيين الناتج باستعمال نقاط النهاية الوعية specific endpoint، للمرضى المُعرَّفة بوضوح (فقد يكتشف ذلك إعادة تحليل التحارب الأصلي).

توجد تأييدات وانتقادات قوية لهذا المفهوم ولتنزيله وتفسيره، وإن الجدالات المُركبة ضد تحليل - ميتا هي:

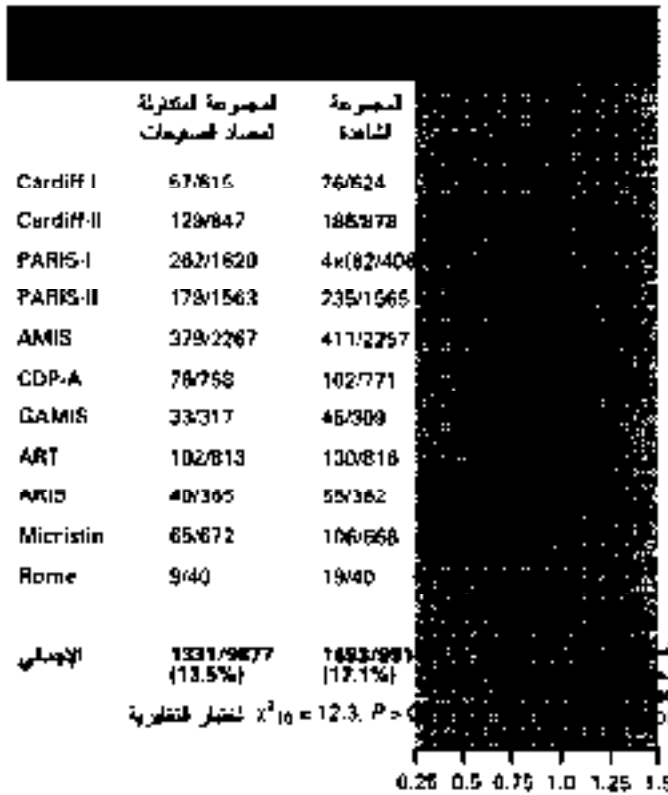
- يجب أن يكون تأثير الحجم التجميع قابلاً للإلتفات في تجربة مفردة،
- لا يمكن لجميع التصاميم المختلفة للممارسة،
- افتقاد الإتاحة لجميع الدراسات الويئة الصلة،
- تحز النشر (تُعد التحارب "الإيجابية" أكثر نزوعاً للنشر).

يكتشف التحليل، في الممارسة، حساب نسبة الأرجحية لكل تجربة متضمنة في تحليل ميتا. وهي نسبة عدد المرضى المخبرين عند نقطة نهاية خصوصية، ومثال ذلك، الوفاة، وعدد الذين تم مُقارنتها مع أشكال مكافئة لمجموعة الشاهد. وبعد ذلك تجري مقارنة عدد الوفيات المتشاهدة في مجموعة للمعالجة مع العدد المُتوقع مع الفراض كون المعالجة غير فعالة

²⁷ المراجعة حسي متعدد على عو عامل لاستعراض جميع الدراسات حول الموضوع اعطى (كرواً ما يسمى بالروية العامة overview). إن وحدة التحليل هي الدراسة الأولية المضادة للعدوى نفسها والتطبيق المزم كما هو الحال لأي دراسة. ولي تكون المراجعة مراعسة منهجية إذا تم نسي بوضع أن جميع المبراهن ذات العلامة مسرفة وسُملَّقة (The Cochrane Library, 1998).

²⁸ يعني أن نحوي تطوير التحارب العلاجية تحليلاً لجميع المرضى المتحلين: بعض منظر عموماً إذا كانوا من المشاركة العملية أو استلوا في إحصاء المعالجة أو ح... البدء 14 لأي سبب، وقد يؤدي حذف هؤلاء الأشخاص إلى تحز خطو Laurence DR, Carpenter J 1998 A dictionary of (pharmacological and allied topics. Elsevier, Amsterdam

الشكل 3، إيراد واضح لتوقع تقابل مزايا المعالجات.
 متاحة عندما تمتد التجارب الفردية في تفرقة بين
 دقيقة. نسخة طبق الأصل بالإذن من Collins R2001
 .Lancet 357- 373 – 380



يمكن أن تبقى تناقصات الاحتطار النسبي مرتفعة (ولذا تبدو للمعالجات حذارة) حتى مع كبر الاستعداد في وقوع الأحداث السريرية. تبقى الوقاية منها منخفضة والأعداد التناسبية معها والطلوب معالجتها صعبة. وبالنتيجة يمكن أن يؤدي تنفيذ التبليغ عن النجاعة في تناقصات الاحتطار النسبي القليلة إلى حماسة كبيرة ومفرطة مع الزمن في قرارات عن معالجة المرضى ذوي الاستعدادات المنخفضة.²⁹

ويعدّ ما يلي مثالاً حقيقياً

تُخصّ الأدوية المضادة للصفيحات antiplatelet اختطار احتشاء العضلة القلبية. تقابل مستقبلاً مقدار 30% (اختطار نسبي) في تجارب الوقاية الأولية والثانوية. ولكنها تبدو مختلفة جداً مع تزايد نتائج كعدد لمرضى المخاضير للمعالجة من أجل تخثب احتشاء واحد. نصفه القلب غير تقابل (اختطار نطلق).

يحتاج 50% من المرضى في الوقاية الثانوية من احتشاء عضلة القلب لمعالجة مدة عامين، بينما يحتاج 200 مريض في الوقاية الأولية للمعالجة مدة 3 سنوات للوقاية من احتشاء واحد. لمعالجة

كاحتطار نسبي، وهي الخفيفة، يمكن أن يكون هذا تضاعفاً مؤثراً حتى يتم شين الأستكان كعدد للأفراد المتأثرين فعلياً لكل 100 من الأشخاص المتأخرين، أي، كاحتطار risk.

وعندما يكون اختطار الخط القاعدي baseline منخفضاً، تكون عبارة الاحتطار النسبي وحيدة 'ومضكلة' ولاسيما بإنجاحها منفعة كبيرة إذ تكون 'منفعة' اتعنية صغيرة. وهكذا يكون نقصان الاحتطار النسبي 50% مع نقصان الاحتطار من 2% إلى 1%، ولكنه يُقَدَّر مريضاً واحداً فقط من كل 100 مريض معالج. ولكن عندما يكون الخط القاعدي مرتفعاً، ولنقل 40%، فإن نقصان 50% من الاحتطار النسبي يقَدَّر 20 مريضاً من كل 100 مريض معالج.

من أجل اتخاذ للقرارات السريرية، يحتاج قراء الدراسات المتكافئة معرفة ما يلي: عدد لمرضى لتواجب معالجتهم²⁹ (بفترة تسليمة ملازمة) للحصول على نتيجة مرغوبة واحدة (الحد المطلوب للمعالجة). وبعد هذا معكوساً (أو مقلوباً) في نقصان الاحتطار لمتعلق.

29 Sackett D L, Cooks RJ 1994 Understanding clinical trials: what measures of efficacy should journal articles provide busy clinicians? British Medical Journal 309: 755

29 Cooks R J, Sackett D L. 1995 the number needed in treat: a clinically useful treatment effect. British Medical Journal 310 452

تُعدّ هذه التحارب (المرحلة 4) تحريية (كما في التجربة المُتعدّاة حيث يجري مراقبة الدخول والتحصير في المعالجة علي نحو مُقيّد). لكنها تُعدّ كمشاهدات *observational* من حيث تجمع المجموعات المقارَنة من الأشخاص للعالمين (أو المشاهدات) في الطريقة الاعتيادية من الرعاية الطبية. وتعدّ دراسات المشاهدات، إلى خصوصيتها عندما تكون المسارح للمعاشاة ضخمة لدرجة غير قابلة للتطبيق لرجحيتها وماليًا، تُستخدَم الأساليب التالية.

دراسة مشاهدات الأثرات Observational cohort studies
 تجري متابعة المرضى المتناولين للدواء لتعيين النتائج (العلاجية أو الضارة). وعندئذ ما يُعدّ هذا بحثاً ذا نظرة مستقبلية (استباقية) كما يُعدّ رصد حدث الوصفة *Prescription event monitoring* (لاحقاً) مثلاً، وتوجد نزعة متزايدة نحو إدراك أنه ينبغي رصد معظم الأدوية الجديدة بهذه الطريقة عندما يتحوّل وصف الدواء إلى وصف عام. وتضمّن الفروقات الرئيسية انقضاء المجموعة المُشاهدة المتلاحمة، والمحاكاة إلى أعداد ضخمة من الأشخاص وإلى رصد مطوّل. يُعدّ هذا النوع من الدراسة أمدنى علمياً من دراسة الأثرات التحريية (التجربة المعشاة ذات الشاهد) ومُرجحة في البحث عن الأدوية. والحمد لله فقد ابتكر علم الأدوية الوبائي الذكي بدلاً جزئياً، وهو دراسة الحالة ذات الشاهد.

دراسات الحالة ذات الشاهد Case-control studies
 ويعكس هنا اتجاه انطلق العلمي من النظرة المستقبلية، "ما حدث بعد" (مستاق *prospective*) نظرة الماضي، "ما قد حدث في الماضي" (استعادي *retrospective*)¹¹. حيث يجمع الباحث *investigator* مجموعة من المرضى لديهم حالة براد استقصاؤها، ومثلاً ذلك، النساء اللاتسي كان لديهن نوبة *episode* من الاضمام الخثاري *thromboembolism*. ومن ثم يجري لجميع المجموعة المُشاهدة من نساء لم يكن لديهن نوبة

¹¹ لستدل على سرعة من الفس والكرد. صفة مشتركة، أي ضمن الظروف فدواء نفسه.

¹² لهذا السبب صنفا Feinlein بالدراسات الأثرية *trahae* (الأثرية cohort التي تعني لوردا backwards).

القلب غير القائل، وبمارة أخرى، يُستقرى 100 سنة من علاج المرضى في الوقاية الأولية لإحداث المنفعة الماتجة نفسها التي تقل احتشاء واحداً لعضلة القلب غير القائل¹².

وتحوّل السؤال عن إذا كان الوقوع للمخفف لاثار الدواء الصائرة مقبولاً، إلى سؤال حظير في سياق الاحتطار المُطلق.

يحتاج أطباء الرعاية الأولية، ولاسيماً غير المخصين، تحليلاً واضحاً ومعلوماتاً عن نتائج التحارب السريرة، الذي يقس الوقوع الإجمالي للمعالجة على حياة المريض، أي على النتائج العامة سريراً مثل المراضة *morbidity* وممثل الوفيات، *mortality*، وحوادث الحيات، والقدرة على العمل، والإقامة الأقل في المستشفى... ومع مصعقون هذا ولا يمكنهم تصح المرضى على نحو كاف بلون ذلك.

مظاهر هامة لتقدير تجربة العلاجية
الاعتقاد الإحصائي والهيبة السريرية.
فواصل الثقة.
العند قلازم شمعجة، أو الاحتطار لمطلق.

علم الأوبئة الوبائي

Pharmacoepidemiology

يُعدّ علم الأدوية الوبائي دراسة لاستعمال الأدوية وتأثيراتها في أعداد ضخمة من الناس. وتُستعمل بعض مبادئ علم الأدوية الوبائي لاكتساب بصيرة إضافية في الشجاعة *efficacy* وفي الأمانية ولاسيماً للأدوية الجديدة فور مرورها من التعرض المحدود في التحارب العلاجية ذات الشاهد قبل التسجيل إلى شروط أكثر حرية عند استعمالها في المجتمع. ولا

¹³ على سبيل المثال، تحصل المادحة فدوية لضغط الدم المرتفع اضطرابات، ولكن تكالوت اضطرابات المرضى كثيراً وثلاً لرعاية المرض. واحداً على الاضمار المسنّ البدي. يتراوح نتائج فحص ضغط الدم من الرذابة من حدث قلبي وعالي سنراً من كل 20 شخص معالج تقريباً إلى وقاية من حدث واحد من كل 20 شخص معالج. وثلاً مستوى الاحتطار الواجب بدء المعالجة من أسله غللاً للفتش (Jackson R et al 1993) Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. British Medical Journal 347: 107

إنما تبين الترابطات association: مروراً بالتحققين والقراء الناقدين في تقرير ما هو التعريف الأكثر جاذبة بالصديق.

نظم الترصد: التيقظ للدوائي

SURVEILLANCE SYSTEMS: PHARMACOVIGILANCE

يصل الدواء إلى السوق، بعد معرفة مقدار كبير عن فوائده العلاجية ومقدار أقل نوعاً ما عن مأمونيته ضمن شروط استعماله في أعداد ضخمة من المرضى. بسبب الأمراض التي يتناولون أدوية أخرى من أجلها، بشرح مصطلح التيقظ الدوائي إلى عملية الإشراف والاستجابة لمسائل المأمونية الدوائية من خلال التحري في المجتمع عن التأثيرات الضارة للدواء عادةً. ولقد ازداد تطور النظم المعقدة وعلى مدى ستين سنة عديدة لتوفير الإشراف على الأدوية في مرحلة ما بعد التسويق. ويجري دعم هذه النظم بقوة بواسطة الحكومات لفهم الأسباب. وهذا جرى وضع هذا الموقع:

- يمكن تطبيق أربعة أنواع مطغية على رصد مأمونية الدواء:
- محاولة المتابعة الأثرية الكاملة لمستخدمي الدواء (الجديد) مادام يعتقد أن امتلاك المعلومات الكافية ضرورياً.
- إنجاز دراسات خاصة في مناطق يمكن التكهّن بأنها تعطي معلومات مفيدة.
- محاولة كسب الخبرة من التبليغ النظامي عن التفاعلات الدوائية للضارة المتوقعة من المهّس الطبية أثناء الاستعمال السريري النظامي للدواء.
- فحص الجهات المرض في ما يخص السببية المتعلقة بالدواء²⁴.
- كسب ما يستند الإشراف على مأمونية الدواء إلى تقنيات علم الأدوية السويبي التي تتصنّ.

التبليغ الطوعي Voluntary reporting بحري بزياد الأطباء والمرضات والصيدالتي بطاقات لتسجيل التفاعل الضائر المتوقّع من الأدوية، ويُسمى في المملكة المتحدة، UK،

دراسات الحالة ذات الشاهد.

¹⁶ Edwards I R 1998 A perspective on drug safety. In Edwards IR (ed) Drug Safety. Adis International, Auckland, p xii

من الانصياع الخفاري، أي من العصر نفسه، ورفع الولادة party نفسه وعادات التدخين نفسها، ومن المنقولات بالستشفى لأسباب أخرى، أو من سجلات الرعاية الأولية. ويجري كذلك أخذ القصة الدوائية كاملةً من كل مسرعة، أي تجري متابعة الاستعدادات المُستقاة للمجموعتين لتعيين التناسب (الأطباء) في كل مسرعة، والذي يُتخذ العامل المشبه به في هذه الحالة، وهو حبة (pills) مانع الحمل الفسوي.

يتطلب انتقاء السؤل في حالة الانصياع الخفاري وحبة مانع الحمل المُؤلفة من الإستروجين والبروجسترون بوساطة رسائل درامية الأثر ذات الساعد، أعداداً ضخمة من الأفراد²⁴ (تعد الأثر الضائر غير شائع والحمد لله) ومتابعة عنى مدى سنوات. ويتطلب استقصاء الشيطان والحة النانحة للحمل بوساطة الدراسة الأثرية ذات الشاهد متتابعةً مدتها 10 - 15 عاماً. ولكن يمكن إجراء دراسة الحالة ذات الشاهد سريعاً حيث تملك مرّة البدء بعد أقل بكثير من الحالات الفرضية (مثال)؛ ولكنها تملك سبباً في أنها تتابع الأشخاص بطريقة ارتدادية وتمه شك دائم بوجود تحيزات غير معروفة ولا يمكن تجنبها في انتقاء كل من المرضى والشواهد. ومرة ثانية هنا، يُخسّن التكرار في المستقبل للدراسات تصير انتفاة في النتيجة على نحو كبير، وعندما تكون النتائج نفسها.

وأما النسبة الرئيسية في دراسة الحالة ذات الشاهد فهي أنها تتطلب فرضية محددة (واضحة) أو شك في السببية. أما الدراسة الأثرية من ناحية ثانية فلا تتطلب ذلك؛ يمكن متابعة الأشخاص "الرؤية ما يحدث" (حتى المسجل). ولا تُبرهن دراسات الحالة ذات الشاهد على السببية²⁵ causation. إذ

²⁴ طوّعت وكالة للتكية للممارسين العاملين في المملكة المتحدة 23000 امرأة لتسجيل الحبوب pill و23000 امرأة كشاهد عام 1968 وصدر تقرير في عام 1973. فوجد ما يقارب الضعف في وقوع اختار الفوسيدي عند اللواتي يستعملن الحبة pill السويبية (وقد جرى إتخاذ جرعة الإستروجين بعد هذه الدراسة).

²⁵ تُعدّ الدراسات الأثرية السويبية والشجارت المُستند ذات المتواسم على أوسعها واسعة في ما يتعلق بالسببية. ويتبين وجود فرق مهمي واحد فقط بين المجموعات في دراسة الأثرية الفرضية (أي المعالجة كدراسة) بساقد تختلف المجموعات على نحو مهمي في عند طرق في

بنظام "البطاقة الصفراء" وتُقدّر لجنة مأمونة الأدوية Committee on Medicines النتائج فتصنع وكالة ضغط الأدوية Medicines Control Agency الحكومية. وتجري التوسية هذا من أجل:

• الأدوية الأحدث newer: يعني التبني عن جميع التفاعلات المتوقعة، أي عن أي حدث ضار أو غير متوقع، مهما كان صغيراً مما قد يُعزى إلى الدواء.

• الأدوية المُشجّرة established: يعني البيع عن جميع التفاعلات الخطيرة المتوقعة، حتى عندما يكون التأثير مُتدرّكاً جيداً.

يعتمد هذا النظام حتماً على البديهة والإدارة من الذين يألّفون عن الاستجابة. ونوحى المسوح بأنه يجري التبني عن أكثر من 10% من التفاعلات الخطيرة. ويُعدّ التبليغ الطوعي هدفاً في استعراض التفاعلات التي تظهر بعد بدء المعالجة التصورية. أي على ترفير الإنذرات warning، المأثرة عن سوية الدواء. وهكذا يُعدّ خطأً أولاً في الإشراف في مرحلة ما بعد الترويج. وعنى كل حال، يُعدّ التبني منخفضاً عن التفاعلات ذات الكمون الطويل الأمد، مثل عطل الحركة المتأخرة tardive dyskinesia بسبب الاستعمال المزمن لمضاد الذهان neuroleptic. وقد يتجرى هذا النظام أُنزراً الأحداث عندما لا يملك تحديداً للحساسية الكمية، ومثال ذلك، تلك الأحداث ذات التروخ 1:10000 - 1:5000. وعلى كل حال لا تتوكل على تُنظّم الطوعية في تميم وتخرج التفاعلات الضائرة، حيث يتطلّب ذلك المعدل المرتفع في التبليغ (المُسلط أو صورة انكسر) ومعرفة معدل استعمال الدواء (المقام أو القاسم أو شرح الكسر).

رصد حدث وصف الأدوية Prescription event
monitoring يُعدّ هذا شكلاً من دراسة المشاهدات الأترابية حيث يجري جمع الوصفات للدواء (ولتقل 20000) (يُعدّ هذا عملياً في المملكة المتحدة بوجود الخدمات الصحية الوطنية، حيث تُرسَل الوصفات إلى مرجعية مركزية منفردة للتسعر والدفع للصين). ويُرسَل الوصفات استهباتاً يال عن تبليغ

جميع الأحداث التي حصلت (وليس التفاعلات الضائرة المتوقعة فحسب) بدون الحكم على السبب. وهكذا "تُعدّ" المساق المكسورة حدثاً. فإذا ترابطت الكسور أكثر مع هذا الدواء فقد تكون بسبب نقص ضغط الدم hypotension وتأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS أو بسبب مرض استقلابي³⁷. يمكن إجراء الدراسات الاستباقية prospective والاستمادية retrospective بواسطة ربط ممارسة العامة ومصحات المستشفى وشهادات الوفاة. كما يمكن تروّي التأثيرات غير المتوقعة. ويمكن استحصان رصد حدث الوصفة روتينياً للأدوية المرفضة حديثاً، ولا سيما الأدوية التي يجري وصفها كثيراً في الممارسة العامة، ويمكن عرضها بسرعة كذلك استجابة لزيادة الشك، ومثال ذلك، تقارير العقوبة.

يسمح ارتباط السجل الطبي Medical record linkage باختساب لأحداث الحياة والصحة في المجتمع (الولادة، الزواج، الوفاة، القبول في المستشفى) ليربط مع تروخ استعمال الدواء. ويجري تطوير هذا على قدر ما تسمح به الموارد. ويحصن رصد حدث الوصفة (الوارد سابقاً). وتُعدّ قاعدة معطيات بحوث الممارس العام General Practitioner Research Data Base في وكالة ضبط الأدوية Medicines Control Agency أضخم طريقة لارتباط السجل الطبي في المملكة المتحدة.

الإحصائيات السكانية Population statistics، ومثال ذلك، سجلات العيوب الولادية وسجلات السرطان. ولا تُعدّ حساسة ما لم يكن الحدث المُتخّض بالدواء ملحوظاً بقوة أو كسر الشكوك. ويمكن البدء بدراسات الحالة ذات المتابعة ودراسات المشاهدات الأترابية ذات المشاهدات عندما ترقظ الشكوك.

قوة البيّنة STRENGTH OF EVIDENCE

يُوصف عدد من أنماط الاستقصاء السريري في هذا الفصل وفي أمكنة أخرى من هنا انكتاب. ويُعدّ الحكم على

³⁷ In man W Et W et al 1998 Prescription - event monitoring. In: In man WHW (ed) Monitoring for drug safety 2nd edn .MTP, Lancaster, p217

GUIDE TO FUTURE READING

Biomarkers Definitions Working Group 2001 Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69: 89-95

Bland J M, Altman D G 2000 Statistical notes. The odds ratio. *British Medical Journal* 320: 1468

Chalmers I 1995 What do I want from health research and researchers when I am a patient? *British Medical Journal* 310: 1315-1318

Chatterler G et al 1996 The numbers needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *British Medical Journal* 312: 426-429

Doll R 1998 Controlled trials: the 1946 watershed. *British Medical Journal* 317: 1217 (and following articles)

Egger M et al 1997 Meta-analysis: Principles and practice. *British Medical Journal* 315: 1533-1537 (See also other articles in the series entitled 'Meta-analysis'.)

Emanuel L J, Miller F G 2001 The ethics of placebo-controlled trials — a middle ground. *New England Journal of Medicine* 345: 915-919

Greenhalgh T 1997 Papers that report drug trials. *British Medical Journal* 315: 480-483 (See also other articles in the series entitled 'How to read a paper'.)

Hróbjartsson A, Gotzsche P C 2001 Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine* 344: 1594-1602

Kapichuk T J 1998 Powerful placebo: the dark side of the randomized controlled trial. *Lancet* 351: 1722-1725

Levy G 1992 Publication bias: its implications for clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 52: 115-119

Lewis J et al 2002 Placebo-controlled trials and the Declaration of Helsinki. *Lancet* 359: 1337-1340

Pogue J, Yusuf S 1998 Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 351: 47-52

Silverman W A, Altman D C 1996 Patients' preferences and randomized trials. *Lancet* 347: 171-174

Sibbald B, Roland M 1998 Why are randomised controlled trials important? *British Medical Journal* 316: 201 (See also subsequent articles in this series entitled 'Understanding controlled trials'.)

Urruhart J 2001 Demonstrating effectiveness in a post-placebo era. *Clinical Pharmacology and*

قوة البينة الناشئة عن الأنماط المختلفة للدراسة الترتيب الصلة بوضوح بأخذ القرارات السريرية عن مساق الفعل العلاجي. وحري تخصيص ذلك كما يلي، منظمًا وفق المربطة³⁸.

1. المراجعات المنهجية وتحليل مينا.
2. التجارب العشوائية ذات الشواهد، مع نتائج محدّدة (مواصلات) اثبتة لا تتراكب مع عبية التأثير المُتتد سريريًا.
3. التجارب العشوائية ذات الشواهد، مع نتائج غير محددة (الفرق الذي يوحي نتائج معدة سريريًا، ولكن بدون فواصل ثقة مركزية مع عبية هذا التأثير).
4. الدراسات الأثرية (Cohort studies).
5. دراسات الحالة ذات الشاهد (Case-Control studies).
6. مسوحات القطع العرضي (Cross-sectional surveys).
7. تقارير الحالات (Case reports).

في الاستنتاج³⁹ IN CONCLUSION



الشكل 4.4- التذنب بناء تطوير المرو⁴⁰.

³⁸ Guyan G H et al 1995 *Journal of the American Medical Association* 274: 1800

³⁹ Dr Robert H Williams and the Editor of the *Journal of the American Medical Association*

⁴⁰ "تصنف هذا النوع الجديد سرعة تلك أنت فعلاً" Richard Asher.

Clinical pharmacology with confidence [intervals].
British Journal of Clinical Pharmacology 37: 309

Therapeutics 70: 115-120
Waller P C, Jackson P R, Tucker G T, Ramsay L E 1994

Official regulation of medicines

التنظيم الرسمي للأدوية

الجودة أيضاً، إلى التفتيح كلما تبدلت الممارسات الصناعية. تمتلك السلطات التسويقية MAH'S دوافع ربح قوية في صنع المطالبات claims حول أدويتهم. وتستطيع الحكومات فقط توفير الضمان عن جميع هذه المظاهر أثناء حياة الدواء، (بقدر ما يمكن توفيره).

بن مبادئ التنظيم الرسمي (الفارموسبي) للأدوية هي:

- لا تسرق الأدوية بدون الترخيص المسبق من الحكومة.
- يُمنح الترخيص على أساس من التقييم العالمي القالي:

- المأمونية safety: في ما يتعلق باستعماله: يُعدّ التقييم عند نقطة التسويق احتياطياً إذ يُتابع في المجتمع بواسطة برنامج التيقظ الدوائي pharmacovigilance.

- التجاهة efficacy (وعادة ما تتضمن الآن جودة الحياة)
- الجودة quality: أي النقاوة purity، والثبات stability (الحياة على الرف).

- الإمداد supply، أي في ما إذا كان الدواء ملائماً لتوفيره على نحو مفرّد إلى العموم أو أنه ينبغي تقيده للبيع من خلال الصيدليات أو بوصفات الأطباء، ما هي الشروط

استثناء حالة الأدوية المشية بواك. يمكن أن تكون هو بقاءه والو (هو سطوة)، وكذلك مواد أخرى مستخدمة في العلاجات المشروعة في طلب انتق، والتي لا يمكن تية هنا التطلّب لأهلها. عندما وهذا بالطور رسمود أنفسهم بين "صخرة" المحفظة على القيادة للبلية والمكنا لعمية" شديدة الأهمية اتضحة المذكورة من الجمهور (متحدة حاسمة، صاعداً ما حل مع التقييد اعلا اهدهم كموجود حكوموي مدنن. وقد اتجز مزيجاً نوعياً من الخدمات، التي أعيد تصورها مع لصاله توضيحية تمهيدية تسمح باستمرار مع هذه النحات نون تغلب للمهور لو سداه، وهذا يؤمن به.

ملخص

يصف هذا لفصل خلفية عن التسلزل حول ضرورة تنظيم استعمال الأدوية والإمداد بها، وما لطرق التسي بحري بها: تدبير هذه العمليات.

- أسس تنظيم: المأمونية، والتجاعة، والجودة، والإمداد.
- جهاز تنظيمي للأدوية لحالية.
- متطلبات الأيام للحاضرة.
- الأدوية لمزورة (مزمّعة) Counterfeit drugs.
- الملحق Appendix: كزفة التثيوميد Thalidomide.

أسس التنظيم Basls for regulation

إن الأطباء والمرضى ليسوا بموضوع اتخاذ القرار بأنفسهم حول الأدوية التي يستعملونها. أيها ما هو الدواء الذي يحدّ نقياً Pure وثابتاً stable، وفعالاً effective، ومأموناً safe.

تتم بحاسون لضمان أن الأدوية التي تُقدّم لهم تلسي هذه المتطلبات وتُدغم بالمعلومات التي تسمح بالاستعمال الأمثل. وتُسحرج المعلومات عن الأدوية واستعمالها من التاريخ، وثمة إخبار على حاملي التراخيص بالمراجعة المستمرة لتراخيصهم ولاسيما ما يتعلق بالمأمونية safety. وتستطيع السلطات التسويقية Marketing Authorisation Holders (MAH)، أي الشركات الصيدلانية أيضاً تبديل النظرة الخاصة للتجاعة efficacy في تراخيصهم؛ ومثال ذلك، الاستطلبات الجديدة، ونوسج المجموعات الفعّية، أو تبديل معلومات المأمونية ومثال ذلك، إضافة تحذيرات warning جديدة، أو نواع استعمال contraindications جديدة. وقد تحتاج مظاهر

المطبوعة المتوجية على الشركة الداعمة للدواء (الصفحة،
والورقات، المنشورات leaflets)

• يضع الترخيص مواصفات الاستطباق السريرية التي
يمكن تمييزها لفترة محددة (5 سنوات)، ويمكن تحديثها
حسب الطلب.

• قد تأسر السلطة التنظيمية بسبب الدواء من السرق في أي
وقت لسبب وجيه.

• يمكن تهيؤ الترخيص بطلب من السلطة التسويقية MAH ما
يتماشى مع أقسام الصحة، والأمنية والجودة عند ترويجه
المحدد.

بطلب المصنوع والمطورون بساطة بأن يجري إخبارهم
عن المواد التي يجري تنظيمها والتي لا يجري تنظيمها⁷
وما أنواع المعطيات ومقاديرها التي تخيل لإقناع السلطة
التنظيمية في الموافقة على طلب التسويق (الترخيص) لأي غاية
طبية. باختصار، يهدف تنظيم الأدوية إلى توفير تقييم
موضوعي وصارم وشفاف للصحة والأمنية والجودة بفرض
حماية الصحة العمومية وتعزيزها ولكن بدون إعاقة الصناعة
الصيدلانية. وتحتشد المصالح القائمة بين النظم والتنظيم⁸
التقدير والإحسان.

الخلفية التاريخية HISTORICAL BACKGROUND

توازمت في بداية القرن العشرين بداية التمدد الحكومي

⁷ من أرواح أنه سجل جدول المواد التي سيتم تنظيمها إذا توشح على
أحد ما يورث ما لا خيار لتعليقها. لذلك يستد تنظيم إلى إمداد "المنتجات
الطبية" أي تنظيم المواد وفقاً لاستخدامها المفترض، يجب ترميها بطريقة
تدوم فتحتوي (التجريب) قانوني (أو تمتد لتطبيقه لتكثف الامتثال
حداً) فقد اكتسبت المصطلحات التالية قولاً عموماً لاسم "مواد بين
بمراعى الخبث" والتي قد تنظم أو لا تنظم) الصناعة الغذائية
nutraceutical: غذاء أو جزء من غذاء يوفر صانع دوائية، والصناعة
الكوسميتيكية (التجميل) cosmetic: للمنتج التجميلي (التجميل)
الذي يملك أيضاً استعمالاً دوائياً.

⁸ على الرغم من أن كلاً من الأطباء قد يرون "الأدوية التنظيمية"
التجريبية، فإن التنظيم يوفر خدمة عامة وأحد وسائله يهيئ للأدوية الصالح
بعض البعض في عملها إذ إن بعض المشكلات الدوائية حاداً حراً
مواجهتها من قبل موظفي الحكومة العمومي الذين يتولون العمل الخد
دون المحاضرة بملء وفعالته

الأساسي في حقل الأدوية مع تشعب الأدوية التحليلية عندما
توسّع دستور الأدوية⁴ المؤلف والمشعش يبطء ومن ثم
تسارع كثيراً في منتصف هذا القرن.

أهم أول قانون تنظيمي شامل والذي تطلب اختبار ما
قبل التسويق، في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1938، عقب
وفاة ما يقارب 107 شخص بسبب استعمال دي إيثيلين
غليكول diethylene glycol (مكوّن في مانعات التجمد)
كمذيب من أجل تجميد سائل ثابت من سلفانيلاميد
sulphanilamide لمعالجة العدوى⁵ infections الشائعة. لقد
كان نتوءه من قبل الأطفال ملائماً! كانت نسبة الإيثيلين
غليكول (العصبية المركزية CNS، الكبدية) معروفة
مسبقاً، وكانت "اختراعات" ما قبل التسويق فقط لأجل
التطعيم، والعبير fragrance والمكبة flavour. كانت
الإجراءات متوافقة مع القانون القائم آنذاك في الولايات
المتحدة الأمريكية. إذ قال رئيس الشركة أنه كان أسفاً لأجل
الوفيات ولكنه لم يشعر بالمسؤولية.

ثم تعميم الدول الأخرى الدرس المتاح في الولايات المتحدة
الأمريكية فكانت كارتة الداليدوميد Thalidomide عام 1961
(الفصل 9، الملحق) عبرةً لجعل جميع الحكومات في العالم تبدأ
مرافقة شاملة لجميع مظاهر إدخال الدواء والمطابقات العلاجية
والإمداد، أما الحكومات التي كان لديها مسبقاً بعض نظم
المراقبة فقامت بتعزيزها.

كانت النتائج المباشرة في المملكة المتحدة اثنين، إنشاء
مخطط لتبليغ التلقائي عن التفاعل الدوائي الضار (نظام الجلالة
الضغرة) والتشريعات لتوفير التضييق التنظيمي للأدوية

⁴ دستور الأدوية Pharmacopoeia. كتاب (رسمي عادةً) يدرج أسماء الأدوية،
واستخدامها، ومعايير جودتها

⁵ تقرير من لجنة من الزراعة أبحاث استخفافاً لتقارير من مجلس النواب
والشيوخ (USA). Journal of the 1937 American Medical Association 111:583, 919
على Hanif M et al 1995 Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir.
Bangladesh epldeane. British Medical Journal 311:88.

ملاحظة: الذي يتغير غليكول في حوض التمرن.

وجودها ونجاحها من خلال انظم للمبارية والمرجعية واشيظ
 الدوائي pharmacovigilance والتفتيش (Medi-inspection
 1968). وكان إنجاز لجنة مأمونية للأدوية (Comin-
 ittee of Safety Medicines) مُعلماً إضافياً لصحح السلطة
 المرخصة Licensing Authority في المملكة المتحدة. وعلى
 الرغم من هذه النظم الرقابة حدثت كوارث حوالة أخرى،
 ففي عام 1974 جرى سحب البراكيتولول (practolol) التعامل
 اصغر - نلبا B - بسبب التلازمة الباردة ولكن الوضيفة الملوثة
 على العينين وبوحي محاطية جلدية أخرى في الجسم (غير
 مسرى عنها بواسطة الاضمارات على الحيوانات). وفي عام
 1982 وجد أن النوكساپروفين (benoxaprofen) الدواء المضاد
 للالتهاب غير الستيرويدي، يسبب أكرأ ضارة خطيرة تضمن
 انفكك المظفر mycholysis والتحمس الضوئي photosen-
 sitivity عند المرضى الحسّين. ولقد جرى إدخال الجهاز
 التنظيمي الأوروبي European regulatory system - جديدة
 عام 1995.

الأجهزة التنظيمية الحالية للأدوية

CURRENT MEDICINES REGULATORY SYSTEMS

تمتلك جميع الدول التي تُرخّص فيها الأدوية للاستعمال
 جهازاً تنظيمياً من وجهة نظر السلطة المرجعية الشوفية
 MAH (الشركة الصيدلانية) المساعية إلى حقوق التسويق عبر
 العالم، فيجب أن تلبى متطلبات برنامج هيئة التنظيمية
 التي تضمن إدارة الأغذية والأدوية Food and Drug
 Administration (FDA) للولايات المتحدة USA، ووكالة
 تقييم الأدوية الأوروبية European Medicines Evaluation
 Agency (EMA) للاتحاد الأوروبي ومكتب الشؤون
 الصيدلانية اليابانية Japanese pharmaceutical Affairs
 Bureau، وتنفى هيئات التنظيمية الوطنية لأعضاء الاتحاد
 الأوروبي الفردية في مكانها وتعمل مع وكالة تقييم الأدوية
 الأوروبية EMEA تُمنح تراخيص الوطنية من خلال
 الولايات الأعضاء بمرادياً وتحافظ على مسؤولية خاصة عمائل
 الصحة العمومية في قولها الدنية ويُعدّ هذا التقدير والاحترام

لنظام في أوروبا هاماً، فتمنسى عام 1995 كانت طلبات
 الترخيص من هذه السلطات (المرجعات) الوطنية منعصلة.
 وكان هذا مضمة ضحمة للوقت والقلمة البشرية، إذ كان
 على مطوري الدواء تكليف بموتمهم وبرامج التطوير السريعة
 لتلبى للمتطلبات الوطنية المتنوعة (المروقاتية عادةً)،
 وبالإضافة لذلك، انظام الأوروبي، فقد تم أيضاً إنجاز
 تأسس هام في للممارسات والإجراءات على مستوى الكرة
 الأرضية (ولاسيما أوروبا، واليابان، والولايات المتحدة USA)
 من خلال مؤتمرات المنظمة الدولية International con-
 ference on Harmonisation (تراسح الفعل 4، الفاسل 4).

يمكن ترخيص الأدوية في للاتحاد الأوروبي بثلاث طرق:
 • يُسّح الإجراءات المركزي بقديم الطلبات مباشرة في مكانه
 تقييم الأدوية الأوروبية EMEA ثم تخصص للتقييم في
 إحدى الحكومات الأعضاء (المترر rapporteur) بمساعدة
 حكومة عضو أخرى (المترر المساع co-rapporteur).
 ويعدّ هذا الأسلوب إزامياً لتحتات التكنولوجيا أي
 البيولوجية واختيارياً للمنتجات الدوائية الجديدة.

• تسمح إجراءات الاعتراف المتبادلة وعبر المركزية لتعابلي
 الترخيص بنسبة إحدى الحكومات الأعضاء (تُعرف
 الحكومة العصر المرجعية)، التي تُتمم الطلب وتطلب
 الرأي من دول أعضاء أخرى (متقبلة). ومبني مع هذا
 الترخيص بترقاً متبادلاً تلقائياً في هذه الحكومات الأخرى
 ويوفر الموافقة التي يتم بمصافها بين هذه الحكومات،
 وهناك إجراء تحكيمي لحل التنازعات.

• يمكن لتسج الذي يسوق في دولة مفردة أن يُطبق ترجمته
 من خلال الأسلوب الوطني لكل دولة.

تصرف الأمتة الأوروبية وفقاً لخطوط رمنية متبدة
 وإجراءات مكتوبة ولغة إجراءات موضوعة للتداول مع
 اختلافات بين الحكومات الأعضاء وحقوق الاستئناف للسلطات
 ضد رفض الترخيص.

وبعد ترخيص الدواء لتبيح عبر إحدى الإجراءات السابقة
 يبقى مُستقبل future حياته التنظيمية ضمن ذلك الإجراء.
 وتراجع التراخيص كل 6 أشهر في السنتين الأوليتين ثم سنوياً

المتطوعون البشر في ما يتعلق بالجرعات الدوائية وقابلية التحمل (tolerability) (الإعفاء من التجارب السريرية Clinical Trial Exemption أو إجراء CTX) ويمكن البدء بالممارسة ما لم تفرض وكالة مراقبة الأدوية MCA في خلال 35 يوماً، ومن المظاهر الإضافية الهامة في التنظيم (وربما اللاتنظيم) في المملكة المتحدة أنه لا يُطلب الترخيص authorisation بدء التجارب مع الدواء الجديد الختمل على المتطوعين الأصحاء على الرغم من أن مراقبة لجنة مراقبة الأخطار، احتياجية نظرية. وقد وفر هذا حافزاً لاستقصاء الدواء الجديد على البشر؛ ولكن مراسم الاتحاد الأوروبي، عندما تحقق، ستجرب هذه المبريد، وستطلب موافقة تنظيمية مسبقة لجميع التجارب السريرية، أي انسي تتضمن المرحلة 1.

مراجعة تنظيمية لطلب الدواء الجديد

REGULATORY REVIEW OF A NEW DRUG APPLICATION

تتطلب السلطة الرجعية تنظيمية لدواء ما يلي:

- الاختبارات ما قبل السريرية Preclinical tests
 - اختبارات تمتد على الحيوانات للسماح ببعض التكهّن prediction عن التجاعة الكاتنة والأمنية في البشر (راجع الفصل 4).
 - ضبط الجودة الكيميائية والصيدلانية؛ ومثال ذلك، الثبات، وانشات stability، والتركيبة formulation.
- الاختبارات السريرية (البشر) (المراحل 1، 2، 3) Clinical (human) test (Phases 1, 2, 3)
 - قد تستغرق العملية الكاملة للترقية للمراجعة التنظيمية لدواء جديد (كمان كيميائي جديد) عدة أشهر
- معرفة الأثر البيئي للصناعات الصيدلانية Knowledge of the environmental impact of pharmaceuticals
 - توقع السلطات والرجعيات التنظيمية من المصنعين أن يواجهوا هذا المعضي عند تقديم طلب تسويق كيانات كيميائية جديدة، وتضمن المظاهر الصناعية (التلوث الكيمياء) وتوضيب الأدوية packaging (رمي الفضلات)، والتلوث من الاستعمال المباشر immediate، ومثال ذلك

حتى 5 سنوات ثم يُعتمد بالتتابع بمواصل 3 سنوات. ويُعدّ تحديد الترخيص مسؤولية حاملة السلطة التسويقية MAH على نحو رئيسي ولكنه يتطلب الإتيان من السلطة الرجعية التنظيمية. وهذه فرصة للسلطة التسويقية MAHs للمراجعة، ولاسيما معاهيب للأمنية لجعل الترخيص في عطف مع الممارسة السريرية الحالية. ويجب أن تُجرى أي تغيرات على التراخيص بالتوافق مع الترخيص الأصلي (الأمنية، التجاعة أو الجودة، رابع ما سيمسي) ويجب أن تُدعم بالمطبات التي يمكن أن تكون أساسية لأجل الاستطاب الرئيسي.

المتطلبات Requirements

توخيص التجارب السريرية في المملكة المتحدة

AUTHORISATION FOR CLINICAL TRIALS IN THE UK

أُتمد مرسوم الأدوية لعام 1968 على المصطلحات التي يمكن وقفها لاستقصاءات الدواء الكاس والجديد أن تُجرى على البشر ولا تلك السلطة الرجعية المرخصة متطلبات قامية في ما يتعلق بجميع المعطيات الواجب توفيرها قبل إمكانه إعطاء الترخيص للتجربة السريرية للدواء الجديد. وقد تُرك هذا إلى حكم مقدم الترخيص ولكنه يتضمن دائماً بروتوكولاً مفصلاً عن التجربة السريرية وحيوانات التجربة الداعمة في علم الأدوية والسموم.

تُمنح وكالة مراقبة الأدوية MCA بخرات غير مُستقل، توضع في لجنة مأمونية الأدوية Committee on Safety of Medicines ولجانها الفرعية في ما يتعلق بمناسبة التطبيق. فإذا كان الرأي إيجابياً تعض شهادة التجربة السريرية Clinical Trial Certificate (CTC) (صالحة لمدة سنتين، وقابلة للجديد) ويمكن البدء بالتجربة. وعندما تكون معطيات التجربة السريرية عن الدواء موجودة مسبقاً، يمكن تسريع الإجراءات عبر تقديم الملخص ما قبل السريري ومعطيات

* تتكون السلطة الرجعية المرخصة من الوزارات المسؤولة ووكالة مراقبة الأدوية Medicines Control Agency (MCA) أي السلطة التنفيذية في نسب الصحة.

مضادات الميكروبات، والاستعمال الآجل، أي الأدوية أو المستقلبات الداخلة في سلسلة الغذاء أو افناء عندما يكون الاستعمال حبيماً، ومثال ذلك، الهرمونات.

مراجعة تنظيمية Regulatory review

باستعمال أحد الأجهزة التنظيمية الموصوفة سابقاً، من الطبيعي أن تقوم إحدى السلطات أو المرجعيات بمراجعة من مرحلتين:

1. فحص للعطيات قبل السريرية لتحديد فيما إذا كان الدواء آموناً على نحو كافٍ لاختباره من أجل التجاعفة العلاجية البشرية (المنكبة).
2. فحص الدراسات السريرية لتحديد ما إذا تم إظهار أن الدواء فعال علاجياً مع المأمونية الملائمة لاستعماله⁷.

إن كان القرار مُحبباً، يجري منح الدواء ترخيصاً للتسويق (لمدة 5 سنوات قابلة للتجديد)، مما يسمح بتسويقه لاستعمالات علاجية نوعية. ويجب أن تُرضى هذه السلطة نفسها من حيث كفاية المعلومات الواجب توفرها لتوصافين في ملخص مواصفات Summary of Product Characteristics (SPC) وأيضاً في وريقات (كراسة) معلومات المريض Patient Information Leaflet (PIL).

يجب أن يجري الموافقة على وريقة leaflet معلومات المريض PIL أيضاً من قبل السلطة الترخيصية المُرخصة، وأن تُصنّف بوضوح مُلخص مواصفات المُنتج، وأن تكون شاملة ومفهومة للمرضى والمهنيين. وعندما تمثلت الدواء مرية خصوصية؛ ولكنها مصحونة مع احتضار خاص فقد نرفض فيرد على تروجه واستعماله؛ ومثال ذلك، الابرورتيتونين isotretinoin ونيكلوزاين clozapine.

بمجرد قرار موافقة السلطة التسويقية على إجراء تقييم بواسطة كادر طبي مهني وعلمي وإحصائي وصيدلاني، في إحدى الوكالات الوطنية. ويستخدم هذا الكادر كموظفين حكوميين مدنيين ضمن وكالة مرافية الأدوية MCA ويجري

⁷ يسمى الجسّ العام والمنتج أن ما هو "مأمون" في المصطلحات التنظيمية لأحد امراض الدم leukaemia قد لا يكون "مأموناً" من أصل قلق anxiety.

لرشادهم من قبل لجان خبيرة مستقلة ومحتوعة (راجع ما سبق).

عندما ما يمنح الدواء الجند الترخيص التسويقي فإنه يُعرف به كدواء medicine من خلال تلك مستلزين وسيكون هناك ابتهاج بين أولئك الذين أنفقوا سنوات كثيرة في تطويره. ولكن الاحراز لا ينتهي؛ فالاختبار الأثري من جميع الاعتبارات يكون قد بدأ تقريباً. فسوف يستخدم عند جميع أنواع البشر من جميع الأعمار والمجموع والذين يمتلكون جميع أنواع الشروط أو الحالات الأخرى. ولا يمكن الإشراف على استعماله مطلقاً بعد اليوم. وسوف يصعب الأضواء ويستعمله المرضى على نحو سليم وحاطي. وسوف يكون له آثار لم تكن معروفة مسبقاً. وسوف يلخذ بجرعة مُفرطة overdose. وسيجب مكانه في المداواة therapeutics، من خلال مقارنات ممثلة مع الأدوية الأخرى المتاحة للأمراض نفسها. يمكن إثبات فعالية الأدوية المستعملة للوقاية من المرض morbidity النطوية الأمد (مثل: السكتة stroke في مرضى فرط ضغط الدم) فقط من نتائج التجارب التي عمادة ما تُعد باهظة الثمن جداً من البداية وإلى أن يُضمن تسويق الدواء. ويتطلب تأثير الدواء في الوقاية من التفرعات occurrences النادرة آلافاً كثيرة من المرضى، ودراسات أكثر من المعتاد أثناء التطوير. وعلى نحو مشابه؛ لا يمكن تجري الأحداث الضائرة النادرة قبل التسويق؛ ومن غير الأخلاقي نريض أخذنا صحة من المرضى في التجارب السريرية للدواء الجند لأسباب المأمونية safety على نحو صرف⁸.

المسؤوليات بعد الترخيص

Postlicensing responsibilities

كثيراً ما تقوم الشركة الصيدلانية في كسب الاستعمال المنتشر والتسوية قدر الإمكان، استناداً إلى جماعة efficacy الدواء اثبتة في التجارب قبل التسجيل، وتولي السلطات

⁸ لا يتناول المرضى الداعلم إلى التجارب السريرية للدواء الجند متى أنه قد يكون الأسهل للتعم. رى موضع تجري نعت السند. (عمدة) محوذاً من أصل للفعل placebo لو لعلل سبل. وسيفي للأطباء استعمال الدواء بعد التسويق فقط عندما يعتقدون أنه أسس من ليدل الأثيم (في التجاعفة والمأمونية واللاصة أو المنكبة).

المجوسة Computerised record linkage schemes الموجودة في الولايات المتحدة، وكذلك معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة UK General Practice Research Database في وكالة مراقبة الأدوية MCA. تلك جميع هذه النظم قنطرة هامة في الحصول على معلومات عن أعداد ضخمة جداً من المرضى 10000 - 20000 في دراسات المشاهدات الأترابية *observational cohort* ودراسات الحالة ذات الشاهد *Case-control studies* التي تُكْمِل نظم التبليغ العفوي بالتقارير (راجع الفصل 4).

يرتكز الانتباه في المملكة المتحدة UK على السبب من الأدوية الجديدة أثناء حضورها لاعتبارات خاصة من قبل السلطات (المراجعيات) التنظيمية، تسويق الدواء مع زئمر القلق المغلوب ▼، في كتيبات الوصفات. تبليغ السلطة التنظيمية للمعطيات نتائجها حول مأمونية الأدوية إلى الأطباء من خلال رسائل أو نشرات في المجلات، ومن خلال مجلات متخصصة ومثال ذلك، المشكلات الشائعة في التيقظ الدولي *Current Problems in Pharmacovigilance* في المملكة المتحدة UK، ولأجل المسائل المهمة جداً من خلال رسائل مباشرة ("عزمري الطبيب") ورسائل الفاكس أيضاً.

ثمة فعاليتان تنظيميتان هامتان أيضاً توتران على الأدوية المسوقة وهما:

- التغيرات (التأنيبات) حول التراخيص،
- إعادة التصنيفات *Reclassifications*.

تعدّ التغيرات *Variations* تبدلات هامة وعادة ما تنظر من الشركات الصيدلانية، ولكن كثيراً ما تنظر من السلطة التنظيمية؛ عن مفاهيم النجاعة *efficacy* والمأمونية *safety* وجرعة الدواء. وتكتف معظم التغيرات الهامة بإضافات على دواعي الاستعمال *indications* أو تدبير الجرعة *dosing* *regimes*، أو على التحذيرات *warnings* ومقاطع موانع الاستعمال *contraindications* في ملخص مواصفات المنتج *SPC*. رهنجاً للدعم بالية وتمنح للتقيم الرسمي.

يعني إعادة التصنيف *Reclassification* التبدل في الحالة القانونية للدواء وهي عملية التي يمكن بواسطتها فقط

التنظيمية عمادة أكثر مشاكلة (بروفيل) مأمونية *safety* الدواء، وحماية الصحة العمومية. ويُعدّ التبليغ التلقائي بالتقارير عن الأحداث لفضائفة المنصير الأهم عن معطيات للمأمونية يعد توفر الدواء في الاستعمال السريري، فهذا التبليغ بالتقارير يُؤدّ "إشارات" ويزيد الشك بالأحداث الضائرة الوعيفة غير المتكررة ولكن القوية الناجمة عن الدواء. ويمكن أن يكون، برهان العلاقة السببية من الإشارات الفردية صعباً جداً ويعتمد عمداً على عدد هذه التقارير الطاقية وجودها. تلتقط هذه التقارير في المملكة المتحدة UK من خلال نظام البطاقة الصفراء، والتي يمكن إكمالها برسالة الأطباء، والممرضات أو الصيدلانية. وللدول الأخرى نظمها الخاصة. ولا يمكن المبالاة في تأكيد أهمية تشجيع التبليغ التلقائي الدقيق بالتقارير عن الأحداث الضائرة *adverse events*.

لا يمكن تنظيم دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) عبر التشريعات عموماً، مع أنه يوجد في الاتحاد الأوروبي E.U. وفي حالات استثنائية شرط من السلطة المرجعية التسويقية. تستعمل الدلائل الإرشادية الطوعية للمولقة على دراسات ما بعد التسويق بين الصناعة والسلطات التنظيمية. وتتضمن جميع تجارب الشركات الصناعية الرامية الوثيقة الصلة بالمأمونية للدواء المستوفى؛ وتبين بوضوح أنه لا يجب ألا تستخرج مثل هذه الدراسات لعابث الترويج *promotion*. وقد أُستعرف الدراسات الأخرى المنتفصة للمأمونية الدواء التي تُضمر مباشرة برسالة للصنّيع، من هيئات متنوعة، ومثال ذلك، وحدة بحوث مأمونية الدواء Drug Safety Research Unit (ساوثامبتون، المملكة المتحدة UK) منذ سنوات عديدة. مثل معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة (Southampton, UK) باستعمال رصد حدث الوصفة *Prescription-Event Monitoring*، ووحدة رصد الأدوية *Medicines Monitoring Unit (MEMO)* (تايزيد، المملكة المتحدة، Tayside)، واستعمال مخططات روابط السجلات

Waller P C, Wood SM 1998 Regulatory Aspects of Adverse Drug Reactions. In: Davies D M Ferrer RE, de Glanville H (eds) *Davies's Textbook of Drug Reactions* 5th edn, Chapman & Hall Medical, ch3, pp 20-28

لا تملك البديل.

لا تُعنى السلطة الترخيصية في المملكة المتحدة UK بتسعر الأدوية أو مردودها (فعالية تكلفتها). وأما تكلفة الأدوية فتعنى جميع الحكومات: كجزء من التكاليف المرتفعة للخدمات الصحية الوطنية. وتُشغل الآن تجربة خطوة لتبسيط تكاليف استعمال الدواء بإدخال الدلائل الإرشادية الوطنية حول تدبير المرضى (وتخصيص استعمال الأدوية إفرادياً) وتقييم الأدوية الجديدة التي تحقق المنفعة (فعالية التكلفة)، وذلك من خلال هيئة ممولة حكومياً تدعى NICE (المعهد الوطني للتقييم السريري National Institute for Clinical Excellence). ويُنتظر تأثير توصياتها على الرعاية الصحية، وعلى تكاليفها، وعلى استجابة الشركات الصيدلانية

الأدوية المرخصة لدواعي استعمال غير مرخصة

Licensed Medicines for unlicensed Indications

قد يصف الأطباء عموماً أي دواء لأجل غاية طبية منطقية¹⁰.

ولكن عندما يستعمل الأطباء الدواء لاستطباب لا يُصاحبه رسمياً في ترخيص المنتج (استعمال خارج نطاق الترخيص - off label) يكون من الحكمة التفكير ملياً والاحتفاظ بسجلات خاصة جيدة، لأنه إذا لم يتم إرضاء المريض، فقد يجد الوصفون أنفسهم مضطربين لتبرير هذا الاستعمال في المحاكم. فعمل السجلات التي كُتبت في زمن القرار ورناً جوهرياً ولكن السجلات التي منكب فيها بعد تفاقم المشكلة، وتنفذ الكثير من قدرتها في الإقناع، وإن السجلات التي تعدل لاحقاً تكون قاتلة تماماً لأي دفاع.

لا يرغب المصنعون دائماً الذهاب للمشكلة والإنفاق على الدراسات السريرية الحازمة المطلوبة لتوسيع ترخيصهم ما لم يفرج الاستعمال الجديد بتوليد أرباح هامة ويجري منعهم بالتعاون من ترويج الاستعمال غير المرخص.

تحويل وصف الدواء انتاج مباشرة للعموم من خلال الصيدليات والمصارف، وينتج عملية تقييم حارمة مع التشديد الخاص على مفاهيم مأمونية الدواء، ويكتنف الصيغة من لجنة مأمونية الأدوية (Committee on Safety of Medicines) ويتطلب بدلاً في التشريع (سنة القانونين) الثاني، إن غاية إعادة التقييم هي السماح بإتاحة أسهل للعموم للأدوية الفعالة والمأمونة.

مناقشة Discussion

رغم اندحس من وحرب الإشراف (المرافقة) بعد الترخيص، التسيق والتبظق الدوائي Pharmacovigilance، ويبدو أن احسن العام يُعني وجوب تعريف مأمونية الدواء وعنايته تماماً قبل منحه لترخيص التسيقي، تُعدّ التعاريف قبل الترخيص مع الإشراف الوثيق شديدة على نحو شائع ثلاث من المرضى وهذا لا يمكن تحببه، لمسا رئيسي هو أن هذا الإشراف الوثيق غير قابل للتطبيق على نطاق واسع والزمن طويل جداً. تزداد ضرورة دراسات ما بعد الترخيص لإكمال التقييم المواضيع للأدوية بالسبب لشروط الاستعمال الاحتياقي على نطاق واسع، تُعد هذه البرامج مُعضلة بغية توسيع إطاعة الشحارب العلاجية الرسمية.

ويمكن الإحساس أيضاً بمطالبة المطورين على برهان أن الدواء الجديد ليس فعالاً فحسب ولكنه يُحتاج فعلياً في الطب قبل أن يرخص، ولكن الدواء الجديد يجد مكانه فقط بعد عدة سنوات، ومنوات عديدة غالباً، ومن غير العملي بمساعدة تأجيل الترخيص على الأرضية التسيقية، يستحسن أن لا تكون الأمر هكذا، لكنه كذلك. إن عبارة "need" غير عملية عموماً في الترخيص إذا كان على مطوري الدواء أن يقوا في هذه المهنة. لأن دراسات العناخلة للمخارفة comparative للدواء الجديد مع الأدوية الموجودة لا تُطلب لأجل الترخيص في الدول التي تملك صناعة صيدلانية مستندة إلى البحوث، على كثر حال، تُعد "مجازة" يحتاج "need" ملاممة في الدول الفقيرة اقتصادياً وانظر برنامج الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية World Health Organization Essential Drug Programme، ولا تمتد أن مثل هذه الدول

¹⁰ وهذا يُستبعد في دول كتوف، الإسكندرية مثل لوبرين hemin أو كوكبير coeatic من أجل المحافظة على مرفقة مدسى الدواء. وبسبب من هذا الإمداد في المملكة المتحدة إن الأطباء.

الدوائية غير المرخصة والترخيص السريع

Unlicensed medicines and accelerated licensing

تقوم الأجهزة التنظيمية بوضع شروط الإمداد بالدواء غير المرخص، ومثال ذلك الدواء الذي تم استكمال برنامجه الكامل من التجارب السريرية، من أجل المرضى الذين لا يوجد لهم البديل بين الأدوية المرخصة من وجهة نظر (حكيم) أطباؤهم. وما ينطبق على الضيق يطبق على المصنّع الذي قد يمتدّ الدواء إلى ذلك الطبيب المتخصص وعي مسؤوليته الطبيب الخاصة. تستعمل مصطلحات متنوعة، مثلاً الإمداد وفق أسس "تفويض المُتَى patient-named" (المملكة المتحدة UK) الاستعمال "الرحيم compassionate" لدواء (للولايات المتحدة USA).

بعد استغلال هذا النهج أو المهرب الخموس غير قانوني في قوانين الإمداد لتنفيذ البحث. وأما الحفاظ الدقيق للسجل في مثل هذا الاستعمال فيعدّ أساسياً وضرورياً.

ولكن ربما نجد احتياجات باعثة عن اليأس تكثف الأعداد الضخمة من المرضى، ومثال ذلك: الإيدز AIDS، وقد تمنح السلطات التنظيمية بتفويض الدواء قبل إكمال أبحاث الامتياز من الدراسات، (5) بوضع وحرم. فهم المرضى لاحتمالات الأخطار risks التي يتعرضون لها). ولمنوع الخطر، لا نسمح على هذه الممارسة المتعددة حيناً المرضى في دخول التجارب الرسمية وقد تؤجل فعلياً وعلى المدى البعيد تعريف الحاجات المقلقة للحياة lifesaving.

تشفير للقرار Decision taking

يجب التفكير دائماً أنه على الرغم من وجود احتمالات الخطر في تناول الأدوية توجد أيضاً أخطارات في عدم أخذ الأدوية. كما توجد أخطارات في عدم تطوير (إنشاء) أدوية جديدة

لا تزال مسؤولية حماية الصحة العمومية تسمح بالإتاحة في الوقت المناسب للأدوية الجديدة، من جهة وتُعدّ من جهة ثانية مسؤولية مشاركة أنظمة الدواء ومطوّريه. بلها مسؤولية معقدة مع زيادة الوعي بالمخاطر والتفكير (الحقيقية) أو المسمومة. للأدوية لدى السكان مسوماً.

يجري تسجيل بعض الأدوية الجديدة مع توقع مرتفع للعلاجية إنما مع معلومات قليلة جداً عن المأسرية؛ قد تستغرق

الأحداث الصائفة النادرة وغير المتكهنه سنوات حتى تظهر الضاعات الكافية بأن الإمداد مقبول.

ويأخذ القرارات حول تنظيم الدواء فقد حوت الإشارة عن وجود عدم التأكيد في ثلاث باحاث¹¹ وهي:

- الخفائق.

- تعامل الجمهور مع الخفائق.

- الخفائق المستقبالية للقرارات.

يتأثر المنظّمون نسي لتجنب الاحتطار فحسب ولكن تجنب الندم فيما بعد (تجنب الندم regret avoidance) وهنا الأمر أترأ عميقاً سواء آكان تتخذ القرار واعياً به أم لا؛ إنه يعزّز التنظيم الدفاعي.

كثيراً ما يتبين لنا بأنه يصعب كثيراً التحري والتقدير الكمي للأمر الجيد الذي لا يتم القيام به، بالمقارنة مع صعوبة التحري والتقدير الكمي للضرر الذي يحدث. وعلى الرغم من أنّ تسير العمل الجيد يعد جزءاً من مهنة صاحب القرار، فإن تجنب الضرر harm يبدو أنه الجزء الأكبر. إن محاولات لوم المنظّمين لفشلهم في عمل الجيد بسبب المعاملة التنظيمية. و"تلكم اللواتي¹² Drug lag"، لا تحرض مشاعر الرعب horror نفسها عند المنظّمين ولعالمهم الناصحة التي تحفر باستباق وجود الدواء الذي وافقوا عليه، الذي أحدث إصابة خطيرة لو ربما أحدثها وأن الضحايا على وشك الظهور على المنظرين¹³. ويمكن كثيراً إنداس مرارة الناس المصابين بسبب الأدوية، سواء بوجود خطأ أو عدم وجوده بنأمس ترتيبات بسيطة غير عدائية للتفويض.

إن هذا ليس للتحري من المنظّمون ونصائحهم. فهم يعملون أفضل ما لديهم، وعادة ما يتخذون القرارات الجيدة واتخاذ التي لا تلتفي تخدم النهائي.

¹¹ Lord Ashby 1976 Proceeding of the Royal Society of Medicine 69: 721

¹² ومع ذلك امتحنت المنظمات التنظيمية في توفير تسهيل لأدوية "ملمة" جديدة. فقد أكدّ الخدمة السريرية لها ملحقاً، مثلاً، الإيدز AIDS.

¹³ إن آخر ما يتبادر في قولي سخط الدواء هو، استهضت علاج أحد الأيام نوحدهت على مشهوراً: اللورد بيرون (1788 - 1824) عند نشر تصدده، Child Harold's Pilgrimage.

- England *Journal of Medicine* 345: 810-816
- Collier J 1999 Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 5-8
- Conroy S et al 2000 Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal* 320: 79-82
- DiMasi J A, Seifring M A, Lasegna L 1994 New drug development in the United States from 1963 to 1992. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 55: 609-622
- Gale E A M, Clark A 2000 A drug on the market? *Lancet* 355: 61-63
- Medicines Control Agency 1994 Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM Guidelines). *British Journal of Clinical Pharmacology* 38: 95
- Reichert J M 2000 New biopharmaceuticals in the USA: trends in development and marketing approvals 1995-1999. *Trends in Biotechnology* 18: 364-369
- Richard B W et al 1987 Drug regulation in the United States and the United Kingdom: the Depo-Provera story. *Annals of Internal Medicine* 106: 886-891; (An analysis of how drug regulators in the USA and the UK came to opposite conclusions on the same data.)
- ON THALIDOMIDE**
- Chamberlain C 1989 The obstetric problems of the [now adult] thalidomide children. *British Medical Journal* 298: 6
- Dally A 1998 Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 351: 1197-1199
- Editorial 1981 Thalidomide: 20 years on. *Lancet* 2: 510
- Mellin G W et al 1962 The saga of thalidomide. *New England Journal of Medicine* 267: 1184-1192, 1238-1244

الأدوية المزورة (المزيفة) Counterfeit drugs

تشكل أدوية الاحتيال ما يقارب 6% من المبيعات الصيدلانية في العالم، وهي تمثل مشكلة صحية واقتصادية خطيرة في الدول ذات الساطات، انتزعية الضعيفة والنسي تقصد إلى المال في نظم سياسة حرة الدواء. وقد تشمل الأدوية المزورة (المزيفة) 20 - 50% من المنشآت المتوافرة. فقد تنورط المتخورة بنوسيم مريف لمتحات صاعية قانونية، بفرض أن تلعب دوراً ضد بعضها بعضاً في السوق الوطني؛ أيضاً قد تكثيف تصنيع منخفض الجودة للمكونات الصحيحة؛ بينما تتضمن المكونات الخطأ إضافة مكونات (مثل الكورتيكوستيرويدات corticosteroids إضافة للدواء العشبي (herbal لأجل التهاب المفاصل arthritis)؛ كما تكثيف التجارة مكوناً غير فعال؛ رزماً أو مضمومات مزيفة. قد تكثيف السورة من المادة الخام إلى الظهور على رف الصيدلية ما يفارب أربع دول، مع المراحل النهائية (الاستيراد importer، وتوزيع الكامل) الريبة تماماً، وتذاقن العملية قد تصعب مبهمة.

تملك الدول المتطورة إجراءات التفتيش والتنفيذ لكشف واتحاد العمل للامم تجارة الأنتصة عبر اتقادية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Baber N 1994 International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals. *British Journal of Clinical Pharmacology* 37: 401-404
- Brass B F 2001 Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *New*

الملحق: حكاية لتتذكر - كارثة الثاليدوميد - A tale to remember – the thalidomide disaster

دُرّ الثاليدوميد درساً فظيماً للعالم في ما يتعلق بتصوير الدواء وإنتاجه، واختباره، وتسميته، ووصفه واستخدامه، ويستحق أن تذكره.

حدثت فاشية (تفشي) تُعقّم الأطراف Phocomelia في عام 1960 - 1961 في ألمانيا الغربية. ويعني تعقّم الأطراف Phocomelia "أطراف الغنمة seal extremities"؛ إنها تتواءم خلقي congenital deformity تعادياً فيه انعدام الطويلة للأطراف limbs وتبرز الأيدي والأقدام الطبيعية أو الزردية (بافصة التطور) rudimentary بشدة؛ على الخدع أو تقريباً على الخدع limb تشبه أدمي (زعانف) flippers القفصية seal وقد تحدث شذوذاً abnormalities أخرى. ويُعدّ تعقّم الأطراف Phocomelia نادرًا إلى أبعد حد في الأحوال الاعتيادية.

لم يكن لدى معظم عيادات clinics ألمانيا شرعية حالات من هذا النوع خلال السنوات العشر حتى عام 1959. وفي عام 1959 شوهدت 17 حالة في 10 عيادات، وصارت 126 حالة في العام 1960 و477 عام 1961. وبُذت الفاشية outbreak الأوروپية معصورة على [غرب] ألمانيا وسمى الوعم من المهنوت مشابه ولكن الأقل الذي لوحظ في الوقت نفسه في أستراليا؛ وهكذا، مع البرودة الشائعة، لم يظهر أن العدوى الفيروسية، مثل الحصبة الألمانية (الحمراء) rubella هي السبب. وقد تمّ النشاط الإشعاعي Radloctive وكذلك تعرض الأم للأشعة X، والهرمونات، والأغذية، والحفاظ الغذائية food preservatives وممنوعات الحمل contraceptives. ولقد وجد أحد الأطباء، في استقصاء مرضاه على نحو استعادي retrospectively مع الاستبان، أن 20% تلقوا عن قنارهن دواءً مسجلاً ومرخصاً هو الكونترجان Contergan؛ في بداية العمل. وسأل المرضى مرة ثانية فأقرت 50% من الريصات بتناولها هذا الدواء؛ والعديد قُلّ يجرى كمن يعتقد أن هذا الدواء يريء على نحو واضح

جداً من أن يجتر التنبؤ إليه مبدئياً¹⁴.

تفجّر في تشرين الثاني 1961 November على نحو عام دواء غير مسمى unnamed كان السبب في الفاشية outbreak من قبل الطبيب نفسه في اجتماع طب الأطفال paediatric عقب تقرير عن 34 حالة من تعقّم الأطراف phocomelia. وفي تلك الليلة ذهب أحد الأطباء إليه وقال: "هل تجرسي عيني نحو موقوف، بأن الدواء هو الكونترجان Contergan؟ إنسي أسأل لأن ندينا مثل هذا الطفل ونقد توارث زوجتي الكونترجان contergan. ولعقب ذلك عدة رسائل، تسأل السؤال نفسه، وسرعان ما بات معروفاً على نطاق واسع بأن الدواء المرکز sedative الثاليدوميد thalidomide (كونترجان contergan)، دسئفان Distaval؛ كافادون Kavadon؛ تاليمول Talimol، صوفينون Softenon) هو السبب المحتمل وسحب من سوق ألمانيا الغربية في تشرين الثاني November ومن السوق البريطاني في كانون الأول December عام 1961. وقد جاءت تقارير في ذلك الوقت أيضاً من دول أخرى. ولقد تهيّئت دراسة الخفاة ذات الشاهد case-control study أنه من بين 46 حالة تعقّم الأطراف phocomelia كانت 41 من الأمهات قد تناولت الثاليدوميد thalidomide وأنه من بين 300 أم لديهن أطفال طبيعيين، لم تكن أي مهن قد تناولت الثاليدوميد thalidomide ما بين الأسبوع الرابع والتاسع من الحمل.

أحرقت دراسات المشاهدات الأترابية observational cohort studies الاستباقية، سريعاً في عيادات قبل الولادة antenatal حيث وجد بساء، يُتَظَر ولادهم؛ على الرغم من أن القليل منهم وُقِرَ البيئة في تجريم الثاليدوميد thalidomide.

¹⁴ وهذا يوضح مشكلة البحث الاستعادي retrospective: مثلاً، دراسات حالة ذات الشاهد، case-control studies ولا يُؤثر على الاستعلامات والأمن من المرضى.

peripheral neuritis. وإن التأثير الأخير كان المسبب للمدني لتأجيل الموافقة على تسريته في الولايات المتحدة USA، باسم كيمادون kevadon، عبر إدارة الأغذية والأدوية FDA في الولايات المتحدة LIS. وبميت الموافقة غير معطاة عندما اكتشفت التأثيرات الجينية وتدا مع من التوزيع العام. ومع ذلك، حصلت ولادة "أطفال الثاليدومايد" في الولايات المتحدة USA عقب التجارب السريرية غير المعيزة قبل التسويق indiscriminate.

بمثلث الثاليدومايد أفعالاً مضادة للالتهاب وكابتة للمناعة immunosuppressant واضطراب استعمال تخنسي محدود، عنى سبيل المثال، كتحديد للورمي¹⁵ lepromatous leprosy والتقرح العمري orolaceration في الإيدز AIDS (بعض الحالات).

وقرت كارثة الثاليدومايد thalidomide تدافع تشكيل المنظمات التتظيمية الوطنية للثاليدومايد في جميع أنحاء العالم.

فالأسوأ كان قد حدث، وكان الثاليدومايد الجديد المتبذل (الذي لا يتوافق اسمه مع تركيبه) سبب انكسارته الأكثر ترويحاً في تاريخ قصير من المعالجة الفوائية العلمية الحديثة. توفي العديد من أطفال الثاليدومايد thalidomide، ولكن يعيش أغلبهم مع أطراف، وعيون، وأذان وقلوب مشوهة، ومع سبل هضمي وسبل بولي مشوهين أيضاً¹⁵.

ولقد فلزرت وزارة الصحة في ألمانيا الغربية أن الثاليدومايد thalidomide قد أحدث حوالي 10000 ولادة مشوهة من الرضع babies، بما منهم 5000 وبحناج 1600 من هؤلاء أطرافاً صناعية فدياً. وفي بريطانيا كانت الولادات الخسلة على الأقل 600 من الولادات لأطفال مشوهين malformed بما منهم 400 طفل. ويقدر العدد الإجمالي للباقيين على قيد الحياة في العالم حوالي 10000 من المشوهين.

كان الثاليدومايد thalidomide قد سوي في ألمانيا الغربية عام 1956، وفي بريطانيا عام 1958، في دول أخرى كمركن (مهدي) sedative ومنوم hypnotic وقد تمت الترضية به للاستعمال لئساء الحوامل من دون اختبار علمي الحيوانات الحوامل. وعندما جرى اختبارها عملياً كان من الصعب بدايةً تحريض التثوره الخنسي fetal deformity (خنسي جرى استعماله في الأرابب النيوزيلاندية البيضاء).

لقد تم ترويح الثاليدومايد thalidomide على بحر بارغ ووصف على نحو ساذج وتناوله العموم - كما بيع بلون وصنف - وحقق شعبية ضخمة "لقد صار حاضنة الطفل baby sitter" في ألمانيا الغربية. كان منوماً hypnotic روتينياً في المستشفيات، وكان يوصى به لمساعدة الأطفال في فكيف أنفسهم مع جو مصحح الناقهين convalescent home وقد بيع مزوجاً مع أدوية أخرى للتعريج الأمراض symptomatic relief، والسعال cough والحمى fever. ونش في عام 1961 1960 أن الاستعمال المنقول لثاليدومايد قد سبب قصور الدرقي hypothyroidism والتهاب الأعصاب الخنسي

¹⁴ تم تسليغ عن حالات التثوره الخنسي congenital malformations الإضافية عام 1994 بسبب شاعده متوقك tax control حول استعمال الثاليدومايد 196-196 and 437 (Lancet 343) ونماح الثاليدومايد في المملكة لشحة LKA وفي أسس "الريز - المسمن named-patient" مع كراسة (ورقة) معلومات للريز patient information leaflet المعطاة ومع علامة مراعاة المريز signed patient consent.

¹⁵ من أجل صور شذونات (شوهات) الثاليدومايد انظر: British Medical Journal 1962. 646-647 وأنظر أيضاً Journal of the American Medical Association 1962. 180: 1106-1114.

تصنيف الأدوية وتسميتها Classification and naming of the drugs

المنقصر

ثمة متطلبان أساسيان في أي علم للتصنيف والتسمية:
 • التصنيف: لا يمكن تصنيف الأدوية وتسميتها وفقاً لمنهج رشيد مفرد بسبب اختلاف متطلبات الصيادلة chemists واختصاصي الفارماكولوجيا pharmacologists والأطباء.
 • التسمية Nomenclature: لا يُعدّ تقديم كل دواء تحت اسم مفرد عملياً دائماً لأن المستحضرات التي توجد فيها الأدوية كثنوية medicines قليلة الوصف قد تتفاوت كثيراً وغالباً ما تكون الاعتراف التجريبية أعظم بكثير.

ينبغي استعمال الأسماء الجينية generic (غير مسجلة الملكية (nonproprietary) قدر الإمكان عند الوصف prescribing ما لم تجد فروقاً صيدلانية في التوافر البيولوجي bioavailability ذات أهمية طارئة.

- carrier molecules: الجزيئات الحاملة
- enzyme inhibitors: مثبطات الإنزيمات
- ion channels: قنوات الأيونات
- طَبَر أو مقر الفعل Mode or site of action.
- لتأثير الجزيئي molecular interaction ومثال ذلك، غلو كوزيد glucoside، قلوانسي alkaloid، سترويد.
- المقر الخلوي cellular site ومثال ذلك، مدر البول المروي loop diuretic، حبيط قَبْعُ الكاتيكول أمين catecholamine uptake inhibitor (imipramine).
- البنية الجزيئية Molecular structure ومثال ذلك، غليكوزيد glycoside، قلوانسي alkaloid، سترويد¹.

التسمية (الأسماء names) Nomenclature

قد يمتلك أي دواء أسماء في جميع التصنيفات الثلاثة التالية:

1. الاسم الكيمياء الكامل.
2. الاسم غير مسجل التسمية (الرسمي official) المُصنَّع approved الجنس generic) المستخدم في دساتير الأدوية pharmacopocias والذي اختارته هيئات رسمية؛ تختار منظمة الصحة العالمية (WHO) أسماء دولية غير مسجلة تسمية مرضى لها recommended International Nonproprietary Names (INN).

¹ يُنسى نظام تصنيف ATC الذي نشأ في الدول الغربية (الاسكان، بام) والمستعمل على نطاق واسع في أوروبا، معظم منظمات الصيد وتصنيف الأدوية وفقاً لميزانها التشريحية Anatomical، والعلاجية والكيميائية في خمسة مستويات من الوعائية، ويُعدّ الحاضر منها لجدولة كيميائية معرّدة.

التصنيف Classification

يشن من طريقة تاصيل هذا الكتاب غياب النهج المتحاشي في تصنيف الأدوية بما يتناسب مع عرض كل مُستعمل هذه الأدوية. ويشيع تصنيف الأدوية وفقاً لملازمة من بنائها، أي السريريون clinicians أو اختصاصي الفارماكولوجيا pharmacologists أو الصيادلة الكيميائيون medicinal chemists. يمكن تصنيف الأدوية بحسب:

- أجهزة الجسم Body system، ومثال ذلك الجهاز الهضمي alimentary؛ الجهاز القلبي الوعائي cardiovascular.
- الاستعمال العلاجي Therapeutic use، ومثال ذلك، محصرات المستقبلات receptor blockers، منبطات الإنزيمات

(الجنيس² generic) المُصنَّف (approved) من قِبَل وكالة رسمية (دستور الأدوية pharmacopoeia)، ومثال ذلك، منظمة الصحة العالمية WHO.

ينبغي ثلاثة مبادئ عُنياً عبر متنافسة من حيث الأهمية: الحاجة للتعبير في الصوت sound والتهجئة spelling، ولا سيما عندما يجري كتابة الاسم بخط اليد؛ وإحاطة الشرح من التهجئة (الالتباس) confusion مع وجود كلٍّ من الأسماء عبر المسجلة الملكية والأسماء المسجلة الملكية، ومرغوبة الإشارة إلى امتكان العلاقة بين المواد المتشابهة.

تُعَدُّ جميع الأسماء الحبيسة، ديازيبام diazepam، إتروريزام alprozepam، فلورازيبام flurazepam من مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines. وأسمائها المسجلة الملكية هي فاليروم Valium، مونغادون Mogadon ودامان Dalmane. معنى الترتيب. وإن الأسماء المنتهية بـ أولول olol - هي محصرات المستقبل الأدرينية adrenoceptor blockers؛ والنتهية بـ بريل pril - هي منبطات الإنزيم انقول للأستوستين ACE-inhibitors؛ والنتهية بـ فلو كساسين flaxacin - هي مصادات ميكروبات كينولونية quinolone antimicro-bials.

قد تصنع أي شركة صيدلانية دواءً فاعلاً استخدام مُخز جيداً ولا يظل طويلاً تحت تعهد برنام الاختراع؛ من حيث الاتساق مع معايير الجودة الصيدلانية الرسمية، وقد يُطلب من السلطة المنظمة من أجل ترخيصه (الموافق). إن مهمة هذه السلطة التأكد من أن المستحضرات الدوائية الجنبسة generic أو المصنعة المصدر multination قابلة للتبادل، أي بعد متكافئة صيدلانياً وبيولوجياً، بحيث تُستعدُّ التركيبة formulation من أصل المصدر وتُعطي للراكز الأدموية نفسها وتلك الانتعاع.

² أصل الاسم جنيس generic يأتي على نطاق واسع كتعبير برنام تعاليم غير المسجل للكيه nonproprietary. وينبغي أن يشير "الجنيس generic" (من اللاتينية: I. جنس، genus، عرق race) صنف class من الأبيد objects حصراً إلى مجموعة أو صنف درجي، ومثال ذلك، مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines، ولكن مع الاستعمال الشائع توجد التكلية الآن لتعني الاسم غير المسجل التكررة لأفراد الصنوعة، ومثال ذلك، ديازيبام diazepam...

¹ R B Trigg 1994 Chemical Nomenclature, Kluwer Academic, Dordrecht, pp 208-234

وتند بدأ تسبق harmonisation الأسماء والتوافق عليها منذ 50 عاماً خَلَّت، وقد استختمت معظم الدول أسلوب rTNNs لسنوات، ما عدا الولايات المتحدة USA، ومع ذلك فإن معظم الأسماء الدولية في الولايات المتحدة USA هي نفسها مثل نظائرها في أسلوب rINN. أما في المملكة المتحدة UK؛ فجري الآن تعميل نظام الاسم البريطاني المُصنَّف British Approved Name (BAN) system بالتدريج بحيث يجري التكييف مع الاسم في أسلوب rINN؛ يكتب، هذا في العديد من الحالات تغيير الاسم المُبتدل فقط. وفي حالات نادرة، فحسب لمراعاة حد التبدل في الاسم الذي قد يؤدي إلى التخليط confusion ويُكوّن اختصاراً على الصحة العمومية، ومثال ذلك، فإن الأدرينالين adrenaline وهو الاسم في أسلوب BAN، وأما اسمه في أسلوب rINN فهو أدينغرين epinephrine. وفي مثل هذه الحالات، يجب أن يظهر الاسم وفق كلٍّ من أسلوب rINN وBAN معاً في نشرة المصنِّع. ونستعمل عموماً الـ rINN في هذا الكتاب ونهدف إلى تصغير بعض الفروق التي لا يمكن تجنبها بوجود الأسماء المسجلة الملكية، والأسماء البديلة في النص وفي الفهرس index.

3. الاسم المسجل الملكية (التجاري brand) وهو الملكية التجارية للشركة أو الشركات الصيدلانية.

مثال عن دواء الـ 10 ثلاثة أسماء	
1.	(10, 1 1-dihydro-5H-dibenz [h,f] azepin 5) 3 propylidimethylurine
2.	إمببرامين imipramine
3.	تريفانيل Tofranil (المملكة المتحدة UK)، Prodepress، Deprirol، Surpifix (دول متفرقة).

يجري تميز الأسماء غير مسجلة الملكية proprietary في هذا الكتاب من خلال بدايتها بحرف كبير [في النص الإنجليزي].
يصف الاسم الكيميائي الكامل The full chemical name المركب لتصيادلة chemists. ومن الواضح أنه غير مناسب لوصف الدواء.

يعطى الاسم غير مسجل الملكية unproprietary

efficacy العلاجية نفسها كما هي من المصنوع الآخر. (ولا تجري المطالبة بمحاولات علاجة رسمية إضافة من أجل هذه الأدوية المنزحة جيداً). وقد يجري تركيب وصفة مستحضر دولي حينس لأي منتج مرخص، سماً بحيث تكون الصيغة الصارفة للدواء قد اختارته للمبيع (بالمعايير الاقتصادية)، راجع "استبدال الميس" لاحقاً.

بعد الاسم المسجل الملكية **proprietary** علامة تجارية مطبوعة لمستحضر (أو مستحضرات) خاص لمادة خاصة بوساطة مُصنِّع خاص. وتمنحُ الصناعة عن مالك العلامة التجارية أو عن الترخيص الأخرى للمالك. ويجري تصميم العلامة التجارية لشكرك الفرق بين أسماء الأدوية المتشابهة المصروفة من خلال التواضعات لأسباب تجارية واضحة. وإضافة التخليط (الالتباس) **confusion** تعطي بعض الشركات لمنتجاتها المسجلة الملكية **proprietary** أسماء متحافاً الجينية **generic** كمحاولة لالتقاط سوق وصف الأدوية بكل من الأسماء المسجلة الملكية **proprietary** وبالأسماء الجينية **generic**، وتعدّ بعض المنتجات الجينية **generic** منخفضة السعر في السوق عن الأسماء مسجلة الملكية ولا سيما لهذه الشركات. وعندما تجري كتابة الوصفة من أجل منتج مسجل الملكية **proprietary**، فيجب على الصيدلة الخاضعين لفانون الملكية المتحدة ITC صرف ذلك المنتج فقط. ولكن يمكنهم استبداله بمنتج حينس **generic** مُصنَّف (استبدال حينس **generic substitution**) بالاتفاق مع الطبيب الوصف. وما لا يُسمح به، هو الاستبدال بنية جريئة عنده مُصنِّفة مكرها **therapeutic** (تبادل علاجي) **substitution**.

الأسماء غير مسجلة الملكية

NONPROPRIETARY NAMES

تتأثر الأسباب البلدية لتأييد الاستعمال الاعتيادي للأسماء

⁴ نواتج تحليل إرتدادية لمنتجات الأدوية الأمريكية ووكالة حماية الصحة الأمريكية (FDA) **Medicines Evaluation Agency and USA** Food and Drug Agency. يجب نصح المكوند المرتبطة قانونية الواردات لتبنيها.

غير مسجلة الملكية (الجينية **generic**) في الوصف هي:

الموضوح **Clarity**: يطلي الاسم الميس معلومات عن صف الدواء، ومثال ذلك، يجري الربط بين نورترينيلين **nortriptyline** والأميرينيلين **amitriptyline** ببساطة، ولكن ليس بين اسميهما المسجلين الملكية **Allegron** و **J. entizal**. فلا يُعدّ إهاماً بالنسبة للموصّلين، عندما يقتل أحد الأدوية، إضافته أو استبداله بدواء آخر من المجموعة نفسها (أو حتى الدواء نفسه) وعلى نحو غير معتاد معتقدين أن الأسماء مسجلة الملكية المختلفة يجب أن تعي أوصافاً مختلفة من الأدوية. تؤكد مثل هذه الخدوات الحكمة من الوصف على نحو حينس، وبذلك تظهر تشابهات المجموعة الدوائية على نحو عاجل، ولكنها تعطي مزيداً من التوكيد على التطلب بأن تكون الأسماء التجارية **brand names** مُبَيَّنة الواحد عن الآخر قدر الإمكان. فلا يمكن، وببغني أن لا يجري إظهار أشكال العلاقة بوساطة الأسماء التجارية

الإقتصاد Economy: عادة ما تكون الأدوية المبدأة تحت الأسماء غير مسجلة الملكية، أرخص من تلك الشاعة تحت أسماء مسجلة الملكية، وليس دائماً.

الملائمة Convenience: يمكن للصيدلة أن يُعدّوا (يُزوّدوا) بكل ما هو موجود من مخزولهم **stock** في حين أنه عندما يُستعمل الاسم المسجل الملكية يُجرون على الإمداد بذلك المستحضر **preparation** بمفرده. وقد يكون عليهم بيع المستحضر انسمى زعم امتلاكهم المكافئ **equivalent** له في المخزون. وكثيراً ما تعطي الأمزجة **mixtures** من الأدوية أسماء غير مسجلة الملكية، فمثل **ce** - الإشارة إلى أكثر من مُكوّنٍ فعال، مثال، **co-amoxiclav** من أجل الأرعمانتين **Augmentin**، ولكن ذلك لا يجري مع العديد من الأمزجة **mixtures** لأنها توجد من أجل للزبة التجارية أكثر من الحاجة

³ يمكن أن يؤدي هذا إلى الإمداد شركة ومستحضر **formulation** ذات مطهر مختلف عن المستحضر المستخدم سابقاً. وبهذه الأرض ذلك مُربكاً على عم طبيعى.

العلاجية". ولا يمكن أن نتوقع من الموصّاف كتابة المكونات ingredients، لذلك، نستعمل الأسماء المسجلة الملكية في حالات كثيرة، حيث لا يوجد البديل.

سيكون المسافرون الذين هم المصابون بعلم مرمزاً مشترك للأسماء الدولية غير المسجلة الملكية (المذكورة سابقاً)، إذ إن الأسماء المسجلة الملكية عادة ما تختلف من دولة لدولة، وتُعدّ الأسباب لغوية وتجارية (انظر لاحقاً).

الأسماء المصنّجة الملكية PROPRIETARY NAMES

رُتدّ اسناد المنتج المسجل المبدئي غير التجاري من أجل التأكيد على استعمال الأسماء المسجلة الملكية في الوصف، حيث يجري إتقان أشكال الأسماء الجديدة، والأسماء التجارية البيولوجية bioavailability. ويُعتقد بالمباينة عادة في جوهر هذا الجدل.

من المقبول استعمال الأسماء المسجلة الملكية عندما يكون تقدير الجرعة dosage، وبالنسبة للتوفر البيولوجي المبدلاني، سرحاً بحيث تُنقل تلك التعاقبات والشبكات الصغوية في مقدار الدواء المتراكم للاختصاص، تأثيرات كبيرة على المريض، ومثال ذلك، الأدوية ذات النسبة العلاجية المنخفضة، الديجوكسين digoxin، المعالجة بإعاضة الهرمون hormone replacement therapy، الهرمونات قشرية الأدرينوكورتال (الغوية)، مضادات الصرع antiepileptics، مضادات الاظم القلبي cardiac، المضادات لاضطراب نظم القلب antiarrhythmics، warfarin، وأيضاً، مع إدخال للمنتجات المعقدة، مثال، الإطلاق التدرج sustained-release، فإنه لمن اgram والواضح استعمالها تحديداً، وإن استعمال الأسماء المسجلة الملكية له دور أيضاً.

تعنى الصناعة الصيدلانية بجرية الأسماء المسجلة الملكية في السوق والإعلان، أو كما يدعى مؤخراً "لغت" نظر لاهية الغبية على نحو فاعل، ككاسي، الأساسيات في عملية

⁷ نرجس هذه الماركة كثيراً في المملكة المتحدة UK. وهي معروفة في أوروبا، وغير ممارسة على نطاق واسع في الولايات المتحدة USA.

الابتكار في البيئة التنافسية تشيطة⁷.

تغزو الصناعة في الوضع الراهن مقفلاً ضخماً من المال لتعزيز أبحاثها العديدة للصف الواحد نفسه، والمجتمع نفسه، وكذلك الأمر كما هو شتّل في المملكة المتحدة UK غير قسم الصحة، فإنه يفتق مقادير قليلة من المال مُحارلاً إضاح الأطباء في استخدام الأسماء غير مسجلة الملكية. وعادة ما يكون الأطباء الذين يصفون الدواء لرضاهم الاعتيادي، أهدافاً لكلاً من الجانبين.

تعدّ هذه الحالة من الشؤون التجارية مُخلّطة (متشعبة) confusing للموصّفين. وتكون الأسماء الجيدة أطول على نحو مقصود من الأسماء التجارية لتصغير اختطو التعطيل والالتباس confusion، ولكن استعمال بادئات prefixes وجذوع stems متبولة للأسماء المتشعبة يحسن جيداً، ويكون مسطى طول الاسم يُربح مقاطع بحيث تكون قابلة للتذكر.

إن البحث عن أسماء مسجلة الملكية "مشكلة كبيرة" لشركات الصيدلانية، شريفة هي ومتحالفاً من المنتحضرات الجديدة. قد تصنع الشركة 30 مستحضراً جديداً (وليس كميئات كيميائية جديدة) وسطياً في العام، مما يعني تسبهاً آخر، هو الضرورة لتلجئة من أجل الأطباء لتضريب العادة، التسراة إلى الشك في أدهانهم.

يجري عادة اختيار الأسماء التي "تبدو وترتد على نحو مريحاً طياً". وتذهب الكلمات التي تنحصر من التفتيق إلى المعزوز الاحتياطي وتنتظر تكاثر الأدوية الجديدة⁸، الذي لا يرحم.

فوضت إحدى الشركات (في الولايات المتحدة USA) احتساب لإنتاج معجم من 42000 كلمة هراء (تافهة) من

⁷ Annual Report, 1963 - 1964. Association of the British Pharmaceutical Industry.

⁸ تنتقل الشركات فيصلاية على نحو متزايد ل أسماء الماد وتكون مرتباً لإعداد نفسها مُرتبة من خلال جويات لطيفة عبر مرفقة على سبل مثال، تستعمل الأسماء المسجلة (في بعض المرفق) مثل Bumaflex، Kriplex، Stoolite، Nalkei في أعداد صحوات اشحنون الإنكمرية الرطة الأملية ما قد يسط الأطباء ويترنر ل استعمالها (Jack and

Submitted in Guide to Further Reading

New Yorker, 14 July 1956⁹

من De-nol (bismut chelate) وبدلاً من Danol (دانازول danazol). يلاحظ أنه قلماً يجري تخليط والبياس الأسماء غير للسحفة المذكورة مع أصناف أخرى من الأدوية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Aronson J K 2000 'Where name and image meet' — the argument for 'adrenaline'. *British Medical Journal* 320: 506-509
- Controversies in therapeutics 1986 The cases for and against prescribing generic drugs. *British Medical Journal* 297: (Collier J Generic prescribing benefits patients) 1596 (Cruckshank J M Don't take innovative research-based pharmaceutical companies for granted) 1597
- Furberg C D, Herrington D M, Psaty B M 1999 Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 354: 1201-1204 (and correspondence *Lancet* 2000 355: 316-317)
- George C F 1996 Naming of drugs: pass the epinephrine please. *British Medical Journal* 312: 1315 (and correspondence *British Medical Journal* 1996 313: 688-689)
- Jack D B, Soppitt A J 1991 Give a drug a bad name. *British Medical Journal* 303: 3606
- Tausig H B 1963 The evils of camouflage as illustrated by thalidomide. *New England Journal of Medicine* 180: 92. Editorial, p. 106

حيث القفزة والردد (النصدي) العلمي للاسم المسحور الملكية مقال أحد المؤلفين (المترجم).

لدى التفكير بالأسماء التي سافرت لنا الوقواق cuckoo حولنا... تكون الأسماء الملائمة كيميائياً متعددة من أجل لغاتيات التجارية، وبالطبع... يكون الأطباء السوق الذي كُتوب عمه. يحمل الاسم التجاري الجيد وزناً كبيراً للأطباء... يفهم ميلون أكثر لكاتب الوصفة بالدواء ذي الاسم الغصير؛ ولتسهيل التهجئة spell ونلفظ (النطق) pronounce، ولكن يملك حفة طية تعبيرية... ولتعدد بوجود كلمات تجارية جديدة كالمية في هذا المنحجم لمجاناً نطلق سترات... لا يعرف حتى الآن ما نسبة الأسماء غير القابلة لنلفظ... وما عدد الأسماء الغالية، سواء في الإنكليزية أو في اللغات الأخرى، وما العدد الكبير للاعتراض (مع الشرح فيه) من الأسماء على جانبية الدائفة الجهدية: نعد اسم "Gadamyoin" مثلاً نلفظاً.

يوفر كتيب الوصفات الوطني البريطاني British National Formulary للأطباء الممارسين في المملكة المتحدة (UK) قائمة معاصرة ومنظمة وشاملة للأدوية بأسمائها غير المسحورة الملكية (الجنيسة generic) وأسمائها مسجلة الملكية. ويكون مجال الأدوية الموصوفة من قبل أي طبيب فردياً ضيقاً بوضوح، وماناً يُتخذ القرار "بالتفكير الجنيس generic" يكون الجهد المطلوب صغيراً بالتفكير¹⁰. ونوة إضافة ما هو جدير بالاهتمام.

الأسماء المخلطة (المتنسية) Confusing names (إن) شائعة إلى كمل من الفكرة الواضحة وخط اليد الواضح يظهران غير أدوية من صنف مختلف كثيراً يملك أسماء متطابقة. لقد سميت أسماء مطبوعة بسبب التخليط أو الالتباس confusion في الأسماء وضرب انواء الخطأ، ومثال ذلك، Lasix (فوروسميد furosemide) بدلاً من Losec (أوميبرازول omeprazole) (وفاة)؛ تم نفسم خاطئ للمحتصر AXT (بمعد زيدوفودين zidovudine) في الصيغة فصرف ازانبوبرين azathioprine] لا نستعمل الاختصارات abbreviation لأسماء لأدوية؛ Draonil (غليبينكلاميد-glibenclamide) بدلاً

¹⁰ Editorial 1977 *British Medical Journal* 4:980 and subsequent correspondence

من علم الأدوية إلى علم السموم

FROM PHARMACOLOGY TO TOXICOLOGY

المفصل (تابع)	ملخص
<ul style="list-style-type: none"> • تقدير جرعة الدواء Drug dosage: جداول التجرير Dosing schedules. • الفارماكولوجيا المزمنة Chronik pharmacology: عقلي (نتائج) الإعطاء المطول للأدوية ومعتزات لقطاع الدواء drug discontinuation syndromes. • الاختلاف الفردي أو البيولوجي Individual or biological variation: للتغير بسبب التثويرات الموروثة (inherited) والتثويرات البيئية (environmental) والتثويرات للمضيف (الشرى) -host. • التثويرات الدوائية Drug interactions: خارج الجسم، وعند مقر الإختصاص، ولقاء التورج، وعنى التثويرات مياطرة، ولقاء الاستقلاب، ولقاء الإخراج excretion. 	<p>كيف تعمل الأدوية وتكثر، كيف تدخل الجسم، وماذا يحدث لها داخل الجسم، وكيف تراق من الجسم؟ تثويرات الوراثة genetics، والسر age، والمرض على فعل الدواء - بعد هذه الموضوعات هامة للوصف prescriber، ومع أنها لا تكون عموماً من أدوية للتفكير الواعي للوصف، فإن فهمها يُستحسن اتخاذ قرار الرشيد.</p> <p>لبن معرفة متطلبات النجاح والتوضيحات من أجل للفشل failure ومن أجل الأحداث الصائرة adverse events يُمكن الطبيب من تكبير المنافع benefits وتصغير المضار harms المعالجة الدوائية.</p> <p>التثويرات الدوائية Pharmacodynamics</p> <ul style="list-style-type: none"> • مظاهر كيفية Qualitative aspects: المُستقبلات Receptors، الإنزيمات Enzymes، الانتقائية Selectivity. • مظاهر كمية Quantitative aspects: استجابة للجرعة Dose response، لفاعلية Potency، للفاعلية الملاجية Therapeutic efficacy، لتحمل Tolerance. <p>الحركت الدوائية Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> • لعمار الرشدي لتتركيز الدواء: مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية Drug passage across cell membranes؛ رشية التفاعل Order of reaction؛ العمر النصفى وتركيز حالة تثوير في البلازما Plasma half-life and steady-state؛ تركيز الدواء Therapeutic drug concentration؛ الرصد للملاحق الدواء drug monitoring. • العمليات الفردية Individual processes: الإمتصاص Absorption، للتوزع Distribution، الاستقلاب Metabolism، الإزالة (الإخراج) Elimination.
<p>بن الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics هي ما تعلقه الأدوية في الجسم، لنا الحركت الدوائية Pharmacokinetics فهي ما يفعله الجسم بالأدوية.</p>	
<p>من تبدهي أن تكون معرفة الديناميكا الدوائية ضرورية لاختبار المعالجة الدوائية، ونكر قد يفشل الدواء المختار جيداً في إنتاج التفعلة أو قد يكون وجود القليل جداً أو الكثير جداً منه عند مَرَّ الفعل وندة رشية قصيرة جداً أو طويلة جداً ساماً. وقد تعتل المعالجة لأسباب حركية دوائية وكذلك لأسباب متعلقة بالديناميكا الدوائية، وتتأول ممزة المعالجة الدوائية أكثر من مجرد تذكُّر قائمة اعراضية من الأفعال أو بواعي الاستعمال (الاستطبايات) على نحو ظاهري.</p> <p>تتأول نوبر اعتماد الأهلية التقنية في الطبيب المعاصر؛ إذ إن</p>	

وَمُسْتَقْبَلَات المِهستامين، وَمُسْتَقْبَلَات الأَسبيل كولين.
 • اِتْدَاخِل Interference مع اَمْرور اَلانْفِصَالِي لِأَيُونَات عَنَر
 الأَغشِيَّة، وَمِثَال ذلك، مُحَصِرَات دَخُول (أَوْ قَبْء) الكَالسيوم.

• تَحْبِط اَلإنزِمَات والمَضَاعِث pumps لِلمَرْتَبَة بِانْعِشَاء
 memb. مثَال، تَحْبِط الأَيَاز لِلمَرْتَبَة بِالغِشَاء. rane bound ATPase
 بوساطة العَلِيكوزِيد القَلْبِي cardiac glycoide
 قَمَر عَضَادَات الأَيَاز. اَلخَلَايَة
 اَلخَلَقَات tricyclic antidepressants المَضَاعِث
 pump التَّسِي يَجْرِي أَحَد الأَيَاز amines بوساطة عَلِي غَر فَتَال مِ
 ظَاهِر exterior اَلخَلَايَة العَصْبِيَّة إِلِى العَاخِل interior.

وَتَعْمَل الأَدْوِيَّة عَلَي العَمَلِيَّات اَلاسْتِقْلَالِيَّة metabolic
 processes ضَمِن اَلخَلِيَّة عَمْر:

• تَحْبِط اَلإنزِم Enzyme inhibition، وَمِثَال ذلك، تَحْبِط
 السَيَكْلُو أَكْسِجِنَار cyclo-oxygenase بوساطة الأَسْبِرِين،
 وَتَحْبِط الكُولِينَسْتِرَار cholinesterase بوساطة النُورِين
 سِيغَمِين pyridostigmine، وَالأَيَاز اَلأَكْسِيدَار xanthine
 oxidase بوساطة أَلأُورِينُول allopurinol.

• تَسَطِّع عَمَلِيَّات النَقْل transport processes التَّسِي عَمَل
 مَوَادَّ عَمْر اَلخَلَايَا، إِذ يَمَكِن اسْتِعْمَال إِحْصَار نَقْل الأَيُون فِي
 خَلِيَّة اَلتَّحَبُّب الكَلْبِي، renal tuble بوساطة النُورِينَسِين،
 probenecid لِتَأْخِيل إِعْرَاق اَلنِسْفِين، وَلِتَحْسِين إِعْرَاق
 اَلزَّرَات urate.

• اَلتَّصْبِين فِي خَزِينَات أَضْعَم incorporation into target
 molecules، إِذ يَجْرِي تَصْبِين 5-فُورُو بَرَزِيل، وَهوَ
 اَلدَّوَاء اَلضَّادِّ لِلسَّرطَان، فِي الرِّزَا اَلرِّسَال messenger-RNA
 فِي مَكَان اَليُورَاسِيل uracil.

• فِي حَالَة العَوَاسِ اَلضَّادَّة لِلمَكْرُوب antimicrobial agents
 النَّاجِحَة، يَتَعَدَّل اَلعَمَلِيَّات اَلاسْتِقْلَالِيَّة المَرِيدَة لِلمَكْرُوبَات
 microorganisms، إِذ يَتَدَاخَل اَلبَسَلِين مَع تَشْكِيل اَلجُدَار
 اَلخَلَوِي الجُرُومِي، أَوْ بوساطة إِظْهَار مَرُوق كَمِيَّة ضَخْمَة فِي
 التَّأْيِز عَلَي عَمَلِيَّة شَالِمَة عَمْد البَشَر وَالمَكْرُوبَات microbes،
 تَحْبِط تَحْلِين مَحْض الفُولِيك بوساطة التَّرِيمِثُورِيم trimeth-

الأهلية والجلدارة التقنية والأسلوب الإنشائي غير متافريز
 كما يُضَقَّد فِي أَحْيَان كَثِيرَة

الدِّيَنَامِيكَا لِلدَّوَايَة Pharmacodynamics

لَا يُعَدُّ قِيم كَهَلِك فَعَل لِلدَّوَاءِ غَرَضاً لِاَلتَّصْصَاصِي الأَدْوِيَّة اَلفِيْز يَسْمُون
 لِتَطْوِير لَدْوِيَّة جَدِيدَة وَمَسْتَقْبَلَة، فَحَسْب، يَلِي يُعَدُّ لِيضاً أَسْمَاً لِلاِسْتِعْمَال
 اَلذَّكِي لِالأَدْوِيَّة.

مَظَاهِر كَيْفِيَّة Qualitative aspects

يُفَصِّل البَدء بِمَرَاعَاة مَا تَعْمَله الأَدْوِيَّة وَكَيْف تَعْمَله، أَيْ،
 طَبِيعَة فَعَلِ الدَّوَاءِ، يَجْرِي تَوَاسُطَ وَظَائِفِ الجِسْم مِن خَلَالِ
 نُظْمٍ ضَابِطَة مُكْتَبَّة التَّوَاقِلِ النُكْبِيَّاتِيَّة chemotransmitters، أَوْ
 المَهرْمُونَات لِلمَوْضِعِيَّة local hormones، وَالمُسْتَقْبَلَات
 receptors، وَاَلإنزِمَات، وَاَلخَزِينَات اَلخَامِلَة carrier molecules
 وَخَزِينَات كَدْوِيَّة (ضَخْمَة) macromolecules مَتَخَصَّصَة
 أُخْرَى مِثَل اَلمَحمُضِ الرَّبِيسِي النَّوَوِي لِلسَّرْوَعِ الأُورِكْسِين
 DNA. وَتَوَاقِلِ مَظَالِمِ الأَدْوِيَّة اَلخَامِلَة بِتَحْدِيلِ نُظْمِ الجِسْمِ
 اَلضَابِطَة؛ وَتَقُوم بِذلك عَمُوماً بِارْتِبَاطِهَا مَع بَعْضِ اَلمَكُونَاتِ
 اَلنَّحْبِيسَّة لِلمَخَلِيَّة عَلَي عَمْر اَلتَّخْتَامِي لِمُتَدَّلِ وَظَلِيفَتِهَا وَسِمْ تُعَدُّ
 تُعَدَّلِ اَلنَّظْمِ الفِيْزِيُولُوجِي أَوْ اَلمَرَضِي pathological الَّذِي
 تَسْمَعُ فِيهِ عَمْد الخَلِيَّة، وَتَكُون مِثَل عَمْد الأَدْوِيَّة نَوْعِيَّة عَلَي عَمْر
 سَوِيٍّ إِذ يَمَكِن لِتَعْدِيلَاتِ اَلضَخْمَة فِي نَيْبِهَا أَنْ تُعَدَّلِ مِن
 تَأْثَرِهَا بِعَمْر.

اَلآلِيَّات MECHANISMS

نُظْهَر مَرَاجِعَة آيَاتِ فَعَلِ الدَّوَاءِ أَنَّ الأَدْوِيَّة تَعْمَلُ عَلَي
 عِشَاءِ اَلخَلِيَّة مِن خَلَالِ:

• فَعَلِ عَلَي مُسْتَقْبَلَاتِ نَوْعِيَّة 1 specific receptors، وَمِثَالِ
 ذلك، اَلنَّاصِبَات agonists وَالمَضْرُوبَات (اَلنَّاصِبَات)
 antagonists عَلَي اَلْمُسْتَقْبَلَاتِ الأَدْرِينِيَّة adrenoceptors

• بوساطة اَلْمُسْتَقْبَلَة receptor اَلتَّأْمِرِ قَوْلُوجِي، وَمِثَالِ ذلك، اَلْمُسْتَقْبَلَة
 الأَدْرِينِيَّة adrenoceptor، لِأَنَّ اَلرِّبَاطَ a binding site عَمْر كَبْرَمِ
 اَلخَلَايَا مِثَالاً فَلَا يَتَأْمَر.

oprim مثلاً.

وتتمثل الأدوية بحارج الخلية بوساطة:

- التأثير الكيميوإي المباشر، ومثال ذلك: العوامل الخافضة *chelating agents*، ومضادات الحموضة *antacids*.
- بالتناضح *Osmosis*، كما يحصل مع المُسهلات *purgatives*، ومثال ذلك سلعاب المهبزوم، ومُدرات البول *diuretic*، مثل، المانيتول *mannitol*، فهذه المركبات تكون فعّالة لأنه لا يجري امتصاصها لا هي ولا أماء الذي تفرز فيه عبر الخلايا المُبطّنة *lining* للمعوي *gut* ولتبيبات الكليتين *kidney tubules* على التوالي.

المُستقبِلات RECEPTORS

تعدّ معظم المُستقبِلات حزبات كبروية (ضخمة) بروتينية. وعندما يرتبط الفاعل *agonist* بالمستقبلة، تخضع البروتينات لتعديل في لطيفة *conformation* ممّا يحرّض تبدلات في النظم *systems* ضمن الخلية والتي تُنمّب بدورها الاستجابة للدواء. وتوجد أنماط مختلفة من الاستجابة المُستفلة *effector-response* (1) تُعدّ المُستقبِلات المرتبطة بالقناة *channel-linked receptors* الأسرع (خفيفة الحركة) أي المُستقبِلات المقترنة *coupled* مباشرة مع قنوات الأيون الغشائية *membrane ion channels* تعمل النواقل العصبية *neurotransmitters* على مثل هذه المُستقبِلات في الغشاء بعد المشبكي *postsynaptic* للخلية العصبية أو العضلية وتُعطي استجابة في خلال زمن يقدر بالميلي ثانية. (2) يكتشف النمط الثاني من الاستجابة المُستقبِلات المرتبطة مع عشاء الخلية والمقترنة *coupled* مع نُظم مُستفلة *effector systems* داخل خلوية بوساطة البروتين *G-protein*. تُعطل الكاتيكولامينات *catecholamines* (المُرسلات الأولى *the first messenger*) المُستقبِلات الأدرينية - البينا *β-adrenoceptors* لزيادة فعالية مُخلقة الأدينيلات *adenylate cyclase* داخل الخلية من خلال نظام مقترن (مزدوج) مع البروتين *G*، فويرد هذه الإلترن المعدل لتشكيل أحادي فسفات الأدينوريس الحلقي *cyclic AMP* (المُرسل الثاني *the second messenger*)، وهو مُوضّح

(مضمان) *modulator* فعالية عدد من النظم الإنزيمية التي تجعل الخلية فعّالة؛ تستغرق هذه العملية عدة ثوانٍ. (3) تُعدّ المُستقبِلة المرتبطة بالكيناز *kinase-linked receptor* (تُدعى كذلك لأنه يُجرى تفضين كيناز البروتين *protein kinase* ضمن البنية) انشط الثالث من المُستقبِلة المرتبطة بالغشاء، والذي يُكتف في تصييط نحو الخلية وتمايزها *differentiation* وإطلاق *release* الوسائط الالتهابية *inflammatory media*. *trans* تعمل الهرمونات الستيرويدية والدرقة *thyroid hormones* (4) على المُستقبِلات النووية التي تُنظم انتساخ الDNA *transcription*، ثم تحلّق البروتين؛ وتستغرق هذه العملية ساعات.

أظهرت دراسات ترابطية اللعين المُشح ² *radioligand binding studies* أن عدد المُستقبِلات لا يطرّ ثابته؛ بل يتبدل وفقاً للأسوال. فعندما يجري تعريض النسخ للتعس *agonist* باستمرار، ينقص عدد المُستقبِلات (التنظيم سبرولاً *down-regulation*) وقد يُعدّ هذا سبباً لتسريع المقاومة *tachyphylaxis* (فقدان الاستجابة بالجرعات المُعاداة على نحو متكرر)؛ ومثال ذلك، عند الربوين *asthmatics* الذين يستعملون موسعات قصية *bronchodilators* تاهضة للمستقبِلة الأدرينية، على نحو مفرط. بينما يؤدي التعس المتفرّط مع المصادة *antagonist* إلى تشكيل مُستقبِلات جديدة (التنظيم صعوداً *up-regulation*). ففي الواقع، إن إحدى التوضيحات لسوء الذئحة الصدرية *angina pectoris* وتدهورها أو اضطراب النظم البطيئ *cardiac* *ventricular arrhythmia* لدى بعض المرضى بحسب تسحب المُفاجئ *abrupt withdrawal* لمحصر المُستقبِلة الأدرينية - البينا *β-adrenoceptor blocker* هي - أن التركيز الطيع لنيكاتيكولامينات *catecholamines* الجائلة ثلك الآن (بعد التسحب) الإناحة على جمهرة زائدة من المُستقبِلات الأدرينية

² يظهر سمير نحو الاعتراف لهذه لطيفة بوساطة الحساب أن ريس المُستقبِلة الأدرينية - البينا *β-adrenoceptor* الإلهال (بذره عشاء) تُفترس أ Maguire ME et al 1977 in: Greenburg P, Robison GA (eds) *Advances in Cyclic Nucleotide Research*. Raven (Press, New York: 8: 1

- أبيتا (أنظر نظاماً كاربولوجياً المزمنة Chronic pharmacology).

الناهضات Agonists تعمل الأدرية التي تُعمل المُستقبَلات كناهضات لأنها تشابه طبيعة الناقل transmitter أو الهرمون، ولكن عادةً ما تستند في الممارسة السريرية إلى سعتها وactivity الأكبر في مقدرة العنكب degradation ثم العمل فترة أطول من المواد الطبيعية (اللحائث الناهضة endogenous ligands) التي تحاكيها mimic لذا يقوم توسع نقصيات bronchodilation الناتج بواسطة السالبيوتامول salbutamol فترة أطول من تلك الناتجة عن الأدرينالين (أيفرين spinclirine).

تُعَدُّ ضوَادُ (ناهضات) Antagonists (مُحصَرات blockers) المُستقبَلات مشابهة على نحو كافٍ لناهضة الطبيعية agonist "المُشيرة" بواسطة المُستقبَل التي يحتملها لفضاً دون تفعيل الاستجابة response، ولذا يمنع الناهض الطبيعي من ممارسة تأثيره. ويُصطَلح على الأدرية التي لا تحللك أي تأثير مُفَعَّل على المُستقبَل بالضواد التي pure antagonists. وتُعَدُّ المُستقبَل المُشخِرة بواسطة ناهضة agonist منخفضة النجاعة، غير متاحة لجرعة تالية من ناهضة مرتفعة النجاعة، ولذا، ففي هذا الوضع النوعي، تسمى الناهضة الناضجة النجاعة كضادة. ويحدث هذا مع الأفيونات opioids.

الناهض الجزئية Partial agonists تُعَدُّ بعض الأدرية؛ إضافة لإحصار: إتاحة للناهض الطبيعي على المُستقبَل، فقدرته على تفعيل مُنخفض الدرجة للمُستقبَل، أي تملك كلاً من فعل انضادة antagonist وناهضة agonist. ويُقال عن مثل هذه المواد أنها تُبدي فعالية ناهض الجزئي partial agonist activity (PAA). تملك ضواد المُستقبَل: الأدرينية - أبيتا، البنينولول pindolol والأكسپروتولول oxprenolol فعالية الناهض الجزئي (وعادة ما تدعى هذه الفعالية في حالة هذين اللواتين فعالية داخلية محاكية للوادي intrinsic (ISA) sympathomimetic activity بينما يكون الهورمونول

propranolol مُحرِّدٌ من المعالجة الناهضة، أي إنه ضادة نقية pure antagonist. قد تكون "المُستقبَلات - أبيتا" محصورة على نحو زائد لدى المريض بواسطة الهورمونول propranolol كما بواسطة البنينولول (pindolol)، أي يجري إلقاء تسرع القلب الجهدى exercise tachycardia بحذين اللواتين، ولكن سرعة القلب في حالة الراحة resting heart rate تكون أخفص مع الهورمونول propranolol يمكن أن تحللك مثل هذه العنوك أهمية سريرية (وكلنكية).

الناهضات (الناهض) العكسية Inverse agonists تُنتج بعض المواد تأثيرات معاكسة سوجياً لتأثيرات الناهض. فالعمل الناهض لمركبات البنيزوديازيبين benzodiazepines على المُستقبَل البنيزوديازيبين في الجهاز العصبي المركزي CNS تُنتج التركيز/ التهدئة sedation؛ وإزالة القلق anxietyolysis واسترخاء العضلات، وضبط الاحتلاجات convulsions في حين تُسبب المواد المُسَمِّة الكاربولينات - أبيتا β -carbolines التي ترتبط أيضاً بهذه المُستقبَل، تسيهاً stimulation؛ وقلناً، وزيادة توتر العضلات muscle tone واعتلاجات؛ إفا ناهضات عكسية. يعمل هذان النمطان اللواتيان على تعديل تأثيرات الناقل العصبي neurotransmitter. حمض غاما - أمينو بوتريك (GABA) gamma-aminobutyric acid.

الارتباط بالمُستقبَل Receptor binding (والعكس) بالعكس). إذا كانت القوى التي تربط الدواء بالمُستقبَل صهفة (روابط هيدروجينية hydrogen bonds أو روابط فان ديرفالس van der Waals bunds، أو الروابط الكهربية الراكدة/الانكروستاتية electrostatic bonds)، فإن الارتباط تكون عكوسة reversible على نحو سهل وسريع؛ أما إذا كانت القوى المُكثفة قوية (روابط تساهمية covalent bond)، فإن الارتباط تكون متعذرة العكس irreversible وقوية. فمن تعريف الضادة antagonist التي ترتبط بالمُستقبَل على نحو قابل للعكس reversible، يمكن إزاحتها عن المُستقبَل بواسطة فعل كتبه الناهض (والعكس بالعكس). حيث تُسرود الاستجابة عندما يزيد تركيز الناهض عن تركيز الضادة على نحو كافٍ وكثيراً ما يُشاهد هذه الظاهرة في الممارسة

α - وهو مكون لزعاف venom بعض الحيات والعناكب spider، إذ يرتبط مع مستقبل الأستيل كولين على نحو متدبر انعكس ويستحلم كوسيلة لدراستها. يتطلب ترميم الاستجابة بعد الارتباط المتغير انعكس إزالة (طراح) الدواء من الجسم وتخليق مستقبل جديد، ولك قد يدوم التأثير طويلاً بعد إيقاف إعطاء الدواء. وإن للعوامل المتعددة العكس مكانة صنية في ممارسة السريرية.

تضاد الفيزيولوجي (الوظيفي)

Physiological (functional) antagonism

لا تعدّ الفعل على المستقبل نفسها؛ الآلية الوحيدة التي قد يعاكس بها أحد الأدوية تأثير الآخر. فيمكن تفرغ بطن القلب bradycardia الأقصى عقب الجرعة المفرطة overdose من محصر مستقبل الأدرينية - البيتا، بواسطة الأتروپين atropine الذي يسرع القلب بإحصار الفرع الأوتوني parasympathetic للعهاز العصبي المستقل (autonomic) الذي يعمل التوتّر الكولينسي الفعّل فيه (توتر للجهد vagal tone) باستمرار على إبطائه. ويمكن تضاد (مناهضة) النضت القصبي bronchoconstriction الناتج عن هيستامين انطلق من الخلايا البدينة mast cells في الصدمة التحسّية anaphylactic shock بواسطة الأدرينالين (أيتيلرين)، الذي يرتجي الممثلات المائية النضوية (تأثر على المستقبل الأدريني - البيتا β_2) أو بواسطة الثيوفيللين. ففي الحائرين، يجري التلبّ على التأثير الفارماكولوجي بواسطة دواء ثانٍ يعمل بآلية فيزيولوجية مختلفة، أي يوجد تضاد فيزيولوجي أو وظيفي.

الإنزيمات ENZYMES

بعد انثار بين الدواء والإنزيم في كثير من الأمور مشاهراً للتأثر بين الدواء والمستقبل. فقد تُعدّل الأدوية فعالية الإنزيم لأنها تشابه الركيزة substrate الطبيعية ولذا تتنافس معها على الإنزيم. على سبيل المثال، يُعدّ الإينالابريل enalapril فعلاً في فرط ضغط الدم hypertension لأنه يشابه سبوراً جزء الإنجوتنسين I الذي يقوم الإنزيم المحوّل للأنجوتنسين بمهاجمته (angiotensin-converting enzyme (ACE) التي الإينالابريل من تشكيل الأنجوتنسين II الضاغطة pressor

السريرية للمرضى الذين يتناولون محصر مستقبل الأدرينية البيتا 3-adrenoceptor blocker، ولديهم سرعة قلب منخفضة في حالة الراحة وتزداد مع التمرين (الجهد)، يُظهرون أن باستطاعتهم رفع قيادة (النشاط) الأوتوني sympathetic لإطلاق النور أدرينالين (ناهض) يُنقص من درجة سيطرة إحصار للمستقبل. وإن زيادة جرعة محصر مستقبل الأدرينية البيتا سيحدّ أو يُلغي تسرع القلب tachycardia. المُحدث بالتمرين (الجهد)، مما يُظهر أنه يجري تحسّين درجة الإحصار كلّما أصبح الدواء متوافراً أكثر ليتنافس مع الناقل الداعلي للبيتا endogenous. لأن الناهض والضاد يتنافسان على شغل المستقبل واحتلالها، مما يفتق مع فانون فعل الكفة، ويُصطلح على هذا النمط من فعل الدواء بالتضاد التنافسي competitive antagonism.

عندما يجري دراسة الاستجابات المتوسطة بالمستقبل سواء في النسيج المنزولة أو في الإنسان السليم، فإن عتظّ لوغاريتم الجرعة المعطاة (المحور الأفقي)، المُخطّط مقابل الاستجابة الدائمة (المحور العمودي)، غالباً ما يُعطي شكلي S (سبني sigmoid)، يكون جزؤه المركزي خطاً مستقيماً. وإذا ما سُرّت إعادة الفحاصات بوجود ضادة antagonist وكان النحسي إحصار متوازياً للنحسي الأصلي ولكن مُزاحاً نحو اليمين، يُقال إن التضاد antagonism تنافسي competitive، ويمكن التغلب surmountable على الناهض agonist.

تصنّف الأدوية التي ترتبط مع المستقبلات على نحو متدبر العكس irreversibly الفهركسي بزامين Phenoxy-benzamine (على المستقبل الأدريني - الألفا α -adrenoceptor)، لأن دواء كهذا لا يمكن إراحته عن المستقبل، فلا تستطيع زيادة تركيز الناهض أن تُرمّم الاستجابة تماماً فيقال عن التضاد antagonism من هذا النمط بأنه لا يمكن التغلب عليه insurmountable.

لا تُعدّ منحنيات لوغاريتم الجرعة - الاستجابة لتناهض في غياب الضادة اللاتنافسية وفي وجودها متوازياً. تعمل بعض الأدوية toxms هذه الطريقة، ومثال ذلك: البنغروتوكسين

وتتعد الجهود والخبرات الضخمة إلى تخليق مصاحبات analogues المراد النقيمية واختبارها بغرض خلق أدوية قادرة على تحصيل تأثير نوعي ووحيد (أنظر النسب العلاجي). يُعد هذا الأسلوب أساس التصميم الحديث للدواء وقد أدّى إنتاج ضوادر المُستقبِلة الأدرينية adrenoceptor antagonists وضوادر مُستقبِلة لمستاثمات، وكثير من الأدوية الهامة الأخرى. ولكن لما توفد بيولوجية على الإغاثية، فأدوية المضادة للسرطان التي تعمل ضد الخلايا السريعة الانقسام، تنقصها الانتقائية، لأنها نصرت أيضاً بالأنسجة الأخرى ذات معدل التكرّر الخلوي العالي، مثل نقي العظم bone marrow وغهارة المي epithelium.

الإيحاء الانتقائي (استهداف الدواء)

Selective delivery (drug targeting)

يمكن إيحاء شحرض في انتقائية التسبيح المستهدف عبر التطبيق الموضوعي التبيسط، أي على الجلد والعين، وغير نُظُم إيحاء الدواء الحاسة، كإعطاء باعضات المُستقبِلة الأدرينية .. البتاء- (2) أو الكورتيكوستيرويدات داخل الغصبات intra-bronchial (ضرب aerosol) مساقى مُفص بالتوسط لمبرو (asthma). ويُقدّم الاستهداف الانتقالي للأدوية في مقرات المرض قليلة الإيحاء، بظافاً جنوداً من العلاج مع التطورات التكنولوجية، مثال، التصاق الأدوية مع أضداد antibodies انتقائية للخلايا السرطانية.

الانتقائية الفراجية Stereoselectivity

تكون جزيئات الدواء ثلاثية الأبعاد ويحتوي العديد من الأدوية واحداً أو أكثر من المراكز اللاتماظرة asymmetric أو عديدة العناصر الفراجية chiral في بنائها، أي يمكن أن يكون الدواء للمرد الموزن، مزجياً من صورتين غير متطابقتين في الفرا (مثل مريخ من قفازي اليد الأيسر، والأيمن). ويمكن لهذا المشكلين، المعروفين كمتقابلين مرآتيين enantiomorph أن يُظهرا خواصاً دياميكية دائرية وحرانكية وسمومية مختلفة. عسى سطر (مثال، (1) يُعد الشكل S من الوارفارين warfarin أكثر

احتلال المثر المُعَال من الإيزوم ولذا يسط فعله. وينافس الكريبدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa على نازعة كربوكسيل المتوبا dopa decarboxylase حيث نستعد من هذا التوليف في داء باوكنسون بانقاص استقلاب الليفودوبا إلى دوامين في الدم (ولكن ليس في الدماغ لأن الكريبدوبا لا يعرّ الخائل الأدريني النعافي). كما نفي الإيثانول، من استقلاب الإيثانول إلى مستقبلة نسام؛ أي حمض الفورميك، يضاف على شغل إيزوم نازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase؛ وهذا هو المبطق من استخدام الإيثانول في التسلم بالميتانول. يُتدّ ما سبق أسئلة عن التعيط التنافسي competitive (القابل للعكس reversible) لفعالية الإيزومات.

يحدث التبيط المُعَلّر العكس Irreversible مع ميلات الخضرات الفسفورية العسوية organophosphorus insecticides وعوامل الحرب الكيميائية التي ترتبط على نحو تساهمي covalently مع المثر المُعَال من الأستين كولينستراز وتعتمد استعادة recovery فعالية الكولينستراز على تتشكل إيزوم جديد. يُكط الارتباط التساهمي covalent للأستين مع السبكو أكسيجينز، الإيزوم في الصفيحات platelets إلى مدى عمرها الكامن؛ لأن الصفيحات لا تمتلك نظاماً لخلق بروتين جديد؛ وهذا هو السبب في أن الجرعات المحفضة من الأستين تكون كافية للفعل المضاد للصفائح antiplatelet.

الانتقائية SELECTIVITY

يُضاهر اختصاصي علم الأدوية الذي يُشج الدواء الجديد والتبيط الذي يعطيه للمريض المرغوب في أن يمتلك الدواء، فعلاً انتقائياً، ولذا فإن التأثيرات الإضافية وغير المرغوبة (الضائرة) لا تُفقد تدير management المريض. وتعضن أساليب الحصول على انتقائية فصل الدواء ما يلي:

تعديل بنية الدواء Modification of drug structure

تلك العديد من الأدوية تشاعاً بنوية لبعض المتكورات الطبيعية في الجسم، ودان ذلك. الناقل العصبي neurotransmitter للمرون، وكيرة الإيزوم، وتُحقّق الإزاحة أو التماس مع مثل تلك المتكورات الطبيعية الانتقائية في الفعل.

(1) كلمة برفيدية، chiral، بت

الإعذار والامتداد إلى أن التبدل الصغير في الجرعة يُنتج تديلاً ضحماً في تأثير الدواء في مجال جرعة عرشي، مثلما يحدث مع مُدرّ العروة loop diuretic الفوروسيميد (frusemide) (المستخدم بجرعات 20 ملغ إلى أكثر من 250 ملغ/يوم). وعلى العكس من ذلك يصل منحني الاستجابة للسرعة من أجل مدرات البول (diuretics) إلى افضية فوراً (السطح) plateau ويمتد مجال الجرعة المفيدة سرورياً للسبروفلوزيد (siprofluzak) (مدررولوسينيدي bendroflumethiazide)، على سبيل المثال، من 5 ملغ إلى 10 ملغ، ولا تسبج زيادة الجرعة حتى هذا المجال تأثيراً مدرراً إضافياً رغم أنها تصنف السمية toxicity.

يمكن استخلاص منحنيتي الاستجابة للجرعة واستخراجها من أجل التأثيرات المطلوبة wanted وأيضاً من أجل التأثيرات غير المرغوبة unwanted (راجع الشكل 1.7 لاحقاً).

الفاعلية وللجاعة الفارماكولوجية

POTENCY AND PHARMACOLOGICAL EFFICACY

كثيراً ما تستخدم مصطلحات الفاعلية والجاعة على نحو غير دقيق أي على نحو مُلتبس. ولا بدّ من التمييز الواضح بينهما، ولاسيما في ما يتعلق بانضالات العمولة بنية المفعلة في المناواة.

الفاعلية potency هي مقدار (وزن) الدواء في ما يتعلق بتأثيره؛ فإذا امتلك الدواء A تأثيراً أكبر من الدواء B وزناً بوزن، يكون الدواء A فعولاً أكثر، مع أن قابلية الحصول على التأثير العلاجي الأعظمي قد تكون متشابهة مع كلٍّ من الدرالين. يُكافئ التأثير المُدرّ مقدار 1 ملغ من الوميتانيد bumetanide تأثير حوالي 50 ملغ من الفوروسيميد frusemide فالوميتانيد أكثر فعالية potency من الفوروسيميد ولكن كلاً من الدرالين يسج ما قارب التأثير الأعظمي نفسه. ولا يكون الفرق في وزنا الدواء الواجب إعطاؤه ذا قيمة سريرية هامة ما لم يكن كبيراً.

تُسبب الجاعة الفارماكولوجية Pharmacological efficacy إلى قوة الاستجابة المُحدثة بواسطة احتلال المُستقبل

فاعلية أربع مرّات من الشكل R⁴، (2) تكون ذروة التركيب البيلازمي ليفينوبروفين S lenoprofen S أربع أمثال من الفيدروفيور R lenoprofen R بعد الإعطاء الفموي لتفزيج فينوبروفين RS، (3) مُستقبل المُقابل المُراسي S، S enantiomorph؛ وليس R من الثاليدوميد thalidomide إلى دمعانات toxins توكية. ويترافق العديد من الأدوية الأخرى كأمرجة من المقابلات الفراية (مزيج غير فعّال ضريباً لدمالوسين مُتسّن ومُستّر racemates). يُقدّم التطوير الصيدلاني الأذرية على شكل مقابلات برآية مفردة أكثر من كونها على شكل أمرجة راسماتية racemic (المُتسّن والمُستّر معاً)، استباقاً لفصل أكثر انتقائية ويُقلل احتظار السمية.

مظاهر كمية Quantitative aspects

يُقدّم امتلاك الدواء لفعال كيمي (نوعي) ومرغوب، هاماً وواضحاً، ولكن هذا لا يكفي وحده. فمظاهر كمية أخرى، أي للقدار الكافي من الفعل المطلوب، ويجب ضبط جرعة بعض الأدوية على نحو دقيق جداً لايتأثرها؛ لا بالتأثير جلاً ولا بالكثير جداً، وذلك للإمالات من عدم الجاعة inefficacy والسمية toxicity، ومثال ذلك، الميكوكسين digoxin، والليثيوم lithium، والجنتاميسين gentamicin بينما قد يجر الرباط بين الجرعة والاستجابة، وينون دهسة، مُتغيرات محدّدة هذه العلاقة تكون أساسية للطريقة التي يستعمل بها الدواء وهي:

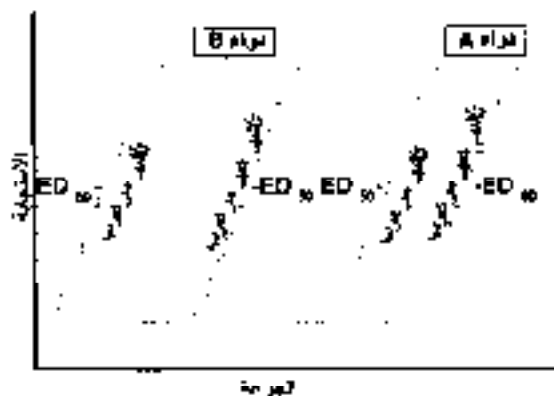
منحنيتي الاستجابة للجرعة

DOSE-RESPONSE CURVES

تُرسّم الجرعة على نحو عمودي على المحور الأفقي والاستجابة على المحور العمودي. فيحُد ميل (منحدر) slope محسب الاستجابة للجرعة مدى تعادل الاستجابة المرغوبة كلما جرى تبدل الجرعة يُشير المنحني المُرتفع الشدهد

⁴ نسج R (تسّن، سدس، nectus) وS (لمسّر، مُسّر smister) إلى التريب الشاهي بالأجزاء لتكوين اللعري، جزي مركز الاتناظر chiral center.

إمكانية فصل مثل هذه العلاجات لاستجابة الجرعة. فدم إيرليخ Ehrlich مفهوم المنسب العلاجي أو النسبة العلاجية على أنها الجرعة المُتَحَمَّلَة الأَعْظَمَة مفسومة على الجرعة الشافية الأَدْنَى، ولما كان لا يمكن تعيّن مثل هذه الجرعات المرددة بدقة، فلا يمكن حساب المنسب أيضاً بهذه الطريقة عند الإنسان ويمكن حتى نحو أكثر واقعية ربط الجرعة النسب لمثلك بعض التأثيرات غير المرغوب بها في 50% من البشر، ومثال ذلك، الزيادة النوعية في سرعة القلب (في حالة اتوسع القصبي النافص على أَسْتَقْبَلَة الأَدْرِينَة) ورمطها بتثت الجرعة العلاجية في 50% (الجرعة المؤثرة ED₅₀)، أي النصفان التوعمي في مقارنة المسائل الحوائية (لا تتوافر مثل هذه المعلومات لكثير من الأدوية في الممارسة). ومع ذلك، يُحَسَد المنسب العلاجي المفهوم الأساسي في مقارنة قائمة أحد الأدوية مع الآخر، وبالاسم، الأُمونية وعلاقتها بالتحاجة. ويُعبر عن المفهوم مبدائياً في (الشكل 17).



الشكل 17: منحنيات الاستجابة للجرعة من أجل دوائين افتراضيين. الدواء A - الجرعة التي يأسر بالتأثير المرغوب الأعظم أقل من أضعف جرعة تُسبب التأثير غير المرغوب. وتسمى نسبة ED₅₀ (التأثير غير المرغوب) إلى أن للدواء A نسبة علاجية أكبر؛ لذا فله استجابة مرتفعة في فعلة المرغوب. في حين أن الدواء B يَسبب تأثيرات غير مرغوبه في جرعات أقل من تلك التي تُنتج تأثيره النافع الأعظم وتسمى النسبة ED₅₀ (التأثير غير المرغوب) إلى ED₅₀ (التأثير المرغوب) إلى أن للدواء نسبة علاجية أصغر؛ فهو غير مثالي.

التحمل TOLERANCE

عادةً ما يرافق الإعطاء المستمر أو التكرّر للدواء مع

النافص (نشاط داخلي)، ولها مفهوم قارن باكتونوجي متخصص، ولكن السريريون يُعَوّنون بالتحاجة العلاجية، كما يلي:

التحاجة العلاجية THERAPEUTIC EFFICACY

التحاجة العلاجية، أو الفعالية effectiveness هي قدرة الدواء على إحداث التأثير وتسير إلى الأَعْظَم مثل هذا التأثير، ومثال ذلك، عندما يمكن للدواء A أن يحدث تأثيراً علاجياً لا يمكن الحصول عليه مع الدواء B، مهما أُعطي من الدواء B، فيقال أن للدواء A التحاجة العلاجية الأكبر. وتُقَدَّر الفروقات في التحاجة العلاجية ذات أهمية سريرية عظيمة. فلا يُسبب الأميلوريد amiloride (تحاجة منخفضة) في أفضل الحالات إفراغ أكثر من 55% من حِمْل الصوديوم المرْتَشَح عبر الكبيبات glomeruli لا يوجد أهمية لزيادة الجرعة أكثر من ذلك، إذ لا يمكن الحصول على تأثير مُتَدَر أكثر بسبب إنجاز ذلك. لا يمكن للبندروفلوزايد bendrofluazide (تحاجة متوسطة) إفراغ أكثر من 10% من حِمْل الصوديوم المرْتَشَح مهما أُعطي من الدواء. أما الفوروسيميد furosemide (تحاجة عالية) فيمكنه إفراغ 25% وأكثر من الصوديوم المرْتَشَح؛ ولذا يُدعى ملعواً عالي التحاجة.

المنسب العلاجي THERAPEUTIC INDEX

عندما تُزاد جرعة الدواء كثيراً، فعادةً ما ترتفع الاستجابة المرغوبة لتسي المرغوب إلى الأَعْظَم بحيث لا تُحدث الزيادات الإضافية في الجرعة أي منفعة إضافية؛ ولكنها تُحدث تأثيرات غير مرغوبة فقط. لأن الدواء لا يملك منحنى استجابة للجرعة مفرداً؛ وإنما منحنى مختلف لكل فعل، سواء أكان مرغوباً أم غير مرغوب. وتُحَسَد الأفعال الجديلة وغير المرغوبة عندما تُزاد الجرعة بعد إنجاز التأثير العلاجي الأعظم.

قد يُظهِر الموضع القصبي المُعَاكِم للودي علاقة واحدة للاستجابة إلى الجرعة من أجل نقصان مقاومة المسالك الحوائية (مرغوبة) وأسرى من أجل زيادة سرعة القلب (غير مرغوبة). ويتضح أن قائمة أي دواء تُعَلَّن عن غير صحيحي مدى

تتأخر تدريجياً للتأثير الذي يُنتجه. يُقال إنَّ التحمل يُكتسب عندما تصبح زيادة الجرعة من التواء ضرورية للحصول على التأثير الحاصل سابقاً بجرعة أصغر، أي حساسية ناقصة. وعلى النقيض من ذلك، يعصف المصطلح تسرع المقاومة tachyphylaxis ظاهرة انخفاض التطور في التأثير (الجرز refractoriness) في الاستجابة تجاه الجرعات المعطاة على غير متكرر (أنظر المُستقبَلات) وعمل للتطور على نحو أسرع من التحمل.

يُشاهد التحمل سريعاً مع الأفيويات opioids، ويشهد على هذا الجرعات الضخمة من المورفين النسي قد تكون ضرورية للحفاظ على تعريض الألم في الرعاية النهائية، وبسبب التأثير هو نقصان الحساسية الفارماكولوجية (راجع سابقاً) عند مقرات المُستقبَلات أو التنظيم المنزلي للمُستقبَلات. ويُكتسب تتحمل سريعاً مع التترات المستخدمة للوقاية من الذبحه وربما تكون متواسطة بتوليد جذور الأكسجين الحرة من أكسيد النتريك؛ يمكن حبسها بسرع لطحات التترات يطرق الجلد transdermal nitrate patches لمدة 4 - 8 ساعات، أي، سواءً للسماح بهبوط التركيز البلازما.

يؤدي الاستقلاب الوائد، كتنحية تحريض الإيزم أيضاً إلى التحمل، كما تُظهر الخبرة مع الكحول، المتعود بانتظام كمقابل لأعده على نحو فرادي. ويشيع التحمل المتصالب cross-tolerance بين الأدوية ذات البنية المتشابهة.

قد يُقال عن فشل أفراد محددين في الاستجابة للجرعات الطبيعية من الدواء، مثال ذلك، المقاومة للوفارين والنيتامين D بأنه يكون شكلاً من أشكال التحمل الطبيعي (أنظر عمم توراثة الدوائي Pharmacogenetics).

تقنية البيولوجية والتقويم

BIOASSAY AND STANDARDISATION

المقاسة البيولوجية هي العملية التي تُقاس بها فعالية المادة (معدّنة أو غير معدّنة) على مادة حيّة؛ أي، تخلص العضلة القلبية، والرحمية أو الرعانية. وتستخدم فقط عندما لا تكون الطرق الكيميائية أو الفيزيائية عملية مثل حالة مريض من المواد المتعدّلة، أو مستحضر غير نقي تماماً، أو إذا لم تُطوّر طريقة

كيميائية، وتراعى فعالية المستحضر نسبة إلى فعالية مستحضر معياري من المادة نفسها. وإن التقييم البيولوجي هو شكل مُخصّص من المقاسة البيولوجية. حيث يكتف بمقابلة مادة ذات فعالية potency غير معروفة مع معيار دولي أو وطني بغرض توفير مستحضر للاستعمال في المداواة والبحث. وتمتدّ النتائج كمحركات units من المادة أكثر من وزنها، ومثال ذلك الأنتولين واللقاحات vaccines.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يتم إنشاء فعل دوائي مرغوب خياراً نوعياً، ولكن عندما يُصنّع للخلو للنوع، ترفع اعتبارات كمية في الحلق، يمكن امتلاك الكثير جداً أو القليل جداً من الدواء الجديد. تهتم الحرائك الدوائية بالحصول على لتأثير الصحيح بالشدة الصحيحة، وفي الزمن الصحيح، وتمتدّ مسجحة، مع اختلال لنسي من المعكروه أو الضرر.

استبطنت تدابير تقدير الجرعة للأدوية المتخذة منذ مدة طويلة من خلال التجربة والخطأ فمن الخبرة تعلّم الأطباء تدبير الجرعة وتكرار الشرح وطرق الإعطاء الأنعم والأقل ضرراً. ويعزل عن أن هذا الأسلوب التحريسي الخطير ("شمس الدواء ولاسطة") وينبع المرئى في الاستطارة، فإنه يترك بعض الأسئلة بدون جواب. فهذا الأسلوب لا يوضح على سبيل المثال، ماذا يكون السجوكسين فعلاً بجرعة واحدة يومياً، بينما قد يحتاج الباراسيتامول أن يُعطى ست مرات يومياً، وماذا تكون الجرعة نفسها من المورفين أكثر فعالية عندما تُعطى في العضل intramuscularly مقارنة مع أعدها بالقم؛ وماذا يكون الأنتولين عدم الجدوى ما لهُ يُحقن. تسند الإجابات عن الأسئلة على فهم طريقة عبور الأدوية الأغشية لتدخل الجسم، وكيف تُوزع وتلدو فيه، وفي الدم وسوائل الجسم الأخرى، وكيف ترتبط مع بروتينات البلازما واليسح (النسي تعمل كمخازن) وكيف تُزال من الجسم. يمكن الآن تقدير هذه العمليات مما يسمح بالتطوير دي التبرود في تدبير الشرح dosing.

تُسمى للحركة اللولبية، يمثل عبور جزيئات الدواء للأغشية الخلوية لتدخل الجسم، وتتوزع ضمنه ومغادرة الجسم، ونظى كذلك بعمليات الفيزيائية (الاستقلاب) التي تخضع لها الأدوية ضمنه

يتأقن هذا الموضوع تحت العناوين التالية:

- مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية.
- رتبة التفاعل أو العملية والرتبة الأولى والرتبة صفر.
- الأسر الترمسي تركيز الدواء وتأثيره.
- نصف العمر البلازمي plasma half-life وتركيز حالة النبات
- الرصد العلاجي
- انعمليات أفرادياً
- الامتصاص
- التوزع
- الاستقلاب (الاستحالة البيولوجية)
- الإزالة/الإطراح

مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية

Drug passage across cell membranes

نوجد معاهيم أصيلة ومعددة لهم أسلوب اتخاذ جزيئات الدواء طريقها في أنحاء الجسم لإنجاز تأثيرها ونحسى المفهوم الأول بطرُق عبور الأنوية للأغشية الخلوية واختلايا. تُعدّ أجسامنا أنبهاً من أحياز مملوءة بالسائل. يوصل بعضها ككلمات ليئات الكلية أو الأمعاء إلى خارج الجسم؛ في حين يكون حير الدم، والسف، والسائل الدماغى المتخامى cerebrospinal fluid معلقاً. وتعدّ صفحات المحفوظ الخلوية cells line هذه لأحياز ومدى إمكانية عبور الدواء للظهائر epithelia أو البطائل codothelia أساسية لاستعماله السريرى. وهو العامل الرئيس الذى يحن إمكانية أخذ الدواء فدياً orally لأحل الناتج المجموعى وإمكانية إعادة امتصاصه renal clearance من الترشيحة الكلية glomerular filtrate أو إراغه excreted في البول.

تكون الأغشية المنزوعة ثمانية الطبقات bilayers وتتكون عنى نحو رليسي، من جزيئات شحمية lipid مع "جزر

س الإزرفقة، دواء phormason، حركة kinein.

islams من البروتون، تحفظ البيئة الداخلية وتنظمها. وتنتشر المواد الذواتية في الشحم سريعاً إلى الخلايا ومن خلال أسحة الجسم. ويُحناز بعض ما يُدعى بالمواصل المُحكّمة tight junctions بقنوات channels مملوءة بنماء يمكن للمواد الذواتية بالماء ذات الحجم الجزيئى، تصعب أن ترشح من خلالها، وتربط المواصل المُحكّمة الخلايا الظاهرة أو البطانية الظاهرة. يحتوى الصائم jejunum والشيب الكئوى الدائسى tubule والقاصمى proximal renal على العديد من هذه القنوات ويُدعى الظهائر البُرَب (leaky epithelia) في حين لا تملك المواصل المُحكّمة في المثانة البولية urinary bladder هذه القنوات فلا يمر الماء كعطى مصطنح الظهائر المُحكّمة tight. تسمح المزيئات النورويئيه الخاصة صين الطبقة الشحمية الشدية بدخول مواد نوعية إلى الخلية على نحو مُفصل أو مغادرها (المزوتيات الخاملة carrier proteins). إن الحميات الضيعة للانتشار المنفعل، والترشيح والنقل المُواسط بالحامل، تحيّد مرور الأدوية عبر الأغشية والخلايا.

الانتشار المنفعل PASSIVE DIFFUSION

هو الوسيلة الأهم لدخول الدواء إلى النسيج وتوزعه خلافاً. ويشير ببساطة إلى السرعة الطبيعية لأي مادة في التحرك المنفعل من باحة ما ذات تركيز مرتفع إلى باحة ذات تركيز منخفض. ويتحرك الدواء، في سباق أي حية فردية، معدّل يتناسب مع غارق التركيز عبر الغشاء الخلوئى، أي يظهر حركات الرتبة الأولى، لا تتطلب طاقة خلوئية؛ مما يعنى أن الصمىة لا تتشع ولا تتسقط بالمواد الأخرى.

إن مدى ذوبان الدواء في الماء أو الشحم هام جداً في قدرته على عبور الأغشية الخلوئية. وتتأثر الذوبانية solubility في الماء أو الشحم بيهاء pH البيئية والخواص البوية للجزيء.

يعدّ وجود حلقة الحصرين، أو بسطة هيدروكربون، أو نواة لسفرويد، أو محصرات الهالوجين (F, Cl, Br) الذوبانية من لضم. وتكون الذوبانية في الماء مُحَيّدة بامتلاك مجرعات كئوية (OH)، أميدية (CO.NH) أو كئوكسيلية (COOH). ويتشكّل انضمام/فقران غلوكورونيد أو سلفات.

ومن المفيد تصنيف الأدوية من حيث الخصائص الفيزيائية الكيميائية إلى:

- الأدوية النسي تتأين ionized على نحو متباين وفقاً لبيهاة pH البيئية (كهتروليتات electrolytes) (ذوية في الشحم أو في الماء).
- الأدوية غير القادرة على التأين $pH = 7.4$ كان الماء (مراد لا متأينة، لا قطبية nonpolar) (ذوية في الشحم).
- الأدوية النسيهية لها سها كان الماء البيئية (مراد متأينة، قطبية) (ذوية في الماء).

تأين الأدوية يتأثر ببيهاة البيئية

DRUGS IONISED BY ENVIRONMENTAL pH

إن العديد من الأدوية هي كهتروليت ضعيف، أي تتأين مجموعاتها ثنائية بى مدى أكبر أو أقل، وفقاً لبيهاة pH البيئية. وتوجد معظم أمثال هذه الجزيئات في الحالة المتأينة ويوجد قسم منها في الحالة الثلاثية. وتؤثر درجة التأين على الذوبانية في الشحم (ومن ثم على قابلية الانتشار) وتؤثر أيضاً على الامتصاص، والتوزيع والإزالة أو الإخراج elimination.

تعمل المجموعات القابلة لتأين في جزيء الدواء إما إلى فقدان أيون الهيدروجين (المجموعات الحمضية) وإما إلى اكتساب أيون الهيدروجين (المجموعات القاعدية basic). ويُعطى مدى انتشار الجزيء لهذه السرعة إلى الأخرى عبر ثابت التفارق dissociation (أو التأين) (K_a) ، وعادة ما يُعبر عنه بالكثافة الحمضية pK_a . أي، اللوغاريتم العكسي لطاقة K_a (عندما مثلما يكون البيهاة pH الفيزيولوجية العكسي لتركيز أيون الهيدروجين). إن المجموعة الحمضية في البيئية الحمضية أي البيئية النسي تحتوي على حمض مسبق كلاً من أيونات الهيدروجين الحرة، تيل إلى استبقاء أيون الهيدروجين ونفس لا متأينة tun-ionised ويبقى ثمة نقصان نسبي في أيونات الهيدروجين الحرة، أي تحييد البيئية القاعدية فقدان أيون الهيدروجين من المجموعة الحمضية فتأين. تكون حالة القاعدة base معاكسة، ويمكن تلخيص المسألة كما يلي:

- تصبح المجموعات الحمضية أقل تأيناً في بيئة حمضية.
- تصبح المجموعات القاعدية أقل تأيناً في بيئة قاعدية (قلوية)

والعكس بالعكس.

يؤثر هذا بدوره على قابلية الانتشار بسبب ما يلي:

- يعد الدواء اللامتأين درجياً في الشحم وقابلاً للانتشار.
- يعد الدواء المتأين غير ذائب في الشحم وغير قابل للانتشار.

يُفضل إظهار الأثر العميق للبيهاة البيئية على درجة التأين عندما تُحدّد العلاقة بينهما كمياً. ولابد من التذكير بأن نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة تكون 1:1 عندما يكون البيهاة pH البيئية مساوية للكثافة الحمضية pK_a في الدواء ضمنها. وتبدل نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة 10 أضعاف بترك واحد بتبدل بها البيهاة pH. وهكذا تصبح جزيئات الحمض لا متأكدة بأكثر من مئة مرة عندما تكون البيهاة pH أقل بوحدة من الكثافة الحمضية pK_a وأكثر تأيناً بحوالي 100 مرة عندما تكون البيهاة pH أكبر بوحدة من الكثافة الحمضية pK_a . ويؤثر مثل هذا التبدل في البيهاة بعمق على سرعات kinetics الدواء.

اختلاف البيهاة وحوادث الدواء pH variation and

اختلاف drug kinetics حوّرت دراسات تقاسم الدواء عبر انقضاء الشحمي وفقاً للعارق في البيهاة فكانت فرصة تقاسم البيهاة pH variation hypothesis. ثمة مجال عرض للبيهاة pH في النسي gut (1.5 في المعدة 6.8 في الأمعاء العليا و 7.6 في النسي السفلى). ولكن يُحافظ على البيهاة داخل الجسم ضمن مجال محدّد (7.46 \pm 0.04) بحيث تصبح الأدوية النسي لا كُوفت بصورة جوهريّة عند هذه البيهاة، ذوية في الشحم، وتنتشر عبر حدود النسي ولذا تتوزع على نحو واسع، كما في الجهاز العصبي المركزي CNS مثلاً. يتغير البيهاة البول بين الجانبين 4.6 و 8.2، وهكذا، يمكن أن يتأثر مقدار الدواء المتصاصه reabsorbed من نسي الكبد بالانتشار المتغير كلاً بواسطة بيهاة البول الشاملة.

ولابد من مراعاة أثر تبدل البيهاة على امتداد الأسبرين (حمض أسيتيل ساليسيليك acetylsalicylic acid)، الكثافة الحمضية pK_a (3.5). يُعدّ الأسبرين لا متأيناً في المعدة ولذا فهو ذائب في الشحم وقابل للانتشار. ويتأين الأسبرين عندما

tubocurarine والـsuxamethonium) والـwarfarin والـheparin، الذي لا يُمتص من المعى gut ويجب إعطاؤه حقناً parenterally وبالعكس، يعد الهيبارين مضاد تخثر anticoagulant مفيد في الحمل لأنه لا يمر المشيمة (يُمر الوارفارين warfarin الفعّال قوياً المشيمة ويكون مسؤولاً عن جنون لسرف قاتل fetal haemorrhage ويُعدّ مسبباً teratogenic). يمكن توضيح الصلة السريرية clinical relevance لمردود الدواء عبر الأمتية الخنوية بالرجوع إلى ما يلي:

الدماغ والسائل النخاعي Brain and cerebrospinal fluid (CSF) تختلف شعيرات capillaries الدوران الدماغية cerebral عن الشعيرات في أجزاء الجسم الأخرى بافتقارها لقنوات الترشيح بين الخلايا البطانية endothelial والنسي تكسب المواد في الدم من خلالها الإتاحة النضيبية في السائل خارج الخلوي extracellular. تفصل الموصل المحكمة tight junctions بين الخلايا البطانية الشعرية المجاورة، خضعة مع غشائها القاعدية basement membrane والشعطة الرقيقة thin من استطلاات الخلايا النجمية astrocytes، تفصل الدم عن سيج الدماغ brain. يضع هذا الخائل فوقاً على مرور المواد من الدم إلى الدماغ والسائل النخاعي CSF. ولا تعبر المركبات اللانقطبية في الشحم بسرعة، ومثال ذلك، الأدينولول atenolol مقارنة مع البروبرانولول propranolol (الذواب في الشحم)، فصمة العشرات الحامية side effects على الجهاز العصبي المركزي CNS أوضع مع الأتيمبر. وقد تفضل للعلاج بالميتوريكيمات methotrexate (لا ذواب في الشحم) في إزالة رواسب البضاض الدم leukaemia من الجهاز العصبي المركزي CNS. وبالعكس، تدخل مواد الدواء في الشحم إلى سيج الدماغ بسهولة؛ وهكذا يُعدّ الديازيبام diazepam (الذواب في الشحم) المنعطي وريدياً فعالاً في خلال دقيقة واحدة للحالة الصرعية status epilepticus، ولا تُلاحظ تأثيرات الكحول (الإيثانول)، بواسطة الدم في خلال دقيقة؛

يدخل الخلايا الظهارية المعدية (الباهاء 7.4) فيصبح أقل قابلية للذواب، ولذلك يترشح فيها. ويُعدّ احتباس الأيون ion trapping إحدى الآليات التي يتركز فيها الأسبرين في الشحاطية mucosa المعدية ويؤذيها. يُستقلّب الأسبرين في الجسم إلى حمض الساليسيليك salicylic acid (البالكاف الحمضية 3.0 pKa)، الذي يُؤنّ كثيراً عند الباهاء 7.4 فيبقى في السائل خارج الخلوي extracellular fluid. وترشح جزيئات حمض الساليسيليك حبيقة في البلازما عبر الكبيبات glomeruli، وتعبّر إلى السائل الليسي tubular fluid، الذي يكون أكثر حَمَوظة عموماً من البلازما كما يتناسب مع حمض الساليسيليك اللامتأين الذواب في الشحم فينتشر واحداً إلى الخلايا الليسية. تسبب قلونة البول بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate نأياً أكثر لحمض الساليسيليك وعدم ذوبانه في الشحم فيبقى في السائل الليسي، ويُطرح eliminated في البول. يُعدّ أثر قلونة البول قوياً للدرجة أن يعدّ معالجة فعّالة لمرعة المساليليات (الأسبرين) المفرطة overdose. وبالعكس، تزيد حمضية acidifying البول في إضراح elimination الأمفيتامين amphetamine القاعدة base (البالكاف الحمضية 9.9 pKa) (راجع شحم البول).

الأدوية العالجة عن التآين

DRUGS INCAPABLE OF BECOMING IONISED

تتضمن الديجوكسين digoxin والهرمونات الستيرويدية steroid hormones مثل البريد بيزونون prednisolone التي تفقد بالفعل لأيي حمضات قابلة للتآين؛ ولا تتأثر بالباهاء، ليبيتي، وهي ذواتها في الدم فتتشر سريعاً عبر الحدود النسيجية. ويشير إلى هذه الأدوية أيضاً باللاقطبية nonpolar.

الأدوية الدائمة التآين

PERMANENTLY IONISED DRUGS

تحتوي الأدوية الدائمة التآين بمجموعات مختلفة كثيراً بحيث تبقى متأينة في مجال بهاء الجسم. ويُعطى مثل هذه المركبات مصطلح القطبية polar، وتعد مجموعتها مشحونة إما سلبياً (حمضية، ومثال ذلك، الهيبارين heparin) أو إيجابياً (قاعدية، ومثال ذلك، الإبراتروبيوم ipratropium، والتوبوكورارين

ويمكن تضيق مستوى التحدير (التخفيف) العام general anaesthesia على نحو مُحكَّم بتعديل تركيز غاز التخدير (التخفيف) الإنشافي inhaled (المذروب في الشحم).

المشيمة Placenta تُعبر الرغبات انشيمائية chorionic villi، للكوثة من طبقة من خلايا الأورمة الغذائية trophoblastic التي تُطوِّق المشيمرات الجنينية fetal في الدم الأمومي maternal. وتُعدُّ باحة السطح الواسع وحريان الدم (500 مل/دقيقة) أساسية للتبادل الغازي، وتقط uptake المغذيات nutrients وأصراع الفضلات الناتجة. يسمح هذا الحائل النشحي بمرور المواد الذروية في الشحم ويستبعد المركبات الذروية في الماء؛ ولاسيما المركبات ذات الوزن الجزيئي الذي يتعدى 600، وتلك يخلص بحرى الدم الجنيني عن الأمومي. ولها الاستبعاد أهمية خاصة مع الاستخدام القصير الأمد، إذ لا يؤثر مثلاً التوبوكورارين tubocurarine (الوزن الجزيئي 772) (لا ذوات في الشحم) أو الغلامين gallamine (الوزن الجزيئي 891) المُستخدَم في الإرخاء العضلي muscle relaxant، أثناء العملية القيصرية Caesarean section على الرضيع infant؛ ومهما يكن، لا شك أن جميع المركبات تدخل إلى الجنين fetus بلوحة ما بالتفعل مع الاستخدام المُطوَّل (راجع الأدوية والمضفة embryo والجنين fetus).

الترشيح FILTRATION

تسمح الفتوات المائية في الفواصل المحكمة بين الخلايا الظهارية لتتجاوزة بمرور بعض المواد الذروية في الماء. وتحرر الجزيئات المتعددة neutral أو المشحونة uncharged؛ أي اللاقطبية بدرجة أسرع لأن الفتوات pores تُشخص كهربائياً. تكون الفتوات ضمن السيل الهضمي alimentary tract هي الأكبر والأكثر عدداً في الظهارة الصامتة jejunal epithelium ويسمح الترشيح بالمواد السريعة لتتراكم ثم للضغط التناضحية osmotic عبر المخاطية mucosa. وتدخل الأيونات

مثل الصوديوم الحسم خلال الفتوات المائية التي يُحتمل أن تقتصر على مرور المواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الإيثانول (الوزن الجزيئي 46). يبدو أن الترشيح غالباً ما يؤدي دوراً صفواً في نقل السواء ضمن الحسم باستثناء الترشيح الكبيبي glomerular filtration الذي يعدُّ آلية هامة لإفراغ excretion للسواء.

التنقل للمواسط بحامل

CARRIER-MEDIATED TRANSPORT

تتحرك بعض الأدوية إلى داخل الخلايا أو خارجها بحسب مدروج تركيزها، أي عبر النقل الفاعل active transport. تكشف هذه العمليات جزيئات داخلية المنشأ endogenous وصرف طاقه حلوية وهي عمليات أسرع من النقل عبر الانتشار. وتُظهِر الأليات درجة عالية من النوعية لأجل مركبات خاصة لأنها تطوَّرت من الاحصالات البيولوجية لتقط uptake المغذيات الأساسية أو أصراع النواتج الاستقلابية. وهكذا تحمل الأدرية المخاضة لها بعض التشابه النيوي مع مكونات طبيعية في الحسم. تُعدُّ امتصاص الحديد iron عبر المعى jejunum، والليفودوبا levodopa عبر الحائل الدموي الدماغى وإفراز secretion العديد من الحموض العضوية والقواعد bases عبر الليب الكولي وحلايا القناة الصفراوية biliary duct، مُدعاة عن أنطَم النقل الناعل. ويُعي النقل للمواسط بحامل، الذي لا يتطلب الطاقة، بالانتشار المُيسَّر facilitated diffusion، ومثال ذلك، امتصاص الفيستين (D₂) يخضع النقل المتواسط بحامل إلى التشيُّع saturation ويمكن تعييله.

رتبة التفاعل أو عملية التفاعل

The order of reaction or process

تتبر حركات الدواء الأغشية الخلية في الحسم، وتُنقل عبر الخلايا، ويتبدل العديد منها من خلال استقلابها. وتكشف هذه التحركات والقيادات نائراً مع الأغشية والبروتينات الحاملة والإنزيمات، إنما كفضاعات كيميائية إفرادية أو كعمليات processes. ويخضع معيَّن حدوث هذه التحركات

^٤ مثلت معظم الأدوية يوماً جزيهاً أقل من 600 (مثال، المانيزيم 284، والثيوفين 303) ولكن بعضها لوزان جزيئية أكبر (بلازوليدوسيد 773، ولاندوجوكست 780).

المتعمدة على معرفة العمر النصفى، أي زمن إزالة/إخراج الدواء، وزمن إتمام تركيز حالة الثبات، البلازمية steady-state plasma concentration، واستخراج حدادون الجرعة dosing schedules، صحيحة وذلك عندما تُعزف رتبة التفاعلات المُكْتَنَفَة، وفي الحالة التنسي نحن بصدد هاء، هي الرتبة الأولى.

عمليات الرتبة صفر (حرائك التشبع)

Zero-order processes (saturation kinetics)

عندما يرتفع مقدار الدواء في الجسم فإن كل التفاعلات الاستقلابية أو العمليات التي لها سعة محدودة تصبح مُشْبَعَة وبعبارة أخرى يبلغ معدل العملية مقداره، أعظيماً، يعني ثابتاً عندما، ومثال ذلك، تعدّ الزيادة الإضافية في المُعَدَّل مستحيلة على الرغم من زيادة جرعة الدواء، بسبب التفاعلية activity المحدودة لإزيم ما. ويتضح علم تناسب معدل التفاعل مع طرعه كثيراً في هذه الأحوال، ويوصف العمليات التي تُبْذَى هذا النمط من الحرائك رتبة المُعَدَّل المحدود rate-limited أو المُعْتَمَد على الجرعة أو الرتبة صفر zero-order أو بحرائك التشبع saturation kinetics تُعَدّ تفاعلات الاستقلابية المتوسطة بالإزيم الأكثر ميلاً لإظهار تمهد المُعَدَّل في الممارسة لأن مقدار وجود الإزيم مُنْهَد ومن الممكن تشبعه. ولا يصح الانتشار المُتَفَعِّل مُتَشَبِعَةً، ثمة بعض العقاقير الهامة حرائك الرتبة صفر.

بعد الكحول Alcohol (الإيثانول) عقاراً مُلْك حرائكه منصفيات يجب مراعاتها لأجل المجتمع ولأحسن الفرد، يُحَسَّب ما يلي:

تُعَدّ الكحول موضوعاً حرائك الرتبة الأولى وعمره النصفى 2.5 ساعة واحدة عند التراكيز البلازمية الأوتيس من 10 ملغ/أدسي لتر [يُحْصَل بعد شرب حوالي ثلثي وحدة (كأس) من الشبذ wine أو البيرة beer]. وفوق هذا التركيز يقترب الإزيم الرئيسي (إنزيم الكحول الكحول alcohol dehydrogenase) الذي يحول الكحول إلى أسيتالدهيد acetaldehyde من التشبع saturation ولذا يعمل

أو التبدلات إلى تأثيرات هائلة يُشار إليها برتبة order التفاعل أو العملية process. وتُشِير رتبتان في مثل هذه التفاعلات في السولوجيا عموماً، ويُمكن لتخصيصها كما يلي:

• عمليات الرتبة الأولى حيث يُقَلَّل لِسُقَلْب حرة fraction ثابت من الدواء في وحدة الزمن.

• عمليات الرتبة صفر حيث يُقَلَّل لِسُقَلْب مقدار amount ثابت من الدواء في وحدة الزمن.

عمليات الرتبة الأولى (الأسية)

FIRST-ORDER (EXPONENTIAL) PROCESSES

تناسب معدلات امتصاص الدواء وتوزيعه واستقلابه وتجزؤه في معظم الحالات مباشرة مع تركيزه في الجسم. وبعبارة أخرى يكون نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي أو تشكيل مُسُقَلْب metabolite عالياً مع التراكيز العالية لدواء ويهبط بتناسب مباشر ليكون منخفضاً مع التراكيز المنخفضة (علاقة أسية). ولأن العملية تتبع قانون فعل الكتلة Law of Mass Action، الذي يقول: إن معدل التفاعل يتناسب مباشرة مع الكتل المفاعلة من المواد المتفاعلة وبعبارة أخرى، تكون فرص الجزيئات المرصوفة crowded للتفاعل مع بعضها أو لصور الأخرى المطلوبة بالتراكيز العالية أكبر من التراكيز المنخفضة للجزيئات غير المرصوفة uncrowded. وتدعى العمليات التي يكون معدل التفاعل فيها متناسباً مع التركيز بالرتبة الأولى first-order.

تخضع معظم الأدوية في الجرعات المستخدمة سرعياً إلى عمليات الرتبة الأولى من الامتصاص absorption والتوزيع distribution، والاستقلاب metabolism، والإخراج/الإزالة elimination، ومن المفيد معرفة أن الدواء يبدى حرائك رتبة الأولى. ويوضح هذا الفصل فيما بعد كيف يهبط معدل إزالة الدواء من البلازما مع هبوط تركيزه في البلازما وأن الزمن لهُوَ أي تركيز بلازمي plasmic إلى 50% (1/2) العمر النصفى البلازمي plasma half-life) يكون نفسه دائماً، وهكذا يمكننا لقباس قيمة ثابتة للعمر النصفى 1/2 للدواء. يحدث هذا لأن المعادلات rate والتركيز في تناسب، أي تطبق العملية حرائك الرتبة الأولى، وتكون الحسابات الهامة

بأنه عند النقطة التي لا يمكن أن يصبح استقلاب الكحول أسرع بزيادة التركيز. وهكذا عندما يستمر الشخص بالشرب يرتفع تركيز الكحول في الدم على نحو لا تناسبى ويبقى معدل الاستقلاب نفسه (عند حوالي 10 مل أو 8 غ/ساعة زرحلي وزنه 70 كيلو غرام، أي يُستقلب مقدار ثابت من الكحول في وحدة الزمن، فَيُظهر الكحول حرائك الرتبة صفر).

خذ بالحسبان رجلاً ذا حجم وسطي وحياته حرة إلى درجة أنه يشرب حوالي نصف قارورة معيارية (375 مل) من الـ...كي (40% كحول)، أي 150 مل من الكحول، يتصمها في مدة قصيرة ويذهب بحالة السكر الشديدة إلى النوم عند منتصف الليل مع تركيز كحول في الدم يقارب 250 ملغ/ديسي لتر. فإذا خفض استقلاب الكحول إلى حرائك الرتبة الأولى، مع (21%) يعادل ساعة واحدة خلال كامل مجال الاستهلاك الاجتماعي، فليسوف يُنصف هذا الشخص تركيز الكحول في دمه أقل ساعة (أنظر الشكل 2.7) ومن السهل حساب أنه سيملك تركيزاً كحولياً مهللاً في دمه (أقل من 1 ملغ/ديسي لتر) عندما يسوق سيارته إلى العمل في الساعة 0.800 من صباح اليوم التالي؛ لذا يُعتقد وبدون شك، أن خُمراً hangover وحيماً قد يُفقد من مهارته في السوّق.

ولكن عند هذه التراكيز العالية يخفض الكحول إلى حرائك الرتبة صفر، بحيث يستقلب حوالي 10 مل من الكحول كل ساعة، وسيطرح هذا الشخص 80 مل بعد 8 ساعات، تاركاً 70 مل في جسمه مُعظماً تركيزاً دموياً يقارب 120 ملغ/ديسي لتر. وستحتل مهارته في قيادة السيارة عني نحو خطر عند هذا المستوى الكحولي ويمكن أن يحدث لدى هذا الشخص حادثٌ ويُدان لدى قيادته سيارة وهو في حالة سُكر في طريقه إلى العمل على الرغم من احتياجاته الساحطة على أن نسين الكحول في دمه أو نُقِبَ مفلوط لأنه لم يُحسن قطرة واحدة منذ منتصف الليل. ويُفضل حَفْظُهُ عن قيادة السيارة في الطريق، وهكذا يكون لديه القراع ليفكر ملياً في الفرق بين حرائك الرتبة الأولى وحرائك الرتبة صفر.

تُعدّ هذا المثال في هذه المناسبة، على الرغم من البعد بأن

شيئاً كهذا عادةً ما يحدث في الحياة الواقعية، فإن المثال العام في المدلواة يُعطى من خلال الفيتونين *pheryton*. إذ تُزال الفيتونين في جرعات المنخفضة بعملية الرتبة الأولى، وحالماً تُزداد الجرعة يزداد معها على نحو مباشر متناسب التركيز البلازمي لحالة الثبات بسبب زيادة الإزالة *elimination* لتقابل الزيادة في الجرعة. ولكن عملية الإزالة اللازمة تندو تدريجاً من التشبع *saturation* ومن ثم تبلغه، متحجرة بذلك للمعدل الأعظم الذي لا يمكن أن تتخطاه، تُجسّد العملية الحرائكية فتصبح من الرتبة صفر. ولا يمكن مقابلة الزيادات الإضافية في الجرعة بزيادة معدل الاستقلاب، لذا يرتفع التركيز البلازمي بدرجة شاهدة *steeply* وغير مُناسبة، وهذا خطر في السمية *toxicity*. يُظهر استقلاب الساليسيلات أيضاً حرائك التشبع ولكن عند جرعات علاجية عالية. تُعدّ حرائك الإشباع *saturation* عاملاً مهماً بوضوح في تأجيل الإفاقة *recovery* من فرط الجرعة *overdose* الدوائية، ومثال ذلك، مع الأسبرين أو الفيتونين.

عندما يخضع النواء لحرائك الرتبة الأولى وبالترتيب تناسب معدل الإزالة *elimination* مع التركيز البلازمي، عندئذ يكون العمر النصفى *t_{1/2}* مُعتمداً ثابتاً، أي قيمة ثابتة يمكن اقتباسها *quoted* من خلال مجال التركيز البلازمي (مع التسليم بوجود اختلاف *variation* في العمر النصفى *t_{1/2}* بين الأفراد)؛ وهذا ملائم. ولا يكون العمر النصفى ثابتاً عندما لا يتناسب معنًى العملية الحرائكية، (ومثال ذلك، التسرع من البلازما عبر الاستقلاب) على نحو مباشر مع التركيز البلازمي. ولذا لا يمكن تقنين قيمة مفردة للعمر النصفى *t_{1/2}* للدواء عندما يُظهر حرائك الإزالة بالرتبة صفر، ولا ريب أن العمر النصفى يتفقد معناها بهبط التركيز البلازمي وتصبح حسابات الإزالة والتخريج *dosing* السهلة مع الإزالة بالرتبة الأولى (راجع ما سيأتى) معقّدة جداً في الاستخدام العملي.

(تطبق عمليات الإمتصاص من الرتبة الأولى على المستحضرات العضلية المدعمة لتعبان، وعطر العقيدات العوائية *drug implants*، ومثال ذلك، مضادات الدهون *antipsychotics* والهرمونات الجنسية *sex hormones*.)

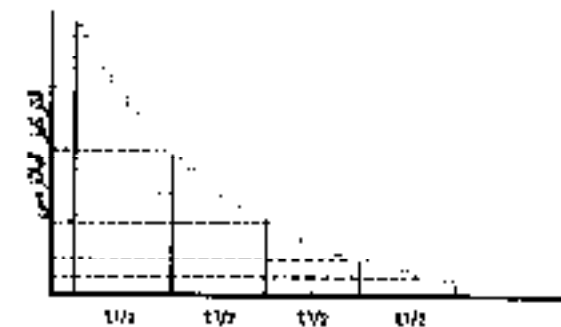
المساق الزمني لتركيز الدواء وتأثيره

Time course of drug concentration and effect

العمر النصفى البلازمي وتركيز حالة الثبات

PLASMA HALF-LIFE AND STEADY-STATE CONCENTRATION

يتم أسلوب ارتفاع التركيز البلازمي أو انخفاضه عند بدء الجرعة Dosing أو تبثته أو إيقافه فوائدهم معدة بسيطة النسبي توفر وسائل لأجل تضيق رشيد لكثير الدواء. ويُعد مفهوم العمر النصفى ($t_{1/2}$) أو الزمن النصفى *half-time* محورياً في فهم هذه الأمور. لهذا المساق الزمني للدواء في الدم إز حَقْن بِلَمْعَة bolus في الوريد، أي جرعة مفردة مخبونة في مدة فوائدهم محيراً عن التسريب infusion استمر. يرتفع التركيز البلازمي سريعاً حَتَّى يدخل الدواء إلى الدم ليصل إلى الذروة peak؛ ومن ثم يحدث هبوط حاد حَتَّى يتوزع الدواء في أنحاء الجسم (طور التوزيع *distribution phase*)، متبعاً بالتناقص ثابت مع إزالة الدواء من الجسم بواسطة الكبد أو الكليتين (طور الإزالة *elimination phase*)، ويُعد زمن هبوط التركيز من أي نقطة في طور الإزالة إلى نصف قيمته هو نفسه دائماً؛ عندما تكون عمليات الإزالة من الرتبة الأولى؛ وبكلمة أخرى؛ يُعد العمر النصفى $t_{1/2}$ اللازم ليهبط التركيز البلازمي لنصف ثابتاً كما هو موضح في (الشكل 2.7). لا حظ إندام إزالة الدواء فعلياً من تركيز الذروة في فترة خمسة أعمار نصفية $5 \times t_{1/2}$.



الشكل 2.7

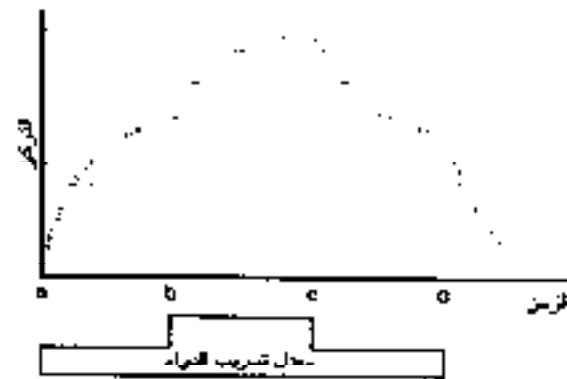
يُعد العمر النصفى $t_{1/2}$ مقيراً حركياً مفيداً للدواء من المفيد جداً سرعته.

يمكن استعمال العمر النصفى للتكهن بأسلوب نَدَل التركيز البلازمي استجابةً للبناء، أو التبدل أو التوقف في إعطاء الدواء. وهذه الأحداث مُوضحة في (الشكل 3.7) وفي النص التالي.

زيادات لتركيز البلازمي

Increases in plasma concentration

يرتفع مقدار الدواء في الجسم مع تكرير البلازمي؛ عندما يُسَرَّب بمعدل ثابت، حتى يصل إلى الثبات عندما يكون معدل إعطاء الدواء للجسم معادلاً تماماً لمعدل إزالته. يُدعى هذا بحالة الثبات *steady state*؛ يعني مقدار الدواء ثابتاً في الجسم عند إزحازها، أي يكون التركيز البلازمي بحالة استقرار *plateau*، ويمكن افتراض تأثير ثابت للدواء. يرسم الشكل 3.7، التبدلات الدقيقة في التركيز البلازمي الناتج عن التسريب لثوريدي الثابت. ويوضح نموذج التركيز البلازمي ما بين ذرى peaks وأغوار troughs عند إعطاء الدواء بجرعة متقطعة عموية أو وريدية، ولكن يتبادل ارتفاع جميع الثرى وكذلك تُعَمَّن جميع الأغوار مع الزمن؛ ويُدعى هذا أيضاً بتركيز حالة الثبات، لأن متوسط التركيز يكون ثابتاً.



الشكل 3.7

زمن الوصول إلى حالة الثبات

Time to reach steady state

لا بد من معرفة زمن الوصول إلى حالة الثبات متى يُعطى

⁷ يمكن أن تكون البسوس والأغوار ذات أهمية سلبية للأدوية ذات التأثير العلاجي لسفص. وشال ذلك، المضادات الحيوية الأمتروغليكوزيدية aminoglycoside antibiotics، وقد يكون وضعها ضرورياً لكل من المراقبة الآمنة والفعال.

انحدار التركيز البلازمي

Decline in plasma concentration

بما كان العمر النصفى $t_{1/2}$ هو الزمن اللازم لانحدار أي تركيز بلازمي إلى النصف، بدءاً من أي تركيز بلازمي لحالة الثبات (100%)، فإن التركيز البلازمي ينحدر إلى 50% بمرور $1 \times t_{1/2}$ وإلى 25% بمرور $2 \times t_{1/2}$ وإلى 12.5% بمرور $3 \times t_{1/2}$ وإلى 6.25% بمرور $4 \times t_{1/2}$ وإلى 3.125% من تركيز حالة الثبات الأصلي بمرور $5 \times t_{1/2}$.

وهكذا يمكن العمر النصفى من التنبؤ بمعدل انحدار التركيز البلازمي ومداه بعد انقطاع التعرّيع dosing. ويُطبق العلاقة بين العمر النصفى $t_{1/2}$ والزمّن اللازم لتبؤخ حالة الثبات على جميع الأدوية المطبوعة لحرائك الرتبة الأولى، وكما نستفيد من معرفة أن التبدّل في معدل تعريض الدوبوتامين dobutamine (العمر النصفى 2 دقيقة) يوصل إلى حالة استقرار في 10 دقائق، نستفيد كذلك بأن الجرعة الثانية (المنكورة) لنديجوكسين digoxin (العمر النصفى 36 ساعة) تعطي التركيز البلازمي لحالة الثبات بعد 7.5 يوماً فقط. تُعطي قسم عمر النصف البلازمي $t_{1/2}$ plasma في النصف في الحالات المناسبة الخاصة. ولأنه من أن يعطي الاختلاف الطبيعي ضمن المجتمع بدلاً من قيم العمر النصفى لأدوية دواء. والتوزيع فقط، تُعطي قيم وسطى العمر النصفى مع إدراك وجود مجال في النصف يتراوح بمقدار 50% لكل من الأشخاص، من الشكل المصّرح عنه.

توجد بضعة قيم للعمر النصفى في الجدول (1.7) بحيث يمكن التنبؤ عليها في ما يتعلق بالتعريض في الممارسة السريرية.

العمر النصفى للتأثير البيولوجي $t_{1/2}$ Biological effect

هو الزمن اللازم لانحدار التأثير البيولوجي للدواء إلى النصف. يمكن توفير العمر النصفى للتأثير البيولوجي للأدوية التي تؤثر في المستقبلات على نحو تنافسي (تدهضات وضواد للمستقبلات الأدرينية الألفا-1 والبيتا-2) بدقة مقبولة. ولا يمكن توفيره في كثير من الأحيان، ومثال ذلك، مصادات الميكروبات عند تعيين النتيجة بعدد التكتانات العضوية المُعدية infecting organisms وحساسيتها.

الدواء تسرباً وريدياً بمعدل ثابت، للمحافظة على جدول جرّيع dosing منتظم وللتأكيد، أيضاً على وجود مقدار ثابت من الدواء في الجسم وأن المريض لن يعاني من سمية حادة ولا انحطاطاً في التأثير. يُوفّر العمر النصفى الجواب عن ارتفاع التركيز البلازمي بمرور كل العمر النصفى بمقدار نصف العرف بين التركيز الحالي وتركيز حالة الثبات النهائية (100%). كما يلي:

يصل التركيز في عمر نصف واحد $1 \times t_{1/2}$ إلى 50% (100/2)

$$\text{وفي } 2 \times t_{1/2} \quad (50/2 + 50) = 25\%75$$

$$\text{وفي } 3 \times t_{1/2} \quad (25/2 + 75) = 12.5\%87.5$$

$$\text{وفي } 4 \times t_{1/2} \quad (12.5/2 + 87.5) = 6.25\%93.75$$

$$\text{وفي } 5 \times t_{1/2} \quad (6.25/2 + 93.75) = 3.125\%96.875 \text{ من حالة}$$

الثبات النهائية.

يستند زمن الوصول إلى حالة الثبات عند إعطاء الدواء بمعدل ثابت (مستمر أو متقطع) على العمر النصفى $t_{1/2}$ فقط، ويحد مقدار الدواء في الجسم ثباتاً بعد خمس أعمار نصفية $5 \times t_{1/2}$ للفراغ العملية ويكون التركيز البلازمي مستقرًا.

التبدلات في التركيز البلازمي

Changes in plasma concentration

يصبح المبدأ نفسه على التبدّل من التركيز البلازمي لأي حالة ثابت إلى حالة ثبات جديدة تحصل عبر الزيادة أو نقصان في معدل إعطاء الدواء، الذي يوفّر بقاء الحرائك من الرتبة صفر. وهكذا نصل إلى تركيز حالة الثبات الجديدة فعلياً عندما يُبدّل معدل الإعطاء ليحدث ارتفاعاً أو انخفاضاً في التركيز البلازمي، ويستغرق زمناً معادلاً لخمس أعمار نصفية أي $5 \times t_{1/2}$ للوصول إلى حالة الثبات الجديدة.

لاحظ أنه يُعش المستوى الثماني لأي تركيز بلازمي لحالة الثبات (كمقابل للوقت المستغرق لوصولها) من خلال الفرق بين معدل إعطاء الدواء (المُدخلات) ومعدل إزالتها (المخرجات output) فقط ويصل مع الزمن إلى تركيز حالة ثبات جديدة أكبر 50% من الأصلية عندما تبقى إزالة الدواء ثابتة ويُراد إعطاؤه بمقدار 50%.

الجدول 1.7: العمر النصفي البلازمي لبعض الأدوية.

الدواء	العمر النصفي البلازمي
أدينوسين adenosine	2 ثانية
دوبوتامين dobutamine	2 دقيقة
بنزيبيلين benzylpenicillin	30 دقيقة
أموكسيسيلين amoxycillin	1 ساعة
باراسيتامول paracetamol	2 ساعة
ميدازولام midazolam	3 ساعة
توبروتاميد tobutamide	6 ساعة
أستينولول atenolol	7 ساعة
دوتيبين dothiepin (دوسوليبين dosulepin)	24 ساعة
ديازيبام diazepam	40 ساعة
بيروكسكام piroxicam	45 ساعة
إيثوسوكسيد ethosuximide	54 ساعة

ولا شك أن العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير السريري لتعدد من الأدوية أفضل من العلاقة ما بين الجرعة والتأثير. ومع ذلك تُعدّ المعالجة المرصودة عبر قياس الدواء في البلازما ذات استعمال عملي فقط في حالات مختارة، وتتطلب هذه الأسباب بعض الاهتمام.

لقد لا يستحق التركيز البلازمي القياس -Plasma con- لعدّد هذه حالة الجرعة التي يمكن معالجتها مقابل تأثير سريع وسهل القياس مثل ضغط الدم (مضادات فرط ضغط الدم -anti-hypertensives)، أو وزن الجسم (مدرات البول -diuretics)، أو النسبة الطبيعية، البولية (مضادات التحتر القوية -oral anticoagulants) أو سكر الدم (مخافضات سكر الدم -hypo-glycaemics).

عدم ارتباط التركيز البلازمي مع التأثير -Plasma con- قد هذه الحالة مع الأدوية التي تؤثر على نحو متعذر العكس irreversibly وتُسمى "أدوية اضرب واهرب hit and run drugs" لأن تأثيرها يدوم طويلاً بعد مغادرة الأدوية للبلازما. تُحطّم مثل هذه الأدوية أو نزيل فعالية النسيج المستهدف (الزيم، مُستقبلة) أو نزيله، ويحدث استرداد التأثير فقط بعد أيام أو أسابيع، عندما تُأخذ إعادة التصنيع resynthesis مكافئة، ومثال ذلك، بعض مثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase، والأسبرين (على الصنّيجات platelets)، وبعض مضادات الكولينستراز والأدوية المضادة للسرطان.

الارتباط الضعيف للتركيز البلازمي مع التأثير -Plasma con- قد تسبب حالات الانتهائية نتائج معضلة عند قياس تركيز الدواء الإجمالي. ترتبط كثير من الأنوية (الأماسية، ومثال ذلك، ديسوبيراميد disopyramide مع بروتينات نظور الحاد acin، ومثال ذلك البروتين السكري -acid- α glycoproteins، الموجود تركيز مرتفع كثيراً في الحالات

الرصد للعلاجي THERAPEUTIC MONITORING

تعلّق النسائل التي تُعنى الطبيب الممارس بتأثير الدواء بالأساس وليس بتبدّل تركيز الدواء البلازمي؛ حيث تتعلّق بالبدء onset والمقدار والمدة لفعل الجرعات الإفرادية، وتُعدّ سرعة الحصول على المعلومات النقيّة حول المساق الزمني لفعل الدواء أقل من سرعة حصولها حول التركيز البلازمي. وهذا يتطلب زيادة في المدّونات حول العلاقة بين التركيز البلازمي وتأثير الدواء ولا سيّما مدى إمكانية التكهّن بالاستجابة المبيّدة عبر قياس تركيز الدواء في البلازما.

تُظهر الخبرة اختلاف المرضى كثيراً في مقدار الدواء المطلوب لإنجاز الاستجابة نفسها فقد تختلف جرعة الوريغارس المُحافظة على التركيز العلاجي بمقدار 5 مرات بين الأفراد، وقمة أمثلة أخرى كثيرة ويفاجئنا ذلك كثيراً ويُعرّف بالتفاوت في معدلات استقلاب الدواء وبالاستعداد disposition واستجابة النسيج، ويُبرز سؤالاً عن أسلوب الإنجاز السريع لتأثير الدواء الأمثل لكل مريض، أي هل المعالجة المنووية إفرادية؟ يكون الأسلوب المنطقي بافتراض علاقة لتأثير بتركيز الدواء مع مُقرّ المُستقبلة receptor في النسيج ويفترض هذا بدوره وجود علاقة ثابتة بين التركيز البلازمي والتركيز النسيجي، ولا يعتقد أن تكون بالضرورية مثل العلاقة الأولى.

الإنهاية، ويرجع الارتفاع الناتج في تركيز الدواء الكلي إلى زيادة الترخيم المرتبط (اللامحال) وليس أكثر (الحال) تذكر علاقته مع التأثير ضئيلة عند قياس الدواء الإجمالي، ويمكن إنجاز الملاحظة الأفضل من خلال قياس الدواء الحر (الحال) في الدم البلازما ولكن هذا أصعب تقنياً وإعادة ما يُؤخذ الدواء الإجمالي في البلازما في الممارسة السريرية الروتينية.

قد لا يقيس إجراء المقايسة بواسطة assay مستقيبات الدواء الفعالة فارماكولوجياً، ومثال ذلك بعض مركبات البنديازيبين benzodiazepines، وقد يقيس مستقيبات غير فعالة، وتُعد العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير في كل من الحادتين ضعيفة.

الارتباط الجيد للتركيز البلازمي مع التأثير Plasma

concentration may correlate well with effect. عندما توجد هذه الحالة فقد يُفضل رصد تغير الجرعة dosage وفقاً للتركز البلازمي (في ما يتعلق بالجمال الأمثل، انظر سائفاً) عندما يُعدّ قياس التأثير العلاجي غير ملائم.

انظر برهاناً ورسم التركيز البلازمي فلاتته في الأوساخ التالية:

- كبريتيد إلى فضاليد للعلاج، سلاً، جصاصين البلازما ومضادات إنكرويات الأخرى مقابل الجرعات احساسة، وثيوفيلين البلازما من أجل الربو asthma، وسيكنو سيورين ciclosporin الدم لتجنب رفض العظم transplant rejection.

- عندما يكون التأثير المرغوب تخطيط أحداث فردية غير متكررة مثل الموبات الصرعية epileptic seizures أو نواب episodes اضطراب انظم القلبي cardiac arrhythmia.

- لإنفاض احتظار آثار الدواء المضارة، مثل الضرر الأذني otic damage مع المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية aminoglycoside antibiotics أو التأثيرات الضائرة للبيوم على أجهاز العصبي المركزي CNS، عندما تكون الجرعات العلاجية قريبة من الجرعات السامة (المنسب العلاجي منخفض).

- عندما يصعب قياس نفس التأثير العلاجي عن السمية. يُعدّ

الديجوكسين معالجة لتسرع انقلاب فوق البطني supraventricular tachycardia ومكثراً ما يكون سبباً لها، يُساعد قياس ديغوكسين البلازما في تمييز سبب اضطراب انظم arhythmia سواء بسبب فلة الديجوكسين ثم كثرته.

- عندما لا يوجد تقسيم سريع للتأثير بعون عليه، ومثال ذلك، الفينوبوم لاضطراب المزاج mood disorder.

- تصبط امثال نريض للتدبير الدوائي drug regimen عند وجود فشل في التأثير العلاجي بالجرعة المتوقع فعاليتها، ومثال ذلك، الأدوية المضادة للصرع antiepilepsy.

- لتشخيص جرعة الدوائية المفرطة وعلاجها.

تفسير قياسات التركيز البلازمي

Interpreting plasma concentration measurements

إن النقاط التالية وثيقة الصلة بهذا الموضوع:

- ينبغي النظر إلى مجال التركيز العلاجي المستهدف، ولتقيس من أجل الدواء، كمرشد فقط، للمساعدة في توجيه التوجيه dosing الأمثل وينبغي تقسيمه مع المشعرات السريرية الأخرى للتقدم.

- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إن كان المريض يتناول الدواء بالزمن الكافي للوصول إلى شروط حالة الثبات، أي متى انقضت فترة 5 أعمار نصبة 95% على بداية التوجيه dosing أو على التبدل الأخير في الجرعة. وفي حالة الأدوية التي تُتبدل معدلات استقلالها بنفسها عن تحريض الإنزيم، مثل الكريمازابين carbamazepine والمينتورين phenytoin، فمن الأفضل السماح بمرور 2 - 4 أسابيع ما بين تغيير الجرعة وقياس التركيز البلازمي. حيث يُعدّ الإعتيان sampling مُصنلاً بوجود ارتفاع في التركيز البلازمي أو هبوط بانجمه حالة الثبات.

- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إذا كان ينبغي قياس تركيز الدواء peak أو الغور trough. وكمنه عام يُرغب بمعرفة التركيزين عندما يمتدك الدواء عسر نصفياً قصيراً يُساعد رصد تراكيز الدواء (15 دقيقة بعد اخذ الجرعة الوردية) والغور (قبل الجرعة التالية مباشرة) لمتحناميسين gentamicin (العمر النصفي 2.5 ساعة) في توفير شحادة efficacy دون

الامتصاص من السبيل المعدي المعوي

ABSORPTION FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT

تُعدّ الأعضاء الدقيقة المقر الرئيسي لامتصاص المغذيات nutrients وهي أيضاً مكان دخول معظم الأدوية المنعطة عسراً إلى الجسم. ولهذا الجزء من المعي مساهمتان هامتان، هما مساحة السطح الهائلة وسببها الزغابات villi المعوية، والظهارة epithelium التي يترشح السائل من خلالها بسرعة استجابةً للفروق التناضحية osmotic التي تحدث بوجود الطعام. يتمه إتاحة هامة للدواء على مخاطية mucosa الأمعاء الدقيقة، ويمكن لمحركه المضطربة إنقاص الامتصاص، أي عند إعطاء التفرغ المعدي للطعام، أو تسريع العبور المعوي بعدوى المعي gut infection. ويستطيع القولون امتصاص الأدوية وربما تعتمد كثير من مستحضرات الإطلاق للبدن sustained release formulations على الامتصاص في القولون.

يتأثر امتصاص الأدوية القابلة للذوبان من المخاطية للشهنية buccal mucosa بالباهاء pH الشائعة لها بين 6.2 - 7.2. تعدّ الأدوية الذوابة في الشحوم فعالة وسريعة بوساطة هذه الطرق لتكون الجريان الدموي غلان المخاطية عسراً فقط للدخول إلى الدوران الجموعي مباشراً، ومُنحياً فرصة إزالة التفاعلية (عاقبة المجموعة presystemic) بالذوبان، لأجل في الكبد (راجع ما سيأتي). لا تقوم المعدة بدور رئيسي في امتصاص الأدوية، ولا حتى الحمضية acidic منها أي ثلاثيات النيتروجين والذوابة في الشحم في الباهاء pH المعوية، لأن مساحة سطحها أصغر بكثير من مساحة الأمعاء الدقيقة وتُعدّ التفرغ المعدي سريعاً (العمر نصف 30 دقيقة).

الدوران المعوي للكبد

ENTEROHEPATIC CIRCULATION

يُوضّح هذا النظام عبر الأملاح الصفراوية bile salts المحفوظة بالدوران خلال الكبد والأمعاء والدم البابي portal قرابة ثمانسي مرات في اليوم. يفتقر conjugate عدد من الأدوية مع حمض الغلوكورونيك في الكبد ويترجّح في الصفراء. تُعدّ هذه الغلوكورونيدات glucuronides قطبية

سوية. وعادةً ما تُجثّد الاعتيان قبل الجرعة مباشرة للنواء ذي العمر النصف الطول، تُحصّل على الكنت المناعي immunosuppression الفعّال مع السيكلوسبورين cyclosporin (العمر النصف 27 ساعة) بتركيز عورية concentrations من 50 - 200 ميكروغرام/لتر عند إعطائه بالفم.

تظهر التراكيز البلازمية الموصى بها للأدوية ضمن هذا الكتاب عندما تكون وثيقة الصلة بهذا الشأن.

العمليات الحركية الإفرادية

Individual pharmacokinetic processes

يُعنى هذا القسم بعمليات امتصاص الأدوية في الجسم، وتوزّعها في أنحاء، واستقلابها بوساطة وإطرحها منه.

الامتصاص Absorption

تُحدّد الاعتبارات العامة للتوزيع، والفيزيولوجيا، والثنولوجيا، والفارماكولوجيا، والتماواة والملازمة conventional routes إعطاء الأدوية، وهي عادةً:

- معرّب External: بوساطة الفم (بلعاً) أو تحت اللسان sublingual أو امتصاصاً شبيهاً buccal وغير المستقيم rectum.
- تحت Poreneral: حقناً أو سرياً وردياً، حقناً عضلياً، رتياً أو تسرياً تحت الجلد، ورتشاقاً inhalation، وتطبيقاً موضعياً topical application من أجل التأثير الموضعي (الجلد، العين، الرئة) أو الجموعي systemic (بطرق الأدوية transdermal).

- طرفي شعري، ومثال ذلك، داخل القرب intrathecal، داخل الأدمة intradermal، داخل الأنف intranasal، داخل العظام intratracheal، داخل الجنب intrapleural، وتُستعمل عندما تكون مناسبة.

إن ملامح الطرق المختلفة، ومزاياها ومساوئها وثيقة الصلة بالموضوع.

polar جداً (متأينة ionised) حتى يمكن إعادة امتصاصها reabsorbed، هذا يعني في المعى (gut) وتُحلَّمة hydrolysed بواسطة الإنزيمات والبكتيريا المعوية، مطلقاً الدواء الأم، الذي يعاد امتصاصه ثم يقترن في الكبد. يبدو أن عودة الدورة المعوية الكبدية تساعد في مساندة التركيز البلازمي ومنه تأثير الأندروجينات androgens، وريبيسي نترات جاسي الايبرترول pentacrythritol tetranitrate والإيثنيل إيستراديول ethinyl-oral oestradiol (في الصيد من ماصات الحبل المعوية oral contraceptives).

لتوافر المجموعي والتوافر البيولوجي

SYSTEMIC AVAILABILITY AND BIOAVAILABILITY

عند حقن الدواء وردياً يدخل إلى الدوران المجموعي ثم يكتسب الإتاحة ضمن النسيج والمستقبلات receptors، أي بتوافر 100% ليعاين تأثيره العلاجي. وعندما تُبلع الكمية نفسها من الدواء، لا يتلوها وصول المقدر الكامل إلى الدم البلازمي أولاً ومن ثم إلى الدوران المجموعي، أي قد يُعَدَّ توافره لتأثيره العلاجي عن طريق الدوران المجموعي أقل من 100%. قد لا تُنجز الاستجابة المتوقعة من الدواء ما لم يُؤخذ في الحسبان التوافر في الدوران المجموعي. وكإتجاه مُحدَّد تُطوَّق اعتبارات التوافر المنقوص عندما يُعطى أي دواء بمنصه منه التأثير المجموعي، عبر أي طريق غير الطريق الوريدي، وهذه المسألة هامة في الممارسة للإعطاء المعوي enteral ويُحسب مدى التوافر المجموعي الاعتيادي بواسطة علاقته بالمنطقة تحت منحني التركيز البلازمي الزمن area under the plasma concentration curve (AUC) بعد الجرعة الفسوية المفردة بل تلك الخاصة بعد الإعطاء الوريدي للمقدار نفسه (الطريق الذي يُعَدُّ به التوافر المجموعي للدواء 100%). وهكذا يمكن مقارنة المستحضرات الصيدلانية المختلفة للدواء نفسه. ويعتقد أن تكون العوامل المؤثرة على التوافر المجموعي ضمن ثلاث طرق رئيسية:

العوامل الصيدلانية⁸ Pharmaceutical factors يُشار

⁸ مثل تعريف شكلها - صيغة - الثرية: الغرض tablet: شكل صلب

إلى مقدار الدواء المُحرَّر من الشكل الصيدلاني الجُرعِي (إذ يُعَدُّ متوافراً للامتصاص) بتوافره البيولوجي bioavailability. وهذا يعتمد جداً على تركيبته الصيدلانية. فالنسبة للأقراص، مثلاً، يمكن لحجم الجسيم particle (المساحة السطحية المرئية للمحلول)، والمواد المُخلِّفة، وحجم القرص والضغط المستعمل في ساكنة الأقراص أن تؤثر على التفكك disintegration والتربان dissolution من ثم على التوافر البيولوجي للدواء.

تتوقَّع من المُصنِّعين إنتاج مستحضر لا يفقد لوجوه البيولوجي وهكذا يُطوَّق المقدار نفسه من الدواء بالسرعة نفسها من أي تبعله أو وجهه batch صناعية أو من أي اسم تجاري brand يتناوله المريض. حدثت مروفات جوهية في التوافر البيولوجي لأقراص الديجو كسين لدى فصَّع واحد عندما بُدئت نغمة صنع الأقراص وماكتها ولوحظ أيضاً أن الأقراص التي تحتوي للمقدار نفسه من الديجو كسين ولكن مع شركات مختلفة، ألما تُنتج تركيز بلارمية مختلفة وتأثيرات مختلفة بالنتيجة، أي غياب التكافؤ البيولوجي bioequivalence وغياب التكافؤ العلاجي therapeutic equivalence. يحيل الأطباء إلى تجاهل المستحضر الصيدلاني كعامل في الاستجابات للمقاومة أو غير المتوقعة لألم لا يعرفها ويشعرون بأنهم محوكون لأن يتفوا بالمُصنِّعين المحترمين وبالسلطات التنظيمية الرسمية في تأكيد جاهزية المستحضرات

للجرعة يُضغَط في الدواء أو يُقوَّب، مع مراد حاملة فارماكولوجياً (مساعدات excipients)؛ ونصنُّ أشكالها المتعددة أقراص الإطلاق للعد sustained-release tablets والأقراص الطَّيَّة التكتة coated tablets الكبسولة Capsule، يُؤفَّر الدواء في لخرة أو حوية علامته gelatin، مزيج Mixture: مستحضر سائل للدواء لإعطاء المعوي، لحمية Suppository شكل - جرعة صلبة تُكُوِّنة من أجل القوِّر inserting في المستقيم rectum (أو المهبل vagina) وقد تدعى عندئذ بالجرادة pessary) يمكن نصبها للدواء أو قد تصهر في درجة حرارة الجسم (بوجه مشكلة في تخزينها هذه المادة في دول لتعدي دراسة سرارية بياض 17 م)، قد يكون الدواء vehicle الذي يُحمل به الدواء وهذا قد يكون حلوسول مع جلام gelatin، أو مازونولات macrogols، مزيج تكتة بعدد polycondensation بالتأسيد الإثيري ethylene glycol مع جلام syrup، يُؤفَّر الدواء في علوِّ سكرى مُرَكَّب (فركتوز أو غيره)، المُعروف Linectus: مستحضر سائل لرج لسعال عادةً.

النسي يعوّّل عليها، تشير الشركات الصيدلانية الجديدة على نحو معقول إلى أنها تبتذل مجهوداً لجعل مستحضراتها معوّلة علمياً نحو مشاسق؛ خشية من فقدان سمعتها الحسنة. يُعدّ هذا الشأن في غاية الأهمية عندما يتوجب تقديم الجرعة dosage بدقة (مضادات التخثر anticoagulants ومضادات السكري antidiabetics، والستيرويدات الكظرية adrenal steroids). ويشير الأمر التالي من قبل Lauder Brunton عام 1897 إلى أن ماهرة التوافر البيولوجي المتناهي ليست بحديثة.

حدثت حالة مؤسفة جداً قبل زمن قصير مع طبيب كان قد وصف الأكونيتين aconitine لمرضى وراثاً المبرمة تدريجياً. واعتقد تأكلده تماماً من معرفة ما كان يجعله. فعُدّت مذكرات الصيدل من الأكونيتين؛ فتدّر الطبيب بعضاً من الأكونيتين الحاربه من مُصنّع آخر. نتج عنه أقوى من الأول بمرات كثيرة، فبات المريض مُعذباً جداً لسوء الحظ. فان الطبيب، لا يمكن أن يكون الدواء هو السبب، وإظهار صحة ذلك، شرب الطبيب نفسه الجرعة فمات بالنتيجة. هكذا يتوجب عليكم تذكّر الفرق في المستحضرات المحتالفة للأكونيتين⁹.

أيّ، كان توافرها البيولوجي مختلفاً فافتقدوا التكافؤ العلاجي.

العوامل البيولوجية Biological Factors تتضمن العوامل البيولوجية المتعلّقة بالأمي gut تحوّل الدواء بالحمض المعدني، مثل البنزويل البنسلين benzylpenicillin، والامتصاص المُختلّ بسبب النقل النوعي السريع والغام لجميع الأدوية المنتمية ببطء. وقد ترتبط الأدوية بمكونات الطعام مثل ارتباط اشتراسيكلينات بالكالسيوم (في الحليب milk)، وبالحديد iron، أو بالأدوية الأخرى، (مثل ارتباط الأدوية المحمضة بالكوليستيرامين cholestyramine) ويُعدّ انعقد الناتج لا محتملاً.

الإزالة ما قبل المجموعة (المُرور الأول) Presystemic (first-pass) elimination. تظهر بعض الأدوية في الدوران الجموعي systemic بتركيز منخفضة عنى الرغم من حقيقة

⁹ توفي الطبيب باضطراب نظم قسسى و/ أو خرد عنى cerebral depression. يُعدّ الأكونيتين غزائياً نابياً ولا مكان له في الطب.

دحولها السريع إلى الخلايا المعوية. ويستند السبب إلى مدى الاستقلاب المُعتدّر لطل هذه الأدوية أثناء المُرور المُتفرّد لها من خلال جدار الأمي gut والكبد (عنى نحو رئيسي). وبعد هذا ملمحاً هاماً لطريق الفم، وقد يصل مقدار قليل يتراوح ما بين 10 - 20% من الدواء الأم إلى الدوران الجموعي دون تبدل منhangari. وعلى النقيض من هذا، تحوّل 100% من الدواء جموعياً عندما يُعطى داخل الوريد. ويتعرّض المريض إلى تراكيز لسي، ولكن من تأثير أكبر مما يمكن تكبته. وعندما يُتبع الدواء مستقبلات فعّالة، فقد لا تكون القروق بالجرعات على قدر ما يتوقّع بالاعتماد على قروق التركيز اللارسي للدواء الأم عند الإعطاء الوريدي أو الفموي. وبعد وجود الدواء في الدوران الجموعي، يخضع حوالي 20% منه إلى عمليات الاستقلاب الكبدية في كل دورة بعض النظر عن طريق الإعطاء المستعصم؛ وبمعدل هذا نسبة النتاج القلبي cardiac output النسبي تمرّ في الكبد.

وعلى قدر درجة قروق الإزالة (الإطراح) elimination قبل الجموعية بين الأدوية وبين الأفراد، تُضاف ظاهرة الإزالة بالمرور لأزل إلى اختلاف variation التراكيز البيلارمية الجموعية، ولاسيماً في الاستجابة البشابة للأدوية الخاضعة لهذه العملية الحرائكية. ويمكن إنقاص الإزالة قبل الجموعية وزيادة التوافر البيولوجي بتناول جرعة مقرطة overdose من الدواء، وهذا قد يفسّر البدء onsets السريع لسبب الأدوية المضادة لتلهان antipsychotic drugs التي يخضع الكبد منها للإزالة بالمرور الأول.

تتضمن الأدوية ذات الإزالة الهامة قبل الجموعية ما يلي:

مضمرات مُستتفكة	مضمرات	غير ذلك
الأدرينية adrenoreceptor blockers	Analgesics	
لايهالول labetalol	ديكسبروبوكسيون dexpropoxyphene	كلوميثيلوزول clomethazole
بروبرانولول propranolol	مورفين morphine	كلوربرومازين chlorpromazine
ميتوبولول metoprolol	بيتازولين pectazocine	شاشي نترات الأيزوسوربت isosorbid dinitrate
أوكسبرينولول oxprenolol	بيتينين pethidine	نورثريبيلين nortriptyline

ulceration (أقرص كلوريد البيرتاميوم ذات الإطلاق المديد sustained - release وكذلك أقرص النوكسي سيكلان doxycycline)، ولأسفًا عند المسنين والوهين feeble elderly والمصابين بتضخم أذين أيسر enlarged left atrium وتعظم بالمريء¹¹.

مزايًا التأثير في المعى For effect in the gut هي زنجير الدواء عند مَقَرِّ فعله (التيوميسين، وضاربات الشهدان anthelmintics)، ويمكن أن يكون التركيز الموصى للأدوية اللاصقة أعلى من التركيز المأمون في الدم. أما تسليوت فهي احتمال تفاعلات فروع الدواء، وبخاصة كامل شعانة الجدار المعوي في بعض أمراض المعى (الرحار المعوي bacillary dysentery الوحيم؛ والتبعية typhoid) وقد تحتاج إلى تركيز دموي فعّال (وتركيز لَمَعِيَة luminal أيضًا).

الطريق تحت اللسان أو الطريق الشفوي للتأثير لمجموعي Sublingual or buccal for systemic effect

انزيا هي الحصول على تأثير سريع، مثل إعطاء ثلاث نترات الغليسيريل glyceryl trinitrate كبتاخ ضومسي aerosol spray، أو كأقرص تحت اللسان التي يمكن مضغها لإعطاء مساحة سطحية أكبر للمحلول. وإن نفظ الأقرص خارج الفم ينهي التأثير. أما التساوي فهي عدم الملازمة للاستعمال المكرر وتبيح irritation الغشاء المخاطي والإنتهاب salivation الزائد المُعَرِّز للابتلاع swallowing، مما يُنْقِصُ المزايا بالإزالة قبل المجموعة عن طريق جانبي.

شوهنت تُسَرِّقُ chuke اتجاه شوهما. ويشر الاستقصاء وحده حسب دعوي pharyngeal pouch ثلوب بالأقرص tablets وحبّات capsules. وقبتر خبعت خشفها الدموي على أقرص ربع ذات الحبيب Birch D J. Dehn T C B 1993 British Medical Journal 306: 1D12

11 ينهي تناول الأشكال الصلبة المرحية لصناعة الكلاسيكية وصحة لوفوف متوعة سارون 150 مل من الماء (كوب ذي) تغلغ مرور الدواء حتى رسمة المجلس وقصفت داخل الشق المطوي، يسي من الأقرص بسار المرضي الجبوس وتساون 3 أو 4 أضغاف معة مضم من الماء معة لقم mouthful = 30 مل) أو كوب مضم، cup full بالماء. إذ لا حرف مضم مضمي أن عليهم تناول الماء كعلا.

نقص الإزالة بانزور الأون ويُراد التوافر المجموعي في تضع الكبد الوعيم sever hepatic cirrhosis المصحوب باختلال وظيفة الخلية الكبدية وشوه فتوات عمرة chunting للدم إلى الدوران المجموعي من دون المرور من خلال الكبد. ينتج عن هذه التبدلات زيادة الأرححية في استجابة مبالغ لها تجاه الجرعات الطبيعية من الأدوية ذات التصفية clearance الكبدية المرتفعة، ونتية صريحة أحياناً.

وتعمل الأدوية التي تبدي ظاهرة المرور الأون الكبدية هذا الأمر وذلك بسبب سرعة استقلابها به. لهذا يُعَدُّ معدّل بدء الدواء إلى الكبد، أي جريان الدم، المُعَدُّ الرئيسي لاستقلابه. يُستَقْبَلُ الكثير من الأدوية الأخرى بصورة كاملة في الكبد ولكن معدّل أبطأ ونذا لا يُعَدُّ الفقدان بسبب المرور الأول في الكبد هاماً. لا تحتاج الجرعة المحقونة من هذه الأدوية للإعاص في حساب الإزالة قبل المجموعة وتتضمن مثل هذه الأدوية الديازيبام diazepam، والميفيتوين phenytoin، والتيوفيلين theophylline، والوفارين warfarin.

مزايًا الإعطاء المعوي ومساوئه

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ORAL ADMINISTRATION

من خلال البلع By swallowing

تعدّ مزايًا التأثير المجموعي For systemic effect ملازمة ومفولة.

إن التساوي هي أرححية تأجيل الامتصاص، وإبقاضه أو حنسي تحسبه بعد الطعام أو إبطائه أو جعله لا مظم irregular بعد الأدوية التي تبط حركية المعى، gut (مضادات المוסكارين antimuscarinic، والأفيون opioid)، وتُغَدُّ الفروق في الإزالة قبل المجموعة سبباً في اختلاف تأثير الدواء بين المرصبي. لا تُنْقِصُ بعض الأدوية (جنتاميسين) وتتخطم بعضها في المعى (الأسولون، أو كستوسين oxytacin، وبعض البنسيزينات). يمكن للأقرص الماخوذة مع كمية قليلة جداً من السائل وفي وضع الاستلقاء، أن تستقر في المريء oesophagus ويتأجل امتصاصها¹⁰ وقد تب التفرح

¹⁰ تب مثل امرأة في الاستعانة بتسلولة المتابعة لمرط ضغط الدم عند

الإعطاء للمستقيمي Rectal administration

للتأثير الجموعي For systemic effect (نحامين أو نحليل).

تمتلك مخاطبة المستقيم إمداداً غنياً بالدم واللمف lymph، وتُعدّ متعلبات الحرارة عموماً كمطلبات الاستعمال الفموي نفسه أو أكثر قليلاً. تدخل الأدوية إلى الجهاز الهاسر portal على نحو رئيسي، ولكن يمكن للأدوية الحاضمة للإزالة الكبدية بالمرور الأول للتهرب من ذلك عندما تُمتص من المستقيم الأسفل الذي ينسج مباشرة إلى الدوران الجموعي. وهكذا تعتمد درجة الإزالة قبل المحررة على التوزع ضمن المستقيم ولا يمكن التكهّن بأسلوبه.

تكون سراه الإعطاء المستقيمي مسكابة إعطاء السواء للتهيج irritant للمعدة بواسطة تحمينة suppository (الأمينوفيلين، والانسوميتاسين)؛ وتُعد الطرين مناسباً في القيء vomiting، وناه الحركة motion sickness والشقيقة migraine أو عند عدم تمكن المريض من التبلع swallow أو عند فقدان التعاون (التركين sedation عند الأطفال).

إن مساوي الإعطاء للمستقيمي نفسية إذ يرتبك المريض من هنا الطريق أو قد يجه كثيراً جداً وقد يحدث التهاب مستقيمي مع الاستعمال المتكرر ولا يمكن التعمول على الامتصاص، ولا سيما مع املاء المستقيم بالمرار.

للتأثير الموضعي For local effect، مثلاً: بعد استعمال الإعطاء المستقيمي واحداً في التهاب المستقيم proctitis أو التهاب القولون colitis.

أظهر السنج survey في للمسكة المتحدة أن نسبة 'جوهرية' من المرضى لم تنسج الخلاف قبل إدخال التعميلة.

المزايا والمساوي في الإعطاء حقناً

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF PARENTERAL ADMINISTRATION

(للتأثير الجموعي والموضعي)

دخول للوريد (للبلعة أو للتسريب)

Intravenous (bolus or infusion)

تحقق التبلعة الوريدية i.v. bolus أي، الحقنة السريعة،

النسي تُعتبر إلى الدوران حيث تُتخف بالتدريج؛ وتؤنسي بصورة رئيسية إلى الأعضاء ذات جريان الدم العالي (الدماغ، الكبد؛ القلب، الرئة، الكليتان).

تكمّن المزايا في الإعطاء داخل الوريد بالتأثير السريع والتركيز الدموي الذي يمكن التكهّن به بقوة وسجح طريق الوريد بالتعديل السريع للحرارة، وقد يوقف الإعطاء العاجز عند حدوث تأثيرات غير مرغوبة أثناء الإعطاء. يناسب هذا الطريق إعطاء الأدوية غير المنتمية من للمى أو الملهحة حدّاً (العوامل المضادة للسرطان) عند إعطائها بالطرق الأخرى.

أما المساوي فتكس في خطر الإعطاء السريع، إذ قد يرتفع التركيز البلازمي بمعدل تكون معه الآليات الطبيعية للتوزع والإزالة متسارعة. تؤثر بعض الأدوية أثناء زس دوران الفراع - اللسان (والنماغ) وهو 1 ± 3 ثواني، وينبأ أن حفر معظم الأدوية على مدى 4 - 5 أصعاف زمن الدوران يكفي لتجنب التراكيز البلازمية الزائفة، بنجم الحثار thrombosis الوريدي الموضعي. انذي يكون التسريب المُطوّل مسبوولاً عنه ومع جرعات التبلعة للمستحضرات المُخرّقة، ومثال ذلك، الديازيبام diazepam، أو مسكونات الجسميات المجهرية microparticulate لسوائل التسريب، ولا سيما عند استعمال الأوردة الصغيرة. كما تُعدّ عدوى infection القنطار داخل الوريد والحشرات الصغيرة على دروته احتطاراً أثناء التسريبات المملونة.

العتن العضلي Intramuscular injection

إن الجريان الدموي في عضلات الذراع العلوية أكبر منه في الكتلة الألوية gluteal والفتج thigh، ويرداد مع الثمرين القيزيائي. (عادةً لا تكون هذه التأثيرات مهتة، ومع ذلك فقد نشأ اضطراب خارج هرمي extrapyramidal disorder لدى أحد لاعبي كرة القدم قرب نهاية الشوط بعد إعطائه حنفة عضلية من فينوثيازين المديد الإطلاق sustained-release phenothiazine، والسبب المفترض هو امتصاص الدواء السريع).

إن للحرية reliable إحدى مزايا هذا الطرين وبعد مناسباً لإعطاء الأدوية الملهحة irritant ويمكن استخدام مستحضرات

المتخثر depot (مضادات الذهان، وموانع الحمل الهرمونية) بخواص شبيهة أو أطول، إن الالتصاق مع سطح العضلي أسرع من الالتصاق بعد الحقن تحت الجلد بكثير (تُمتص المستحضرات الذوابة في خلال 10 - 30 دقيقة).

أما مساوئ هذه الطريق فهي عدم قابلية الإعطاء الذاتي، وقد يكون مؤلماً، ولا يمكن نزع المستحضر المتخثر depot formulation إذا ما حدثت تأثيرات ضارة.

الحقن تحت الجلد Subcutaneous injection

تتميز مزاي هذا الطريق في معالجته وقابليته للإعطاء الذاتي.

أما مساوئها فهي الالتصاق الضعيف عند وجود القشر أو انقصور الدوراسي المحلي. ويمكن أن يسبب إعادة الحقن في مقر واحد صموراً نحيمياً lipatrophy؛ مُسبباً امتصاصاً مضطرباً (أنظر الأسولير).

من خلال الاستنشاق By inhalation

على شكل غاز As an gas، ومثال ذلك، المبتدات أو المهدبات الطيارة volatile anaesthetics.

كضباب As a aerosol؛ ومثال ذلك، موسعات القصبات الهضبة المُستقبلة الأدرينية - اليتا β. تُعد الضبابات جسيمات مُعلّقة في غاز، وهي صفيوة بما يكفي لبقائها في المعلق suspension مدةً طويلة بدلاً من تفككها السريع بتأثير اجنادية؛ قد تكون الجسيمات سائبة (ضباب) أو صلبة (دخان).

كمسحوق As a powder، ومثال ذلك، كروموجليكات الصوديوم sodium cromoglycate. ويُعد حجم الحسم وسرعة الطيران هامين. تُحترق معظم الجسيمات ذات القطر الأعلى من 5 ميكرومتر في المناطق التنصية العلوية؛ ونصل الجسيمات التي يقارب قطرها 2 ميكرومتر إلى القصبات bronchioles النهائية؛ وتُوفّر النسبة الكبيرة من الجسيمات الأقل من ميكرومتر. تتناقص سرعة طيران الهواء بدرجة لا بأس بها مع ازدياد تعرج القصبات، مما يبرز ترسب الدواء محلياً.

تتميز مزاي الاستنشاق في القدرة على التناول السريع للأدوية الغازية أو البخارية، معطيةً نصفاً دقيقاً مما يكسب هذا

الطريق سبباً الاستعمال في التبيخ أو التخدير العام general anaesthesia منذ أيامه الأولى. يُعد الإعطاء الذاتي عملياً وتُوفّر الضبابات aerosols والمساحيق powder تركيزاً موضعياً عالياً من أجل للفعال على القصبات bronchi، وتصغر الآثارات السامة لتجموعية إلى حدّها الأدنى.

أما مساوئ الاستنشاق فتكمن في الحاجة لأداة خصوصية (يجد بعض المرضى الضبابات للعضوفة صعبة الاستعمال على الوجه الأفضل)، وقد يسبب الدواء التهاباً للمريض لتواعي. وقد تسبب القصبات المسبوبة (سدادات شحاطية في الربو) فضلاً عن علاجياً.

التطبيق الموضعي Topical application

للاستعمال الموضعي، ومثال ذلك، الجلد، والعيون، والريئة، والقناة الشرجية، والمستقيم، والمهبل vagina.

تكون انزياحاً بطرح تركيز موضعي مرتفع دون تأثير عمومي (عادةً¹²).

أما المساوئ فهي إمكانية حدوث الالتصاق، ولا سيما بوجود لتهك نسيجي بحيث ينتج تأثير عمومي، ومثال ذلك، استرويدات الكظرية ونيوميسين عنق الجلد، والأتروبيين على العين. وقد يسبب الإعطاء النسيجي ocular مخضرات مُستقبلة الأدرينية - اليتا β تأثيرات عمومية (تُغول عن أي إزالة بالمرور الأول) وتُعد مثل هذه القطرات العينية مضادة استقلاب لمرضى الربو أو المرض الربوي المزمن¹³ وثمة أدبيات

¹² حكاية شهيرة: نُقح عن امرأة رجل كبير عمره 70 عاماً يحفظم ندي اسر نصنع لاصحان ندي mastectomy، وشن امصم امستولوجي وجود نطدي الحيد benign gynecomastia بعد عشرة أشهر نصلم نطدي. الين. وكانت اعتذرات الوطيمه امصوية endocrine طبيعة لكن امراض نف نثر بحقيقة ان زوجته كانت تصدم كرمها مهلاً (يحتوي 60.0% ديسبرول pindrol) بيداً عن اجر الثبات لسول امصوري atrophic vag-n-itis ولكنه امصم مزجج لسهيل الاتصال الجنسي مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعياً. وقد نُشر امراض هذا الكرم. مع تصريح ان الامتصاص للنسيجي penile لايمتدو حين كان مسؤولاً عن هذا الاضطراب في الندي. ومن تم زال نطدي امراض gynecomastia.

نصي بلشي Di Raimondo C. V et al 1980 New English Journal of Medicine 502: 1089

¹³ يمكن لتطريز من مازا. فانسولوا. 1960.5، فقرة ذلك عن ال. نعال 10

مكتفة عن هذا الموضوع تتصف بتعبير مثيرة للفنولوج من إمكانية حدوث التأثيرات الخطيرة، وحتسى السببية.

من أجل التأثير الجموعي For systemic effect يُطلب نظم الإيذاء طريق الأدمة Transdermal delivery systems (TDS) الدواء حلال غشاء مُضبط المعدل rate-controlling membrane إلى الجلد ومن ثم إلى الدوران الدموي، وكثيراً ما يتحكّم جوهجات التركيز اللازمي للترابط مع طرق إعطاء الدواء لأخرى، التي تحدث مع الإزاحة بنزور الأول في الكبد. يمكن إعطاء ثلاثي نترات الغليسيريل Glycerol trinitrate والمعالجة التالية للإيذاء إعاضة الهرمون postmenopausal hormone replacement therapy بهذا الطريق على شكل لرقعة لاصقة sticking plaster على الجلد¹⁴ أو كمرهم (ثلاثي نترات الغليسيريل). وقد يستعمل بخاخ أنفي يحتوي السوماتريبتان sumatriptan لعلاج انشققة migraine.

التوزع Distribution

يجب أن يؤخذ الدواء في الدم وفي أحيار compartments الجسم الأخرى عندما يُطلب أن يعمل الدواء خلال الجسم أو يصل إلى عضو غير متاح بالإعطاء الموضعي. تتوزع معظم الأدوية على نحو واسع، فيذوب جزء منها في ماء الجسم،

من علم عن طريق اسم.

¹⁴ ولكن قد يكون لنظم الإيذاء بمرق الأدمة TDS بصفة غير متوقعة، فقد تتوزع البرقة الأمامية من سكرها على نحو غير إرادي، وقد تمت تجربتها إلى شخص آخر. وقد حصل أب مصاب بفرط ضغط الدم صباح أحد الأيام ولاحظ فقدان أدوية الكاربونيد من على رفاعة العلوي وإي بعدها طلق نصفة جديدة. وقد فحس بقله في الشهر التاسع، الذي كان قد أخذ إلى سرير وقله أثناء الليل لاحتياجه الراحة، يوماً مؤثراً Irritable وبعض نشاط، وبعض الطعام، لكنه نرس وتبول أكثر من المعتاد. وقد اكتشف، ولعدة لثلاثين المفعولة على ظهره أثناء فحصه للحمام، والأشكال أن هناك حادث حرجي، ولكن المفضل نمر أيضاً بوحدة النصف، وبعض احتمال انقسام من سوء الاستعمال، أو رمي الملصقات الموثقها أو المبردة بها بدلاً من ذلك. الأورد القوي، المستخدم في الرعاية لسنته أنه ينبغي حفظ هذه الملصقات التبريدية وتخلص منها حرجي بدل حرجي تتعامل مع المستحضرات لعمره (Reed M T et al 1986 New England Journal of Medicine 314:1120).

ويرتبط جزء آخر مع بروتينات البلازما واجر مع النسيج، وكثيراً ما يكون التوزع متفاوتاً لأدوية قد ترتبط انتقائياً مع بروتينات البلازما أو السح أو توضع ضمن أعضاء محصورة، ويؤثر مفرّ توضع الدواء على تأثيره بوضوح، ومثال ذلك: كون الدواء يعبر اختلال الدموي الدمعي ليأجل الدماغ؛ ويؤثر كذلك المنى وقوة تأثير الارتباط بالروتير أو النسيج (الدواء للمخزون) على الزمن الذي يستغرقه الدواء في الجسم ومدته تأثيره بالنتيجة.

يُناقش الآن توزع الدواء، وتقدير كميته وتطبيقه السريري.

حجم للتوزع DISTRIBUTION VOLUME

حجم توزع الدواء هو الحجم الذي يبدو أن الدواء يتوزع فيه (أو يتألفه) إذا كان قنويح خلال جسم مبدلاً للتركيز في البلازما، أي، كما لو كان الجسم حجراً مفرداً.

إن طراز التوزع من البلازما إلى سواقل الجسم الأخرى والنسج مُعيّر تكمن دواء يدخل للدوران، وهو يختلف بين الأدوية، وتتطلب المعلومات الدقيقة عن تركيز الدواء لتواصل إلى السح والسوائل المختلفة عينات بجزئية biopsy، وعادة ما لا يتوفر ذلك للبشر لأسباب منهومة (مع أن التصوير المقطعي tomography ذا الإصدار الموجب يُعدّ سباقاً في الحصول على معنومات مشابهة¹⁵). وما يمكن اعتيانه سريعاً في البشر هو بلازما الدم، ويعطى تركيز الدواء فيها حساباً عن الجرعة، وبعد قياساً عن ميل الدواء للبقاء في الدوران أو التوزع من البلازما إلى النسيج، فيعدّ حجم توزع الدواء صغيراً عندما

¹⁵ تُستدل الصور لنسج tomotype المُصغر للجوريترون في التصوير القصبي بالإصدار الجوريتروني (PET) positron emission tomography، ومثال ذلك: الأكسجين O₂، الذي يُستدل بدرجة كبيرة دون تعديل لسلوك الكيميتي للجزيء. وبعد جرعة الإشعاع radiation متعصفاً جداً ونكس يمكن تصويرها بتصوير انغمس باستعمال بكيناتات ومَنصة - مُعَصِّفَة ضوئياً photomultiplier - scintillator detectors. يمكن استعمال تقنية PET لرصد تأثيرات الأدوية على الاستقلاب في الدماغ، ومثال ذلك: أطرار "فنتنيل on" والاكينام "off" في كاربوسوب وكم تطبيقات كثيرة أخرى.

ترتبط مع النسيج خارج الخلية بقوة، أضعافاً كثيرة من حجم الجسم الإجمالي.

حجم التوزع هو حجم لسائل جلي يظهر فيه الدواء متوزعاً بتركيز معادل للتركيز في البلازما.

توضح القائمة في (الجدول 27)، بحالاً من أحجام التوزع الظاهرية، وقد طُبِّحت أسماء المواد التي تتوزع ضمن الفصائل العيولوجية (وُستخدمت للقياس بحرف مائل italics).

الجدول 27. حجم التوزع الظاهري ليس الأديوية (الأحماض هي الأكثر للشخص من 70 كيلو غراماً) ويرجع *displace* ما يقارب 70 لتر¹⁷.

الدواء	حجم التوزع	الدواء	حجم التوزع
زرقة بيماس Euxin	3 (وحجم البلازما)	اسبرينول	77
blue	5	ديازيم	140
هارو	11	بيثيدين	280
أستون		pepidine	
إبولين isolin	15 (والد، خارج الخلية)	ديجوكسين	420
غنتاميسين	18	نورثريبتيلين	1000
فروسميد frusemide	21	دونيبي	4400
ثموكيلين	28	داثيبين dothiepin	
أستون antipyrine	43 (ماء الجسم الإجمالي).	كلوروكين	13000

حدثت توزع إنتقائي Selective distribution ضمن الجسم بسبب الألفة affinity الاختصاصية بين أنوية خصوصية ومكونات الجسم الخصوصية. يرتبط كثير من الأديوية مع البروتينات في البلازما، ترتبط الفينوثيازينات phenothiazines ويوسط الكلوروكين chloroquine مع النسيج النسيي تحتوي الميلانين melanin، وتضمن الشبكية retina؛ مما يوضح

¹⁷ يبلغ استعمار الأظفار litres نكل كجم غريب، لكنها بعض تصوراً أقل حية من تطبيق المصطلح 'ظاهري' apparent، مثل الكلوروكين chloroquine.

يبقى معظمه في البلازما؛ وبعد حجم توزع الدواء كبيراً عندما يوجد في النسيج الأخرى على نحو رئيسي.

تعد مثل هذه المعلومات مفيدة سريرياً، ضيق بالحسبان فرط جرعة الدواء overdose. حيث تُعدُّ إزاته الدواء بوساطة التذليل الدموي haemodialysis جهداً باعاً فقط عندما توجد النسبة الكبيرة من حمل ion الجسم الإجمالي في البلازما، ومثال ذلك الساليسيلات salicylate ذات حجم التوزع الضخم، لكن الأديان الأديري لا يُتعدُّ معالجة مناسبة لفرط جرعة الدوثيبين dothiepin ذات حجم التوزع الضخم. وتعد هذه الأمور من العموميات على كل حال، ويجب حساب حجم التوزع بدقة عندما تكون معرفته ذات قيمة عملية.

يعد مبدأ إخراج حجم التوزع أساسياً باستعمال صياغ dye لإيجاد حجم حاوية ممنوعة بالنتائج. إن تقسيم وزن الصباغ المضاف على تركيز الصباغ بعد إكمال الإزج، يعطي حجم توزع الصباغ، وهو حجم الحاوية. ويمكن تعيين حجم توزع الدواء في الجسم على نحو مشابه بعد إعطائه بصفة وريضية مفردة، عبر تقسيم الجرعة المعطاة على التركيز الذي أُخز في البلازما¹⁸.

نتيجة لهذا الحساب، قلماً يتطابق حجم التوزع مع فضاء الجسم الفيزيولوجي مثل الماء خارج الخلية extracellular أو ماء الجسم الإجمالي، لهذا يُتعدُّ قياساً للحجم الذي يشغله الدواء في الظاهر معرفة الجرعة المعطاة والتركيز البلازمي المنحرف وبافتراض وجود التركيز نفسه في الحجم الكامل. وإن عداة ما يُشار له بحجم التوزع الظاهري *apparent distribution volume*. وفي الحقيقة، يُعدُّ حجم التوزع الظاهري المستند إلى التركيز البلازمي المنخفض الناتج عن بعض الأديوية التي

¹⁸ موز الشكل يوضح في حالة عدم توافر تركيز بلازما ولكن يبيح به، حقن البلمة bolus وتفاعل مع هذا، نسبة من صفة أن العلاقة بين توزعهم تركيز بلازما ولهم بعد الجرعة الوريدية المفردة تكون حصاً مستقماً، يُتعدُّ عند العلاقة بين توزعهم تركيز البلازما وجرعاً إلى الزمن عند مومي تركيز البلازما. انطوي في لحظة إعطاء الدواء، ويُفترض أن الدواء يتوزع على نحو متساوٍ ويُتعدُّ ضمن سعة compartment واحد وهو حجم التوزع. تُتعدُّ هذه الأديوية على نحو مفيد وفقاً لمدى فعالها في التوزع، لو توزعها خارجاً، على الرغم من أنها آتية زائلة كما يبدو.

قد يُحوّل المرض **Disease** ارتباط البروتين بالأدوية إلى مدى له علاقة سريرية كما يُظهر (الجدول 3.7). ففي العظم الكلوي المزمن *chronic renal failure* بعد نقص ألبومين الدم *hypalbuminemia* واحساس *retention* نواتج الاستقلاب التي تتنافس على مقرات الارتباط؛ مسؤولان عن نقصان ارتباط البروتين بالأدوية. وبعد الأدوية الحمضية المرتبطة بقوة بالبروتين هي الأكثر تأثراً؛ ومثال ذلك، الفينيتوين *phenytoin*، ولأتم من الحوص الخاص عند بدء جرعة لثل هذه الأدوية أو عند شعورها لدى مرضى الفشل الكلوي (أنظر أيضاً وصف الأدوية في المرض الكلوي).

العواء	% غير المرتبط (الحرة)
ديزولين	1
ديازيم	2 (6% في مرضي الكبد)
فورسيميد <i>furosemide</i>	2 (6% في المتلازمة الكلوية)
تولبوتاميد <i>tolbutamide</i>	2 (<i>nephritic syndrome</i>)
كلوفيرات <i>clofibrate</i>	4 (11% في المتلازمة الكلوية)
أميترينول <i>amitriptyline</i>	5
فينيتوين <i>phenytoin</i>	9 (19% في المرض الكلوي renal disease)
تريامتزين <i>triamterene</i>	14 (40% في المرض الكلوي)
تريمثوبرام <i>trimethoprim</i>	30
ليوفيلين <i>lithoprylline</i>	35 (71% في مرضي الكبد)
مورفين	65
ديجوكسين	75 (82% في المرض الكلوي)
أوكسسيبرين	82
إيثوسكسيبرين <i>ethosuximide</i>	100

يؤدي مرض الكبد المزمن أيضاً إلى نقص ألبومين الدم وزيادة المواد الدخيلة انشأ *endogenous* مثل بيليروبين *bilirubin* الذي يمكنه التنافس على مقرات الارتباط على البروتين. وينبغي استخدام الأدوية الشديدة الارتباط بالبروتين عادةً بحذر خاص، واختار من التركيز الحر الزائد للديازيم *diazepam* والتولبوتاميد *tolbutamide* والفينيتوين *phenytoin*

حسب اعتلال الشبكية *retinopathy*. وقد تتركز الأدوية أيضاً انتقائياً في نسيج سامنٍ بسبب آليات انتقال اليوسم، مثل اليود *iodine* في الغرقية *thyroid*.

الارتباط مع بروتينات البلازما والنسج

PLASMA PROTEIN AND TISSUE BINDING

تجول الكثير من المواد الطبيعية في أنحاء الجسم حرةً *free* حراً في ماء البلازما وترتبط جزئياً مع بروتينات البلازما؛ تتضمن هذه المواد الكورتيزول، والثيروكسين، والحديد *iron* والنحاس *copper* ونواتج الثانوية *hydroproducts* للاستقلاب الفيرولوجي المتوسط في حالة الفشل الكبدي *hepatic* أو الكلوي *renal*. وتجول الأدوية أيضاً بحالاتها المرتبطة بالبروتين *protein-bound* والحرّة *free*؛ وتكمن الأهمية في أن الجزء الحرّ *free fraction* هو المعالٍ فارماكولوجياً بينما يُعدّ المتكّون المرتبط بالبروتين مستودعاً للدواء غير فعال في حالته المرتبطة. وتتركز الأجزاء الحرّة والمرتبطة في توازن حيث يُحلّ الدواء المتحرّر من الجزء المرتبط مُحلّ الدواء الحرّ للترال من البلازما بواسطة الاستقلاب، والدياليز *dialysis* والاطراح *excretion*.

يُعدّ الألبومين *Albumin* البروتين الرابط الرئيسي لكثير من المواد الطبيعية والأدوية. وتملك عيئة المقعدة شحنة سالبة في باءه *pH* الدم وكثيرة قوية، مع كلفة *affinity* منخفضة (ضعيفة) لكثير من الأدوية القاعدية *basic* أي يرتبط مع الكثير من الأدوية ولكن سرعان ما تُحرّر. يرتبط مقراً خصوصاً على حمض الألبومين الأدوية الحمضية *acidic* مع كلفة قوية ولكن ضيق القوية منخفضة. وعموماً لا يُحدّد إشباع *saturation* مقرات الارتباط على بروتينات البلازما في الجرعات المستخدمة لمعظم الأدوية.

تتضمن بروتينات الارتباط الأخرى في الدم البروتين النشحي *lipoprotein* والبروتين السكري الحمضي - الأثافي *α₂-acid glycoprotein*، ويحمل كلاهما الأدوية القاعدية مثل الكيبيدين، والكودور برومازين، والإمبيرومين *imipramine*. ولتس هذا الارتباط تطبيقات في رصد الدواء العلاجي وفقاً للتركيز البلازمي. يرتبط الثيروكسين والفرومونات الجنسية في البلازما مع غلوبولينات نوعية *specific globulins*.

خصائص الذوبانية في الشحم

REDUCING LIPID SOLUBILITY

تحول التفاعلات الاستقلابية إلى جعل جزيءه قنواء أكثر ذوباناً في الماء بالتفويض بما يُخَدُّ لزالته في الدم.

نشأت الإنزيمات المُستَفِدة للدواء أثناء التطور evolution لجعل الجسم مستعداً لتسواد الذوبان في الشحم كمركات، هيدروكربون hydrocarbons، والسترويدات والفلونيات alkaloid، المأكولة مع الطعام¹⁸. وقد تدرج بعض الكيماويات البيئية على نحو غير مُعَيَّن في ترسباتها الدهنية (fat deposits)، مثال: الديكوفان (DDT) dicophane، مع عنابييل cones، quercus غير معروفة حتى الآن.

تبديل الفعالية البيولوجية

ALTERING BIOLOGICAL ACTIVITY

عادةً ما تكون النتيجة النهائية للاستقلاب إبطاً للفعالية البيولوجية، ولكن قد يكون للخطوات ما بين الفعالية البيولوجية وإبطائها، انعقابين التالية:

1. تحويل المادة الفعالة فارماكولوجياً إلى غير فعالة: ويطبَّق هذا على معظم الأدوية.
2. تحويل المادة الفعالة فارماكولوجياً إلى مادة فعالة أُخرى: ولهذا أثر في بطفانة فعل الدواء.

مستقلب فعول	فرد فعول
نور تريبتيلين nortriptyline	ليبريبتيلين amitriptyline
مورفين morphine	كودين codeine
هيدروكسي كلوروكين hydrochloroquine	كلوروكين chloroquine
تركامازيم oxazepam	ديازيبام diazepam
كلارينث claritane	سبيرولاكتون spiranolactone

3. تحويل المادة العاضة أو غير الفعالة inactive فارماكولوجياً إلى مادة فعالة، أي، فطائع الأدوية prodrugs قد ينجح التأثير حَسَنَةً أو سَيِّئَةً، (ذلك تبع الفعالية البد الأولى السابق).

الذي كَبَتْ عند مرضى هذه الحالة (أنتظر أيضاً وصف الأدوية في مرض الكبد)

ثمة قائمة بالسبب للتوبة للدواء المرز، غير المرتبط أي المعان فارماكولوجياً، في (الجدول 3.7)، لتوضيح مجال التبدلات من خلال المرض؛ وسبب هذه التبدلات في بعض الحالات المرضية المُتَدَّة.

قد تتأثر الأدوية تأثيراً ثانوياً على مقرات ارتباط بروتينات البلازما كما مسأسي.

الارتباط مع النسيج Tissue binding تتوزع بعض الأدوية توزيعاً سريعاً إلى نواحي من الجسم غير البلازما، كما تُظهِر النظرة على (الجدول 2.7)، ويتضمن ذلك كَثُوراً من الأدوية النبوية في الشحم، النسي قد تدخل مخازن الدهن fat، ومثال ذلك، معظم مركبات البنزوديازيبين ben-zodiazepines، والغيراباميل verapamil والبنغوكاين Imgo-caine، ويُعرف القليل عن النسيج الأخرى، ومثال ذلك، العضل muscle، مقارنةً مع الارتباط بروتينات البلازما بسبب عدم إمكانية الحصول على عينات نسيجية إلاً بواسطة الخزعة الباضعة invasive biopsy ولكن يؤخَّر الارتباط الشديد بالسبح الإطراح elimination من الجسم ويُعَبَّل العمر النصفي الطويل للكولوروكين والأميدودرون amiodarone. قد تكون الإزاحة displacement من مقرات الارتباط بالنسيج آلية لتأثر الحرائكي.

الاستقلاب Metabolism

عامل الجسم معظم الأدوية كمراد غريبة (أجنبية بيولوجياً xenobiotics) وتُخَدُّ موضوعاً لآلياته المختلفة في التغلب على انتطافات intruders الكيماوية.

تُفَعَّد الاستقلاب مصطلحاً عاماً للاستحالات trans-formations الكيماوية التي تحدث ضمن الجسم وتُتَدَّن العمليات الاستقلابية الأدوية بطريقتين رئيسيتين هما:

- تغلب النوبانية في الشحم lipid.
- تبدل الفعالية البيولوجية.

¹⁸ يُفَعَّد الأسماك مولاً نوبية في الشحم من خلال الغلام gills. فلا تتحاج مثل هذه الإنزيمات الاستقلابية انتقالاً وهي لم تُعَر عليها أملاً.

المركبات. ويُعدُّ بروتين الهيم heme السيتوكروم cyto-
chrome P450 الإنزيم الأهم، ويقوم بدوره في عملية تريب
الأكسجين الجزيئي وتضمينه في جزيء الدواء، لتشكيل
مجموعة هيدروكسيل جديدة.

تُصنِّع الأشكال الكثيرة من إنزيمات السيتوكروم P450
(الدعاة نظائر الإنزيمات¹⁹ isoenzymes) في فصائل families
مُرتبة بالحروف CYP (من السيتوكروم cytochrome P450)
متوعة بأعداد. وتنتمي غالبية الإنزيمات للعينة بالاستقلاب
النشري إلى فصائل CYP1,2 وCYP3. وثمة تقسيم فرعي
ضمن هذه الفصائل مُرتبة بواسطة حرف كيم متنوع بعدد.
وتعد الفصيلة CYP3A الأهم عددياً، وتُكتفب في الاستحالة
البيولوجية biotransformation لمستقيم الأخرية، وفي الختمية،
تُعبّر (expressed) فصيلة CYP3A4 عنارج الكبد وقد تكون
عاملاً هاماً بوصف التوافر الفعوي الضئيل لكثير من الأدوية.
ويُعرف أكثر من 100 دواء كركائر substrates لفصيلة
CYP2D6، وأكثر من 60 دواء لفصيلة CYP2C9 وأكثر من
50 لفصيلة CYP2C19.²⁰ يُحفر نظير إنزيم isoenzyme آخر
هو CYP2E1، نفاعلاً مُكتفباً في استقلاب الكحول،
والباراسيتامول، والايستراديول (oestradiol)؛ والإيثينيل
إيستراديول ethinyloestradiol.

وقد يوجد من كل هذه ما يعادل 200 نظير إنزيم منفصل
للسيتوكروم P450 ويُعلل هذا عدم حاجتنا إلى امتلاك إنزيمات
جديدة لكل دواء موجود أو يُخلق الآن. يُشفر encoded كل
إنزيم بواسطة مورث gene منفصل ويؤدي الاختلاف في هذه
المورثات إلى فروق بين الأفراد، وأحياناً كثيرة بين المجموعات
الإثنية ethnic، إلى عروق قابلية استقلاب الأدوية. وتُورث
inherited الأشخاص المُعرَّون بعدد الأشكال polymorphisms
قابلية متفاوتة في استقلاب الأدوية الركيزة substrate وقد
تنتج السمية عندما تتراكم accumulate هذه الأدوية إذا

¹⁹ ثمة نظير الإنزيم isoenzyme واحداً من مجموعة الإنزيمات السمي لتُسر
لفاعل نفسه ولكنها تختلف في نسبة البروتينية.

²⁰ Wolf C R, Smith G, Smith R L 2000, Pharma-
.ogenetics. British Medical Journal 320: 987-990

تصنيف	فصائل (المستقلبات/ الفصائل)	أمثلة
بيورينات	مستقلبات السليمينيك والبراسيتامول	benzocaine
كوليكاليفيرول cholecalciferol	1- ألفا - هيدروكسي كوليكاليفيرول 1- α -hydroxy- cholecalciferol	
سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide	4- كيتو - سيكلوفوسفاميد 4- keto - cyclophosphamide	
بيريندوبيل perindopril	بيريندوبيلات Perindoprilat	
ليفودوبا levodopa	دوبامين dopamine	
سوليندك sulindac	سلفيد السوليفيد sulindac sulphide	
سيفتالازون ceftriaxone	مستقلبات 5- أمينوساليسيليك 5-aminosalicylic acid	
تيرفينادين terfenadine	تيرفينادين terfenadine	
زيدوفودين zidovudine	ثلاثي فوسفات الزيدوفودين zidovudine triphosphate	

العمليات الاستقلابية

THE METABOLIC PROCESSES

يُعدُّ الكبد إلى حد كبير العضو الأهم المُستقلب للدواء،
رغم مساهمة عدد من الأعضاء أيضاً، التي تتضمن الكلية،
والعني، اللبغ، والرئة. وتدخل. ومن المفيد التفكير باستقلاب
الدواء في طورين عمريين.

تُحدث استقلاب المرحلة الأولى phase 1 تدلاً في جزيء
الدواء بواسطة الأكسدة oxidation، والاختزال reduction أو
الملمهة hydrolysis وعادة ما يُدخل الاستقلاب فيه مقراً
فدلاً كيميائياً قد يبقى المستقلب الجديد فعلاً بيولوجياً لكنه
يملك خصائص حوائية مختلفة، مثل: العمر النصفي القصير.
تُعدُّ الأكسدة أهم مجموعة مفردة هامة من التفاعلات،
ولاسيماً التفاعلات الخاضعة لما يدعى إنزيمات الأكسدة
(المصفروية microsomal) المتعلقة الوظيفة oxidative-function
التي يشار إليها بلى قديماً على استقلاب مُترب واسع من

اعتمدت إزالة الفعالية inactivation على نظريتين
isoenzyme خاصاً.

تنتج أكسدة بعض الأدوية في المرحلة الأولى تشكيل
كبريتات epoxides قصيرة العمر، تُعد مشتقات متفاعلة
reactive بفترة. وتعد الإيبوكسيدات هامة لإمكانية ارتباطها
على نحو دائم، انعكس irreversibly من خلال ورايد
تساهمية covalent bonds مع مكونات الخلية؛ وبعد هنا
بالواقع أحد الطرق الرئيسية في كون الأدوية سامة تسبب
الحسم. وأما الغلوتاثيون glutathione الذي يعدّ يبدأ ثلاثياً
tripeptide يتراكم مع الإيبوكسيدات، ويجعلها غير فعالة؛ فإن
وجوده في الكبد يعدّ جزءاً من آلية دفاعية هامة تجاه الضرر
الكيميائي الناجم عن الهالوثان halothane والباراسيتامول.

يكتسب استقلاب المرحلة الثانية Phase II اتحاد الدواء مع
أحد الجزيئات القطبية polar (القطبية في أثناء) اللاتجارية المنشأ
الجديد، التي هي نواتج مترسطة للاستقلاب، تُشكّل
مركباً متقارباً conjugate فوياً في أثناء سرعان ما يزال عبر
الكلى؛ أو في الصفراء bile إذا تعلّق وزنه الجزيئي 300.
يشكل المرزفين، والباراسيتامول والسليبات متقاربات مع
حمض الغلوكورونيك glucuronic acide (المشتق من
الغلوكوز) وتشكل السنيرويدات الفعوية المانعة للحمل
مركبات سلفات sulfates وُستَ acetylated
الأكزوباريدي vioniazid، والمجهرين phenelzine والدايسون
dapsone. وبعد الاقتران مع جزيء أكبر قطبية أيضاً تبة تُزال
بوساطتها المواد الطبيعية، مثل البيلوروبين bilirubin على شكل
غلوكوروسد glucuronide، والإستروجنات oestrogens
كسلفات sulphates. يُهيئ استقلاب الطور II للعداية
المبروحة على نحو ثابت تقريباً.

تحرير الإنزيم ENZYME INDUCTION

إن الآليات للتطورة في الجسم منذ ملايين السنين لأجل
استقلاب المواد الغريبة تمكنه من مواجهة التحدّيات البيئية
الجديدة في تدجين ثديي، والملوثات لبيدروكربونية، ومبيدات
الحشرات insecticides والأدوية. وتستجيب منظومات

الإنزيمات لديها لغترات التعرض الزائدة غير زيادة المقدار
والنمائية، أي، أنها تُعزّز induced، ثم تنص إنتاج الإنزيم
عندما ينتهي التعرض exposure. فطلي سبيل المثال، إن شرب
الانكحول الأول بعد خرة انقطاع، يمكن أن يكون له تأثير هام
على السلوك. لكن الشراب المتناول نفسه في نهاية أسبوعين
بشكل منتظم قد يمر دون ملاحظة لأن نشاط الإنزيم الكبدية
للفرد قد ازداد (تعرّض) وهكذا يستقلب الانكحول بسرعة
أكثر وقد نأثيرات أقل، أي يُكتسب التحمّل tolerance.

عادة ما يشترك تحريض المواد inducing substances
بعض الخصائص اضافة: فهي تميل إلى الدريان في النشجم؛
وتُعد من الركائز substrates، ومع ذلك كثيراً ما تكون
ثابتة فقط، ومثال ذلك DDT (dichlorodiphenyl
trichloroethane) للإنزيمات التي يحرضها وتلك عمراً
نصفياً طويلاً عموماً. ويعتمد زمن بدء onset وانتهاء offset
التحريض على معدل نقلب الإنزيم ولكن التحريض الهام
يحدث أثناء أيام قليلة ويزول بعد أسبوعين أو ثلاثة أسابيع من
سحب withdrawal التحرض.

بني ذلك إمكانية تعديل قدرة capacity الجسم على
استقلاب الأدوية من خلال بعض الأدوية انطية نفسها ومن
خلال مواد أخرى، ولاسيما عند استخدامها لمدة طويلة؛ فملك
هذه المظاهرة مقتضيات واضحة من أجل المعالجة الدوائية.
وأظهرت أكثر من 200 مادة تحريضها للإنزيمات في الحيوانات
لكن قائمة محرّضات الإنزيمات في الإنسان أكثر تنوعاً.

مادة تسبب تحريض الإنزيم في الإنسان	
barbeared meats للشور المشوية	مير ومانجست meprobamate
barbiturates الباربيوريات	ميرباريتال phenobarbital
Brussels sprouts للكراب المسوق	لينولوين phytytoin
carbamazepine كاربامازيبين	بريميكون primidone
DDT (دينكوفال) dieldrin، ومبيدات للشدة والأفتر	ريفامبين rifampicin
الإينكول (الاستمساك للزمن)	عشبة القديس جون Saint John's Wort
glutethimide غلوتثيميديد	سلفسازون sulphapyrazone
griseofulvin غريسيوفولفين	كحمن كغج

بعض تحريض الإنزيم وثيق الصلة بالمعالجة الدوائية للأسباب

• قد تتج: آثار، دوائية عامة سريريًا، ومثل ذلك، مثل مناعيات الحمل القموية، ونقص تضيق مضاد التخثر anticoagulant، وقتل المعالجة الكيميائية السامة للخبيثة cytotoxic chemotherapy.

• قد يسج المرض، إذ تزيد مضادات الصرع antiepilepsy من تحريب الفيتامين D القوي dietary المتشكّل من مشأ داخلي، متشبهة مُستقبلًا غير فعال - يمكن في الواقع أن تؤدي حالة عوز الفيتامين D إلى تلّين العظام osteomalacia، ويمكن لنقص كالسيوم الدم hypocalcaemia أن يزيد التوبات fits وقد يؤدي الاختلاج convulsion إلى كسر fracture العظام المرّالة المتعدّن demineralised.

• قد يؤدي تحمّل tolerance المعالجة الدوائية إلى معالجة أقل من لتالية ووقر التحمّل توضيحاً لهذا مثل الدواء المضاد للصرع.

• ازدياد تفرّ الاستجابة للأدوية. قد يُعدّ التحريض الإنزيمي المُحدّث بواسطة الإفراط في شرب الكحول أو التدخين سبباً غير ملزم لفشل الفرد في إنجاز الاستجابة المتوقّعة من الجرعة الطبيعية للدواء، ومثل ذلك، الوارفارين، والثيوفيلين.

• قد تكون السمية الدوائية أكثر حلوثة. يُعدّ المريض أكثر مهلاً لتسوء السمية الكبدية بعد جرعة الباراسيتامول المفرطة hepatotoxic بواسطة الإنتاج الزائد للسائل، السام للكبد، وعندما تُحرّض إنزيماته تناول الريفاميسين rifampicin. (ووجود مثل هذا المريض أيضاً مع انخفاض التركيز البلازمي للباراسيتامول على نحو مضلل بسبب الاستقلاب المُسرّع).

تنظيم الإنزيم ENZYME INHIBITION

• بما تكون عقايل تنظيم استقلاب الدواء أكثر عمقاً من عقايل تحريض الإنزيم. وتعمل تأثيرات تنظيم الإنزيم بواسطة الأدوية أيضاً أن تكون أكثر انتقائية من تأثيرات التحريض، ولذا يقدم تنظيم الإنزيم نطاقاً أوسع في المعالجة (انظر الجدول 4.7).

• وتُعدّ تنظيم الإنزيم بواسطة الأدوية أيضاً الأساس لعدد من

الإزالة (الاطّراح) Elimination

• تُوان الأدوية من الجسم بعد نحوها جزئياً أو كلياً إلى مستقبّات ذوابة في الماء، أو من دون استقلاباً في بعض اخالات. وشحّب التكرار ينطبق الحسب الثاني على الدواء عندما تتدوّل العمليات الحركية مع كّل من الدواء ومستقبّاته.

الجدول 4.7: بعض الأدوية التي تعمل عبر تثبيط الإنزيم.

الدواء	الإنزيم المُثبّط	الحالة المُعالَجة
استيزولاميد	أكسيداز الكربونية	الازرق، glaucoma
acetazolamide	carbonic anhydrase	
الووربول	أكسيداز السرخس	النقرس gout
allopurinol	xanthine oxidase	
بنسوزيد	مادة كبروكسيل	داء باركنسون
benserazide	دوبا DOPA	Parkinson's Disease
تتمير السلفورام	تارعة هيدروجين	الكحولية
disulfiram	الأنسعيد	alcoholism
إنالابريل enalapril	الإنزيم المحوّل	مرض ضغط الدم
	لأنجيوتنسين	hypertension
	angiotensin	وقشل القلب
	converting enzyme	cardiac failure
موكلوباميد	أكسيداز أحادي الأمين	الاكتئاب
moclobemide	نمط MAOA type A	depression
مضادات الالتهاب	سيكلو أوكسيجيناز	الألم pain
اللاستوراميد		الالتهاب
سيليجين selegiline	MAO B type	داء باركنسون
		inflammation

الاطّراح الكلوي RENAL ELIMINATION

تكتشف الأليات التالية.

• الترشيح الكميسي Glomerular filtration يعتمد معدل دخول الدواء إلى الترشاحة الكبيبية على تركيز الدواء الحر في ماء البلازما وعلى وزنه الجزيئي. حيث تُستبعد المواد

ذات الوزن الجزيئي الأكثر من 50000 من الرشاحة الكبيبية في حين تحم المواد ذات الوزن الجزيئي الأقل من 10000 (تتضمن جميع الأدوية تقريباً) ² بسهولة خلال تقوَب pores الغشاء الكبيبي.

الإطراح التبيبي الكلوي Renal tubular excretion
تُقل خلايا النبيب الكلوي اقرب الجزيئات المشحونة جداً من البلازما إلى السائل التبيبي. وثمة نظامان لهذا النقل، أحدهما للمحموص bases، ومثال ذلك: البنسلين، والبروبيسيد propanecid، والثوروسيميد frusemide، والآخر للأسس acids، ومثال ذلك: الأميلوريد amiloride، والأمفيتامين amphetamine.

إعادة الامتصاص التبيبي الكلوي Renal tubular reabsorption
تحتوي الرشاحة الكبيبية على الدواء بتركيزه الحر نفسه في البلازما، ولكن بتركز السائل على نحو متقدم مع حرمانه السائل في تشكيلون nephron بحيث ينشأ مديوح gradient للدواء في السائل التبيبي أكثر تركيزاً منه في الدم الذي يروي الكلون. ولما كان للظهارة epithelium التبيبية خصائص الغشاء الشحمي، فسيتمدد على انتشار diffuse للدواء لتعاد إلى الدم على ذواته الشحمي، أي على الباكاف الحمضية pKa الخاصة به في حالة الكهرل electrolyte، وعلى إبقاء pH السائل التبيبي. فمتى تزداد قوة هذا السائل يتأثر الدواء الحمضي acidic ويذهب ذواته في الشحم فتناقص عودته امتصاصه: في حين يصبح الدواء القاعدي basic لا متأيناً un-ionised (أي يصبح أكثر ذواتاً في الشحم) فترداد عودته امتصاصه. يعطى الشدول مع إبقاء pH البول تعبيراً مفيداً عند إعطاء بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate لقوة البول في معالجة الجرعة المفرطة overdose من الأسبرين.

الإطراح لغازطي Faecal Elimination
عندما يؤخذ الدواء بقصد تأثيره المديوحى بالنفس، فقد تبقى نسبة في الأمعاء bowel وتطرح excreted في الكواز faeces.

² تلك معظم الأدوية وثمناً حروياً أقل من 1000.

وكثيراً ما يكون عرض المعالجة في عدم امتصاص الدواء من الأمي acid، ومثال ذلك: الثيرميسين trimycin. وقد يتسبب الدواء الموجود في الدم أيضاً على نحو متفعل passively إلى شبة لحمي، اعتماداً على الباكاف الحمضية pKa الخاصة به وفرق الباهاء pH بين الدم ومحتويات المعى. إن فعالية الفحم المنشط activated charcoal بواسطة الفحم لمعالجة فرط جرعة الدواء، تعتمد جزئياً على امتزازه adsorption مثل ذلك الدواء المنتشر، ومن ثم أطراحه في البول.

الإطراح الصفراوي Biliary excretion يمتلك الكبد جهازين للنقل الفعال active transport أحدهما للمحموص وأخر للأسس، مثلما في النبيب الكلوي التبيبي، إضافة لوجود نظام لنقل الجزيئات غير المتأينة، ومثال ذلك، الديجوكسين digoxin، في الصفراء bile. تحمل الجزيئات الصفراء لإعادة امتصاصها بواسطة الصيوات الصفراوية bile canaliculi وعادةً ما تُطرح المركبات ذات الوزن الجزيئي الأكبر من 300 فقط في الصفراء. (انظر أيضاً الدوران المعوي الكبدى).

الإطراح الرئوي Pulmonary Elimination

تعد الرتان طريقاً رئيساً لإطراح المبيحات أو المهدبات انطارية volatile anaesthetics (ويقلها uptake). وبخلاف ذلك بعد دورها في أطراح الدواء تذهبها على كثر حال، يكسب هذا الطريق أهمية ملحوظة في انطب الشرعي medicolegal حين يُقاس تركيز الإيثانول في الهواء المزفور expired من قبل سائقى الحافلات المكتننين في حوادث طرق المواصلات (عن طريق مُحلل التنفس breathalyser).

التصفية Clearance

تُقِيم كمية إزالة الدواء من البلازما بمصطلحات تصفيه، يمتلك المصطلح المعنى نفسه كتصفية الكرياتينين الكهوية المتوقفة، وهي قياس إزالة الكرياتينين الداخلى المنشأ endogenous creatinine من البلازما. يمكن لقيَم التصفية توفير معلومات مفيدة عن المصير البيولوجي للدواء. وثمة طرق حرائكية لحساب تصفية الجسم الإجمالية والتصفية الكهوية

مضادات الاكتئاب *Antidepressants*. تحثب الدوكسين
respiratory depression. فقد يسبب تساقطاً هوداً تنفساً
depression.

مضادات اضطراب النظم *Antiarrhythmics* (القلبي
cardiac). يوجد الأميودارون amiodarone بمقدار مرتفع
والديسوبياميد disopyramide بمقدار متوسط ولكن لم يتلخ
عن التأثيرات في الرضع ماثقارياً.

مضاد الصرع *Antiepilepsy*. ملاحظة تحذيرية عامة:
رأب الرضيع من حيث التهدئة sedation والرضاعة الضعيفة.
يوجد البريميدينون primidone والإيثوسكسيميد etho-
suximide والفينوباريتال في اللبن بمقادير مرتفعة؛ أما مقادير
الفينيتوين phenytoin وفانبروات الصوديوم sodium
valproate فهي أقل.

مضادات الالتهاب *Anti-inflammatory*. بدء الأسبرين
(الساليسيلات salicylates) غير مأمون (قد يرتبط مع متلازمة
Rai syndrome).

مضادات البكتريات *Antimicrobials*. يوجد
النيترونيدازول metronidazole في اللبن بمقادير متوسطة؛
تحثب التعرض للطفول له. ينبغي تحثب حمص البانيديكسيك
nalidixic acid والنيتروفرانتوين nitrofurantoin حيث ينظر
عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات glucose-6-
phosphate deficiency (G6PD). وتحثب
الكيتنداميسين clindamycin والدايسون dapsone
واللينكروميسين lincomycin والسلفوناميدات sulfonyl-
amides وأما الكلورامفسكول chloramphenicol فهو غير
مأمون.

مضادات الذهان *Antipsychosis*. تُفضل تحثب
الفينوثيازينات phenothiazines والبيرثيوفينونات butyro-
phenones والثيوزانتينات thioxanthenes ما أمً تكن
الاستطابات indication مُحيرة: نعد المقادير في اللبن قليلة
ولكن توصي الدراسات على الحيوانات بحدوث آثار ضارة
على الجهاز العصبي الشامي للطفل، ولاسيما بسبب دخول
مقادير متوسطة من السليبريد sulpiride إلى اللبن. ويُفضل

renal clearance) وكثيراً ما يؤخذ الفرق بين هاتين النصفيتين
للبن للنصفية الكبدة hepatic clearance. إذا النصفية
الكلوية للشواء الذي يُزال بالترشيح بواسطة الكلية فقط، لا
يمكنها بوضوح تعدي معدل الترشيح الكبيبي (124
مل/دقيقة للذكر البالغ، و10 مل/دقيقة للأنثى البانعة). فعندما
يحدث المرض تصفية كلوية زائدة عن هذا، فيجب أن يكون
مُطرخاً على نحو فعال actively بواسطة النبيات الكلوية
أيضاً، ومثال ذلك، بنزين البنسلين benzylpenicillin
(تصفينه الكلوية 480 مل/دقيقة).

لبن الثدي BREAST MILK

تظهر معظم الأدوية الموسوعة في بلازما الأم في لبها بعد
فترة ما، ومع ذلك تُعد هذه المقادير صغيرة بحيث لا يكون
لفقدان الدواء في اللبن هنأً كفاية للإزالة²². وعلى كل حال،
فد تُعد هذه المقادير الصغيرة هامة بالنسبة للطفل الرضيع
suckling الذي تكون آليات الاستقلاب والإزالة غير ناضجة
immature لديه.

لا تمكك معظم الأدوية التي تتناولها الأم خطراً على
الطفل، ولكن توجد الاستثناءات التالية:

الأدوية والإرضاع من الثدي²³

DRUGS AND BREAST FEEDING

النسب العظمى *Alimentary tract*. قد يسبب
السالمسالازين sulphasalazine آثاراً ضارة adverse effects
ويبدو اليسالازين mesalazine مُفضلاً عنه.

مضاد الربو *Asthma*. يُزال الثيوفيلين theophylline
والذي بروفيلين diprophylline ببطء عند الوليد neonate
ورأب الميوجية inevitability أو التزم المضطرب disturbed
sleep عند الرضيع infant.

مضاد السرطان *Anticancer*. غير مأمون unsafe بسبب
السمية الموروثة inherent.

²² لكن، يُعد لن الثدي طرخاً رتياً للإزالة بعد التسمم بالزئبق mercury poisoning.
²³ Bennen P N (ed) 1996 Drugs and human lactation, Elsevier, Amsterdam.

تُجسَّب الليثيوم lithium على الأرجح.

مزيلات القلق والمهدئات *Anxiolytics and sedatives*.
تعد مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines مأمونة عندما تُستخدم لفترة وجيزة ولكن الاستخدام المطول قد يسبب نيمومة somnolence أو قلة الإرضاع لدى الطفل.
محصرات الأستغلة الأدرينية - ألبينا *Beta-adrenoceptor blockers*. قد يحدث نهمى سكرٍ ليدي، يوجد السونانول sotalol والاميلولون بلفقادير الأكبر من غيرها.
الهرمونات *Hormones*. تُثبِّط الإستروجينات oestrogens والبروجسترونات progestogens والأندروجينات androgens الإرضاع lactation بالجرعات المرتفعة. توجد محتويات مانعات الحمل النسوية النسبي تحتوي الاستروجين! والمرجسون بمقادير أقل بكثير من أن تسبب الضرر ولكنها قد تثبِّط الإرضاع lactation إذا لم يكن مُتَحَرِّجاً وَجَدًا.
متنوعات *Miscellaneous*. يثبط البروموكريبتين bromo-criptine الإرضاع lactation. وقد يسبب الكاهين الفوجية irritability عند الرضيع بالجرعات العالية.

تقدير الجرعة Drug dosage

يمكن تقدير الجرعة بخمسة أنواع رئيسية:

• الجرعة الثابتة *Fixed dose* يمكن الحصول على التأثير المرغوب المريض تحت الجرعة السامة (العديد من موسعات الحديقة mydriatics وملينات البول diuretics والمنسكنات analgesics ومانعات الحمل الفموية oral contraceptives ومضادات الميكروبات antimicrobials). ويمكن إعطاء الدواء بدرجة كافية لجعل التفاوتات الفردية غير هامة سريريا.

• الجرعة المتغيرة *Variable dose* مع إحكامات بسيطة *crude adjustments*. تجرُّل الإحكامات adjustments الدقيقة الفروق غير المهمة قابلة للمقارنة هنا، وقد يصعب قياس نقطة النهاية العلاجية (الاكتئاب، القلق anxiety)، وقد تتغير الجرعة ببطء فقط (التسمم الدرغى thyrotoxicosis)، أو ببطء جداً بسبب العوامل المرضية الفيرولوجية

pathophysiological factors (المنسكنات والمنسويبات الكظرية adrenal steroids لتثبِّط المرض).

• الجرعة المتغيرة *Variable dose* مع إحكامات دقيقة *fine tuning* الوظيفية الحيوية هنا (ضغط الدم، سكر الدم) النسبي عادة ما تتغير بسرعة استجابة لتغيرات الجرعة، والنسي يمكن قياسها تكراراً وبسهولة وتوفر نقطة النهاية. ويجب أن يكون إحكام الجرعة دقيقاً. تنفع المعالجة الميضية لفقراتيات الكظرية Adrenocortical replacement في هذه المجموعة، في حين نفع للمعالجة الدوائية بالفقراتيات الكظرية-adrenocortical pharmacotherapy في المجموعة السامة.

• الجرعة المتحملة العظمى *Maximum tolerated dose* تستعمل عندما لا يمكن إنجاز التأثير العلاجي المودجي بسبب حدوث تأثيرات غير مرغوبة والأدوية انضادة للسرطان؛ وبعض مضادات الميكروبات، وأنا الطريق الاعيادي، لإيجاد ذلك، فهو زيادة حتى تبدأ التأثيرات غير المرغوبة بالظهور ومن ثم تُنقص قليلاً، أو مع رصد التركيز الأيضي.

• الجرعة المتحملة الدنيا *Minimum tolerated dose* لا يُعدُّ هذا المفهوم دائماً كسائمه، ولكنه يُطبق على المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد القشر كُظري adrenocortical steroid ضد الحالات الانتهازية والتهابية؛ ومثال ذلك في الربو asthma وبعض حالات التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis، عندما تكون الجرعة النسبي توفر تعريفاً أعراضياً *symptomatic relief* كحرة بحيث يتعلم تجنب الآثار الضائرة الخطيرة مع استمرار العلاج لمدة غير محدودة. يجب إقناع المريض بقبول التفريق الناقص للأعراض على أرضية نامرئية safety. ويصعب إنجاز ذلك.

جداول التجرير Dosing schedules

تعدُّ جداول التجرير محططات بسيطة مهما تكن تعقدها، والغاية منها إنجاز التأثير المرغوب مع تحب السمية. ويُقرص في المناقشة التالية أن يتعلق تأثير الدواء بنمى بالتركيب اللازم الذي يتعلق بدوره بمقدار الدواء في الجسم بنمى أيضاً. أما

أنفرضي نظام التعرير جون يُعد التأثير المستمر مطلوباً فهي:

3. العمر النصفى الأقل من 3 ساعات، إن التعرير عند فواصل زمنية تعادل العمر النصفى ككثير التكرار وغير مقبول، ويكون الحل باستعمال التعرير الوريدي المستمر مع العمر النصفى القصير جداً؛ ومثال ذلك، العمر النصفى للدوبامين 2 دقيقة؛ وسوف نصل إلى التركيز البلازمي خالة الثبات في 5 أعمار نصفة = 10 دقائق (5 = 2×2.3 = 10 دقائق) لو، عندما يكون العمر النصفى أطول، ومثال ذلك، الدير كاس lignocaine (العمر النصفى 90 دقيقة) باستعمال جرعة شروع priming dose ككلفتة bolus وريدية متبوعة بتعريب وريدي ثابت constant intravenous infusion. من غير المعقول أن يُوفر الإعطاء المتقطع للنواتج ذي العمر النصفى القصير بموجبات كبيرة في التركيز البلازمي وهنا ما يُعد مقبولاً، أي تمتلك الدواء مسبباً علاجياً therapeutic index كبيراً. إن العمر النصفى للبنزول سليلين benzylpenicillin هو 30 دقيقة لكنه فعال في نظام الإعطاء كل 6 ساعات لأنه يعد دوائياً مأموناً جداً بحيث نفذت الأمانية safety متملة مع إعطاء جرعة تُعبر تركيزاً بلازمياً يزيد بأضعاف كثيرة عن التركيز المثبط الأدنى minimum inhibitory concentration لتلك الكائنات الحية الحساسة Sensitive organisms MIC.

حساب الجرعة من خلال وزن الجسم ومساحة سطحه DOSE CALCULATION BY BODY WEIGHT AND SURFACE AREA

فهُ حالات عديدة يفصل فيها أن تكون جرعة الدواء الثابتة fixed dose غير فعالة أو سامة لدى عدد هام من الأفراد، ومثال ذلك، للمعالجة الكيميائية cytotoxic chemotherapy والمضادات الحيوية aminoglycoside antibiotics. ومن الخداد خطئ حساب الجرعة وفقاً لوزن الجسم ويُستعمل أيضاً الإحكام adjustment وفقاً لمساحة سطح الجسم body surface area. وقد يكون أفضل إذ يترابط مع كثير من الظواهر الفيزيولوجية بطريقة أحسن ومثال ذلك، معدل الاستقلاب. تُعد العلاقة بين مساحة سطح الجسم ووزنه خطياً منحنيًا curvilinear ولكن التقاربة المقفولة في كون مساحة سطح جسم الإنسان

لتحديد الجرعة البدئية To specify an initial dose بحيث يحصل التأثير المرغوب سريعاً دون إحداث سمية، وعادةً ما تكون الجرعة القادرة على إنشاء تأثير الدواء هي الجرعة نفسها التي تحافظ على هذا التأثير. على كل حال، يستغرق الوصول إلى تركيز حالة الثبات في البلازما مع التعرير المتكرر مرة 5 أعمار نصفية إذاً وقد يُعدّ نقصاء هذا الزمن غير مرغوب. ويمكن يُعجز التأثير الأكبر بإعطاء جرعة بدئية initial dose أكبر من الجرعة الصيانة maintenance dose وتدعى الجرعة البدئية أخذ جرعة الشروع priming dose أو جرعة التحميل loading dose، أي إن جرعة الشروع هي الجرعة التي تُحيز التأثير العلاجي عند فرد لم يُعجز جسمه على الدواء مسبقاً.

لتحديد جرعة المُداومة To specify a maintenance dose: مقدماً ونواتراً، إن جرعة المُداومة، بالحدس، قد تكون نصف جرعة الشروع البدئية ويفواصل معادلة لتصف عمرها البلازمي وهو الزمن الذي سحلو أثناء التركيز اللازمي الذي يُعجز التأثير المرغوب، إلى النصف. كثيراً جداً ما يعتمد هذا الأسلوب على العمر النصفى نفسه سواءً كان أسبوعياً مُرضياً وعملياً أم لا، كما هو موضح بالحلالات التالية:

1. العمر النصفى 12-6 ساعات. في هذه الحالة، يمكن الاستبدال بنصف الجرعة البدئية عند فواصل معادلة لعمر النصفى أن يكون خطاً مُرضياً حقيقةً إذ يعدّ التعرير dosing كل 12-6 ساعة مقبولاً.

2. العمر النصفى الأكبر من 24 ساعة. يُعسى التعرير مرة يومية (يُعدّ مرغوباً من أجل الامتثال أو للطبوعة compliance) إعطاء نصف جرعة الشروع priming dose كل يوم يُعسى دخول الدواء إلى الجسم بدرجة أكثر من مغادرته كل يوم، أنه سيراكم لمدة غير محدودة. أما الحل فهو بتعويض حقنار الدواء الذي يعاثر الجسم في 24 ساعة فقط. ويمكن حساب هذه الكمية حاكماً تُقرر الجرعة البدئية وفاصلة الجرعة dose interval ويكون العمر النصفى معروفاً.

بمجرد تمثيل في نظم الإطلاق المُحرَّرة modified-release²⁵ systems أن تُنجز الفرض من التأثير المُطوَّل وتنفى به.

يمكن لمستحضرات الإطلاق المديد (المعوية) Sustained-release إتفاصر تكرار الجرعات إلى مرة يوماً وجعل الامتثال أسهل على المريض. ويمكن إعطاء معظم الجرعات العلوية الأمد الآن للمسنين كجرعة صباحية مفردة. وكذلك فإن مستحضرات الإطلاق المديد تجتنب السمية الموضوعية للأعضاء النسي تحدث مع التراكيز الموضوعية العالية، ومثال ذلك، تفرَّج الأمعاء الدقيقة بأقراص كلوريد البوتاسيوم، وقد تمَّحنت أيضاً التراكيز البلازمية الدورية السامة toxic peak التي يمكن حدوثها مع سرعة خويان المستحضر وكذلك منحصص الدواء. وتحتوي بعض مستحضرات الإطلاق المديد أيضاً على مكون إطلاق عاجل immediate-release component لتوفر تأثير سريع ومديد.

تعدَّ مستحضرات المذخر Depot (القابلة للحقن) (injectable) أكثر معويّة سبب كون البيئة النسي تترسب فيها أكثر نباتاً من حالة السيل المحض، ويمكن إعطاؤها بفواصل أطول، حتى أسابيع، وعموماً، إن مثل هذه المستحضرات متداولة صيدلانياً، ومثال ذلك، البلمرات الميكروية microcrystals أو الدواء الأصفى في الزيت oil، والشمع wax، والجلاتين gelatin أو للأوساط التخيفية synthetic media، وتتضمن مضادات التهاب الستيرويدية والأنسولين المختلفة، والبنسلينات، ومستحضرات الغازموسين vasopressin واليدوكسي بروجسترون medoxy-progesterone (بالعضل i.m وتحت الجلد s.c). وكثيراً ما تُفرَّسُ implanted أقراص الهرمونات تحت الجلد وتضخ مزاجاً الإعطاء نحو مُشكَّر والامتثال الأفضل للمريض.

²⁶ يعنى المصطلح مُعدَّل أو مُحرَّر modified عدد من نظم هذه، أدواء drug delivery systems، الإطلاق المُؤخَّ Delayed-release؛ يتاح لدواء على نحو غير عاجل بعد إعطائه بالسلازين mesazine في (تبولون)؛ الإطلاق المُمدَّ release-sustained؛ إطلاق بطيء، محكوم نظاماً. لإيحاء (المفيد sima البوتاسيوم)، الإطلاق المُضبط - controlled release؛ تمثَّل ثنت للحفاظ على تركيز بلاسما نحو مضاد للسرطان nitro؛ العلاج بعمضة للهرمون hormone replacement therapy.

ذي الوزن 70 كيلو غرام مساوية 18 متراً مربعاً. ويحظى توليف وزن الجسم مع طوله قيمة أكثر دقة عن مساحة سطحه (يمكن الحصول عليها من منططات معادلة - nomo-grams معيارية) ويوجد عدد من الطرق²⁴ الأعدد من ذلك. لهذه المسألة أهمية خصوصية في حالة الأطفال إذا كانت جرعة الدواء معروفة للبالغ فقط؛ حيث لحكَّم الجرعة عادةً على أسس وزن الجسم أو مساحة سطح الجسم من بين عوامل أخرى أيضاً.

إطالة فعل الدواء

PROLONGATION OF DRUG ACTION

- تُعدَّ الجرعة الأكبر الطريقة الأوضح لإطالة فعل الدواء، ولكن لا يُعدُّ هذا ملائماً حوماً لذا تستعمل الآليات الأخرى.
- يُغص تضيق الأوعية vasoconstriction حريان الدم الموضوعي فيتأخر توزيع الدواء بعيداً عن مقرِّه، كان يُطوَّل فعل السَّج الموضوعي بالتوليف مع الأدرينالين (إيسيفرين).
- قد يُعدَّ إعطاء الاستقلاب من فعل الدواء بطريقة مفيدة، كتوليف مشط نازعة كربوكسيل الدواء dopa decarboxylase inhibitor، ومثال ذلك، الكريدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa (تحت اسم co-parkinsonism) من أجل الباركنسونية - parkinsonism.
- فمما يُعدُّ الأظراح المُؤخَّ أمراً عملياً، وأما انثال الدم الوحيد فهو استخدام البرونيد probenecid لإحصار الأظراح الشبسي الكلوي للبتسليين، كأن نستخدم جرعة مفردة من الأخير لعلاج السيلان gonorrhoea.
- يمكن تعديل السة الجرعة لإعطاء تأثير، ومثال ذلك، مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines المختلفة.

• لتركبة الصيدلانية يمكن لتبدول مع التركيبة formulation

²⁴ على سبل المثال: Livingston EH, Lee S2001 Body surface area prediction in normal weight and obese patient American Journal of physiology: Endocrinology and Metabolism 281: 586-591

إتقاص زمن الامتصاص

REDUCTION OF ABSORPTION TIME

يمكن إنجاز ذلك بصنع ملح ذائب للدواء بحيث يُمتصَّ سريعاً من مقر إعطائه. ويمكن الحصول على الغرض نفسه في حالة الحقن تحت الجلد *s.c* أو بالعصل *i.m.* وسنطة اهيالورونيداز *hyaluronidase* وهو الإنزيم الذي يزيد بَلَمَرَةً *depolymerises* حمض الهياورونيك *hyaluronic acid* المُكوِّن للنسيج الضام *connective tissue* الذي بقي من انتشار المواد الغريبة، مثل الجراثيم والأدوية. تُؤكِّف الهياورونيداز مع الحقن العضلية *i.m.* مثل المختلِّب أو المُتَبَجِّع لموضعي، أو تعطى بالتسريب تحت الجلد *subcutaneous infusion* وتؤدي إلى زيادة انعقاد *permeation* مع الامتصاص الأسرع. يمكن أيضاً استخدام اهيالورونيداز لتعزيز إرتشاف تراكم الدم والسائل في النسيج.

التوليفات الدوائية الثابتة في الجرعة

FIXED-DOSE DRUG COMBINATIONS

يشير هذا القسم إلى توليفات الأدوية في مستحضر سبيلانسي مفرد. ولا يشير إلى امعالجة الدوائية المناسبة *concomitant* كما في العدوى *infections*، وفرط ضغط الدم *hypertension* وفي السرطان حيث يُعطى عدد من الأدوية على نحو منفصل.

تُعَدُّ التوليفات الدوائية الثابتة اجرعة علامة *appropriate*

من أجل:

• *convenience* أي تحسين امتثال المريض. وبعد هذا ملائماً ولاسيما عند استخدام دوائين بجرعة ثابتة ولأمد طويل فحالة لا أعراضية *asymptomatic* ومثال ذلك، الثيازيد *thiazide* مع محصر للمستقبل الأدرينية - البيتا β - *adrenoceptor blocker* في فرط ضغط الدم الخفيف أو المتوسط. وعلى قدر لَمَّة الأقران الواجب على المرضى تناولها تزداد فعالية استخدامهم لها، ولا سيما المسنين وهي المجموعة التي تتناول أدوية كثيرة لأنَّهم بالتولوجيا متعدِّدة.

• التأثير المُعزَّز *Enhanced effect*. تؤدي المعالجة الدوائية المفردة للعسل *tuberculosis* إلى انبعاث *emergence* المتنبِّطات المقاومة *resistant mycobacteria* يُمنع هذا التأثير أو يُؤخَّل باستخدام دوائين أو أكثر في آن واحد. يؤكد توليف الايزونيازيد *isoniazid* مع الريفامبيسين *rifampicin* (*Rifinah, Rimactazid*) عدم إمكانية حدوث المعالجة الدوائية المفردة؛ يجب أن تكون المعالجة بدوائين أو بدون دواء على الإطلاق. وتستخدم سنج العسل النسري (بتوليف الإستروجين والبروجستروجين *progestogen*) للسبب نفسه.

• إتقاص التأثيرات غير المرغوبة للحد الأدنى *Minimization of unwanted effects*. يُعطى توليف الليفودوبا *levodopa* مع البسيزازيد *benserazide* (*Madopar*) أو مع الكاربيدوبا *carbidopa* (*Sinemet*) استقلاب الليفودوبا خارج الجهاز العصبي المركزي بحيث إذ يمكن استخدام مقدار أصغر من الليفودوبا وهذا مما يُقيص الآثار الضارة.

تُعَدُّ التوليفات *combinations* الدوائية الثابتة اجرعة غير ملائمة *inappropriate* في المواضيع التالية:

- عندما تحتاج جرعة أحد مُكوِّنات الأدوية أو أكثر للتعديل على نحو مستقل. إن الدواء الذي يكون مجال حرته الواحد تعديله واسعاً لكي تناسب مع استجابة المريض، لا يُعد متناسباً للتوليف مع الدواء ذي مجال الجرعة الضيق.
- عندما يتطلب المسافر الزمني لفعل الدواء فواصل زمنية مختلفة بين إعطاء المكونات الدوائية الأخرى.
- عندما يكون الإحطاط غير المنتظم مرغوباً لبعض المكونات الدوائية وغير مرغوب لغيرها، ومثال ذلك، استحباب لغرض *symptoms* مثل الألم ثم استعمال.

الاستنتاجات *CONCLUSIONS*

ببني أن تكون العايات العلاجية واضحة. إذ ينبغي عدم وصف التوليفات *combinations* ما لم يجد مسأ واحداً لمعالجة أن المريض يحتاج جميع الأدوية في التوليفة وأن اجرعات ملائمة ولن تحتاج للتعديل على نحو منفصل. ويمكن تماماً

عمرماً بواسطة الارتجاع السلسي negative feedback، ومثال ذلك نُظْمُ الصماءة endocrine والقلبية الوعائية cardiovascular) لتداخل interference نستجيب آلياًها الضابطة control يتصغير تأثيرات التداخل واستعادة restor حافة الثبات السابقة أو النظم rhythm: بعد هذا إستيئاباً homeostasis. وقد تكون الحالة السابقة وظيفية ضيمة كالإباضة ovulation (مثال نادر عن آلية الارتجاع الإجهاسي positive)، أو وظيفة شاذة abnormal مثل ضغط الدم المرتفع. ويُحَدِّثُ الشخص مَحْتَمَلًا tolerant للدواء أي يحتاج إلى جرعة أكبر لإحداث التأثير المرغوب السابق، عندما يستعيد الجسم مساح حالة الثبات السابقة أو النظم السابق.

يتم تبييض الإباضة في حالة ماضات الحمل الهرمونية وهذا مرغوب، ولكن لا يُرغَبُ باستئمانه تأثيراتها الأخرى على نُظْمِ الدم والاستقلاب مثلاً.

يشيع حدوث تحسُّن للدواء المفرد في حالة فرط ضغط الدم الشرياني كان تحصل مُعَاوَضَةٌ لِنَقْصَانِ المُقاومة المُعْطِبة سبب موسع الأوعية vasodilator من خلال الزيادة في حجم الدم التي تُعيد ضغط الدم؛ هذا سبب للاستخدام الشائع للمدر اليولي diuretic مع موسع الأوعية vasodilator في هذه المعالجة.

نُظْمُ الارتجاع Feedback systems يخدم الجهاز الصمائي endocrine system احتياجات الجسم المتوحدة. لهذا تكون الغدد glands قادرة على زيادة إنتاجها أو إنقاصه بوسائل نُظْمِ الارتجاع السلسي (غالباً). يُعْمَلُ الهرمون المُعْطِى أو المُضامع analogue مُسْتَقْبَلَاتِ نظام الارتجاع إذ تسبب الجرعات الكبيرة تبييضاً لإنتاج الهرمون الطبيعي. ويستغرق استعادة آلة التضبط النطبعة زمناً ما بعد سحب الهرمون المُعْطِى، أي يمكن أن يستغرق الجهاز الرطائي/النخامي/القشرى hypothalamic-pituitary-adrenal-cortex-systems شهوراً ليُعيد حساسيته للكاملة، ويمكن أن ينج عن السحب withdrawal، سُجائى للستيريد القشري corticosteroid المُعْطِى حالة عوزٍ حاد قد تعرَّض الحياة للخطر.

تنظيم المُسْتَقْبَلَاتِ Regulation of receptors يمكن زيادة

التوليفات الرشيدة توفر مزيجاً مثلاً إمكانية أن تكون التوليفات غير الملائمة خطيرة. وهكذا يكون توليف الحديد iron مع حمض الفوليك والسيانوكوبالامين خطراً عندما يُؤخَّرُ تشخيص فقر الدم التوبيل pernicious anaemia. ولكن حقيقة الاستخدام الضائع للحديد مع قليل من حمض الفوليك أثناء الحمل من أجل الوقاية الروتينية من فقر الدم، تؤكد بساطة على إمكانية التقيح الرشيد لهذه التوليفات لتلبية الاحتياجات المتخصصة.

الفارماكولوجيا للمزمنة

Chronic pharmacology

تُجْمَعُ فروق في الديناميكا ادوائية pharmacodynamics والحرثك الدوائية pharmacokinetics للعديد من الأدوية وفقاً لاستخدامها في جرعة مفردة أو لمدة وحيدة (الفارماكولوجيا الحادة acute pharmacology)، أو لأمدٍ طوي (الفارماكولوجيا المزمنة). وتزداد نسبة الأفراد المُضْحَجِ للسنين بتأثيرات الأدوية باستمرار والمراحل طويلة من حياتهم حيث تُعَوَّرُتُ الأدوية المُثْبِطَةُ لِقَبْلِيَّةِ الحسُّن tolerable suppressive remedies والوقائية prophylactic من أجل الحالات المزمنة أو الناكسة recurrent لمرض ضغط الدم، شرياني مثلاً، ومرض السكري diabetes mellitus والأمراض النفسية mental diseases وحالات الصرع epilepsies والنقرس gout، والداء الكولاجنسي collagen diseases والخثار thrombosis والأرجحات allergies والعداوى infections المختلفة. تشكل المعالجة الطويلة الأمد في بعض الحالات خطراً هاماً على حياة المريض ويمكن أن بعد الشفاء أسوأ من المرض إذا لم يُجرِ تدبيره بمهارة. وعموماً لا تزداد أعضاز الدواء بوضوح عندما تدوم المعالجة سنوات عديدة مقارنة مع المعالجة السلسي تدوم شهوراً؛ تتضمن الاستثنائات الضرر الكليوي بسبب المزيغ المسكن analgesic mixture والسرطنة carcinogenicity.

لتداخل مع نُظْمِ التنظيم الذاتي

INTERFERENCE WITH SELF-REGULATING SYSTEMS

عندما تحصُّع نُظْمُ الفيزيولوجية لتنظيم الذاتي (المضبطة

sympathomimetic غير ضارٌ بالجهاز القلبي الوعائي المتوسط انصحته ولكن يمكن أن يكون ثلث الرائد للأوكسجين عقايل حطوة حيث يوجد مريض إقفاري لا تلبى معه الحاجة الرائدة للأوكسجين (الذخيرة الصدرية angina pectoris، واضطراب النظم arrhythmia، واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction. وإن نكشذ، عملية المرض الذي ساء أثناء الاستخدام المطول للدواء المبيط، أي العاث *reversibility* المرض، يسهم في مثل هذه التغيرات exacerbations.

The rebound phenomenon نغذ ظاهره الارتداد بسيطه حطراً كامباً ويحذ أن يكون محصر المُستقبلة الأدرينية البينا أكثر مأمونية بوجود المرض القلبي الإقفاري عندما يمكن إزالة الارتداد. حيث يمكن لمحصرات المُستقبلة الأدرينية - البينا التي لا تُعد من الضواد الشقية pure antagonists أن تملك بعض الفعالية (الإقفارية المحاكية للمودي) المناهضة agonist أي المناهضات الجزئية partial agonists، التي يمكنها الوقاية من توليد مُستقبليات أدرينية إضافية (التنظيم، صعوداً). وثمة بيئة حقيفة على كون الارتداد أقل أو قد يغيث مع التمدولون pindolol، وهو ناهض جزئي محصر للمُستقبلة الأدرينية - البينا partial agonist β -adrenoceptor blocker.

كثيراً ما يجري التمييز بين الارتداد rebound (الشكسة recurrence بدرجة مشددة من الأعراض التي أُعطيت الدواء من أجلها) ومتلازمة السحب withdrawal syndrome (ظهور أعراض إضافية جديدة). بعد هذا التمييز كنباً ولا يُلبغ إلى آليات شائعة.

تحدث ظواهر الارتداد والسحب بطريقة غريبة الأضوار وعموماً، تُعد أكثر حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفي القصير (هبوط مفاجئ في التركيز البلازمي) وذات الفعل الناهض الشقي pure agonist أو المضادة التية pure antagonist. وأقل حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفي الطويل ويمكن أن تحدث مع الأدوية ذات الفصل المُستقبَل الناهض/ الضاد (الناهض الجزئي) على المُستقبليات.

(كتابة) المُستقبليات على الخلية (مُستقبليات الهرمونات، والأدوية التنشيطية autacoids أو الهرمونات والأدوية الموضعية local hormones)، وعددها المشغول occupied (احتلال المُستقبلة receptor occupancy) وقدره المُستقبلة على الاستجابة (الألفة affinity، والفعالية efficacy) أن يتبدل جميعها استجابةً لتركيز جزيء الارتباط النوعي أو المحي 26 ligand، سواء أكان هنا ناهضاً agonist أم ضاداً (مناهضاً) antagonist (محصرًا blocker). وللمن التأثيرات لإعادة وظيفة الخلية إلى حالتها الطبيعية أو الاعتمادية دائماً. نسبة التراكيز الكبيرة المعروفة للناقص (سواءً أُعطيت كسواءً أم زاد إنضه في الجسم بواسطة الورم tumour) اختزالاً لعدد المُستقبليات المتاحة للتفعيل (التنظيم نزولاً down regulation). وتؤدي التغيرات في احتلال المُستقبلة والألفة والإشغال المطول بالجزئيات الخاملة inert (الضواد antagonists) إلى زيادة عدد المُستقبليات (التنظيم صعوداً up-regulation). ويمكن إنجاز بعض ذلك على الأقل عبر تحريك المُستقبليات للداخل الخلية وخارجها مرة ثانية (الاستيطان internalisation) والتخارج (externalisation).

قد يوضح التنظيم نزولاً Down-regulation وبتدلات المُستقبلة المرافقة حالة التحمل أو الحرج refractory المشاهدة عند الربوون asthmatics الحطرين الذين لا يستجيبون طويلاً لناهضات المُستقبلة الأدرينية - البينا β -adrenoceptor agonists.

التنظيم صعوداً Up-regulation يمكن توضيح السورة exacerbation الأسيانية لمرض القلبي الإقفاري ischaemic بسبب تسحب المفاحي لمحصر المُستقبلة الأدرينية. البينا، عبر التنظيم صعوداً أثناء إعطائه، وهكذا، بعد السحب يُباح عدد زائد عن الطبيعي من المُستقبليات فعالةً لناقل الكيمعالي chemotransmitter، ومثال ذلك، النور أدرينالين (النور اينفرين).

قد يُغذ التنظيم صعوداً مع ارتداد التأثيرات المحاكية لمودي

* لابينا: برتق jigare.

للمسحب الفجائي ABRUPT WITHDRAWAL

إنَّ العقابيل الغامضة سريراً معروفة وقد تحدث لأسباب متنوعة مثل المعالجة الدوائية المُقطّعة عن المريض بسبب خصرعه للحرجة. وفيما يلي بعض الأمثلة الأخرى:

• الجهاز القلبي الوعائي: مُحصّرات المُستقبّلات - أبيتا، ومضادات قرط منتط الدم (رلايسا الكلونيدين clonidine).

• الجهاز العصبي: جميع المعطّبات depressants (المومات hypnotics، مهدئات sedatives، الكحول، الأفيونات optoids) ومضادات الصرع والعوامل المضادة لباركسونيه ومضادات الاكتئاب antidepressants.

• الجهاز الصلوي: الستيرويدات الكظرية.

• الالتهاب الشامخي: الستيرويدات الكظرية.

إنَّ انبعاث Resurgence المرض انزوم المُتقدّم في وعاء رعب تسيطر عقابله consequences كلياً أو جزئياً، أي ظاهرة المرض المُعاد صعوداً catching-up phenomenon، يُعدّ عتبة consequence مرحلة واضحة نحو المعالجة المُتعلّقة من الليفودوبا levodopa في داء باركسون؟ وقد نجد كلاً من الانعاث والارتداد rebound لدى سحب الكورتيكوستيرويد من علاج داء المناعة الذاتية autoimmune disease.

إنَّ متلازمات عدم استمرار المعالجة الدوائية Drug discontinuation syndrome أي الارتداد والسحب والانبعاث (المُستقرّفة سابقاً) ظواهر مترقعة، وتبقي الانبعاث الدقيقة غامضة في حالات كثيرة، ولكن لا يوجد سبب لدعشة السريريين عند حدوثها، وقد ياملون باستخدام المسحب التدريجي في حالة الارتداد ولا سيّما عندما تستخدم لأدوية لتجويز نُظم الأحكام الذاتية المُعقدة وتسيطر المرض المزمن (دون شفاء).

مظاهر أخرى للاستعمال المزمن للأدوية

OTHER ASPECTS OF CHRONIC DRUG USE

قد تتضمّن الطغرات الاستقلابية Metabolic changes على مدى العدة الطويلة مُرضاً، ومثال ذلك، مُدرات الشوز،

(الداء السكري)، وهرمونات قشر الكظر (تخلخل العظام osteoporosis)؛ والفستون phenytoin (تُلنّ العظام osteomalacia). وقد لحسّ الأدوية استقلاب نفسها واستقلاب الأدوية الأخرى (بمرض الإنزيم).

تحدث إصابات عصبية نوعية Specific cell injury أو اضطراب - دلمعة الخلية مع أدوية بفرادة أو مُستأف دوائياً ومثال ذلك: خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesia (محصّرات المُستقبّلة الدوبامينية)، ضرر شبكية retinal damage (الكلوروكين، الفلوتيازات)، التليف حلف الصفاك retroperitoneal fibrosis (ميثيرجيد methylsergide)، الاحتلال الكلوي nephropathy (مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs). وقد يحدث السرطان cancer مثلاً مع الستيرويدات (بطانة الرحم endometrium) ومع مضادات السرطان الكابتة للناعة immunosuppressive (anticancer) drugs.

الإجازات الدوائية Drug holidays يعني هذا المصطلح إيقافاً متروكاً للمعالجة الطويلة الأمد بفرض استرداد الحساسية sensitivity (المُتفردة) أو إنقاص اختطار السمية. وتُعدّ الحاجة لمدة الإجازات سبباً أساسية لأي دواء يبساطة، وبعد الميثيرجيد methysergide للشقيقة العدة refractory migraine مثال الجوهري عن هذا. وكثيراً ما يُستعمل المرضي إجازة القم الدوائية من تلقاء أنفسهم (راجع بمثال المريض).

أخطار المرض المتداخل Dangers of Intercurrent illness تُلاحظ على نحو خاص مع مضادات الشحر والستيرويدات الكظرية وكابتات الناعة.

أخطار التآثرات مع الأدوية الأخرى أو مع الغذاء Dangers of interactions with other drugs or food راجع الغذاء، والتآثرات؛ والأدوية الفردية.

الاستنتاجات CONCLUSIONS

لا تحترص الأدوية أفعالها الأولية المعروفة وقمحدولة فصحا بل: • تُشير الاستنتاجات المتعاضدة compensatory في الأجهزة الفيزيولوجية بت العلاقة المتعددة لتنبؤات لتسي تُعلّ بها، وتحتاج هذه النظم

للأدوية وثيق الصلة بجميع الوصفين. ويُكتفَى التأثيرات الدوائية الكيميائية الدوائية والحرارية الدوائية وتقع المسائل في تصنيفين عامين: التأثيرات الموروثة inherited وتأثيرات البيئة والملصق host.

التأثيرات الموروثة: علم الوراثة الفوقي

Inherited influences Pharmacogenetics

تحت مراعة طريقة توقع استجابة الأفراد في المجتمع المرعة ثابتة من الدواء؛ إذ يُظهر بعضهم استجابة أقل من المعتاد، في حين يُظهر معظم الأفراد الاستجابة المعتادة ويظهر بعضهم الآخر استجابة أكثر من الاستجابة المعتادة. يوصف هذا النمط من الاحتمالات بالمتوسط وتظهر النتيجة في المخطط على شكل منحنى توزع طبيعي أو غاوسي Gaussian (جرسي) الشكل متناهيًا لسطح انحنى الذي يصف توزع الطفول أو التوزن أو معدل الاستقلاب في المجتمع. يُعدّ المنحنى نتيجة لعوامل متعددة، بعضها جيني genetic (جينات متعددة) والآخر بيئي؛ تسهم على نحو جماعي في استجابة الفرد للأدوية؛ تتضمن العرق race والجنس sex والقدم الغذائي diet والوزن ودرجة حرارة البيئة والجسم والنظم اليومي circadian rhythm والامتصاص والتوزع والاستقلاب والاطراح excretion وكثافة المُستقبلات، دون وجود تأثير غالب لأي عامل مفرد منها.

يُنّ الاختلاف أقل شوعاً، وغير مستمر discontinuous عندما يكشف الفرق في الاستجابة عن نسبة معزلة كموية أو صغوية تستعيب على نحو مختلف عن البقية، مثل ذوي الأسمدة المُفضلة للدواء أو ذوي الأسنلة السريعة والبطيئة للإيزونيازيد isoniazid. يشيع حدوث الاختلاف غير المستمر عندما يجري ضبط الاستجابة بواسطة مورثة (جين) مفردة. ويشير تعدد الأشكال الجيني genetic polymorphism إلى وجود شكلين غير مستمرين discontinuous أو أكثر في المجتمع من الأنواع species التي تخضع للوراثة البسيطة. ومن المعروف فإن تواتر كل نوع هو 1% أو أكثر.

زمناً تتعالى بعد سحب الدواء (يمكن لسحب التدريجي توفير هذا الزمن؛ وكثيراً ما يُضادّ إزفاءً وغير مؤدٍ إطلاقاً).
 • تعرض كبدات استقلابية قد تكون ناهية على الأمد قصير، لكنها خطيرة عندما تعود زحناً طويلاً.
 • قد تحدث تأثيرات موضعية ولا سيما في فتسج القابلة للتكثُر وتعرض إصابة خلوية خطيرة أو خللاً وظيفياً.
 • توجد ففلية حدوث لمرض لتداخل increment illness والتكثُر مع الأدوية الأخرى التي قد تولد لاستطبيات حديثة.

ينبغي توقع حدوث مثل هذه العقابيل مع الاستخدام المُطول للدواء. ويمكن تقدير managed هؤلاء المرضى على نحو مأمون، أو نادسي انتحظار من الأذى على الأقل، وشكيبهم من حياء عديدة. بمعرفة الفيزيولوجيا والتأثير لرجيا والتعارف ماكولوجيا المتولفة مع إدراك أن غير المتوقع يُفَعّ (Pamorschier Horatio قلة ألباء كثيرة في الجنة والأرض، بحر ما تخلم به في فلسفتك²⁷).

الاختلاف الفردي أو البيولوجي

Individual or biological variation

وصف الأدوية للمجموعات ذات الاختطار الخاص

Prescribing for special risk groups

إن الأفراد الذين يستحبون للأدوية بطريقة مختلفة، سواء من وقت لأخر أم مع باقي الأفراد، مسألة يومية في الممارسة. ويحتاج الأطباء للتكيف مع الاختلاف الفردي الذي قد يوصح كلاً من الاستجابة الضائرة للدواء وفشل المعالجة، وكثيراً ما توجد مخيزات فيزيائية واضحة مثل العمر والعرق race (المورثات genetics) أو المرض، تُخفّر الوصاف لضبط جرعة الدواء، ولكن لا توجد ملامح خارجية تدل على هذا مثل شوز الكولينستراز الكاذبة pseudocholinesterase التي تسبب شللاً متولاً بعد إعطاء السوكساميونيوم suxamethonium، فإن فهم أسباب الاختلافات الفردية في الاستجابة

²⁷ W Shakespeare (1561 - 1616) Hamlet: IV, t.66 "ولها شكير

يهتم علم توارثة التوتحي Pharmacogenetics باستجابات للدواء للتحكم بالتوارثة hereditary (نظراً لبعثاً علم للجنين للتوتحي Pharmacogenomics)، ونظراً لعوامل التوارثة المسببة للاستجابات المختلفة تجاه الدواء، كيميائية حيوية biochemical شاملة لأن الجينات المبررة تحطم إنتاج الإنزيمات، وعادة ما يجري تغيير expressed لتحديد الأشكال الوراثية التوتحية Pharmacogenetic polymorphism في شكل مغزلات capsaicin مستقبالية مخففة للدواء، أو تعد فروقاً جينية في الإنزيمات المعتمدة، وتدعى الاستجابات قشانة للمورثة تجاه الأدوية بواسطة المورثات المعتمدة بالتنحسب الذاتي idiosyncrasy ويسمى استجابات زائدة ونقصية وعجيبة تجاه الأدوية.

بعض الحالات المورثة لتسببها للاستجابات الزائدة أو السامة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING INCREASED OR TOXIC RESPONSES

الأكسدة المعيبة Defective oxidation يمكن أن تجرى الاختلاف في استجابة بعض الأدوية إلى تعدد الأشكال الجينية المكتسبة على أكسدة مراكزها الكربونية (راجع الاستقلاب). قُبِحت الحالة بواسطة الاستقلاب المتأخر والاستجابة تجاه الجرعة المعيارية من الديبريدولون²⁸ debrisoquine. يمكن تصنيف الأفراد إلى شديدتي الأكسدة وضعيفي الأكسدة ويُعد أفراد الصنف الأخير في الخطر

²⁸ جرى كشف أول حالة أكسدة ضعيفة في محم RL Smith، وهو أستاذ علم الأدوية الكيميائي الحيوي (Biochemical Pharmacology، St. Mary's Hospital Medical School، London، الذي كان يستفسر منظمات لترعة السمعة لرعي بنلوبون دوجور حافظين لفضط حر الديبريدولون debrisoquine وبنانيدس benhanidine. مكس سبباً تناولت 40 ملغ من سلفات الديبريدولون، فبسط ضغط الدم عندي فعالة إلى 70/50 mm وابت في خلال ساعتين ولم تتكسر من قوقوف لمدة أربع ساعات بسبب، نفس ضغط الدم لمرعي الضعيف .. استغرقت عودة ضغط الدم إلى الطبيعي يومين. وأظهر تحليل البول ندىً بطيخاً ككسلي خروعة كقوة مؤد نقر. في حين أمكن للأشخاص الأخرى البين أظهر استجابات لها وعالية قللة لطرعة نفسها من دم بزركين، فوجهه إلى مستفسر مسعودوكسي على كل حال. حفزت الأحداث انطارة للاستجابة لسرورها تجاه الجرعة المرادة من الديبريدولون البحث لم يضح هذا لزوج هذا البحث بالكشف عن لكل الأول لتعدد الأشكال الجينية في أكسدة البروتين.

خاص من الآثار الضائرة للأدوية التي تعتمد إزالة فعاليتها بقوة على نظير الإنزيم isoenzyme المعيب. قد يُعدي الأشخاص الذين ورثوا الشكل المؤكسد الضعيف من السيتوكروم CYP 2D6 استجابات مبالغاً بها أو سامة تجاه الجرعات الجيارية بحال من الأدوية التي تتضمن البوفورالون bufarolol، والتيرولول metoprolol، والتيسرولول simolol (إحصار - بيتا - زائد)، والثالوبريدول haloperidol (خلدنة/ تركون زائدة)، والثاليكينيدي flecainide وأمورتورينيلون nortriptyline. ويتراوح تكرار ذوي الأكسدة الضعيفة من 1% لدى الآسيويين إلى 60% لدى البيض وبنه أكثر من خمسة ملايين من ذوي الأكسدة البطيخة في المملكة المتحدة. بالإضافة لما يجري تغييره الآن كمجموعة من ذوي الاستقلاب البطيخ السرعة النفس قد يمثلون في الاستجابة لجرعات الدواء الجيارية. إن الحالة للمتميزة المشابهة هي الحالة للمتميزة بعوز استقلاب الدواء المتأخر للصرع المعينيين mephe- nytoin (السيتوكروم CYP 2C19) ونقص 8 - 23% من الأموريين 3 - 6% من البيض. وتتضمن ركائز الأدوية الديازيبام diazepam، والسيتالوبرام citalopram، والأوميبرازول omeprazol والثروغوانين proguanil. يعيب تعدد أشكال السيتوكروم CYP 2C9 حوالي 30% من الناس يؤدي إلى الاستقلاب البطيخ (واحتطار السمية) للوارفارين warfarin، والتوليداميد bucaramide، والتوسارتان losartan.

تعد الأستلة Acetylation طريقاً هاماً لاستقلاب كثير من الأدوية التي تتحلل بمجموعة أميدية (amide) (-NH₂). وتظهرت الدراسات المسكانية أن معظم الأفراد يتأذ ذوي أسئلة سريعة أو بطيخة ولكن تتفاوت جداً نسبة كل منهما بين الأعراق العسة. يعد حوالي 90% من اليابانيين ذوي أسئلة سريعة rapid acetylators في حين تكون النسبة 50% أو أقل لدى المجتمعات الغربية. وقد أضافت ذوي الأستلة السريعة على طول الساحل الآسيوي الباسيفيكي أعلى قرب انعطاب (حوالي 95%) ويهبط باتجاه الإسماء.

تعد حالة الأستلة وثيقة الصلة بالمعالجة بعض الأدوية إذ قد يسبب الإيزونيازيد اعتلالاً عصبياً neuropathy محطياً عند

ذوي الأستلة البطيئة باجرعات العيادية ويُضاف ثيوريدينوكسين pyridoxine إلى النظام العلاجي المضاد للتشنج (السل) عند وجود احتطار خاص كما في الداء السكري diabetes وبنكحولية والفشل الكوي. ويشيع تحرّ الخلايا الكبدية الحادة مع الآيرونازيد عند ذوي الأستلة السريعة، ربما لأنهم يشكلون مستقبلاً سلباً للمركب على نحو أسرع. وبسبب السلفاسالازين (سالميلازو سلفاثيريدين) (الذي يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزي) آثاراً ضارة أكثر تكراراً لدى بطيئ الأستلة، ربما بسبب مُكوّن السلفاثيريدين الذي يُزال فعايته بالأستلة. يبدو أن الدابسون dapsone يسبب عملاً دموياً للكريات الحمراء أكثر لدى بطيئ الأستلة وقد يحتاج سريره الأستلة إلى جرعات أكثر لضبط التهاب الجلد الحرسبي الشكل dermatitis herpetiformis والجذام leprosy. قد يسبب الهيدرالازين hydralazine والتوركاناميد نشوء أضداد النوى antinuclear antibodies في البلازما عند بطيئ الأستلة ويرتقي بعضها إلى ذبحة حمامية lupus erythematosus مجموعة.

عوز نازعة هيدروجين الفلوكوز-6-فسفات-6-Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency إن فعالية G6PD هامة لتكامل الخلية الدموية الحمراء خلال سلسلة من التفاعلات:

- نعدّ مصدراً هاماً لفُسفات ثنائي نكليوتيد النيكوتين والأدينين المُختزَل reduced nicotinamide-adenine dinucleotide (NADPH) الذي يحافظ على غلوتاثيون glutathione انكزيرة الحمراء بشكله المختزل.

- بعد الغلوتاثيون المختزل ضرورياً لحفظ الهيموغلوبين بحالته للحركة (سديوز ferrous) أكثر من حالة الحديدك ferric (متهيموغلوبين) العديدة الفائدة في حمل الأكسجين.
- يُعمل بناء الهيموغلوبين في الكريات الحمر برظيئة بمجموعات السلفهيميريل ولاسيماً الترابطه مع ثبات غشاء الخلية الحمراء. قد يعاني الأفراد المصابون بعوز G6PD من انحلال الدم الحاد acute haemolysis إذا تعرضوا للمواد المؤكسدة التي تنقص الأدوية.

وتحدث نوبة episode انحلال دم متعمرة بعد 2-3 أيام من بداية تناول الدواء. وبعد انحلال الدم محدداً ذاتياً self-limiting، إذ تتأثر خلايا الحمر الأقدم ذات المحتوى الأقل من الإنزيم. وتعد هذه الحالة شائعة لدى الأفارقة وفي دول البحر المتوسط والشرق الأوسط وجنوب شرق آسيا ولدى سلافيين، وتصب هذه الحالة ما يزيد عن 100 مليون نسمة عبر العالم. ولما كان هذا العوز ناتجاً عن وراثه إحدى انضغرات الكثرة لإنزيم G6PD سيظهر الأفراد المصابين ذوي قابلية مختلفة لانحلال الدم، أي إن المادة التي تؤثر على نحو ضار بشخص مصاب بعوز G6PD قد لا تضر باس. وعادة ما يتعلق هذا بالجرعة. وتُطبق الدلائل التالية²⁹.

تنصن الأدوية التي تعمل احتطاراً محدداً لانحلال الدم لدى معظم المصابين بعوز G6PD: الدابسون dapsone (والتسفونات sulphonas الأخرى)، وزرقة الميثيلين، والبيريدازول nirdazole، والتروفوزاترين، والثياماين ipamaquin، والثياماين primaquine، ومضادات المكروبات الكينولونية وبعض السلفوتاميدات.

وتنصن الأدوية التي تحمل احتطاراً ممكناً على انحلال الدم لدى بعض المصابين بعوز G6PD: الأسبرين (عندما تتعدى الجرعة 1 غرام/يوم)، والثيناميدون cinchonidine، والمروسميد probenecid، والإكتينيد، والكلوروكين chloroquine والكينين quinine (بعد كُل منهما مقبولاً في الملاريا الحادة).

وثمة أشخاص مصابون لديهم استعداد للإصابة عند تعرضهم لفترات nitrates، والأنتيلينات ونافتالينات (الموجودة في كرات العث moth balls). ويتعرض بعض الأفراد ولاسيما الأطفال لانحلال الدم بعد تناول العولة شريضة الفول Vicia faba ومن هنا تسمى المصطلح "قوان favism".

²⁹ Data based on British National Formulary, 2002. استندت

المعلومات إلى كتاب المصنوعات المرضية البريطاني عام 2002.

³⁰ الخط الذي فيه فيثاغورس Pythagoras (فيلدوف إيطالي، 500

SKD قبل الميلاد). - 343:56 Clinical Genetics 1999 W1999 Neben D

يُلقب الجرذان ذوي المؤثرات gene "بالجرذان - المشوكة super-rats في الأوساط العامة".

مقاومة الهيبارين Resistance to heparin يتطلب المصابون عوز مضاد الثرومبين antithrombin deficiency جرعات ضخمة في المعالجة باهيبارين من أجل التأثير المضاد للضئطر. يعتمد فعل اهيبارين على وجود مضاد الثرومبين في البلازما.

مقاومة السوكساميثونيوم Resistance to suxame- thonium تُشير هذه الحالة النادرة بمعالجة زائدة للكولينستيراز الكاذبة pseudocholinesterase وغالب الجرعات الطبيعية للسوكساميثونيوم في إحداث سُرخاء عضلي (فانن مع عوز الكولينستيراز، التوارد سابقاً).

مقاومة الفيتامين D Resistance to vitamin D يُطوّر الأفراد الرُخد rickets الذي يستجيب فقط للجرعات الصحية من الفيتامين D، أي حوالي ألف ضعف من الجرعة المعيارية.

يجري تعين المقاومة الجرثومية Bacterial resistance جنساً وهذا مهمة سريرية عظيمة.

الاستنتاج CONCLUSION

من المؤكد اكتشاف الكثير من الفروق الجينية المفردة اهامة سريريّاً تجاه الأدوية مع التقدم في تحديد مكونات الجينوم genome البشري ووظائفها، وحيناً يجري فهم الفروق الجينية، أي التفاعل الاستقلابي، يمكن التكهّن بما يحدث بسبب إعطاء أدوية ذات بنى حزيبية خصوصية ولكن الاهتمام بما يبتقى تحريه لدى المرضى روتينياً من أجل مثل هذه الفروق في استجابة الدواء، يُعدّ شأناً ذا أهمية سريرية واقتصادية ولو حستة.

تأثيرات البيئة والمضيف

Environmental and host influences تسهم بعض العوامل المتعلقة بالأفراد وبمنتهم في فروق الاستجابة الدوائية. وإن دورها الدقيق على العموم أقل تزييفاً

عوز الكولينستيراز الكاذبة Pseudocholinesterase deficiency تنهي فعل الإحصار العصبي العضلي لسكسوميثونيوم suxamethonium بوساطة الكولينستيراز الكاذبة ثيلازمية، تحلّبه الكولينستيراز "الحقيقية" (أستيل كولينستيراز) الأستيل كولين المطبق من الضغبات العصبية في حين تحتوي نسج مختلفة وثيلازما على إنزيمات استمرار esterases أخرى غير نوعية أني "الكاذبة pseudo". يُشكّل الأفراد المصابون كمية قليلة من الكولينستيراز الكاذبة الثيلازمية وهكذا ينقص استقلال السكسوميثونيوم على نحو خطير. وتظهر هذا العوز على نحو عمير إلى العيان عندما يغشش المرض في النفس التلقائي بعد العملية الجراحية، وقد يخضع لشهوية المساعدة لعدة ساعات. ينبغي البحث عن تقارب الترد انصاف لهذا العوز وعن مثل الشذوذات الموروثة الأخرى التي تحمل احتمالاً يمكن تجنبه unavoidable، وتقييم اختطارهم الداسي وإحارهم بالشفحة. بقارب انتشار عوز الكولينستيراز الكاذبة في المملكة المتحدة 1 من كل 2500.

فوط الحرارة الحبيث Malignant hyperthermia

اليرلوية Porphyria

ناقلة الميتيل للثيوبورين Thiopurine methyltransferase

الكحول Alcohol

بعض الحالات القابلة للوراثة العسبية لاسنجابات

توثية منقوصة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING DECREASED DRUG RESPONSES

مقاومة مضادات التخثر الكومارينية Resistance to

coumarin anticoagulants يتفاوت المصابون هلا الشذوذ الموروث وشارد تفاوتاً في الإزيم الذي يحول الفيتامين K إلى شكله المختزل والفعال، وهو الإنزيم الذي تنطه الكومارينات على نحو طبيعي؟ يتطلّب المرضى 20 ضعفاً أو أكثر من الجرعة المعتادة للحصول على استجابة سريرية كافية. وتحدث حالة مشابهة أيضاً عند الجرذان وتتلذ أهمية عمية كاستخدام الوارفارين warfarin والكومارين coumarin كسّم للتحرد

الجرعة المقررة، مع الهيكساكلوروفين مثلاً hexachlorophane تستخدم في مساحة التعدي dusting والمستحلبات emulsions للوقاية من العدوى.

تعني النماذج الثلاثة المفهومة بتمام اعتبار الأدوية لدى الأطفال، نقصان المعلومات التي يعول عليها عادةً. والعديد من الأدوية غير مرخصة للاستخدام عند الأطفال، ويجب أن يكون وصفها "خارج الترخيص"، وتُفهم هذه الممارسة على أنها ضرورية ولو لم تكن مُعززة فعلياً من قِبل السلطات المنظمة للأدوية في المملكة المتحدة UK.

يتأثر توزيع Distribution الأدوية بالحقيقة التي تقدر أن ماء الجسم الإجمالي عند الوليد neonate هو حوالي 80% بالمقارنة مع 65% للأطفال الأكبر. والمثلث:

• تحتاج جرعات الشروع priming المتعلقة بالوزن من الأمينوغليكوزيدات، والأمينوفينول، والديجوكسين والفوروسيميد furosemide لأن تكون أكبر من أجل الولدان neonates مقارنةً مع الأطفال الأكبر.

• لا بُدَّ ارتباط الأدوية مع سروتينات البلازما الأقل شيئاً إذا أهمية سريرية عامة ولكن يوجد احتياط هام من ارتفاع بيلروبين البلازما (عند الوليد) عقب بزاجه من سترات ارتباطه مع البروتينات بواسطة فيتامين K، وأوساط تباين الأشعة السلبية أو الإندوميثامين.

الاستقلاب Metabolism على الرغم من وجود الشُلم الإنزيمية التي تزيل فعالية الأدوية عند الولادة فإن عدم النضوج الوظيفي immature والسيما عند الطفل المبسر (الخديج) أي المولود قبل الأوان preterm وبخاصة من أجل الأكسدة والاختزال مع انخفاض الفلوكورونيك. تسبب عدم قابلية اقتران الكلورامفينيكول وعدم إزالة فعاليته بانتيجة، وتسبب المتلازمة "الرمادية grey" القاتلة fatal عند الولدان. وسرعان ما تزاد القدرة على استقلاب الدواء بعد الأسابيع الأولى من الحياة وقد يتطلب الأطفال والمبتان جرعة متعلقة بالوزن أكبر من البالغين بسبب معدلات استقلابهم الأسرع.

الإزالة أو الاطراح Elimination تكون معدلات

من حالة العوامل الميية ولكن يجري توضيح بحالها وتعقيدها بواسطة القائمة التالية من العوامل المرشحة وهي: العمر، والجنس sex، والحمل، والإرضاع، والتعب exercise، وضوء الشمس، والاختلافات البيومانية والموسمية، والنظام الغذائي diet، والكره stress، والحمى fever، وسوء التغذية malnutrition، والمغشول الكسولي، وتدهون الصخ أو المشيش cannabis ووظيفة الجهاز القلبي الوعائي والمعدني المعوي والكبدية والانسائي والكولي³¹. وتجرى مناقشة أكثر بالتأثير الوظيفية الصلة بالمرض هنا.

العمر AGE

الوليد، الرضيع والطفل³² Neonate, infant and child

تختلف الكينيمات اليشيرة الفنية young عن البالغين adults كثيراً ليس بالحجم فحسب بل في نسب أحسامهم ومقوماتها ووظيفة أجهزتهم الفيزيولوجية أيضاً. تتعكس هذه الفروق في طريقة إيذاء الجسم واستجابته للأدوية وتعد وثيقة الصلة بوصف الأدوية.

• يُتبد الامتصاص المنسجمي rectal فقلاً مع المستحضر formulation للتلثم ويستعمل للديزيريام والتوفيلينات theophyllines وقد يُفضل هذا الطريق مع الرضيع infant غير المتعاون.

• يحيل الطريق العضلي intramuscular أو تحت الجلد subcutaneous لإعطاء تراكم بلازمية غير متكافئة مثل الديجوكسين أو المساميسين gentamicin بسبب النسبة المنخفضة نسبياً للعضل الهيكلية skeletal muscle والدهن fat. فيفضل الإعطاء داخل الوريد intravenous لدى الوليد newborn المعتدل جداً.

• إن الأخرية والنواد الأخرى التي توضع على تماس مع الجلد بسرعة الامتصاص طالما كان الجلد مُعتماً hydrated جيداً والطبقة المتقرنة stratum corneum رقيقة، وقد تتج سمية

³¹ Vessell E S 1982 Clinical Pharmacology and Therapeutics 31, 1

³² إن عمر الوليد neonate هو أقل من 1 شهر وما الرضيع infant فهو ما بين 1-12 شهر.

لترشيح الكيسي والإفراز البيسي وعودة الامتصاص reabsorption منحصه عند توليد (وهي أخفض عند الأطفال المتبرسين أي المتولدون قبل الأوان) وتصل إلى قيم البالغ في ما يتعلق بمساحة سطح الجسم في الشهور 2 - 5. لذا يجب إعطاء الأدوية التي تُزال بواسطة الكبد (مثل، الأمينوغليكوسايدات، والبنسلينات، ومدرات البول) بجرعة منقوصة، ونعد الجرعات اليومية المتعلقة بمساحة سطح الجسم أو وزنها نفسها لجميع الأعمار بعد حوالي 6 أشهر.

تقديم جرعة الدواء Dosage in the young لا يوجد دور مفرد أو صيغة واحدة لجميع الحالات. يمكن إعمار الجرعة بتدرجات وزن الجسم ولكن قد يُقرط هذا الأسلوب في جرعة انطفل السمين الذي ينفي حساب وزنه الفعلي من العمر والطول. تعد الجرعات المستندة إلى مساحة سطح الجسم أدقّ عموماً ويُحَدَّد مراعاة كلٍّ من وزن الجسم والطول ووضعها بالفرنسا³³. وقد تستعمل حقيقة أن مساحة سطح الإنسان البالغ الذي يزن 70 كيلو غراماً هي 1.8 متراً مربعاً والمعادلة هي:

الجرعة التقريبية = مساحة سطح الطفل (م²) / 1.8 × الجرعة البالغ
وتزود المعلومات بإجراء اتقياسات الحرائكية الدوائية والديناميكية الدوائية عندما نستخ القُرص. وتتاح الإرشادات العامة في كميّات الترفصات مثل كميّات الترفصات الوطني البريطاني، والنشرات المتخصصة³⁴.

المسنون The elderly

تزداد وقرع التفاعلات الدوائية الضائرة طردياً مع عمر المسن، ولا سيما بعد عمر 65 عاماً بسبب:
• العدد المتزايد من الأدوية التي يتناولونها لتأونها لأهم مهنون للإصابة بالأمراض المتعددة.
• الإبتتان الضعيف لأنظمة الجرعة dosing.

• التبدلات الحسية للعرض التي تتطلب تعديل حجم تقديم الجرعات dosage.

قد يكون امتصاص Absorption الأدوية أقل قليلاً بسبب إقصار الجريان الدموي المعدي المعوي والحركية motility، لكن فمّا يُعدّ هذا التأثير هاماً.

يتأثر التوزيع Distribution بالتبدلات التالية:

• فحة نقصان حام في كتلة الجسم الثت lean body mass أي القليل الدهن بحيث توفر جرعات البالغ المعيارية مقداراً أكبر من الدواء لكل كيلو غرام.

• يُعد ماء الجسم الإجمالي أقل وبعد حجم توزع الأدوية التذوية في الماء أقل بصفة عامة. وهكذا قد تتجاوز الجرعات الشعيرية للأدوية ما هو مطلوب ولا سيما جرعات الشروع priming من الأدوية التذوية في الماء.

• يحين تركيز الأيونين البلازمي لتصفافط عليه ندى المسنن الأصحاء ولكن قد ينقص بالمرض المزمن متيحاً ليجان نسبة أكبر من الدواء غير المرتبط (الحُر)؛ وقد يعدّ هذا هاماً عند إعطاء جرعات الشروع.

يُنقص الاستقلاب Metabolism بسبب انخفاض كتلة الكبد والجريان الدموي الكلدي. وبالنسبة:

• تكون زيادة فعالية الدواء الاستقلابية أبطأ.
• إن الأدوية التي عادةً ما تزال بشدة في المرور الأول خلال الكبد، تظهر بتركيز أكبر في شهوران المجموعي وتلزم فيه لمدة أطول. ولذا فمّا سبب خاص مبدئياً لاستخدام جرعات أخفض لمعظم مضادات النعمن nuneleptics ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والعوامل المضادة للاضطراب النظم القلبي.

• تبدو القدرة على تعريض الإنزيم الكلدي منقوصة.

الإزالة أو الاطواح Elimination بنقص الجريان الدموي

الكلوي والترشيح الكبيبي والإفراز البيسي مع العمر فوق 55 عاماً، ولا يُستار لهذا الانحدار بارتفاع تركيز كرياتينين الحصل بسبب تناقص إنتاج هذا المُستقلَّب نتجة تناقص الكتلة العضلية المترابط مع العمر. وبعد كرياتينين حصل المسنن

³³ على سبيل المثال: Jansky J 1996 A Paediatric Vade-Mecum, 13th Edition, London. Arnold
³⁴ Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. Pocket Medicines for Children. 2001, London

2. لا تقم بوصف الأدوية غير المثبتة. فكّر بحرص قبل إعطاء الشخص المسن دواءً قد يملك تأثيرات جانبية كبيرة وقم بعناية البدائل.

3. فكّر بالجرعة هل تلائم التبدلات الممكنة بحسب الحالة الفيزيولوجية للمريض؟ هل تلائم الوظيفة الكلوية والكبدية للمريض مع الزمن؟

4. فكّر بالمستحضر formulation الدواء، هل القرص tablet هو الشكل الأفضل للدواء، أم أن الحُقن، أو الحقنة أو الشراب أفضل؟ هل الدواء موصى packaged بما يناسب المريض المسن، وضع في ذهنك أي سائل يحتاجه؟

5. افترض أي أعراض جديدة قد تحدث عن التأثيرات الجانبية للدواء أو الأضرار بسبب سحب الدواء. لا تعالج التأثيرات الجانبية للدواء بدواء آخر (باتأكيد) إلا ما ندر.

6. حدد تاريخ الدواء بحرص، واضعاً في ذهنك إمكانية التآثر مع المواد التي قد يتناولها المريض دون معرفتك مثل العلاجات العشبية غير الموصوفة وغيرها، والأدوية القديمة المتأخوذة من حزانة الدواء أو الأدوية المتأخوذة من الأصدقاء.

7. استخدم التوليفات الدوائية الثابتة fixed combinations فقط عندما تكون منطقية ومدروسة جيداً وتساعد على الامتثال أو تحسّن التحمل tolerance أو النجاعة. وإن قلة من التوليفات الثابتة تلبس هذا المعيار.

8. عند إضافة دواء جديد إلى النظام العلاجي، انظر فيما إذا كان من الممكن سحب دواء آخر.

9. حاول اتأكد واضبط كتابة أمثال المريض بواسطة عند الأقراص المثقبة مثلاً. هل جرى إرشاد المريض (أو أقربائه) بطريقة ملائمة؟

10. تذكر أن إيقاف الدواء هام مثل الشروع به.

لا يتحمّل المسنون بصورة خاصة (فوق 80 عام) مضاعفات الدُهان والتي تعطي من أجل التخليط النحسي confusion وكذلك قدرات البول التي تعطي في تورم swelling الكاحل الوصعي وليس بسبب فشل القلب) التي تسبب تبدلات كهربية electrolyte ضائرة. وقد يؤدي كلٌ من هذين التصغيرين إلى الإدمان للمستشفى "للمواطنين الشيخوخة" senior

بالحقيقة ضمن مجال التركيز الطبيعي للمعالين الفينان حسي عندما تكون تصفية الكرياتينين 50 مل/ دقيقة (مقارنة مع 127 مل/دقيقة لدى الذكر البالغ). ويزداد الانتظار الخاص بالآثار الضائرة مع الأدوية التي تُزال عنى نحو رئيسى بواسطة الكلوية وذات النسبة العلاجية الصغيرة، أي الأميثوغليكوزيدات والكلوربروباميد chlorpropamide والميتوكسين. والليثيوم.

قد تعدل الاستجابة الدوائية الدواء Pharma-codynamic مع العمر لإنتاج تأثير أكبر أو أصغر مقارنة مع المتوقع عند المعالين الأصغر عمراً، وعلى سبيل المثال:

• تنتج الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي استجابةً مبالغاً بها بما يتعلق بالترقق من التركيز البلازمي، وقد تمتلك المهدئات sedatives والمومات hypnotics تأثيرات الحُمار hangover الواضحة. وتميل هذه الأدوية أيضاً أكثر لإحداث التنفس بسبب كون السعة الحجيرية vital capacity والسعة الشفوية القصوى maximum capacity breathing أقل لدى المسنين.

• تدو استجابة ناهضات المُثَقِّلة الأدرينية - بيتا - β adrenoceptor وضوادها مثبطة لدى كبار المسنين، ويعتقد أن السبب هو نقصان عدد المُستَقْبَلات.

• تنقص حساسية مُثَقِّلة الضغط مما يؤدي لأرجحية نقص ضغط الدم، لانقصان urthostatic مع الأدوية التي تنقص ضغط الدم.

تتمتع هذه الفروق الحركية الدوائية والدوائية الدوائية مع مسائل أكثر خصوصية بالمسنين والمُحَل، وتجد تعبيراً في احتيار الأدوية من أجل هذه الفئة العمرية واستخدامها كما يلي:

قواعد وصف الدواء للمسنين³⁵

Rules of prescribing for the elderly

1. فكّر في ضرورة الأدوية. هل التشخيص صحيح وكامل؟ هل الدواء ضروري فعلاً؟ هل يوجد بديل أفضل؟

³⁵ الاذن من WJG (ed) 1984 Drugs for the elderly. (Europe) Copenhagen.

المصابين بمتلازمة semi-comatose الذين يستحقون معالجة أفضل من الأصغر منهم سناً.

التحليل PREGNANCY

تحدث تبدلات فيزيولوجية عميقة مع تطور الحمل وتنضم تركيب السائل والسجج.

الامتصاص Absorption تفحص الحركية المعدية المعوية ولكن لا تبدو أي خلل رئيسي في امتصاص الدواء باستثناء الإفراج المعدي الشاقص الذي يلاحظ ظهور الأدوية المعطاة قهراً في البلازما ولا سيما أثناء الولادة (Jabour, 1982). يرتبط الامتصاص من أنقر داخل العضل إذا مررود بسبب زيادة إدرار المسبج المسام عن توسع الأوعية.

التوزيع Distribution يزداد ماء الجسم الإجمالي حتى لا نتر ممتاً يخلق حيزاً أكبر قد تتوزع ضمنه الأدوية الدوائية في أثناء. ويتنحط ألبومين البلازما (الطبيعي 33 - 55 غرام/لتر) إلى حوالي 10 غرام/لتر نتيجة لتخفيف الدم (isomodulation). وهكذا يوجد نطاق لزيادة التركيز الحرة من الأدوية التي ترتبط بالألبومين. عني كل حال، يندد الدواء غير المرتبط حراً في التوزيع والاستقلاب والاطراح، أي لا يتغير التركيز الحرة (وتتعالج فارماكولوجياً) للفينيتوين phenytoin على الرغم من نقصان التركيز البلازمي الإجمالي.

لذلك قد يصلل رصم الدواء العلاجي المنفسر من خلال المركب الملائمة للمرأة غير الحامل. إن الإرشادات العامة المتبعة أثناء الحمل هي المحافظة على التراكيز عند انتهاء الأحفض من الحمل النوصي به. تزداد دهون الجسم حوالي 4 كيلو غرام وتوفر مستودعاً للأدوية الدوائية في الشحوم.

يرداد الاستقلاب الكبدي Hepatic metabolism على الرغم من عدم زيادة حريان الدم إلى الكبد. ولذلك ثمة زيادة في تعمية clearance الأوعية مثل الفينيتوين وثنيتوليدن التي تعتمد معدل إزالتها على فعالية الإنزيمات الكبدية. ولا يتغير تصفية الأدوية التي تستنفد بسرعة التي تعتمد معدل إزالتها على إزالتها إلى الكبد، أي على الحريان الدموي الكبدي، ومثال ذلك، التبيدين pethidine.

الإزالة والاطراح Elimination بتضاعف الحريان البلازمي التكنوي تقرباً ويحدث فقدان أكثر سرعة للأدوية المنطروحة من الكلية، ومثال ذلك، الأموكسيسيبين، الذي ينفي مضاعفة حرصه لمقاومة العدوى الموسوعة (لكن ليس من أجل عدوى السبيل البولي حيث تتركز البسبيلينات في البول بدرجة مرتفعة).

المشيمة Placenta: (راجع لعلاوة).

المرض DISEASE

التبدلات الحرفضية للدوية Pharmacokinetic changes

الامتصاص Absorption

• قد تؤدي الجراحة التي تكثف قطع المعى واستئصالها إلى سوء امتصاص الحديد وحض الفوليك والبيتاينات الدوائية في اللبن بعد استئصال المعدة الجزئي، وإلى سوء امتصاص الفيتامين B₁₂ بعد قطع المعاني (ileal resection).

• يتداخل الإفراج المعدي المتوخل والمركود المعدي أثناء هجمة الشقيقة مع امتصاص الأدوية.

• يوجب نتاج القلب المنخفض جداً بسبب فشل القلب أو الصدمة (مع تضيق الأوعية انقبضية) الامتصاص من المقرات تحت الجلدية أو العضلية، ويظيل الحريان الدموي الكبدي المنقوص وجود الأدوية ذات الانطراح السريع من الكبد والتي تعتمد إزالتها على معدل وجودها فيه، ويظيل وجودها في البلازما، ومثال ذلك، الليغنوكاين lignocaine.

التوزيع Distribution يستنج نقص الأومين الدم من أي

سبب، مثل الحروق، أو سوء تغذية، أو الإنتان (sepsis): نسبة كبيرة من الدواء الحر (غير المرتبط) في البلازما. وعلى الرغم من توفر الدواء الحر غير تلامتقلاب والاطراح ينفي الاحتظار من الاستجابات المشحونة أو انضامرة ولا سيما مع الجرعات البدينية من الأدوية التي ترتبط مع ألبومين بدرجة عالية: مثل، الفينيتوين phenytoin.

الاستقلاب Metabolism يؤثر المرض الانتهاسي اخاد

لكبد (الفيروس، الكحولي) والتشمع الشايف cirrhosis على

الإفراغ المعدي وامتصاص أدوية محددة؛ وقد يتغير التركيب البلازمي للأمينوسيلون والريفاميسين كثيراً عندما تؤخذ والعدوى متناقلة. ويتداخل الكالكسيوم في اللبن مثلاً، وبطريقة خاصة جداً مع امتصاص التراسيكلينات والحديد iron (بوساطة الخلب chelation).

• يتراكم استبدال البروتين بالدهن أو السكريات في النظام الغذائي، مع زيادة معدلات أكسدة الدواء. وتعرض بعض الأمراض الجذوية البوذية للإلتهابات المسببة للدواء، مثل، الكحول، ولحم البقر المشوي على الفحم، والكربون والكربون المشعوق.

بسبب سوء التغذية البروتينية تغيرات قد تؤثر على الحرائك الدوائية مثل نقص وزن الجسم، والقصور الاستقلابية الكبدية المنخفضة، ونقص بروتين الخلم hypoproteinaemia.

• تتغير فلافونويدات الليمون Citrus flavinoids في عصر الكريب فروت (وليس في البرتقال) الاستقلاب الكبدية وقد تؤدي إلى احتطار سمية الأميودارون amiodarone والتيروفينادين terfenadine (اضطراب نظم القلب)، ومركبات البنزوديازيبين benzodiazepines (التهمة الرائدة)، والتسكلوسبورين ciclosporin، والفيلوديبين felodipine (انخفاض ضغط دم).

• وتدهس القويوت في فعل الدواء الحادّة بوساطة النظام الغذائي بالتأثرات العكسية الدوائية drug-food interactions.

التأثرات الدوائية Drug interactions

تحدث الاستجابة عند إعطاء الدواء إذا أعطى دون ثانٍ وتعبر الاستجابة للدواء الأول فيقال عن ذلك حدوث آثار دوائية. وقد يحدّ التأثير الدوائي مرعوباً أو غير مرعوب، أي نافعاً أو ضاراً، ويقصد إحداهن ذلك في المعالجة المتعددة للأدوية لتسلي أي التمرن tuberculosis وتخلدك عند إعطاء النالوكسون naloxone لعلاج الجرعة المفرطة من المورفين.

• يستعمل كيميائي معطّل آثاره - الدوائي - لتفحص عن التأثير الثاني - هوائي والتأثر مع العوامل الداخلية لتسلي endogenous وتقوموت.

كل من وظيفة الخلايا الكبدية والجريان الدموي خلال الكبد. ويؤدي الاستحلاب المنقوص للأدوية ذات التصفية الطبيعية الشديدة بانحسار الأول خلال الكبد، إلى استخلاصها المنقوص من البلازما وإلى زيادة الإنتاجية المجموعة لأدوية مثل الميتوبرولول metoprolol واللايتولول labetalol والكلورميتيازول chlormethiazole. وتُظهر كثير من الأدوية الأخرى عسراً نصفاً مطوّلاً وتصفية منقوصة لدى المصابين بمرض الكبد المزمن، مثل التديارين، والمولوتاميد talbutamide والريفاميسين (انظر الأدوية والكبد). ويحتلك لمرض الدرقي thyroid التأثيرات المتوقعة، أي يُعطل استقلاب الدواء في قرط نشاط الدرقي hyperthyroidism وينقص الاستقلاب الدرقي في نقص نشاط الدرقي hypothyroidism.

الإزالة Elimination إن مرض الكلى تأثيرات عيقة على الحرائك الدوائية ومن ثم على أفعال الأدوية التي تُزال عبر هذا العضو.

التبدلات الدوائية للتوفيقية

Pharmacodynamic changes

- يمكن تأثره أفعالت البروية من خلال عصرات المُستقبلات الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor blocker.
- يمكن تحلل وظيفة المركز التنفسي (الضغط المرتفع داخل العصب intracranial، القصور الرئوي الوحيم) المرضي عبر متحملن للأفيويات opioids، ويمكن في الحقيفة لأي مهدئ sedative أن يؤثّر فتلاً تعبيراً.
- يذهب إحتساء عضل القلب لاضطراب نظم قلبي مع تحيكونينات الديقيتال أو محامكات انودي.
- يساء إلى الوهن العضلي الويل myasthenia gravis بوساطة الكينين quinine والكينيدين quinidine ولا يتحمل المصابون بالوهن العضلي العوامل المحصرة للوصل العضلي الممبسي التنافسية competitive neuromuscular blocking agents والمضادات الخيرية الأميوغليكوزيدية.

الطعام FOOD

- يُوجّل وجود الطعام في المعدة ولاسيما القوت الدهني،

وإن وصف الدواء المخزفي للإبريمات الاستقلابية لامرأة تتناول توليفاً لعنايق حمل فعوى إستروجيني بروجستروسي ocstrogen/progestogen ككائن مرغوب، يُعدّ يُرباكاً عندما يحدث لديها حمل. ومع أن التأثيرات الهرمونية غير المقصودة تجذب معظم الانتباه وهي الموضوع الرئيسي لهذا القسم فينبغي أن لا تُشغَل الانتباه عن الآثار العلاجية انذاعة الكثرة انسي تعد أُنأ لتعدد الأدوية الرشيد rational polypharmacy. ويُشار إلى هذه التأثيرات ضمن عنا الكتاب في كل مناسبة لذلك.

الأهمية السريرية للتأثيرات الدوائية

CLINICAL IMPORTANCE OF DRUG INTERACTIONS

تُعدّ التوليفات الممكنة أكثر من 46 مليون توليفة عندما يحدد الأطباء وصعهم للأدوية وفقاً لثلاثة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية (WHO) ويصف الأطباء أربعة أدوية لأي مريض في وقت واحد. ولا شك في مدى تطعم الكثير الذي قد يودع في الذاكرة أو على الورق من عدد التأثيرات الدوائية التي قد تحدث في هذا الوضع المتصور. ولكن مشاهدة إمكانية تعديل أحد الأدوية للاستعداد disposition للدواء، آخر ولتأثيره على نحو قابل للقياس لا تعسى بالضرورة أن التأثير ذا أهمية سريرية. تُسلط الضوء في هذا القسم على الظروف الممكنة حدوث التأثيرات الهامة سريرياً، ونصف أساسها المعلوماتية ويوفّر هيكلًا ترسيماً لاستعراض التأثيرات الدوائية أثناء الممارسة السريرية.

تجمل التأثيرات الدوائية الضائرة الهامة سريرياً إلى الحدوث مع ما يلي:

- الأدوية التي تمتلك منحنى جرعة استجابة شديد الانحدار steep ومنمناً علاجياً ضيقاً بحيث يؤدي التغيرات الكمية الصغيرة نسبياً عند المقر للمستهدف، أي المُستقبل أو الإنزيم، إلى تشلات أساسية في التأثير، كما يحدث مع انديجوكسين أو اناليدوم.
- الأدوية المعروفة كمحررات إنزيمية أو مشطبات إنزيمية.
- الأدوية التي تُظهر استقلاباً قابلاً للتشبع (حرائك الرتبة

صغرى)، عندما يؤدي التداخل الصغير مع الحرائك إلى تبديل كبير في التركيز البلازمي كالفسيتوس Phenytoin، والنوفينين مثلاً.

• الأدوية المستخدمة لأمد طويل والتي تتطلب تركيزاً بلازمياً دقيقاً مثل ماصات الحمل الفموية، والأدوية المضادة للصرع، والأخرية المضادة لاضطراب نظم القلب، والبيثوم.

- عند استخدام الأدوية التي قد عاثر في علاج المرض نفسه؛ تزيد من صدق تأثيراتها إعطائها معاً، إذ قد تُسبب إعطاء التيوهليلين مع السالونامول للربو، اضطراب نظم قلبي.

• عند الإصابة بعة رحيمة، وعند المشين قد يتنازلون أدوية عديدة؛ وقد يصعب تمييز علامات المرض العلاجي المنشأ iatrogenic عن المرض الموجود بحيث قد لا تتحمل حافة المريض الضرر الإضافي.

• عند المسايين بالضعف الوخيم في الكبد أو الكلى، وحما العضلات الرئيسية، اللذان ينهيان فعل الدواء.

• عند المسنين، الذين يميلون إلى امتلاك باتولوجيا متعددة وقد يتنازلون أدوية عديدة معاً ولديهم استعداد خاص للآثار الدوائية الضائرة.

الأسس الفارماكولوجية للتأثيرات الدوائية

PHARMACOLOGICAL BASIS OF DRUG INTERACTIONS

لابد من بعض المعرفة عن الأسس الفارماكولوجية للضربة الممكنة لتبديل أحد الأدوية لفعل دواء آخر، وعن المفيد الحصول على التأثيرات المطلوبة لتمييز التأثيرات غير المطلوبة وتلغوي منها.

تُعدّ نوعان رئيسان لتأثيرات الدوائية هما:

1. التأثير الديناميكي الدرسي: يعمل ككل من التوائين على المقر المستهدف لتأثير السريري وينبغي كلاهما تآزراً synergism أو تضاداً antagonist. وقد تؤثر الأدوية على المُستقبلات نفسها أو على مُستقبلات مختلفة أو على عديدات، متواسطة لتنتج سولوجية مثشبهة. تنفخ الأمثلة

استعراض التآثرات للدوائية الكامنة

IDENTIFYING POTENTIAL DRUG INTERACTIONS

يمكن أن تتأثر الأدوية في أي مرحلة عند خلطها مع الأدوية الأخرى في مستحضر سبدايسي أو بتأثر سريعاً، ومثال ذلك، التسريب الوريدي I.Vi infusion أو في الحقنة syringe وحسب اطراحها النهائي كما هي أو كمستقبلات. وعندما يضاف دواء إلى نظام دوائي قائم يمكن للطبيب تقييم إمكانات التآثر بالتفكير المنطقي خلال التالي الإعتيادي للمعميات التي يخضع لها الدواء والمنومة باكراً في هنا الفصل، إذ قد يحدث التآثرات كما يلي:

• خارج الجسم،

• عند مقر الانتصاف،

• أثناء التوزع،

• على المستقبلات أو على أجهزة الجسم (التآثرات الديناميكية النواتية)،

• أثناء الاستقلاب،

• أثناء الاطراح.

التآثرات خارج الجسم

INTERACTIONS OUTSIDE THE BODY

تقدم أسئلة الوريدية نطاقاً خاصاً للتآثرات (التفاعلات incompatibilities) عند إضافة الأدوية إلى مستودع reservoir ضمنته syringe لعند من الأسباب. غالباً ما تكون حوضاً مضمونة ضعيفة أو أسماً. وهي غير ذرية عادةً، ولا بد لكي تنوب من تحضيرها كأصلاح. وبسببها، يمكن أن يؤدي مزج عماليل الأصلاح إلى عدم الثبات الذي قد يكون واضحاً أو غير واضح من خلال التبدل المرئي في المحلول، مثلاً التسرب. إضافة إلى امتلائه الخامل لقدرته دارته buffering ضئيلة فتبدل البهانه pH سريعاً مع الأدوية المضافة. وقد يؤدي بحفيف التواء في سائل المستودع أيضاً إلى نقصان الثبات stability.

يمكن أن ينتج فقدان كبير للفاعلية potency بسبب التفاعل incompatibility بين سائل التسريب والدواء المضاف إليه. وتعد مسائل التفاعل معقدة ولكن المصادر النوعية

ما يلي: الكحول + البسودوبايزين (الإحداث التهدئة sedation)، النورفين - الثانوكون (معاكسة عوط الجرعة الأفيونية)، الريفاميسين + الأيزونيازيد (توكيف فعال مضاد للسل).

2. التآثر الحركي الدوائي: تتأثر الأدوية بعيداً عن المقر المستهدف. إذ يدل التركيز البلازمية (والنسج الأخرى) بحيث يتبدل مقدار الدواء عند المقر المستهدف للتأثر السريري، فضلاً عن خصائص التسريب الإزيمية بتأثر الريفاميسين التركيز البلازمية للوفارين؛ برفع التنشيط الإزيمية بتأثر البيرولوكسامين dipyrithoxacin تركيز الشيفلين.

قد يؤدي تآثر إلى تضاد antagonism أو تآزر.

التضاد Antagonism يحدث عندما يعاكس فعل أحد الأدوية فعل الدواء الأخرى. يملك الدوران تأثيرات ديناميكية دوائية متعاكسة بسيطة، ومثال ذلك، يُظهر استعمالين والأدوية تضاداً فيزيولوجياً أو وظيفياً على القصبات؛ أو ينافس التواءات على المستقبلات الدوائية نفسها على نحو عكوس reversibly. إذ يُظهر الفلومازيبيل flumazenil والبسودوبايزينات تضاداً تنافسياً competitive.

التآزر Synergism³⁷ نوعان هما:

1. الجمع summation أو الإضافة addition يحدث عندما تكون تأثيرات الدوران اللذين يملكان الفعل نفسه مضافة additive، أي، $1 + 2 + 3 = 6$ (يملك محصر المستقبلات الأدرينية - نيتا مع اللدور الكهاريدي تأثيراً مضافاً مضافاً لقرط ضغط الدم).

2. التآثر potentiation يحدث عندما يزيد أحد الدوران من فعل الآخر أي، $5 = 2 + 2$. كلاً ما يملك كل من الدوران الفعل المعس (تريمثوبريم trimethoprim مع سلفوناميد) وكثيراً ما يفتقد أحد الدوران للفعل المعس (بنسوزايد benserazide مع ليفودوبا، أي، $9 = 2 + 0$).

³⁷ كلمة إغريقية: معاً ergos، يعمل synerg.

الحلقات (التأثير المضاد للمُسَكِّنات)، قد يؤدي إلى امتصاص الأدوية الأخرى وبتسبب نقص الشهية. *purgatives* الرمس المستقر في الأمعاء الدقيقة وتعطي فرصة أقل لامتصاص المواد الذليلة الذوبان مثل النسترويدات الكظرية والديمركسين.

التغيرات في النيب الهوي Alterations in gut flora

تؤثر مضادات السكرومات قد تقوي مضادات التخثر القموية عبر نقص التخليق الجرثومي للثيامين K₂ (غالباً بعد إعطاء مضادات للكرويات قموية) وبجرعات كبيرة فقط كما في معالجة الملوية البوابية (*Helicobacter pylori*).

تتمثل التأثيرات خارج المعى باستخدام الجالورونيداز لتعزيز انتشار الحقن تحت الجلد *s.c. injection* وبإضافة مضخات الأوعية، ومثال ذلك، الأدرينالين، والغيريسين *felypressin* إلى امتصاص أو التحدرات للوضعية لتأجيل الامتصاص وإزالة النتيج أو التعديل المرضي عنى نحو مفيد.

التأثيرات أثناء التوزيع

INTERACTIONS DURING DISTRIBUTION

قد تسهم الإزاحة عن مقرات ارتباط البروتينات البلازمية **Displacement from plasma protein binding sites** بالتفاعل الضائر. فيمكن للدواء الذي يرتبط بالبروتين دراسة كبيرة أن يزاح من مقر ارتباطه بواسطة دواء منافس مما يرفع من تركيز الحُر (والفصال فارماكولوجياً للدواء الأحرر، ومهما يكن، يُعدّ الدواء غير المرتبط متاحاً للتوزيع بعيداً عن البلازما ومتاحاً للاستقلاب والإخراج ونكس الصبغة المتداخلة في العودة السريعة للتركيز الحُر للدواء المزاح فربما من قيمته الأصلية ويكون أي تأثير إضافي ضاراً.

لحمة آنية ثانية تعمل غالباً نكس يصبح تأثير الإزاحة هاماً سريرياً. إذ يمكن أن تسبب فالبروسا الصوديوم *sodium valproate* حمية الفينيتوين *phenytoin* لأنها تزيح الفينيتوين من مقر ارتباطه على ألبومين البلازما وتُثبِّط استقلابه. وعمل نحو مشابه يزعج الأسبرين والبروبنيسيد *probenecid* (ورثاً الأدوية المضادة للانتهاب اللاستيرويدية الأخرى) ضادة حمض الفوليت أي ليفثوريكسات *methotrexate* من مقر ارتباطها البروتيني ويتفصان معزز إفرازه للفعال *active secretion*

للمعلومات متاحة في الأوراق المطبوعة للمصنعين وكتيبات الوصفات أو من صيدلية المستشفى (إذ ينبغي القيام بهذه الإضافة منطقياً). يجب اتخاذ القرار العام بمشورة هذه المصادر قبل إضافة الدواء إلى سائل التسريب أو مزجه في الحقنة *syringe*.

قد يسبب تركيب الأدوية المخلوطة *Mixing drugs* في الحقنة *syringe* من أجل الحقن تأثراً، فقد يحتوي أنسولين بروتامين الزنك *protamine zinc insulin* مثلاً على زيادة من البروتامين الذي يرتبط مع الأنسولين الذواب المضاف ويُنقص التأثير العاجل للجرعة.

التأثيرات في مقر الامتصاص

INTERACTIONS AT SITE OF ABSORPTION

تُعدّ قُرص في البيئة المعقدة للمعى للأدوية كمي تتداخل *interfere* مع بعضها بطريقة مباشرة وغير مباشرة عن طريق تشيل فيريولوجيا المعى، وغالباً ما تكون النتيجة مُحَلَّة بالامتصاص.

بعد التأثير الكيميائي المباشر **Direct chemical interaction** في المعى سبباً هاماً في نقص الامتصاص. تشكل مضادات الحرسنة *antacids* التي تحتوي الألومنيوم والماغنسيوم معقدات لا ذوابة مع التراميكينات والحديد والبرينيدونول *prodnisoleone* ويحتوي اللين كية كافية من الكالسيوم لتعبر لجنه ككند رئيسي من النظام العلوي عند تناول التراميكينات. يتداخل الكوليستيرامين *cholestyramine* مع امتصاص ليفثوروكسين *levofloxacin* والديجوكسين وبعض الأدوية الخمضية، ومثال ذلك، الوفايرين *wactarin*. تُنقص السكراتفات *sucralfate* من امتصاص الفينيتوين *phenytoin*. وتعتمد تأثيرات هذا التثبط على وجود الدواء في المعدة في الوقت نفسه، ويمكن منعها عندما يجري فصل الجرعتين لمدة ساعتين على الأقل.

يمكن تبديل حركية المعى بواسطة الأدوية **gut motility** *may be altered by drugs*. إن إعطاء الإخراج العلوي، ومثال ذلك، المسكنات الأفيونية، ومضادات الاكتئاب ثلاثية

poisoning (مُسْتَقْبِلَة الأستيل كولين)، والأزوروبرونولول isoproterenol (إزوبرينالين) لمعالجة الجرعة المفرطة من محصر المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البيتا (المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor inhibitor)، والفنتولامين phenolamine من أجل تأثير مُشْبِط أوكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitor - مع المُحَاكِمِي الرُؤْيِي sympathomimetic (المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor).

تتضمن التأثيرات غير المطلوبة فقدان التأثير المضاد لمرض ضغط الدم لمحضرات البيتا β -blockers عند تناول أدوية الزكام common cold التي تحتوي الإليبرين ephedrine، أو الفينيل بروبانولامين phenylpropanolamine أو المينلهبرين phenylephrine، وغالباً من دون علم الطبيب؛ يُعَدُّ قمعها الناقص على المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor غير مُقْبَد لدى المرضى المُحَصَّرِي البيتا β -blocked.

الأفعال على أجهزة الجسم Actions on body systems
تؤمّر نطاقاً لتبعية من التأثيرات. وتُظهِر القائمة التالية شيئاً من مجال الاحتمالات؛ وقد توجد غيرها في حسابات الأدوية الفردية:

محصرات المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البيتا تفقد بعض النجاعة المضافة لمرض الضغط عندما تعطى معها الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية (NSAIDs)، ولا سيما الستيرويدات؛ بعضُ التأثيرات تُشَبِّهُ إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية بواسطة الكليية مما يؤدي لاحتباس الصوديوم.

مدرات تليور Diuretics، ولا سيما العروية osmotic، تُفقد نجاعتها إذا ما أعطيت مع مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs؛ وقد تتضمن الآلية تقييماً لتخليق البروستاغلاندين كما سبق.

إصابات البوتاسيوم Potassium supplements التي تعطى مع المدرات المحفوظة بالبوتاسيوم، ومثال ذلك، الأميلوريد camiloride، والسيرونولاتون spironolactone، أو مع مثبطات الإنزيم المحوّل للأميوتنسين ACE-inhibitors، قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia الخطير.

من تبيبات (مُكَلِّبَة)، وتعد النتيجة سمية مخطورة بالمهترينكسات. يُؤَاح للمهترين من البروتين الربط له شغل لسلفوناميدات، والفيثامين K₁، وأوساط تباين الأشعة السينية X-ray contrast media أو الإوسيفاسين؛ قد يسبب هذا اختطاراً هاماً بالموتان النووي kernicterus عند الوليد neonate حيث تعد القدرة على استقلاب البيلوبوين غير ناضجة immature لديه. وقد يأخذ التأثير المباشر بين الأدوية مجراه في البلازما، ومثال ذلك، البوتامين protamine مع الهيارين؛ والديفيروكسامين desferrioxamine مع الحديد iron وثنائي البركاربول dimecaptopol مع الزرنخ arsenic (جميعها مقيدة).

قد تسبب الإزاحة من الارتباط التسببي Displace-ment from tissue binding تأثيرات غير مرغوبة عند إعطاء الكينيدين quinidine لمرضى يتناولون الديجوكسين إذ قد يتضاعف التركيز البلازمي للديجوكسين لأن الكينيدين يربح الديجوكسين من مقرات ارتباطه في النسيج (و كذلك من بروتينات البلازما). وعلى كل حال، يسهم مثل هذا التأثير سبب الإزاحة من بروتينات البلازما بالية إضافية في التأثير الإجمالي، حيث يُعْبَل الكينيدس أيضاً بالاطراح الكلوي renal excretion للديجوكسين.

التأثيرات المباشرة على المُسْتَقْبِلَات أو على أجهزة الجسم

INTERACTIONS DIRECTLY ON RECEPTORS OR ON BODY SYSTEMS

تتضمن هذا التصنيف للتأثيرات الديناميكية الخيوية تأثيرات نوعية بين الأدوية على مُسْتَقْبِلَة نفسها، وتتضمن تأثيرات كحل دفعة تكلف العصب أو الجهاز نفسه في الجسم؛ وينتقل فعور الدواء بالنتيجة مهما يكن التوضيح دقيقاً.

تؤمّر الفعل على المُسْتَقْبِلَات Action on receptors أمثلة ضمنية. وتُشَاهَد تأثيرات الشافعة مع فرط الجرعة overdose، كاستخدام ثنائي كسرون naloxone لمعالجة فرط جرعة المورفين (المُسْتَقْبِلَة الأميونية)، والأثروبين لعاكسة مضاد الكولينستراز insecticide أي التسمم بمبيد حشري.

الديجوكسين هر أكثر فعالية، ولكنه أكثر سمية بوجود نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia الذي قد يحدث بتأثير مُدرات الثياريد أو مُدرات العروة loop.

تغير إلاميل Krapamid المنعطي وريدياً مع مُحصر بيتا، مثل الأنيولول atenolol لأجل تسرع القلب فوق البطيني (supraventricular) قد يسبب نطاء قلب bradycardia خطير حيث يوحل النوبات انفل الأديسي الضني -atroven- tricular conduction

الثيومفيل يفوي التأثيرات الأدرينية البيت، للالبوتامول salbutamol مثلاً، وقد يحدث اضطراب نظم قيسي أثناء معالجة الربو.

سمية الليثيوم قد تحدث إذا أعطى معه مُدر ثياريدي؛ عندما يزداد نفاذ depletion الصوديوم وانشاف الليثيوم بواسطة تنيب الكلوي اللانسي proximal ويزداد تركيزه البلازمي.

الأدوية المتعمدة للجهاز العصبي المركزي التي تتضمن البنزوديازيبينات، ومضادات الهيستامين علي مُستشفة -1، والكحول، والفيوتيازينات phenothiazines؛ والأدوية المضادة للصرع، تتأثر مع بعضها لثريد تأثيراتها نهيدة.

مُدرات العروة loop diuretics وانضانات الحوية الأسمونغليكوزيدية هي سامة للأذن ototoxic بالجراحات الكبيرة؛ يزداد فرصة الحدت الضائر عند إعطائهما معاً.

تفاعلات أثناء الاستقلاب

INTERACTION DURING METABOLISM

التحريض الإنزيمي Enzyme induction: تأثير الأدوية وانواد الأخرى يُسرّع الاستقلاب ويُقلد مياً للفنن العلاجي ونساعي بعض الأمثلة علي ذلك:

يزداد استقلاب الستيرويدات المانعة للحمل الضموية عند إضافة هرّوس للإبريمات كالثينوين phenytoin، وقد حدث الحمل غير النخطط له unplanned (يكسب الأطباء دعوى الإهمال علي نحو ناجح باستمرار).

يمكن استعمال مانع الحمل للقموي الامتروجيسي القوي اشخوى هذه الحالة (أو استخدام طريقة بديلة مانعة للحمل)؛

لا يُعد اشخوى الإستروجيسي رائتاً علي نحو كافٍ عندما يحدث نؤف يتخلل العلاج. يزداد استقلاب الروححتروينات progestogens أيضاً بسبب تحريض الإنزيمات.

صيط الفعل المضاد للتخثر بالوارفارين warfarin يعتمد علي حالة ثبات الإزاة بواسطة الاستقلاب. ويؤدي تحريض الإنزيمات إلى استقلاب سريع للوارفارين، ونقصان انضبط المضاد للتخثر والخطر من حدوث الخثار thrombosis. وبالمكس، عندما يكون النضبط المضاد للتخثر للدرخي ثباتاً علي الوارفارين مع العامل المحرض للإنزيمات، فمده خطر من النزف haemorrhage بسبب إيقاف العامل المُتخثر لأن الوارفارين يُزال عندئذ بمعدل أبطأ.

ابتلاع الكحول الزمن بسبب تحريضاً لإنزيمات مياً يشرح تحلل tolerance المثبات أو المنحلوات الفيدروكربونية والتولوتاميد tolbutamide للمشاهد لدى الكحوليين.

المسكوسورين Cyclosporin يُستقلب علي نحو شامل؛ وقد ينقص تركيزه في الدم بسبب تحريض الإنزيمات بواسطة الريفاميسين مع حظر كبت المانعة غير الكافي الذي يشكل خطراً علي العضو المفروس أو طعم نقي العظم organ or marrow transplant.

تنظيم الإنزيم جائل الأدوية يفوي الأدوية الأخرى التي تُزال فعاليتها عبر الاستقلاب، مما يحدث تفاعلات ضارة، وتظهر الأمثلة لاحقاً وسيلاحظ أن مضطبات نفاذ الإنزيم isoenzymes للستوكروم الضمورية P450 هي الشكل السائد، وتذكر الأدوية التي تتأثر معها أيضاً ولكن القائمة غير كاملة؛ ونسعي وحرد وهي عام حول احتمال النضبط الاستقلابي عند استعمال الأدوية:

السيميتدين Cimetidine يُعدّ مثبطاً للعديد من نظائر إنزيمات الستيوكروم P450 مما يفوي عدداً كبيراً من الأدوية التي عادة ما تُستقلب بواسطة هذا النظام، ونسعي نحو ملحوظ، الثيوفيلين، والوارفارين، والثنتينوين phenytoin والبروبانولول propranolol وقد يحدث تنضبط الاستقلاب حتى 50% اعتماداً علي الدواء المتأثر عند تناول 2000 ملغ/يوم من السيميتدين.

الدواء (Drug overdose).

التداخل مع النقل الفعال *Interference with active transport* تمر المحمض العضوية من الدم إلى البول من خلال النقل الفعال عبر الظهارة *epithelium* النسيجية الكلوية. ويُطرح معظم البتسليين بهذا الطريق. ويشافس البروسبيد *Probenecid*، وهو حمض عضوي، مع البتسليين يحتاج على نظام النقل هذا. وقد يُستعمل لإطالة فعل البتسفين عندما يُعَدَّ الإعطاء المتكرر غير عملي كما في الأمراض المتعولة جنسياً، حيث تُعَدُّ الامتثال ضعيفاً ووردي، السعد. إنَّ التداخل مع الاطراح الكلوي للميثوتريكسات *methotrexate* بواسطة الأسبرين، ولزيدوفودين *zidovudine* بواسطة النيوبيسيد ولديجوكسين بواسطة الكينيدين، يسهم في التأثيرات الضارة مع هذه التراكبات بقوة.

للمزيد من القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Chamberlain G 1991 The changing body in pregnancy. *British Medical Journal* 302: 719-722
- Ito S 2000 Drug therapy for breast-feeding women. *New England Journal of Medicine* 343: 118-126
- Koren G, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. *New England Journal of Medicine* 338: 1128-1137
- Firmohamed M 2001 Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology* 54: 345-357
- Report 1997 Medication for older people. Royal College of Physicians, London
- Rolf S, Harper N J N 1995 Ability of hospital doctors to calculate drug doses. *British Medical Journal* 310: 1173
- Roses A D 1995 Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 355: 1358-1361
- Strauss S E 2001 Geriatric medicine. *British Medical Journal* 322: 86-88
- Tucker G T 2000 Chiral switches. *Lancet* 355: 1085-1087

الإريثروميسين *Erythromycin* يبطئ بغير زرع أنستوكروم P450 ويُحجّل باستقلاب الثيوفيلين، والوارفارين، والكاربامازيبين *carbamazepine* والميثيل بيريدونولون *methylprednisolone*. ويبلغ متوسط نقصان تعمية الدواء 20% - 25%.

مضادات الكبريتات، الكينولون *Quinolone* *roxithromycin* *erythromycin* تبطئ نظائر إزيمات نوعية لنسيوكروم P450 المسؤولة عن استقلاب الميثيل رانثينات *methyloxanthines* وهكذا تُنقص نصفية الثيوفيلين بواسطة السيروفلوكساسين *ciprofloxacin*.

مضادات أكسيداز أحادي الأمين *Monooxamine oxidase inhibitors (MAOI)* لا تُعَدُّ آمنة تماماً لأكسيداز أحادي الأمين MAO وتُحجّل باستقلاب مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات وبعض محاكيات الردي، ومثال ذلك، الثيفيل رويدانولامين، والأمفينامين *amphetamine* وتُحجّل أيضاً باستقلاب المسكنات الأفيونية، ولا سيما البينيدين *pethidine* وتُحجّل باستقلاب المركابتورين *mercaptopurine*.

فالمبروات الصوديوم لا تبدو مضطربة نوعية وتُحجّل باستقلاب الثيوفيلين *phenytoin*، والثيوفينيثون والبريميدينون *primidone*. مضطبات إسترنا السيروتونين النوعية *Serotonin specific reuptake inhibitors* (راجع الفصل 19).

الألوپورينول *Allopurinol* يبطئ أكسيداز الزانثين *xanthine oxidase* نوعياً ولذا يمنع استقلاب الأزانثوبرين *azathioprine* إلى المركابتورين *mercaptopurine* (مع حمية خطيرة ممكنة الحدوث).

لتأثيرات أثناء الاطراح

INTERACTIONS DURING EXCRETION

تحدث في الكلية تأثيرات هامة سريرياً منها ما هو نافع ومنها ما هو ضار جداً.

التداخل مع الانتشار المُفعّل *Interference with active diffusion* يمكن نقصان عودة امتصاص *reabsorption* الدواء عبر نسيب الكلوي *renal tubule* وزيادة اطراحه؛ بتبدل ماء *pH* البول (انظر فرط جرعة

التأثيرات غير المرغوبة والتفاعلات الدوائية الضائرة

Unwanted effects and adverse drug reactions

التخفيف من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية.

تمة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة للمرض تسبب هي نفسها مقداراً خطيراً من المرض (التفاعلات الضائرة)، يتراوح من مجرد عدم الملائمة inconvenience إلى العجز الدائم والموت. يكره المرضى إمكانية أن تسبب لهم الأدوية بالمرض أيضاً (ولاسيما عندما لا يجري إخطارهم) لأن القصد من الأدوية هو تفرج لفتناقه. لذا لا بد من معرفة مدى المرض الذي تحدثه وبغداد، وهكذا يمكن القيام بالإجراءات الوقائية.

لا يكفي قياس وقوع التفاعلات الضائرة للأدوية وطبيعتها ووخاؤها، على الرغم من كون العطيات الدقيقة مفيدة بوضوح. ولا بد من أن نضع بالحسبان لو أن نحاول مراعاة التأثيرات التي يمكن تجنبها وعدم الاحتيز والاستعمال الحاذق) والتي لا يمكن تفاديها (التأصل inherent في الأدوية أو للمرضى، ويمكن أيضاً أن تكون الآثار الضائرة المختلفة مسألة ذات درجة مختلفة لأداس مختلفين.

ولا بد من تقييم طرور التفاعلات الضائرة بعضها تجاه الآخر يد لا يوجد أمل من إزالة جميع الآثار الضائرة للأدوية. وقد يسبب أحد الأدوية على نحو متكرر تأثيرات مرضية صغرى ولكنه لا يهدد الحياة، ومع ذلك لا يجب للمرضى هنا وقد يتناولوه على نحو غير متعلم بما يسبب الضرر الدائسي ضم. وقد يكون تناول دواء آخر مرضياً بحيث يتناول المرضي على نحو متسق مع المنفعة، ولكن يندر أن يقتل شخصاً ما. ومن غير الواضح ما هو السواء الذي يعد الأفضل.

يكون بعض المرضى، مثلاً، المصابين بقصة أرجية allergy

ملخص

- الخلفية Background
- التعريف Definitions
- التسبب Causation: نرجات الإذنة.
- المصطلح الدوائي Pharmacovigilance والوبائيات الدوائية Pharmacoepidemiology
- التصنيف Classification
- الأسباب Causes
- الأرجية في الاستجابة للدواء.
- تأثيرات الإغطاء المطول: سمية للعضو المزمنة.
- الآثار الضائرة على التوك أو الإنجاب.

الخلفية Background

شغيت البارحة من مرضي

عند ساء ليلة السخية من طيسي¹.

إن الطبيعة معتدلة، أي لا تملك "نوايا" تجاه البشر؛ ومع ذلك فهي ليست الأفضل لديهم عادةً. يفرر الجنس البشري وغبته لتفادي المعاناة من الموت، ويأن بعض التأثيرات البيولوجية للأدوية مرغوبة (علاجية) وبعضها غير مرغوبة (ضائرة). وإضافة لهذا التقييم الاعتيادي الذي ليس له قواعد بيولوجية أساسية، يجري تعزيز التأثيرات غير المرغوبة وحسب إحدائها بواسطة عوامل غير دوائية عديدة جداً. وبسبب هذا النوع من العوامل يجب القيام بمحاولات تصحيح في حسابها

¹ من العلاج كسأ من المرض (Matthew Prior 1664-1721).

أو الدمن لديهم تفاعلات سابقة تجاه الأدوية أمرٌ للإصابة بتفاعل صائر آخر. بمقدار قد يصل إلى أربعة أضعاف، وهكذا لا يكون وقوع التفاعل الصائر متساوياً. ومن المفيد أيضاً اكتشاف أسباب لتفاعلات الضائرة، ويمكن استعمال مثل هذه المعرفة لعمل التفاعلات غير القابلة للتجنب الآن قابلةً لذلك.

يمكن أن تنقص الآثار الضائرة للقابلة للتجنب من خلال الوصف الأحدث للدواء، وهذا يعني أنه يجب أن يجد الأطباء وصفاً أفضل، من بين جميع الخيارات الأخرى من وصفهم، تعهم الأدوية وفهم مرضاهم والأمراض التي تصيب مرضاهم كذلك.

التعاريف Definitions

يُعد العديد من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية تافهاً طبيهاً، والأفضل نيت مصطلح التأثيرات (الآثار) الجانبية side effects من أجل التأثيرات الضعيفة من أحداث/تأثيرات انشط A. يفرض تجنب التضخم في أشكال المرض المُعرض بالدواء.

ينبغي أن ينحصر تعريف مصطلح التفاعل الصائر Adverse reaction بما يلي: التأثيرات الصارة harmful والمزعجة الخطوة التي تحدث بجرعات يقصد منها التأثير العلاجي (الذي يتضمن التأثير الوقائي أو التشخيصي) ويستلعي انقاص الجرعة أو سحب الدواء وألوان التلو بالمعاطل في الإعطاء المُستقبلي، بعد التأثيرات بهذا الترتيب عامةً في تقييم لمرض المُعرض بالدواء في المجتمع.

السمية Toxicity تنطوي على فعل مباشر للدواء عادةً بالجرعة العالية؛ الضارة بالخلايا، ومثال ذلك: ضرر الكبد من فرط جرعة الباراسيتامول، وضرر العصب القحفي الثامن من الجنتاميسين. تعد جميع الأدوية من أجل الغايات العملية سامة بالجرعة المنقرطة التي يمكن أن تكون مُطلقة أو نسبية؛ فد تعطى الجرعة المتعددة في الحالة الأخيرة ولكنها قد تكون سامة بسبب المنشؤة المُستطِن في المريض، كالمرض الكلوي. وتُعد التنظيرية mutagenicity والسرطنة carcinogenicity والإمساخ teratogenicity (أنظر المهرس) حالات خاصة من السمية.

التأثيرات الثانوية Secondary effects هي عقابيل غير مباشرة للفعل الأروبي للدواء والأمثلة هي: عوز الفيتامين أو العنوى الانتهازية التي قد تحدث عند مرضى يتبدل لديهم البكت flora المعوي الطبيعي بتأثير المضادات الحيوية؛ عدم تحمل الميجوكسين بسب نقص بوتاسيوم الدم المُعرض بتدري بولي.

عدم التحمل Intolerance يعني عتبة منخفضة تجاه الفعل الدبتميكبي اندوائي الضمهي للدواء بفوت الأخراد كثيراً في استعمالهم تجاه الأدوية وبعد الأفراد عند أخذ أطراف منحوت التوزع الطبيعي غير متحملين للأدوية ومتحملين عند الطرف الأخر.

الحساس الذاتسي Idiosyncrasy (راجع علم ثوراة اللوائي Pharmacogenetics) ينطوي على تفاعل شاد كيمي ومتأصل تجاه الدواء وغالباً بسبب المنشؤة الجيني مثل البرفيرية prophyria.

للتصنيف: درجات الإدانة

Causation: degrees of conviction

تقدم النسب الموعول عليها في علاقة السبب بالتأثير للمشكلة الأكثر في هذا الميدان. تُساعد الدرجات التالية من الإدانة في تميز الأحداث الضائرة إلى الأدرية²:

• **Definite:** يُعد الزمن التالي لتناول الدواء معقولاً؛ يتناسب الحدث event مع ما هو معروف عن الدواء؛ يتوقف الحدث بإيقاف الدواء؛ يعود مع استئناف إعطاء الدواء. (قلماً يصبح به).

• **Probable:** يُعد الزمن التالي معقولاً؛ يتناسب الحدث مع ما يُعرف عن الدواء؛ يتوقف الحدث بإيقاف الدواء؛ الحدث غير موضح على نحو معقول عن مرض المريض.

• **Possible:** يعد الزمن التالي معقولاً؛ يتناسب الحدث

² Journal of the American Medical Association 1975, 234: 1236.

العلّة المُعرّضة بالدواء

DRUG - INDUCED ILLNESS

- يمكن تحليل اكتشاف العلة المُعرّضة بالدواء كما يلي³:
- الدواء الذي كثيراً ما يُعرّض علّة غير نادرة: ويمكن هذا التأثير للكشف من خلال المراقبة السريرية أثناء ترخيص التعاريف العلاجية الرسمية (قبل التسويق) ويجري التحلّي عن الدواء تماماً على وجه التقريب، لكن، يُستبعد بعض المرضى على نحو طبيعي من مثل هذه التعاريف كالمرأة الحامل، حيث يجري التحري لاحقاً.
- الدواء الذي نادراً ما يحرّض علّة غير شائعة: يمكن هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف.
- الدواء الذي قلما يحرّض علّة غير نادرة: يمكن هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف قبل إطلاق الدواء للوصف العام؛ يعني قومي التأثير من خلال المراقبة السريرية غير الرسمية أو أثناء أي ترصد بعد التسجيل وتعيّزه عبر حواصة الحالة ذات المصاحبة case-control study (راجع الفصل الرابع)، ومثال ذلك: الكلورامفينيكول وفقر الدم اللاتسحي aplastic anemia؛ ريتراكوتول والملازمة للحماطة العينية الجلدية oculomucocutaneous syndrome.
- الدواء الذي كثيراً ما يحرّض علّة غير شائعة: لن يُكتشف هذا التأثير عبر المراقبة السريرية غير الرسمية. قد يُكتشف في التعاريف العلاجية الرسمية وفي دراسات الحالة ذات المصاحبة إذا كان شائعاً جداً، ولكنه قد يتطلب دراسات الأتراب المصاحبة علماً بكون شائعاً على نحو معتدل فقط، ومثال ذلك: تأثيرات اضطراب النظم المُعرّض proarrhythmic بالأدوية المضادة لاضطراب النظم antiarrhythmic.
- الأثر الضارّة ووفوع العلة بالدواء ضمن مجال متوسط: قد تلمر لكن من دراسة الحالة ذات المصاحبة والدراسات الأترابية cohort.
- يمكن اكتشاف بعض الانطباع حول ملامح العلة المُعرّضة بالدواء من الإحصائيات التالية:

مع ما يُعرف عن الدواء؛ يمكن أن يُشجّ أخذت سريعاً عن مرض المريض أو عن معاملة أخرى.

- الشرطية Conditional: بعد الزمن التالي معقولاً؛ لا يحاسب الحدك مع ما يُعرف عن الدواء، قد لا يفسر الحدث تفسيراً معقولاً بمرض المريض.
- مستبعداً Doubtful: لا يُبسي أخذت المعايير السابقة.

تمييز الطاعنات اللوائية الضارّة adverse drug reactions

الدوائي عند وفوع حدث غير متوقع ليس له سبب واضح. ويُعدّ التمييز بين التقدم الطبيعي للمرض والتدهور المُعرّض بالدواء تحدياً من نوع خاص إذ قد يبرر الفحور يوم في المتحصرات المصادة للحموضة فشلاً قلبياً، وقد تُعرّض مضادات الاكتئاب الثلاثية اخلاقات نوبات صرعية، وقد يُحدث التنج الفصبي bronchospasm بوساطة الأسبرين عند بعض الربويين asthmatics.

التقيظ الدوائي والوبائيات الدوائية

Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology

التقرف المبدئية لجمع المعطيات حول التفاعلات الضارّة (التقيظ الدوائي) هي:

- الدراسات التجرية Experimental studies، أي التعاريف العلاجية الرسمية من المراحل 1 - 3. تُوفّر هذه التعاريف معطيات يُحوّل عليها فقط حول الأحداث الأوسع حيث أفا تكثف كعدداً صغيرة نسبياً من المرضى (مقات)؛ إلها تكشف عن وفوع بعض حتى 1/200.
- دراسات المصاحبة Observational studies، حيث يُرَقب الدواء وناتماً ضمن شروط الاستعمال الطبيعي في المجتمع، أي الومايات اللوائية ضمن التقنيات المستعملة في دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) للدراسة الأترابية المصاحبة observational cohort study ودراسة الحالة ذات المصاحبة case-control study. ولقد وصفت هذه الأنظمة في الفصل الرابع.

³ نيل من: New England Journal of Medicine 296: 481-485, 1977

سابقاً، قد تقوم بالاحتطارات المُبررة على أمل مساعدتهم؛ يمكن أن يحصل خطأ غير المعلوم في مثل هذه الحالات ضد المريض، ومن جهة أخرى، لا يوجد شك في قابلية تقاضي بعض هذه الحوادث. وعادةً ما توضح كثيراً قابلية التحبب avoidability عند مراجعة سلوك المعالجة بعد الوفاة أي إدارك طبيعة الكارثة بعد وفرةها مقارنةً مع مجريات زمن حدوثها.

قال السَّوَرُ⁵ Anthony Carlisle، في أوائل النصف الأول من القرن التاسع عشر "بنته الملبقاً قُتِلَتْ وَجِدَتْ بِالْمُتَسَمِّسِ conjecture" وجرى تحسبه القتل العمد murder، عنى الرعم من التقدم السريع للقلب، لا تزال توجد حلقة من الخلية في ذلك التصريح لأي شخص يُتابع إدخار الأوبة الجديدة ويلاحظ طريقة ظهور التقارير حول التأثيرات السمية الخطيرة بعد كلِّ الحملات اليائسة لها. ويكمن التحدي في إيجاد النظم الخالية لتجري التفاعلات الصادرة التي أنت إلى التواجد وتحتمها على نحو كبير مع اليقظة من خلال كوارث التاليدوميد thalidomide، والبراكتولول practionolol والبنوكسامين بنوكسامين benoxapofen (راجع الفصل 5)؛ يوداد تعقيد هذه النظم الآن كجزء فعال من تطوير الأدوية.

كان "قتل الديجيتال للنفس" وهذه حقيقة، علامة خفية أخرى حول هذا الخلل العلاجي. وضع William Withering عام 1785 قواعد لاستعمال الديجيتال وما زالت مفيدة حتى اليوم. وأدى إهمال هذه القواعد في معاناة لا لروم لها للمصابين بفشل القلب لأكثر من قرن حتى أُعيد اكتشاف المعايير العلاجية. يمكن لأي دواء كثير الاستعمال أن يضر بالفعال.

تمة (بجمل مطلق على الأطباء لاستعمال الأدوية لتسبب تكدراً، ضاء تخيم لنسبهم حيلماً فقط.

لا تعتمد المعالجة الفعالية على الاختيار الصحيح للأدوية فقط ولكن تعتمد أيضاً على استعمالها الصحيح. وكثيراً ما يجري تاسي الأخطاء وُلدان الدواء ويوصف بعدم الفائدة عندما يستعمل بجرعة أو بطريقة تحول على نحو مطلق دون النتيجة

• تسبب التفاعلات الصادرة 2-3% من الاستشارات في الممارسة العامة.

• تُشكِّل التفاعلات الصادرة 5% من جميع الإدخالات إلى المستشفيات.

• يُعدُّ معدل التوقع incidence الإجمالي لدى مرضى المستشفى الداخليين 10 - 20% مع إمكانية إطالة الإقامة في المستشفى لدى 2 - 10% من مرضى الأوصحة الطويلة الوسيطة.

• أظهرت مراجعة لبيانات التحري عن أسباب الوفاة في مقاطعة تعداد سكانها 1.19 مليون (المسجلة المتحفة) في الفترة 1986 - 1991 أن ما بين 3277 تحقيقاً عن الوفاة، كان عشرة منها بسبب الأخطاء في وصف الدواء وحدثت 36 بواسطة التفاعلات الدوائية الضارة⁴. ومع ذلك، أُلهم 17 طبيباً في المملكة المتحدة بالقتل غير العمد manslaughter في التسعينات 1990s مقارنةً مع اثنين في الثمانين السابقين، انعكاساً للاستعداد الأكبر لدعوة الشرطة أو المقاضاة⁵.

• العوامل المؤهبة: العمر فوق 60 عاماً أو أقل من شهر واحد، والإناث female، والتاريخ السابق للتفاعل الضار، والمرض الكندي أو الكندي.

• تحدث التفاعلات الصادرة الأتبع في الأيام المبكرة للمعالجة (الأيام 1 - 10).

لا بد من تعادي الموقف المتطرف الخطيرة أو الإغوائية عند الحكم من اللامبالاة سطوياً، وبمثل ذلك، الممارسة، والصدمة الكهربائية، والأدوية، ومن غير الرشيد قبول احتفظات الممارسة من أجل السمعيات السمعية أو الفص hemia وأن نرفض قبول أي احتفظ من جميع الأدوية بسبب حالات الخطر بالمقابل.

إنَّ العديد من المرضى الذين يُعتَقَد أن موقم قد حدثت بتأثير الأدوية جزئياً أو كلياً هم من المرضى على نحو خطير

⁴ Fenner RE, Whittington RM 1994 Journal of the Royal Society of Medicine 87: 145-148

⁵ Fenner RE 2000 Medication errors that led to manslaughter charges. British Medical Journal 321: 1212-1216

⁶ قول مشهور من تلميذ لاستعمال "مشاريع أبحاث بسيط"، في الممارسة.

النجاحية، يمكن أن يكون هذا من التأثيرات السلبية الضارة.

ممارسة عملية كشف التفاعلات الضائرة للنادرة

PRACTICALITIES OF DETECTING RARE ADVERSE REACTIONS

جرى في (الجدول 1.8) إعطاء عدد المرضى المطلوبين لإعطاء موصفة جيدة (99%) في كشف تأثير التفاعلات دون علاجية وفروع سائفة والذي يظهر العدد الكبير من المرضى الراجع رصعهم لكشف وقوع الأثر الضائر، حتى المرتفع نسبياً، بالمرض توفر ثلاثة أحداث قبل اتخاذ أي إجراء تنظيمي أو فصل آخر يرضى الأيام بما قد تكون المشكلة في الترتيب الكبيرة بقدر السوء عندما تشبه التفاعلات الضائرة على نحو توجب المرض المعنوي من الحفظة السابقة من حيث الوقوع في المجتمع.

تُظهر Caution توافق حوالي 80% من الناس غير المتوازنين للأدوية على السؤال حول الأعراض (العديدة عادة) كالتسبب تكون العناية بها كتفاعلات ضائرة أقل شيوعاً مما هي الأدوية. ويجري التشديد على هذه الأعراض (أو نقصانها) عبر إعطاء الفعل placebo. لذلك قد تعزى كثير من الأعراض (الصغيرة) إل الأدوية على نحو خاطئ.

التصنيف Classification

يُفضل تصنيف التفاعلات الضائرة للأدوية تحت العناوين التالية:

الجدول 1.8: كشف تفاعلات ضائرة نادرة ⁷			
الفرع المتوقع للتفاعل الضائر	عدد المرضى المطلوبين لتحدث		
	1 حدث	2 حدث	3 أحداث
1 من 100	300	480	650
1 من 200	600	960	1300
1 من 1000	3000	4800	6500
1 من 2000	6000	9600	13000
1 من 10000	30000	48000	65000

⁷ تالان من متطلبات الأدوية من أجل الاستعمال الأول للأدوية الجديدة. والمعزل المتخصصة لدى الامانة CIOMS (WHO) 1983. Geneva.

تحدث التفاعلات (الزائدة) فقط لدى أي شخص عند إعطاء مقدار كافٍ من الدواء لأنها تعزى إلى زيادة التأثيرات الدوائية النواتية الطبيعية، القابلة للتكهن، والمتعلقة بالجرعة. وهي شائعة ويُفقد التسبب الخادق من وقوعها، ومثال ذلك، نقص ضغط الدم الرضعي، ونقص سكر الدم hypokalaemia، ونقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia.

تحدث التفاعلات (الصحية) النمط B عند بعض الأفراد فقط. ولا تُعد جزءاً من الفارماكولوجيا الطبيعية للدواء، ولا تتعلق بالطريقة وتعزى إلى أوصاف غير اعتيادية للمرضى المتأثرين مع الدواء. وتُعد هذه التأثيرات قابلة للتكهن إذ تُعرف الآلية (على الرغم من احتمال كون اعتبارات التكهن باهظة أو غير عملية)، وإلا تكون غير قابلة للتكهن إفرادياً، على الرغم من إمكانية معرفة الوقوع incidence يتصمّن هنا التصبب التأثيرات غير المرغوبة بسبب التنبؤات الموروثة (تُحسّس ذاتي، idiosyncrasy) (انظر علم الوراثة الدوائي) والعنيمات السامة (انظر الأرجية الدوائية). وتُحسّس هذه من أجل معظم الإصابات fatalities الدوائية.

تحدث التفاعلات (المزمنة) النمط C بسبب التعرض لتطويل الأمد، ومثال ذلك، اعتلال الكلية بالمسكنات analgesic nephropathy، وخلل الحركة dyskinesias مع ليفودوبا levodopa.

التأثيرات (متوقعة) النمط D عقب التعرض المطول، ومثال ذلك، السرطان carcinogenesis أو عقب التعرض للتصوير الأمد في زمن خروج، ومثال ذلك، الإمساخ teratogenesis.

تفاعلات (غاية الاستعمال) نمط E، حيث يُعدّ إيذاء المعالجة الزمنة فعائياً جداً، ومثال ذلك، يقدف الستيرويد الكظري أنسب بقصور قشر الكظر الارتدادي، وإيذاء الأفيون opioid انسب لتلازمة السحب withdrawal syndrome.

الأسباب Causes

يجب وضع احتمالية السبب الدوائي للحادث بالحسبان دائماً مع وقوع حدث غير اعتيادي أو غير متوقع دون توضيح

طبيعي بين لدى مريض تناول الدواء سابقاً، ويمكن تصنيف ذلك كما يلي:

• المريض **The patient** قد يكون موهباً من حيث العمر، والبنية الجينية، والتسرع للأرجية، والمرضى.

• الدواء **The drug**. تُعدّ شعوامل المضادة للسرطان سامة الخلايا cytotoxic بحسب طبيعتها. وإلاّ بعض الأدوية مثل الديوكسون منبهات جرعة (متحابة شديدة الانحدار وتُعدّ أكثر ميلاً لخصائص التفاعلات المُزمنة) (النمط A). ولدى الأدوية الأخرى، مثل مضادات الكُرويات، ميلاً لإحداث الأرجية وقد تؤدي إلى تفاعلات حجية (النمط B). قد تُسبب مُكوّنات المستحضر، مثل المُلَوّن، والمُذكّك، وعشوى الصوديوم تفاعلات ضائرة أكثر من الدواء لفعّال.

• الوصّاف **The prescriber**. قد تحدث التفاعلات الضائرة بسبب استعمال الدواء زمناً طويلاً على نحو غير ملائم (النمط C)، أثناء مرحلة حرجية من الحمل (النمط D)، التوقف عنى نحو معالج (النمط نا) أو عندما يعطى مع أدوية أخرى (التأثرات).

تظهر مظاهر الفسمين السابقين، التصنيف والأسباب من خلال هذا الكتاب. وتجري مناقشة المواضيع الانتقائية الآتية.

للصغر AGE

تُعدّ المسون جداً وكذلك العتيان جداً عُرضة لعدم تحمّل العديد من الأدوية، بسبب كون أليات تيّ الأدوية في الجسم أقلّ كفاءة. لقد قيل براعة، لا يُعدّ "العتيان young بالعتين" صخاراً بساطة، وبسبب مراعاة التغير الجزيئي الدوائي لديهم وإضافته إلى قائمة حقوق مواطنينا الأكبر سنّاً. ويتعرّض المسون أيضاً للمعالجة الدوائية المتعددة التي تؤهب للأثار الضائرة (راجع وصف الدواء للمسنون).

البنية الجينية GENETIC CONSTITUTION

تُناقش العوامل للورثة المؤثرة في الاستجابة تجاه الأدوية عادة تحت عنوان علم الوراثة الدوائي (انظر سابقاً). ومن

* Fogel BS 1983 New England Journal of Medicine 308: 1600.

الملائم هما وصف اليرفويات porphyras، وهي المجموعة النوعية من الاضطرابات التي تُعدّ الوصف المرضي للدواء فيها حيوياً.

تضمّن اليرفويات عدداً من العيوب الإنزيمية المفردة والمُعينة جينياً في التخليق البيولوجي لديهم haem. تُشير اليرفويات الحادة (اليرفوية المقطّعة intermittent الحادة، اليرفوية المرقّشة variegata والكوبوروفورية الوراثة hereditary coproporphryia) باضحاب الأرجية من إخلال الوظيفة العصبي اخشوي المؤثر على نحو رئيسي بسبب أنواع كثيرة من الأدوية (وتوساطة الكحول، والتصيام fasting، والعدوى)؛ تتواجد اليرفويات غير الحادة (اليرفوية اخلدية الاحنة poraphyria cutanea tarda، واليرفوية المُكوّنة للحمر erythropoietic protoporphyria، واليرفوية اخلقية المُكوّنة للحمر congenital erythropoietic porphyrina) مع التحسّس الضوئي الجلدي cutaneous photosensitivity ويُعدّ الكحول (والإستروجين الموصوف لدى النساء) عاملاً مُعزّزاً رئيسياً لها.

يجري تضبط تشكيل الهيموغلوبين لدى الأصحاء من أجل كرياتهم الحمراء، والإنزيمات المعتمدة على الهيم haem ومعدل تخليق الهيم من خلال الإرتجاع السلبي negative feedback وفقاً لمقدار الهيم الموجود. تُعدّ الحاجة للهيم زوداً إحتاج الإنزيم الضابط لعدن ستائر حمض الفانثامينوليفوليك delta-aminolaevulinic acid (ALA) synthase الذي يوفّر أُسس تشكيل طلائع اليرفيم للهيم. ولكن ثمة عُزّز لأحد الإنزيمات الذي يحوّل اليرفويات المتنوعة إلى هيم لدى انصباين اليرفوية، وهكذا تتراكم اليرفويات. وتحدث حلقة مغلقة: هيم أقل . . . ستار ALA أكثر . . . طلائع يرفين أكثر، التي يُحضّر استقلالها، وتحدث انفجعة السريرية.

إن من زود اليرفوية المنقطعة الحادة acute اليرفوية المرقّشة variegata لم يعان من مساوي بيولوجية من البنية الطبيعية ونواته عن السكان الطبيعيين حتى إدمان الباربيتورات والسلفوناميدات. ولكن يمتلك الآن مساوي خطيرة تجاه العديد من الأدوية الأخرى التي يمكنها أن

تؤثر لضعفات المادة القابلة.

لا تُعد الآليات الموروثة الدقيقة مؤكدة، تسبب الزيادة في الإنزيمات المؤكسدة النكديية التي تحتوي على haem لمجموعة الستوكروم P450 تلك زائد للهيم. ولذا يتوقع من الأدوية التي تخرض هذه الإنزيمات أن تؤثر لضعفات اخادة للفرطية وهي تعمل كذلك، قد رسول اثنين يتبع هذه الآلية. ينبغي أن تكون هجمات الفرطية عبر الواضحة على سر غلظر دعياً للاستسلام، التدقيق عن جميع المتحولات الكيميائية المحتملة. تُعد النوايبيزين Guaiphenesin، على سبيل المثال خطراً يجرى تضعبه في العديد من أدوية السعال المتعددة المكونات (بدون وصفة عادة). يجب تثقيب المرضى لعهم حالتهم، وامتلاكهم قائمة من الأدوية المأمونة وغير المأمونة، وتحمية أنفسهم من أنفسهم ومن الآخرين عن فهم الأطباء المرصافون.

يجب الحرص كثيراً في وصف الدواء لؤلاء المرضى لتجنب العلة الخطورة. يُعد المرضي (1 من كل 10 000 من سكان المملكة المتحدة) حساسي جداً حيث نتاح طم قوائم من الأدوية المعروفة على أنها غير مأمونة أو التي يعتقد في كونها كذلك، كما هو الحال في كتتيب الوصفات الوضسي البريطاني. إضافة إلى أننا نتوفر حلولاً من الأدوية التي تُعد مأمونة للاستعمال في الفرطيات الحادة في زمن نشرها (الجدول 2.8). ويجري تثقيب قائمة بانتظام، وغالباً مع إصابات تصبح كمعلومات متاحة. يمكن الحصول على المعلومات المعاصرة.

يمكن توري استعمال الدواء الذي لا يوجد ضمانة حوله. ونقد كتب الدكتور M. Badminton 'لا ينبغي منح لعالجة الأساسية، ولا سيما من أجل الحالة الخطورة أو المهتدة للحياة'. وينبغي عمي السريري تثقيب وعامة الحالة وفعالية الفرطية. ويكون النهج للعقار، عندما لا نتاج لسو الحار المأمون كما يلي:

1. قيس برمين البول والهرم بياتو حين قبل بدء لعالجة

2. اعد تقياس عند فواصل نظامية أو عندما يصاب المريض بأعراض مع الصعود ضد المهجمة احادة. وأوقف العالمة عند وجود الزيادة في مستويات الطفلائع وضع بالمسبان إعطاء أرجينات الهيم haem arginate من أجل المهجمة الحادة (انظر لاحقاً).

3. التمثل بمركز ذي خبرة من أجل التصيد.

من الحكمة استعمال أي وسيلة مأمونة لإيجاد تشكين سينتاز ALA-synthase في معالجة المهجمة الحادة. ويُعد تسيب أرجينات الهيم haem arginate (هيماتين بشري human haematin) يتعويض الهيم لتزرع تيبه السينتر ALA-synthase فعلاً بإعطائه باكراً، وقد بقي من الاعلان الأعصاب المزمن. إضافة إلى الانتباه للتعبية ولا سيما الإمداد بالسكريات، وتثقيب الأنم (بالأفويونات) وتثقيب ضغط الدم وتسرع القلب (بمُحصر للمُستقبلة الأخرنية - البيتا) من الأمور الهامة أيضاً. يُعد نقص صوديوم الدم مضاعفة متكررة، وينبغي رصد كهتروليت اليلارما.

ويبدو استعمال أي وسائل مأمونة في تثقيب تشكين السينتر ALA-synthase رشيداً. في التوقع، يبدو تسيب أرجينات الهيم haem arginate (الهيماتين البشري human haematin)، يتعويض الهيم لتزرع تيبه السينتر ALA-synthase فعلاً عند إعطائه باكراً، وقد بقي من الاعلان العصبي المزمن. إضافة إلى ذلك أن الانتباه للتعبية ولا سيما الإمداد بالسكريات وأن تثقيب الأنم (بالأفويونات)، وتثقيب عرط ضغط الدم وتسرع القلب (بالبروبرانولول propranolol) من الأمور الهامة أيضاً.

البيئة THE ENVIROMENT

تتضمن العوامل البيئية الهامة للسبب لتضاعفات الضارة التلوث pollution البسط، مثل التسيب في جو المستشفيات أو في اللبن milk (راجع ما سيأتي)، للسبب للأرجية. يمكن زيادة استقلال الدواء أيضاً عبر تثقيب الإنزيمات النكديية بسبب تراكم انبيد الحشري insecticide، مثلاً، الديكوفان dicophane (DDT) والكحول وعادة تدخون التثيب،

حديد Iron	دوبامين Dopamine	كلوبازام Clobazam	اسيتازولاميد Acetazolamide
إسوفلورون Isoflurane	دوكسوروبين Doxorubicine	كلوبيبرات Clofibrate	أسيتيل سيستين Acetylcysteine
إسباجول Ispaghula	دروبريدول Droperidol	كلوميثين Clomifene	أسيكلوفير Aciclovir
كيتوبروفين Ketoprofen	إنالابريل Enalapril	كلونازيبام Clonazepam	أدرينالين Adrenaline
كيتوتريجن Ketotifen	إنوكساپارين Enoxaparin	كو-أنيكلاف Co-anixclav	(epinephrine)
لاكتوز Lactulose	أبينيفرين Epinephrine	كو - كودامول Co-codamol	ألفنتارال Alfentanil
ليپروپولين Leuproelin	إيثامبوتول Ethambutol	كو ديسبرامول Co-dyspramol	ألوپورينول Allopurinol
ليفوثيروكسين Levothyroxine	إيثر Ether	كودينات الكودين Codeine	ألفا كوفورول - ألبا Alpha coepherol
لغز من ألباني الغرغرين الغزني لغز من ألباني	فانسكلوفير Famsiclovir	كوليشين Colchicine	أملاح الألومنيوم Aluminium salts
LHRH	فنهوفين Fenbufen	كوليستيول Colestipol	أمانتادين Amantadine
ليغوكاين ² Lignocaine (lidocain)	فينوبيرات Fenofibrate	الكوتيكواستيرويدات Corticosteroids	أميثيونين Amethionine
ليسيناپريل Lisinapril	فلوكلوكساسيلين ¹ Fluclaxacillin	الكورتيزون Corticosterone	أسيكلوريد Acicloride
ليثيوم Lithium	فلوسينوزس Flucytosine	ألفنيد القشرية Corticorphine	الأدوية الكورتكويدات
لوفبرامين Lofepamine	فلومازيبيل Flumazenil	سايكلين Cyclizine	Aminoglycosides
لوبيراميد Lopramide	فلوكستين Fluoxetine	سايكلوبنتازيد Cyclopentimzide	أنتريپتيلين Amitriptyline
لورازادام Lorazadine	فلوفينازين Fluphenazine	سايكلوبربان Cyclopropane	أمفوتيرييس Amphotericin
لورازيبام Lorazepam	فلوبروفين Flubiprofen	دالتيپازان Dalteparan	حمض الأسكوربيك Ascorbic acid
سعدات المغنسيوم Magnesium sulphate	فركتوز Fructose	دانثرون Danthron	أسبرين Aspirin
مكلوزين Meclozine	لغز من كاتبة الجريب FSH	ديفيروكسامين Desferrioxamine	أتروپين Atropine
ميفلوكوين Mefloquine	غاببنتين Gabapentin	ديكستران Dextran	أزاثيوپرين Azathioprine
ميفالان Melfalan	غانسكلوفير Ganciclovir	ديكستروميثوفان Dextropropofol	بكلوميثازون Bclomethasone
ميكيتازين Mequitazine	جيميپروبريل Gemifloxizil	ديكسمورفان Dexamethorphan	محصرات بيتا Beta blockers
ميسالازين Mesalazine	غليپيزيد Glipizide	ديكسمورفون Dexamorphone	بيزافبرات Bezafibrate
ميتفورمين Metformin	غلو كاتونك Glucagon	ديكسوموراميد Dextromoramide	بريمات Bismuth
ميتدادون Methadone	غلو كوز Glucose	ديكسوپروپاكسيفين Dextropropoxyphene	برومازيبام Bromazepam
ميثونيمپرازين Methoinmepazine (levomepromazine)	غونادوتروبين Gonadotropin	ديكستروز Dextrose	بروميتاليد Brometamide
ميثيل ميدات Methylphenidate	غوسيتلين Goserelin	ديانورفين Dianorphine	بوسفاكايين Bupivacaine
ميثيل بريدنيزون ميثيل بريدنيزون	جتي GTN	ديازوكسيد Diazoxide	بوبرينورفين Buprenorphine
Methyprednisolone	هاربيريدول Haloperidol	ديسيكلامين Dicyclamine (dicyclanamine)	بوسولين Buserelin
ميانسرين Mianserin	هليپارين Elcparin	ثنائي اكلوبيرال Diflunisal	كالسيتونين Calcitonin
ميدازولام Midazolam	هيتاستارش Helastarch	ثنائي اكلوبيرال Digoxin	كالكليوم كاربونيم Calcium carbonate
مورفين Morphine	هيدروكلوروكسازيد Hydrochlorothiazide	ثنائي هينروكودين Dihydrocodeine	كاربامازول Carbimazole
نافثيدروفيل Nafidrofuryl	هيدروكورتيزون Hydrocortisone	ثنائي ايزوكوبول Librecaprol	مهدبات الكلورال Chloral hydrate
نالوبوفين Nalbuphine	إيبوبروفين Ibuprofen	دي ميثيون Dimeticone	كلوروكين Chloroquin
نالوكسون Naloxone	التطعيمات Immunizations	ديفينيدامين Diphenhydramine	كلورثيازيد Chlorothiazide
ناپروكسين Naproxen	التطعيمات المناعية Immunizations	ديفينيدامول Dipynidamol	كلورفينيرامين Chlorpheniramine (chlorphenamine)
نيوستيغمين Neostigmine	إيمونوكسبولين Immunoglobulins	ديستغمين Distigmine	كلوربرومازول Chlorpromazine
أكسيد نيتروز Nitrous oxide	إندومتاسون Indomethacin	دوبوتامين Dobutamine	كوليستيرامين Cholestyramine
أكتريبيد Octreotide	إنسولين Insulin	دومپریدون Domperidone	سيسپلاتين Cisplatin

acid	Sodium acid phosphate	Procainamide بروكاياميد	أوكسي بروبوكايين
Tinzaparin	Sodium bicarbonate	Procaine بروكايين	Oxybuprocaine
Tramexamic acid	Sodium fusidate	Prochlorperazine بروكلوربيرازين	Oxytetracycline
triameterine	Sodium valproate	Proginnil بروغينيل	Pancuronium
Triazolam	Sodium Sulfite	Promazine برومازين	Paracetamol
Trifluoperazine	Streptokinase	Procnechazine بروميتازين	Paraldehyde
Tromexidine	Succinylcholine	Propranolol بروپروپنول	Penicillamine
Urokinase	Succinylcholine	Propylthiouracil بروپيل ثيوراسين	Penicillins
Vaccines	Succinylcholine	Proxymetacaine بروكسي ميتاكاين	Pentamidine
Valaciclovir	Sulfadiazine	Pseudoephedrine بروفونيفرين	Pethidine
Valproate	Sulfasalazine	Pyridoxine	Phentolamine
Vancomycin	Sulfonamide	Pyrimethamine	Phenylephrine
Vigabatam	Tamoxifen	Quinine	Pilocarpine
Vitamin	Tetracycline	Quinine	Prazosin
Warfarin	Thiamine	Resorcinol	Prelnisone
Zalcitabine	Thyroxine	Salbutamol	Prilocaine
Zinc preparations	Thyroxine (levothyroxine)	Serum	Primaquine
	Thiopropionic acid	Serum	Propofol

أبنت هذه القائمة بالتعاون مع الأستاذ Professor G Ailer and Dr M Baumgartin, Department Of Medical Biochemistry, University of Cardiff, Wales, UK. Hospital of Wales and the staff of the Wales Medical Information Center (WMIC- Tirona Woods) (cardiff@wales.nhs.uk).

1. قد تلاحظ تغيرات في الوزن نتيجة للتغيرات في تناول الطعام، ولا تكفل تصحيح الدواء أن يكون مأموناً في جميع الأحوال.
2. ينبغي تجنب الجرعات الزائدة.
3. أمانته قد أفرجة اتصال بمركز المعلومات الطبية في ويلز WMIC.
4. ينبغي استعمال اللقاحات الصدمية فقط عندما تكون الأدوية الأخرى المتعددة لتصرف مع فائدة أو غير ملائمة.

ولا يُعد عدم التعرض المناسب، مماثلًا لعدم وجود قصة تعرض سابق، وتكون التفاعلات الحرجة الأولى من التفاعلات هي المفاجئة. ولا يُعد التعرض طبعاً بالضرورة إذ قد توجد التفاعلات في منتجات الألبان عقب معالجة التهاب الثدي mastitis عند البقر (على الرغم من منع القوانين المتك). وكثيراً ما توجد أعداد البصيلات لدى من يكرهون تلقيحهم لهذا الدواء خاصةً، وقد تكون الاستجابات السلبية تجاه الأجزاء (أرجية) أو عدمة الضرر لا تعني حقيقة إنتاج الأعداد بانسبوبة استجابة المبيض لإعادة التفرغ بتفاعلات سريرية؛ إذ يمتلك معظم سكان المملكة المتحدة أيضاً للتفاعلات؛ ولكن قد ضمنية منهم يتفاعلون على نحو سريري تجاه إعطاء البصل.

يمكن للحزبات الكبيرة macromolecules (بروتينات،

إذ يتطلب المدخول جرعة أكبر من التوفيقين. أدت مصادات، البكتيريا المستخدمة في أغذية الحيوانات عندما استهلاكها البشر إلى ظهور فئع تعلق بانتشار الحرائق المقاومة التي قد تؤثر على الإنسان.

DRUG INTERACTIONS التفاعلات الدوائية

راجع الفصل السابع.

الأرجية في الاستجابة للدواء

Allergy in response to drug

تُعد التفاعلات الأرجية تجاه الأدوية نتيجة لتأثير الدواء أو المُستقلب (أو عنصرًا لا دوائياً في المستحضر) مع المريض والمرضى، وإعادة التعرض اللاحقة.

immune complex - mediated type. يشكل المستضد والضد معقدات ضخمة ويفعلان المتممة complement. يجري الإضرار بالأوعية الدموية الصغيرة أو إحصائها. تنقطع الكريات البيض للنجدة إلى مقر التفاعل المعقدات المناعية وتطلق مواد فعالة فارماكولوجياً (تتضمن إنزيمات الحسيمات الحلال lysosomal enzymes)، أي تبدأ عملية التهابية. تتضمن هذه التفاعلات داء المصن serum sickness والتهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis، والالتهاب الرعائي vasculitis والمرض الرئوي.

تفاعلات النمط II: النمط المتواسط بالمعاقويات
lymphocyte-mediated type نمطاً مستقيبات نوعية للمستضد على المعاقويات T. يؤدي الإغطاء اللاحق لتفاعل أرجي مرضي أو نسيجي، ومثال ذلك التهاب الجلد بالتماس contact dermatitis.

إن الأرجية المتصالبة Cross allergy اعتيادية ضمن مجموعة من الأدوية كالبنسلينات. فعندما تحدث الأرجية تجاه مرادٍ عده، يعني إغطاء البديل من بسرعة مختلفة كيميائية. ويحل المصاب بالأمراض الأرجية مثل الإكزيمة eczema لإغشاء أرجية تجاه لأدوية أكثر من غيره.

تتميز الملامح المعروفة لتفاعلات الأرجية¹⁰:

- فقدان العلاقة مع الخصائص الفارماكولوجية المعروفة عن الدواء.
- اعتقاد العلاقة الخطئية مع جرعة الدواء (قد تحدث الجرعات الصغيرة جداً تأثيرات وخيمة جداً).
- إن الطفح rashes، أو الوذمة الوعائية angioedema، أو متلازمة داء انفصل، أو التاق anaphylaxis أو الربو، من مميزات الأرجية البروتينية الكلاسيكية.
- تطلب فترة التحريض في التعرض الأول، وليس في إعادة التعرض.
- الاختفاء بمراتب الإغطاء وعودة الظهور مع إعادة التعرض.

بيئات: عديدة متكاثره (الدكتوران) أن تعمل كمستضدات antigens كاملة؛ ولكن تُعد معظم الأدوية كجسيمات بسيطة (أي ذات وزن جزيئي أقل من 1000) وتعمل كمستضدات غير كاملة أو نواصب haptens يمكن أن تصح مستضدات كاملة بالتوليف مع بروتين الجسم.

إن المثلث والبنسنة التفسري والتسبيل المادي المعري والنم والأوعية الدموية أعضاء رئيسية مستهدفة للأرجية الدوائية. يمكن تصنيف التفاعلات الأرجية عسراً وفقاً لأربعة أقسام من فرط التحسس hypersensitivity، ويمكن أن تفر الأوعية تفاعلات من جميع الأقسام وهي بالاسم.

تفاعلات النمط I: النمط المتواسط أو التآقي immediate or anaphylactic type. يتسبب الدواء تشكيل أعداد الغلوبولين المناعي IgE. تُحسّن للشيخ والذي ينت على خلايا البدينة mast cells أو على الكريات البيض leucocytes. وعند الإغطاء اللاحق يتفاعل الموزج allergen (تقرن الدواء أو المستقلب مع بروتين السيج) مع هذه الأضداد antibodies مُفعلاً الخلية النسي. يثبت عنها بدون تحريها ومسبباً لإطلاق مواد التفعالة فارماكولوجياً، مثل: الهيستامين، واللوكتريينات leukotrienes والبروستاغلاندينات prostaglandins، والعامل المنشط للصفائح، فحاصل، قشريات، مثل الشرى urticaria، والصدمة التأقية anaphylactic shock والربو asthma. وتنتج الأرجية في خلال دقائق وتدمر 1-2 ساعة.

تفاعلات النمط II: النمط المسام للخلايا المعتمد على الضد antibody - dependent cytotoxic. يتحد الدواء أو المستقلب مع أحد البروتينات في الجسم بحيث لا يميز الجسم بعد ذلك هذا البروتين ويتعامل معه كبروتين غريب ويشكل له أضداداً (الغلوبولين المناعي IGM, IgG, G) التي تتحد مع المستضد antigen وتُشيط المتممة complement التي تُفقر الخلايا، كأن يُحرض البنسلين أو الميثيل دوبا methyl dopa فقر الدم الإحتمالي haemolytic anaemia.

تفاعلات النمط III: النمط المتواسط بالمعقد المناعي

¹⁰ Assem B-S K 1992 In: Davies D M (ed) Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press, London.

- الحنوت لدى أقلية من المرضى الذين يستعملون الدواء.
- الطعمة المتقطعة في بعض الحالات.
- الاستجابة المسكنة تجاه إزالة التحسس desensitisation.

التظاهرات السريرية الرئيسية للمعالجة

PRINCIPAL CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

1. الطفح الحروبي والوذمة الوعائية (التمطان I, II). ربما تعد الأظفار الأشيخ من الأرحية البارزة وقد تكون التفاعلات معتممة، وغالباً ما تكون أسوأ ضمن المساحة الخارجية لإعطاء الدواء وحولها. وغالباً ما يمتد الجفنان والشفاه والوجه أكثر تآكراً، وغالباً ما ترافق هذه مع الحككة itching، كُفء وذمة الحنوة بارزة، ولكنها قد تكون قليلة. وتسنجيب للأدرينالين (أبيفرين) (عضلياً 0.5-1.0 mg) إسعافياً والإبيفرين ephedrine ومضادات الهيستامين على المُستقبلة III- والسورويد الكفري.

2. الأطفاح اللاشروية Nonurticarial rashes (الأظفار I, II, IV). ولها أنواع كثيرة؛ كثيراً ما تكون آفات نضحية exudative تترق weeping. وعادةً ما يصعب التأكد من السبب الدوائي للطفح وبعيداً عن إيقاف الدواء لا تُعدّ المعالجة نوعية؛ يعني استعمال السورويد الكفري للحالات الموهجة. قد تكون تسميم الجلد تجاه مضادات الكروبيات عسيراً ولاسيما بين من يتناولونها (راجع الأدوية والجلد، الفصل 16، للمزيد من التفاصيل).

3. أمراض الجهاز اللمفاوي Diseases of the lymphoid system ترتبط كثرة الوحيدات الغدوية infectious mononucleosis (والمنغوما وبيضاضي الدم leukaemia) مع الفروع الزائفة (>40%) للطفح البقعي اخطاطي maculopapular وغالباً القفري purpuric؛ وربما تحق أرحياً عند تناول الأمينوبنسيلين (أبيسين) (مركبسيلين)؛ وقد لا يتأرجح المرضى تجاه الهيسلبنات الأحرى. قد يسبب الإدمتروميسين تفاعلاً مشابهاً.

3. الصدمة الناتجة Anaphylactic shock (المسط I) تحدث مع الهيستين، والبيكتات أو المحدرات (الوريدية 0.5-1.0 mg).

وأوساط تباين الأشعة النسي تحتوي الهود وأنواعاً مختلفة من الأدوية الأخرى يحدث هود شديد في مشتط الدم، مع التقيص القفصبي؛ والوذمة الوعائية (النسي تشمل الحنوة larynx) والموت في أسان كحرة سبب فقدان السائل من الحنر داخل الوعائي. وغالباً ما تحدث الصدمة الناتجة عمجاً، وفي أقل من ساعة على إعطاء الدواء، بين في حلات دقاني معدودة إذا أعطى الدواء وريدياً.

إنّ المعالجة Treatment عاجلة، ونجري كما يلي:

- أولاً، ينبغي إعطاء 500 ميكروغرام من الأدرينالين (أبيفرين) حقناً في العضل 0.5 مل من محلول 1 في 1000) لرفع ضغط الدم وتوسيع القصبات (التصين الوعائي يعمل الطريقي تحت الجلد 0.5-1.0 mg أقل فعالية). وقد يحتاج حتى 10% من المرضى حقناً ثانياً بعد 10-20 دقيقة وقد تُعطى حقنات متعاقبة حتى ينحسّن المريض. يفقد تنور أدرينالين (نور أبيفرين) لأي فعل مومع قصسي مفيد (نأير - بيتا B) (راجع الأدرينالين، الفصل 25).

- ينبغي إعطاء الأدرينالين 400 ميكروغرام وريدياً 1-2 عندما تتأكل المعالجة وتطوّر الصدمة، وذلك بالحقن البطيء بمعدل 100 ميكروغرام/دقيقة (1-2 مل/دقيقة من محلول مُنصف 1 في 10000) على مدى 5 دقائق مع الرصد المستمر لمخطط كهربية القلب ECG، والإيقاف عند الاستجابة. وقد يُستعمل تخفيف إضافي 10x في الدكستروز (أي، محلول 1 في 100000) من أجل التسيط والتأمنية الأخرى.

- لاحظ أن التسيو الدائسي الوقائي معقول عندما يكون الاستعداد نشاق معروفاً، ومثال ذلك، لدى مرضى الأرحية تجاه لسعات النحل أو الزهور wasp. حيث يُعلم أن بعض إعطاء الأدرينالين في العضل 1 mg من محقة مخلوطة مسبقاً (الحقن الذاتي Lipi Pen Auto-injector، الذي يؤس 300 ميكروغرام أدرينالين لكل جرعة).

- ينبغي مشاركة الأدرينالين بإعطاء مضاد هيستامين خاص بالمتقبلة II (ولتقل الكلورفينيرامين chlorpheniramine) (chlorphenamine) 10-20 ملغ حقناً وريدياً بطيئاً) وفينيدروكورتيزون (100-300 ملغ في العضل 1.0 mg). قد

6. اضطرابات الدم¹¹ Blood disorders

6أ. قلة الصفائح Thrombocytopenia (التمط II)، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة) قد تحدث بعد التعرض لأحد الأدوية الضخمة للعدو، وتضمن: الذهب، الكينين، الكينيدين، البريفلاميسين، المهارين، مشتقات الثيوناميد thionamid، للدرات البرلية انيازيمية، السلفوناميدات، الامشروجينات، الإنلوميثامين. وقد تساعد المشروبات الكظرية.

6ب. قلة الخبيات Granulocytopenia (التمط II)، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة) كثيراً ما تؤدي إلى نغرة الخبيات أيضاً الأرجية (agranulocytosis) وهي أرجية خطيرة قد تحدث مع أدوية كثيرة، ومثال ذلك، الكلوزابين clozapine، الكاربامازول carbamazepine، الكاربامازول carbamazepine، الكلورامفينيكول، السلفوناميدات (وتضمن المشتقات المدرة للبول والحافضة للمسكر hypoglycaemia)، والكولشيسين colchicines، والذهب.

لا تزال قيمة أعداد الكريات البيض التحذرية من أجل الأدوية التي تملك اختصاراً خصوصياً غير مؤكدة¹². قد تشعرى التعدادات الأسوخة عن قلة الخبيات قبل الأعراضية presymptomatic الشاجة عن الأدوية المضادة للدرى ولكن يمكن أن تكون المحدثة فجائية وتُعد رجحة النظر البديلة بالرصد مع الأدوية ذات الاحتظار الخصوصي فقط، مثل الكلوزابين clozapine. وأما المظهر السريري الرئيسي لتدوره الخبيات agranulocytosis فهو التهاب الحلق sore throat أو قرصات الفم ويبنى تخمير المرصى كحي حلقوا عن مثل هذه الأحداث حالاً وإيقاف تناول الدواء؛ ولكن ما ينبغي تحويرهم

¹¹ بينما يكون معظم اختلالى المحيط يكون الإنتاج ضيقاً، ويكون غل الدم عديم ليع أو نغرة كسك، حيث يجري معظم الخلايا القولة، رغم أن حياة الخلية (المصبيحات، الكريات احمر) حتى انقضاءها قد تلب انترارد على عمر مفيد في الطرزى. يُعدّ النقل معيماً عند تكون نقي العظم مكثفاً، ويضمو الخلايا المشورة من نغرة نسي.

¹² على عكس ذلك، النبوء لسبب لتشط نقي العظم ككأو ديتامكي دوالي متقلي بالمرعة؛ عندما تكون أعداد الدم جزياً من لمرصد المرنيسى لمرصدى للمعالجة، مثلاً، الأدوية اسلة لخلابا cytotoxics.

يحمل السبرويد الكظري على إقصى النغردية الوعائية وكنت الاستحابة الإضافية تجاه التعارض النضدى، المتضدى antigen-antibody reaction. ولا تكون للنعمة من السبرويد الكظري عاحلة؛ قد لا تحصل قبل 30 دقيقة وتنفرد ساعات لإحمار تأثيرها الأعظمى

• يحدث نقص ضغط الدم في الفأق الرخيم بسبب توسع الأوعية ونقصان لحجم المورانسى من خلال الأوعية الشعرية تسرمة teaky. ويهيى سريب 1-2 لتر من بديل بلازمى سريعاً، ويُعد السائل المورانسى (colloid) أكثر فعالية من السائل البلورى crystalloid في إعادة حجم الدم. وقد يكون الأسمين والتهوية الاصطناعية ضروريان. وقد تشمل التصيحة في تدبير النصدمة اتأقية من ان لأمره راجع مصانع هيئة الإنعاش في المملكة المتحدة UK resuscitation Council على الموقع الإلكتروني (www.resus.org.uk) website من أجل المعلومات المعاصرة.

ينبغي أن يمتك أي جناح في أي مستشفى أو أي مكان آخر متوقع حدوث اتأق فه جمع الأدوية والعينات الضرورية للتعامل معها في عيادة واحدة، إذ يكون الوقت قصيراً على التكم والمربي من مكان لأمر عند الحاجة إليها راجع أيضاً التفاعلات الأرجية الكاذبة (Pseudoallergic reactions).

6أ. التفاعلات الرئوية Pulmonary reactions: الربو asthma (التمط I). قد يسبب الأسرين وبقي الأدوية المضادة للالتهاب الالاستيرويدية حسمة روية، ولا يُعدّ مؤكداً ما إذا كان هذا التفاعل تفاعلاً أرجياً أو أرجياً كاذماً أو خليطاً بينهما.

6ب. تصنن الأغاط الأخرى للتفاعل الرئوي Other types of pulmonary reactions (التمط III). متلازمات مشابهة للعدوى الرئوية الحادة والمزمنة، والتهاب الرئة، والتيف fibrosis وكثرة البوزينيات eosinophilia.

5. متلازمة داء المصل The serum-sickness syndrome (التمط III). وتحدث بعد حوالي 1 - 3 أسابيع على إعطاء الدواء، والمعالجة بواسطة سبرويد قشري، وكما ورد سابقاً بوجود اشرى urticaria.

الاعتلال للموغلوبوسيمي haemoglobinopathies الجيني التادر وتكون المعالجة بسحب الدواء. وفيما السورويد الكظري للحالات الوخيمة إذا كانت الآلية مناعية. وقد تحتاج نقل الدم.

7. الحمى Fever تُعدّ شائعة الآلية هي إطلاق الإندورلوكين 1. interleukin بوساطة الكريات البيض إلى الدوران فيعمل على مُستقبلة في مركز تنظيم الحرارة الوطني hypothalamic، مطلقاً البروستاغلاندين 2.

8. أمراض الكولاجين Collagen diseases (النمط II) والتهالجات المشابهة لها مثل الدنتا الحمضية lupus erythematous الحمضوية كثيراً ما يجري إحدائها بوساطة الأدوية، ومثال ذلك الهيدرالازين hydralazine وثلروكاناميد procainamide، والأيزونيازيد isoniazid، والسترونايدات. وفيه السورويد الكظري.

9. التهاب الكبد وبقان الركود الصفراوي Hepatitis and cholestatic jaundice كثيراً ما يكون أرحياً (النمط II، أنظر الأدوية والكبد). وقد يفيد السورويد الكظري.

10. الاعتلال الكلوي Nephropathy يحدث بأنواعه الشبانية (الأنمط III، II) ويُسرّ بالأعضاء الأخرى، مثل التهاب عضلة القلب myocarditi. وقد يفيد السورويد الكظري.

تشخيص الأرجية الدوائية

DIAGNOSIS OF DRUG ALLERGY

لا يزال يعتمد على المظاهر السريرية كثيراً؛ وعلى التاريخ السريري، ونمط التفاعل، والاستجابة تجاه السحب وإعادة التحريض الجموعي (عندما نتأكد أن القيام بذلك مأمون).

بعد اختيار المنطقة patch الجلدية مفيداً جداً في تشخيص التهاب الجلد بالتماس contact dermatitis، ولكن لا يعون عليه لتشخيص الأرجيات الأخرى. ونساعد اختبارات وعر prick الجلد مع الأيدي المتخصصة لتشخيص التفاعلات الدوائية المعتمدة على الغلوبولين المناعي IgE؛ وعلى نحو ملحوظ بسبب البنسلين، أو السيفالوسبورينات؛ أو لمخيمات العضلية muscle relaxants، أو الثيوبنتال (thiopental)، أو الستريكويدات، أو السيسلاتين cisplatin، أو الأنسولين

بيد لا يمتلكون للمعالجة الأساسية. وتكتنف معالجة ندره الحيات كلاً من إيقاف تناول الدواء المسؤول وإعطاء دواء قاتل للحزوم مثل البلسين، للوقاية من العنوى أو منعها.

تج لظفر الدم اللائسجي Aplastic anemia (النمط II)، ولكنه ليس أرحياً دائماً، تتضمن العوامل السببية الكلورامينيكول، والسلفوناميدات وسشقافها (المرة للبول، والفضادة للسكري)، والذهب، والبنسيلامين penicillamine، والألوبورينول allopurinol، والفلبامات felbamate، والفيثوزيازينات وبعض مبيدات الحشرات insecticides كالثيكوفان dicophane (DUI). يُعدّ تبيط نعي العظم في حالة الكلورامينيكول تأثيراً ديناميكياً دوائياً طبعياً (التفاعل من النمط A)؛ على الرغم من إمكانية كون فقر الدم اللائسجي تحساساً ذاتياً idiosyncrasy أيضاً أو أرحية (التفاعل نمط B).

يحدث الموت بين حوالي 50% من الحالات، وأما المعالجة فهي مثل معالجة ندره الحيات، مع نقل الدم الواضح.

26 التحلل الدم Haemolysis جميع أنواعه يجري تصفه هنا للملاحة. وثمة ثلاثة تصنيفات رئيسية هي:

- الأرحية (نمط II) تحدث مع نيشل دونا، والإغردوبا levodopa، والبنسليدات، والكينين، والكينيدين، والبنزاسالازين والأنتيمون المضوي organic antimony - وقد يكتنف تفاعل الدواء البروتين - المستضد الجسم للصداء، وتصادف الكريات الحمر في بعض من هذه الحالات، أي نشاهد هنا ظاهرة "النفراج البري" الحقيقية.
- الفعل السياميكي الدوائي التعتق بالجرعة على الخلايا الطبيعية، ومثال ذلك، الرصاص، والبنزين benzene، والنيتين هيدرازين، والكلورات chlorate (مزبل العشب أنضار)، والكلوريد الميثيل (المُرد)، وبعض سموم الأفاعي snake venoms.

• التحساس الذاتي Idiosyncrasy (راجع علم الوراثة الدوائي).

وقد تدرت نوبة انحلال الدم أيضاً مع الأدوية السابقة في

insulin أو للاتكس latex. ويمكن أن تسبب صدمة تأقية. وتحدث نتائج إيجابية كاذبة.

يُعد تطوير اختبارات تكتفية في الزجاج in-vitro، كاستعمال المُصل أو الكريات البيض، مسألة هامة جداً، لا يجرّد إزالة الخطر ولكن كغادي جرمان المرضي من الدواء الذي قد يكون سميماً، إذ تُمرى الأضداد الفلوريميئية للنادية IgE الدورانية النوعية الدوائية بواسطة اختصار المُستَر الأوجي الاشعاعي (RAST) radioallergen sorbent test من أفضل ما جرى تطويره من أجل النسيبات والمكسيتين كولي succinyl choline.

إذا حدثت الأرجية اللولبية مرةً هلمى بالضرورة أن تكون دائمة إذ يمتلك أقل من 50% من المرضي الذين لديهم تاريخاً عن الأرجية تجاه النسيبين تفاعلاً أرجياً عندما يعطى لهم مرة ثانية.

إزالة للتحمس DESENSITISATION

حالماً يصبح المرضي أرجيين تجاه دواء ما، فمن الأفضل أن لا يمسره مرة ثانية أبداً. يمكن مراعاة إزالة التحسس (في المستشفى) حيث يعانسي المرضي من تفاعل متواسط بالعلوبولين المناعي IgE تجاه النسيبين ويتطلب الدواء من أجل انعوى الحاضرة، ومثال ذلك، التهاب السحايا meningitis أو التهاب شغاف القلب endocarditis. ويمكن إزالة حساسية مثل هؤلاء الأشخاص بإعطاء مقادير صفوة جناً من المُورَج allergen وريادقاً تدريجياً (عادةً كل عدة ساعات) حتى يجرى تحس الجربة الطبعية. وقد يحتاج إلى تغذية نانسوريد القشري corticosteroid وناهض المُستقبلة الأدرينية - المينا β (يُبط كل منهما تخليق الوسيط وإطلاقه) وقد يضاف مضاد الهيستامين على المُستقبلة H_1 إذا حدثت تفاعل ضائر. وينبغي أن تكون الحيلة الكاملة لمعالجة الصدمة التأقية في تناول اليد ويمكن إجراء إزالة التحسس أيضاً لمضادات ميكروبية أخرى كالأدوية المضادة للسلل amphotericin.

قد تكتشف الآلية المستبطنة لإزالة التحسس إنتاج المرضي لأضداد مُحصرة تتنافس بنجاح من أجل المُورَج allergen

ولكن توليعها معه عدم الصبر أو قد يجري رفع عتبة الحلاها تجاه الأضداد المثرة. وكجماً ما تكون الأرجية تجاه مكوّن من المشحضر غير النواء الرئيسي ويُعدّ يجرّد تبديل المشحضر كافياً. وكثراً ما تُعدّ الشوائب impurities مسؤولة وتُفص النسيبات المُثَقاة purified وكذلك الأنسولينات من وقوع التفاعلات.

الوقاية من التفاعلات الأرجية

PREVENTION OF ALLERGIC REACTIONS

لا بد من الوقاية لأن هذه التفاعلات مزعجة وقد تكون قاتلة؛ تُوفر الوقاية سبباً لأخذ تاريخ الدواء. وينبغي إخبار المرضي دائماً عند الاعتقاد بأنهم أرجيين تجاه الدواء.

عندما يدعى لمرضى بله مؤرج تجاه دواء ما، فيبدي أن لا يعطى هذا الدواء بدون تحقيق حريص قد يتضمن الاختبار (كما ورد سابقاً) ولقد نُرى إسهال هذا إلى الموت.

عندما تطلّع إلى الدواء البديل لتجنب التفاعل الضائر فيجب أن لا ننثني النواء من المجموعة الكيميائية نفسها، فقد يحدث هذا مع عدم الانتباه لأن الاسم المنسجل للملكية لا يشير إلى طبيعة الدواء. وهذا سبب جيد آخر لاستعمال الأسماء غير المحددة للملكية (الجينية) للأدوية في مساق العلاج.

التفاعلات الأرجية الكاذبة

PSEUDOLLERGIC REACTIONS

وهي التأثيرات التي تحدثها التفاعلات الأرجية ولكنها لا تملك قاعدة مناعية وهي معينة جيباً بطريقة حيمة. وتوجد سبب إطلاق المواد الداخلية المنشأ endogenous: الفعالة بيولوجياً كالهستامين والنوكوتريونات leukotrienes بواسطة الدواء. ومن المحتمل إكتشاف نوع من الآليات المباشرة وغير المباشرة، وانفصم تفعيل التتمعة complement الذي يؤدي إلى تشكيل عديدات الببتد التي تؤثر على الخلايا الدنة mast cells كما في التفاعلات المناعية. وقد تُنتج بعض الأدوية كلاً من التفاعلات الأرجية والأرجية الكاذبة.

تدعى التأثيرات لأرجية الكاذبة: تفاعلية لتفاعلات السط (ورد سابقاً) بالمُتأخية anaphylactoid وتحدث مع الأسبرين

pharmacovigilance مثل هذه التأثيرات؛ حالما تُدرِك، تُطلب رصداً في أثناء المعالجة الدوائية للزمن، حيث قد يجعل حدوث هذه التفاعلات عقابيل خطيرة على المريض (وعلى الطبيب غير المتنبأ، وعلى الطب الشرعي medicolegally). وتظهر وصفات مثل هذه التفاعلات (الأخطار C وD) مع معطيات الأخرى الوثيقة الصلة؛ فيما يلي خمس الأمثلة:

العين Eye قد ينجم انسداد السمي toxic cataract بسبب الكلوروكين chloroquin والأدوية المتعلقة به، والستيرويدات الكظرية (الموضعية والجموعية)، والفينوثيازينات وعوامل الألكلة alkylating agents. وتحدث العتبات أو الظلال القرنية corneal opacities مع الفينوثيازينات والكلوروكين. وتحدث إصابة شبكية retinal injury مع الثيوريدازين thiuridazine (ولاسيما؛ من مضادات النهام anti-psychotics)، والكنووكين والإنوميتاسين.

الجهاز العصبي Nervous system تحدث حالات تخلل الحركة المتأخر tardive dyskinesias مع مضادات الدهان neuroleptics؛ والتهاب الأعصاب polyneuritis مع اميترونيدازول metronidazole؛ والتهاب العصب البصري optic neuritis مع الإيثامبولون ethambutol.

الرئة Lung قد يسبب الأميدارون amiodarone تليفاً رئوياً pulmonary fibrosis. وارتبط السلفاسالازين sulpha-salazine مع التهاب الأسناخ الرئوية اللبّ fibrosing alveolitis.

الكلى Kidney قد تسبب أملاح الذهب اعتلالاً كلوياً nephropathy؛ راجع أيضاً اعتلال الكلية بانسكبات Analgesic nephropathy.

الكبد Liver قد يسبب الميتوثريكسات methotrexate ضرر الكبد والتليف الكبدي hepatic fibrosis؛ (راجع أيضاً الكحول).

السرطان Carcinogenesis راجع أيضاً الاختار قب السريري. تُعدّ آليات السرطان معقدة؛ ولا يُعدّ التكهّن من اجنيزات الميراث مؤكّداً ويستند المزجّ النسبي في الإنسان

ويبقى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (فعل غير مباشر كما ورد سابقاً) (أنظر التفاعلات الزمنية الواردة سابقاً)؛ والمتسمية/الوجهة العشرية corticosteroids (إطلاق مباشر للهيستامين)؛ والمُثبّحات أي المعدرات الوريدية i.v. anaesthetics وبعض الأخرى الأخرى انعطاة وريدياً i.v. (باروفين، الثيوريدازين tubocurarine، اندكساران. أوساط التباين للمسح في التصوير الشعاعي) والكلروموغليكات cromoglycate (الإنشافي. وموجبت حالات وسهبة على أنفا صدمة نافية أرجية حتمية (كما سبق) حيث لا تُعدّ قابلة للتمييز عن بعضها.

تجري محاكاة تفاعلات النمط II من خلال الخلال الدم المُحرّض بالأدوية (بعض مضادات الملاريا، والسلفوناميدات وعوامل الأكسدة) والغذاء (القول العريض) عند المصابين بالشلوذات المزمنة في إزيمات الكربة الحمرء أو المهموغلوبين (راجع الفصل السابع).

وتجري محاكاة تفاعلات النمط III من خلال المتروفورانتوين nitrofurantoin (التهاب رئوة pneumonitis) والبنسيلامين penicillamine (لاعتلال الكلوي nephropathy). وقد تصم المذمة اخامية lupus erythematosus بسبب الأدوية (الثيروكايثاميد، الأبرونيازيد، الستون phenytoin) وتعدّ أرجية كاذبة.

تفاعلات ضلرة متنوعة

MISCELLANEOUS ADVERSE REACTIONS

بنا تفاعلات العارة تجاه الحُقن الوريدية شائعة وواضحة وتسبب نفس ضغط الدم، والألم الكروي، والحمي أو التعضات rigors، ولاسيما عندما يكون الحُقن سريعاً جداً.

تأثيرات الإعطاء المطول: سمية العضو للمزمنة

Effects of prolonged administration: chronic organ toxicity

تحدث معظم الأحداث الضائرة في الأيام أو الأسابيع التالية لإعطاء الدواء، ولكن نسا بعض التفاعلات فقط بعد شهور أو سنوات على الصرض. وعسماً، تُبين برامج التيقظ اندرجمي

على مدى 3 - 5 سنوات وعادةً بعد انقطاع المعالجة بسنوات. وقد يرتفع وقوع السرطانات الثانوية second cancers عند المرضى المعالجين من أجل سرطان أولي primary cancer بمقدار 15 مرة عن المعدل الطبيعي. يزيد استعمال كبت المناعة بعض الحالات مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis و زرع الأعضاء organ transplants من وقوع السرطانات أيضاً.

الأثر الضار على التوالد أو الإنجاب

Adverse effects on reproduction

بات اختبار الأدوية الجديدة على الحيوانات من أجل تأثيرها على التوالد إلزامياً منذ اكتشافه ثاليدومايد thalidomide، على الرغم من ذلك لا يُعد امتثال الموجودات مؤكلاً عنى البتة (راجع الاختبار ما قبل السريري). ولقد توس الفشل المشيمي للأدوية من الأم إلى الجنين fetus في الفصل السابع.

قد يؤثر الدواء على المضة embryo والجنين fetus مباشرةً: (الثاليدومايد، الأدوية السامة للحلية cytotoxic drugs، الأدوية المضادة للدرق antithyroid drugs، المشاهات الراجينية العطرية aromatic retinoids مثل أرو فريتونين isotretinoin): يُعد أي دواء يؤثر على انقسام الخلية، أو على الإنزيمات أو على تخليق البروتين أو على تمثيق الـ DNA ماسباً teratogen مثل انضادات السكرية الكثرة.

على نحو غير مباشر indirectly:

• على الرحم (نقص مغنمات): الأدوية vaso constrictors الخوية الدموية ونسب نقص الأكسجين الجنيني، ومُسبب المبروروسول misoprostol تقلباً رجباً سدياً إلى الإجهاض abortion).

• على التوازن الهرموني للأم.

الحمل المبكر Early pregnancy يمكن أن يسبب التعرض لمضادات الاستقلاب anticimetabolites أو المبروروسول أو

تسبباً إلى الأدرسات الوبائية epidemiological. أما الآليات الرئيسية فهي:

• تبيك الـ DNA Alteration (السمة الجينية genotoxicity) والتطرية (mutagenicity). تعمل معظم الكيمياءويات أو مستقبلاتها على إحداث الطفرات mutations وتعمل الجينات الورمية oncogenes تتضمن هذه المواد المستخدمة كأدوية ثغريزوفولفين griseofulvin والأدوية السامة للحلابة المؤلكة alkylating cytotoxics.

تعدّ حالات ايضاض الدم leukaemias والأورام اللمفية lymphomas من الجينات malignancies الأشيع.

• كبت المناعة Immunosuppression. إن كنهج المناعي دوراً في كبت السرطانات (التصيد المناعي immune surveillance). وينشأ مجال عرض من السرطانات لدى المرضى المكوس المناعة كما يحصل بعد زرع العضو organ transplantation والمعالجة الكيميائية للسرطان cancer chemotherapy.

• هرمونية Hormonal. يجرّض الاستعمال الطويل الأمد لإعاضة الإستروجين oestrogen replacement سرطان بطانة الرحم endometrial cancer لدى النساء بعد سن الإنس postmenopausal.

قد تكبت مانعات الحمل الفموية الموقفة من الاستروجين والمبروجيسترون سرطانات أو ثيرها (راجع الفصل 37).

أحدثت ثنائي إينيل ستيلبسترون diethylstilbestrol الغداد المهلي vaginal adenosis والسرطان عند نسل أمهات تناوّل هذا الدواء أثناء الحمل على أمل الوفاة من الإجهاض الخلقائي miscarriage. لقد استعمل هذه الغابة لتعود عدت بعد إدخاله في الأربعينات 1940s؛ على خلفية نظرية بحة. ولم تنفد اقتراب العلاجية ذات الشواهد ولا يوجد بينة مصلوقة عن النجاعة العلاجية. ولقد طوّرت لأجنة الذكور شذوذات تناسلية غير حينة.

تطلب السرطة سبب الأدوية أن يكون التعرض مطولاً¹³، أي، لشهور أو لسنوات؛ وكثراً ما تتطور السرطانات

معروفة، وتقال ذلك مركبات النتروزامين nitrosamines.

¹³ إن السرطانات carcinomas لفغالة كمرعة مفردة عند الحيوانات.

قنويات الإرعوت ergot alkaloids أو المستيوسيتبول stilboesterol في أثناء الأسبوع الأول بعد الإخصاب fertilisation إحصافاً قد لا يمكن تمييزه. وتَقْدُ فترة تخلق الأعضاء organogenesis أكثر الفترات تعرضاً للتشوهات التشريحية الرئيسية وتحدث في خلال الأسابيع 2-8 من الحياة داخل الرحم (4 - 10 أسابيع بعد اليوم الأول من الحمل الأخير). وتُعَدُّ الشذوذات أقل حوامايتكية تشريحيًا بعد تشكيل الأعضاء وهكذا تُعَدُّ فعالية المانيج (teratogen) أكثر عجزاً مباشرة بعد الانغراس implantation بمرعات قد لا تُعَدُّ بالأم وفي زمن قد لا تُعرف فيه أمًا حامل.

تتضمن الأموية المعروفة كعاصحة الأدوية السامة لمعالجة cytotoxics، الوارفارين، والكحول، والليثيوم، والنتوربيكسات، والفيتريم phenytoin، والمائروت valproate، ومثبطات الإنزيم المحولة للأستيمتسين ACE inhibitors والأيزوترينتينون isotretinoin ويمكن للتدخل الانتقالي أن يُنتج شذوذات تشريحية مميزة، وكان عيب تعظم الأطراف phocomelia (الطرف المشبه الزعتمة flipper-like) أحد العواس التي سارعت في إتراك التاليدوميد thalidomide. (راجع الفصل 5 في ما يتعلق بالتاليدوميد).

وتُعدُّ أدوية لا تُعَدُّ ولا تُحصى موضع الثلث. وتتضمن الأدوية التي وُحِدَتْ أَيْتاً على ما عونتها في ما بعد، الديلازيم diazepam، وماععات الحمل القموية، ومعدات النظاف spermicides والساليسيلات salicylates. ومن الطبيعي أن يكون هذا الموضوع أحد الأمور الانفعالية الشديدة من منظور الإداء والأمهات. ولا تُعَدُّ القائمة المُحدَّدة للأدوية غير الآمنة قائمةً عملية. إذ يعقد العديد منها على الجرعة المتناوئة والمرحلة من الحمل. يجب أن يُتبع هذا الموضوع في النظرة المعاصرة.

الحمل المتأخر Late pregnancy كن سبب الأدوية مبرياً تشريحية فادحة كالشي يمكن أن تحدث عند إعطائها في الحمل المبكر، لأن الأعضاء الهامة قد تشكلت مسبقاً. يمكن أن يسبب إعطاء الهرمونات، أو الأندروجينات، أو فيروسيديزات

تذكيراً masculinisation جسيماً؛ يمكن أن يسبب الوبند iodide والأدوية المصادة للذرق amthyroid بالمرعات العالية ذوقاً جسيماً fetal gater كما يسببه اليونيوم؛ يمكن أن تتداخل الترمسكتبات مع تطوّر الأسنان والعظام، ويمرر ربط مثبطات الإنزيمات المحولة للإيموتتسين مع عطل التكوّن dysgenesis النسي الكلوي وعب تعظم الجمجمة skull ossification. يعيق تدخون التبغ النور الجنسي، لا يسبب شذوذات تشريحية عند الإنسان، بقدر ما يُمرر، حتى الآن.

قد تؤخر مثبطات سيناز النرومتاغلاضين prostaglandin synthase (الأسرين، الإنترسينون) بدء الولادة، وتسبب إغلاق القناة الشريانية ductus arteriosus عند الجنين، والتي تعتمد سالكيتها patentcy على البروساغلاندينات. وقد تحدث الأرجية النواتية لدى الأم وعند الجنين أيضاً، ويمكن تحسيس الجنين بدون أي تأثير على الأم، مثل قلة الصفيحات thrombocytopenia عند الوليد من الممرات اليولية لليازيدية.

ولقد حاز لتراج أن يكون سبب لساذ الخلق congenital cataract (سبب تمسيخ denaturation بروتين العدسة lens) هو الأدوية، على بعض المدعم عند الإنسان. يمرر تركيز انكنوروكين والكلوربرومازين في عبي الجنين، ومن الحكمة تجنبهما أثناء الحمل ما أمكن لأن كليهما قد يسبب اعتلال الشبكية retinopathy.

مصادات التحتر أثناء الحمل: راجع الفصل 2B. يمكن أن تسبب الأدوية الشغطة نلأم قُييل الولادة تأثيرات ما بعد الولادة postnatal: قد تستلج مُحمَّلات الجهاز العصبي المركزي CNS depressants في الولود وتؤثر عليه إماماً عد الولادة؛ يمكن أن تسبب مضيقات الأوعية ضائقة جسيمة بانقاص التروية الدموية للرحم؛ قد تُعجل محصرات استُقبلة الأدرية التبا β باستجابة الجنين تجاه نقص لتأكسج hypoxia؛ تزيح التسلفوناميدات، فيلويون من بروتين التلازما (اختطاز اليرقان النووي kernicterus)؛ يمكن أن تسبب

مصادات التحتر رفقاً haemorrhage وقد يُظهر الأطفال المولودين لأمهات ممتعدات على الأمراضات متلازمة المسحب العزبائي physical withdrawal

لفرضية صحيحة، فإن دراسة 20000 امرأة حامل تناولن
تنبؤاً و20000 لم تتناولها، قد لا تعطي حائضين من الشذوذ
للأول وحالة لثانية، ولن يُفاجئ الإحصائي statistician
بإدراك عدم وجود اعتداد إحصائي، وقد يحتاج أمثال
من النساء الحوامل (نصف مليون تقريباً) لإعطاء نتيجة معتد
إحصائياً، وسيكتشف هذا دراسة مشددة متعددة المراكز ويجب
أن يشارك فيها مئات الأطباء والمستشفيات. ومن ثم عمل
المشاركين إلى تكوير التورتوكول ليلتصم ويلصقهم لسريين
وبصحب في النهاية تقييم مصدوقية المعطيات.

يمكن استئصال الأساس الجفراي المحدود، مع التجارب
الجارية منذ سبعين كيرة كيديل، وقد تبتت أشياء أخرى في
البيت أثناء هذه الفترة، وهكذا، ومرة ثانية، لن نأخذ نتائج
تفتتاً، كان يُفترح وجود شيء ما سيخ على نحو صحيح في اللبن
milk؛ ولا فقد هذه الفرضية مسانعة على نحو صلي.

يجب أن نربط تكراراً في الممارسة حول الأدوية التي
عكس إعطائها لمرأة الحامل على نحو معقول. أبدأ من موضوع
الإلتهام المعترض أو من الترابة المفترضة؟ عندما نختار الأوزن فلا
يمكننا إعطاء أي أدوية للمرأة الحامل لأنه لا يمكن أيضاً برهان
خلوها تماماً من التأثير الماسخ لذا يبدو أنه يجب البدء من
موضع الترابة المفترضة ومن ثم نتخذ جميع الخطوات الممكنة
لإيجاد أن الفرضية صحيحة.

وأخيراً، يجب أن نصح المساندة وفقاً لأهميتها بجراحة البنية
للمعدة/الإحطار. ولا يمكن مراعاة متسكة الوصف أثناء الحمل
من وجهة نظر جيدة الجانب فقط من العائد. يجري تصميم
الأدوية على نحو أولي كمن نعمل جداً، وعندما تكون المرأ،
الحامل عليلة فإن أفضل المصالح بالنسبة لهاها ولها أن تتحس
سريعاً قدر الإمكان وعادة ما يعنى ذلك. تناول أدويتها،
يمكن أن نتحاذن حول ضرورة إعطاء الأدوية لبعض المرضى،
ونكن لا يوجد جدال حول الحاجة إلى معالجة امرأة مصابة
بالتهاب السحايا meningitis، أو إنسان اندم septicæmia أو
المرض المنقول جنسياً venereal.

وما يجب أن نتناول شذابه هو التدوير بواسطة وسائل
الإعلام media أو الوصف بواسطة المتعين.

يؤدي الذعر العام من الدواء المُتَرَب حياً إلى استعمال
أوسع للبدائل الأقل نجوة، ولا نريد أن نربطه بسبب ممارستا
نوعاً من الطب الدفاعي defensive المُصنَم على نحو رئيسي
لتجنب المقاصاة¹⁴ litigation.

الأدوية المعطاة أثناء الولادة Drugs given during

labour يمكن لأي دواء يقوم بتثبيط انقباض عند الأم أن
يسبب حوفاً نفسياً لدى الوليد newborn؛ تمتد المسكنات
الأفيونية ذات صحة سببة في هذا السياق، ولكن قمة صعوبة
أيضاً مع جميع المُهدئات sedatives والمُتجانب أني المحذرات
العامدة، وقد تسبب أيضاً ضائقة حينية بانقاص الجريان
الدموي الرحمي، وإطالة الولادة بتثبيط عضلة الرحم.

قد يسبب الديلزيام (والمخملات الأخرى) بالجرعات
العالية نقص التوتر hypotonia لدى الطفل وربما تتداخل مع
الإرضاع suckling. رتبتي احتمالية التأثيرات السلوكية
نتفخرة سبب لتطور المُخْتَل للجهاز العصبي المركزي
بسبب الأدوية النفسية psychotropic المستخدمة أثناء الحمل،
وقد ظهرت مثل هذه التأثيرات عند الحيوانات، وتضمن
قابليتها للمُخْتَل في تعلم طريقها ضمن المتاهات mazes.

كشف المتاهات Detection of teratogens تُعد

الشلوذات التشريحية الأسهل في الكشف، ويمكن أن تحدث
تأثيرات غير تشريحية (وظيفية) أيضاً، إن استعمال مصطلح
الإمساخ teratogenesis هنا غير ملائم (راجع التعريف
السابق). وتتضمن المتاهات التأثيرات على الكيمياء الحيوية
للدماغ التي قد تتفك عقابيل سلوكية لاحقاً.

قمة خلقية عنوية أساسية لوقوع العيب الولادي في المجتمع
(جنسي 1:1000)، هذا يُخَيب كشف الإمساخ المُتخفص الدرجة
الذي يزيد الوقوع incidence في أحد الشلوذات الأوسع،
سجمة صبية جداً، وربما تمتد معظم المفكرات الماسخة تمتددة
انواعاً أيضاً، ويصعب الإدراك حفاً في هذه المنطقة المشحونة
بالمشاعر، على العموم ولا سيما والذي الطفل المصاب.

يحتاج مفهوم الأودية المأمونة على نحو مطلق للدحض. إذ لا
يمكن البتة إظهار أن دواء ما (أو أي شيء آخر) لا يخلت
فعالية ماسخة عموماً في الحياة الحقيقية، وكذلك الحال في تقدير
عدم وجود عامل مساهم (أي شخص وضمن أي ظروف،
ولا يمكن اعتبار هذا المفهوم ولا برهانه.

دعنا نقرض على سبيل المثال أن عاملاً ما يُصاعف وقوع
حالة ذات وقوع طبيعي في 1 من 10000 ولادة، فإذا كانت

¹⁴ للإدراك س Smbells RW 1983 In: Hawkins DF (ed) Drug

MALE REPRODUCTIVE FUNCTION

قد تحدث العتاة impotence مع الأدوية المؤثرة على الوظيفة الودية المستقلة autonome sympathetic function كبعض مضادات فرط ضغط الدم.

يُتفحص الإنطاف spermatogenesis باستعمال عدد من الأدوية التي تتضمن السلفاسالازين sulfasalazine والميسالازين mesalazine (القابل للعكس reversible)، والأدوية المضادة للسرطان السامة للحية cytotoxic (القابلة لعكس والتعدّية العكس irreversible) والشترودفورانوين nitrofurantoin. فمّا أخذنا شاس في تركيز الإنطاف لتسبب سمي على ما يبدو، ومثالي، فذلك، الكيمولوات التي تمتلك فعالية إستروجينية.

ولا تزال العيوب الولادية بسبب الإنطاف الشاذة غير مؤكدة.

GENERAL DISCUSSION العامة

عادةً ما تكون الثأونات السامة على البشر غير المتكفئة فاقية للعكس، ولكنه يجب عني أكثر التثخمين المتفائلين بالأدوية ألا ينفروا من اعتقاد أن الوصفات المتكررة تحفظ مدعم تُنتج أطفالاً مُشوّهين أحياناً.

تُنذّر السلطات السريرية الآن بفرصة على الارتباب الجنسي، وأي قائمة من الأدوية المرية مصورها الإهمال وانضباع السريع جداً. ولذا يجب متابعة عنا الموضوع في المطبوعات الدورية ومعلومات المُصنّعين المعاصرة.

يملك الإنتراف الطبسي واحياً صعباً في الإحجام عن جمع الوصفات غير الأساسية للأدوية، ولتقل ذات الاستعمال المنتشر منذ أقل من 10 15 عاماً، لجميع النساء القادرات على التوليد. ولا يكفي الاحترس متحركه سوان المرأة عن الحمل أو عن إمكانية أن تكون حاملاً، ولا بد من مراعاة احتمالية أن تصبح المرأة حاملاً أثناء تناول الدواء ما لم تكن كذلك حين وصف الدواء.

ولا بد بصورة خاصة من تقييد العلاج الدوائي لمعرض غثيان الصباح في الحمل إذ الحد الأدنى، لأنه يحدث أثناء زمن يُعدّ فيه الجنين سريع التأثير، ونكس الفضي الوعيم مع تبدلاته الكيميائية الحيوية المرافقة قد يُفسّر هو نفسه بالخبث.

وهكذا، وقبل إعادة الدواء كسبب للضرر الجيني، لا بد من مراعاة ما إذا كان المرض الذي يُعطي الدواء من أحماء مسؤولاً أو أن مرضاً آخر: أملاً intercurrent كإل مسوولاً. ولما كان اختيار الدواء على البشر هو الطريق الوحيد للذمك من أنه يسبب ضرراً جينياً عند البشر، فيسعي على الأطباء بالضرورة (أ) الابتعاد بالشدود المتعرضين بالدواء عند حدوثه و(ب) التبليغ عنه إلى منظمة مركزية (كئحة الملكة المتحدة فأمنية الأدوية UK Committee on Safety of Medicines) أو في السجل الوطني لجميع العيوب الولادية (ينبغي حفظ مثل هذا السجل على نحو غرضي مع التاريخ الدوائي المكامل للأم مد ما قبل الحمل). ولسوء الحظ، لا تُنذّر هذه المتطلبات مرضية بسهولة، وتُفقد الشفوذات الجينية الصغرى شائعة في غياب المعالجة الدوائية وقد يُعدّ بعضها غير قابلاً للتكهن كإذكاء المافص أو قابلية التعلم المقوصة. إضافة إلى أنه بغلر ما يكون إدخال الدواء الجديد على نحو أكثر تحميلاً، تأسى الصعوبة الأشد في تحريه بواسطة الطرق الوباتية، والقدرة على إحداث الشدود الجينية. ويحصل هذا ولاسيما عندما يكون الشدود الناتج شائعاً بمرض سابقاً، ويتسبب الضعف الشري أيضاً في أن يكون أي نظام تبليغ مستند إلى التعاون الطوعي أقل من المكامل.

توجد إمكانية لشفوذات الجينية الشائعة عن الأدوية المتأخوذة من قبل الأب ولكن يجب البدء باستقصائها بحسب.

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Edwards LR, Aronson JK 2000 Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356: 1255-1259
Ewan PW 1998 Anaphylaxis. *British Medical Journal* 316: 1442-1445
Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1505-1511

- (lists drugs that are safe and unsafe to use in pregnancy)
- Meyer U A 2000 Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356: 1667-1671
- Firmohammed M et al 2000 Adverse drug reactions. *British Medical Journal* 316: 1295-1298
- Scott J L et al 1965 A controlled double-blind study of the haematologic toxicity of chloramphenicol. *New England Journal of Medicine* 272: 1137
- Vervoet D, Durieux S 1995 ABC of allergies: adverse reactions to drugs. *British Medical Journal* 316: 1511-1514
- Herbst A L 1984 Diethylstilboestrol exposure—1984 [effects of exposure during pregnancy on mother and daughters]. *New England Journal of Medicine* 311: 1433-1435
- Kaufman D W, Shapiro S 2000 Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1339-1343
- Knowles S R, Utrecht J, Shear N H 2000 Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 356: 1587-1591
- Koren D, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. *New England Journal of Medicine* 338: 1126-1137

التسمُّم، الجرعة المفرطة، الدرياقات

Poisoning, overdose, antidotes

England وويلز Wales (تعداد السكان 51 مليون). وبحري تناول دواين عني الأفيون في أكثر من 30% من النوبات episodes، ولا يتضمن ذلك الكحول الذي يُؤخذ أيضاً في أكثر من 50% من الحالات؛ يتزايد الآن استخدام الأدوية المنومة hypnotic وللهذلة sedative، والأدوية النفسية التأثر psychotropic. ولا تُعدُّ النُوب episodes متكررة نادراً. تُستعمل الأدوية الموصوفة في أكثر من 75% من النُوب episodes ولكن بمجرى العتبان ما بين 13 - 19 عاماً teenagers إلى استعمال المُسكنات غير الموصوفة المتاحة بالبيع المباشر، ومثال ذلك، الباراسيتامول، ولابدُّ أن نضع في ذهننا حثّة الخطورة الممكنة. يُعدُّ معدل الوفيات بسبب التسمُّم البشري منخفضاً جداً (أقل من 1% من قبولات المستشفى الخاصة)، ولكن، لا تزال الانتحارات "الكاملة" بالتسمم حوالي 3500 سنوياً في إنكلترا وويلز.

غالباً ما يحدث التسمم الذاتي العارض للسبب للقبول في المستشفى بين الأطفال جون 5 سنوات، وغالباً مع أدوية متروكة محتاويهم أو كيميائيات منزلية، ومثال ذلك، الكلبيجات (bleach)، والمطفئات (detergents).

الرجال انظر: هر شاب أدهس إلى المستشفى على مدى فترة 6 سنوات على إثر 82 حالة طعنات من التسمم الذاتي self-poisoning، إذ استعمل الباراسيتامول في 31 منها؛ كان قبلها مضطرباً، ذا نشوة مزمنة unhappy وكان قد طُرد من الأسطول البحري ومن الجيش البريطاني Prescott. LF et al 1978 British Medical Journal 2: 1399

ملخص

- التسمم الذاتي المتعمد، العلاص.
- مبادئ للمعالجة.
- تصنيف للتسمية للتسمم.
- تدابير شاملة.
- تصنيفات للتسمية: المبيدات، المبيدات، الإيثيلين جليكول، الهيدروكربونات، مخثبات الطليقة volatile solvents، المعادن الثقيلة، مبيدات الأشباب herbicides، مبيدات العوالم pesticides، المواد البيولوجية (بحري) تتعامل مع الجرعة المفرطة من الأدوية تطوية تحت مخلوون عوامل الإنفرسية لكل منها).
- عوامل المسببة للمجز incapacitating agents: الأدوية المستحضرة لتنظيب torture.

التسمم الذاتي Self-poisoning

التسمم الذاتي المتعمد Deliberate self-poisoning تعرى زيادة ونوع incidence الضرب الذاتي المتعمد إلى الانتشار العشوائي الحديث "للغواء ووصف الدواء". ويتقدم أغلب الأشخاص الذين يقدمون على ذلك إلى القصد الانتحاري الخطير وهذا يُتسمون مصطلح الانتحارات النظرية parasuicides. ويُعدُّ التسمم الوسيلة المختارة لدى أكثر من 90% من الحالات في المملكة المتحدة UK، وغالباً بواسطة الأدوية المتأخوذة بجرعة مفرطة overdose، وتُفقد هذه بحوالي 70000 قبول في المستشفيات سنوياً في إنكلترا

مبادئ المعالجة Principles of treatment

تعتمد المعالجة الناجحة للتسمم الحاد على التوليف بين السرعة والإحساس العام، وكذلك على طبيعة السم (poison) والفترة المتأخرة والزمن المتبقي على أخذه. ويتطلب أغلب هؤلاء التقيؤين في المستشفى المراقبة والتدابير الداعمة الطبية والتمريضية أثناء استقلابهم وإخراجهم للسم. ويتطلب بعضهم دواءً antidote نوعياً أو إجراءً نوعياً لزيادة الإخراج. ونحتاج إلى مرافق العناية المكثفة لتقليل منهم فقط. تُوفّر مراكز خدمة المعلومات الوطنية للتسمم National Poisons Information Service في المملكة المتحدة UK المعلومات والنصيحة عبر الهاتف. ليلاً وغارياً²

الايثانول trichloroethanol والميثوبروبينول، عندما توجد حاجة لقرار عن غلوة البول، أما الدبال الدموي haemodialysis أو التسريب الدموي haemoperfusion. قد توفر الاستحباب للثدياق النوعي تشخيصاً، ومثال ذلك، توسع الحدتين المنقبضتين وزيادة المعدل التنفسي إثر تسريب الثورجني ثالوركسون naloxone (القسم الأفيوني opioid)، أو اليقظة arousal من فقدان الوعي استجابةً لفلومازيبيل flumazenil الوريدي. ^{١٠} والتسمم بالبنزوديازيبين (benzodiazepine).

الوقاية من الامتصاص الإضافي للسم

PREVENTION OF FURTHER ABSORPTION OF THE POISON

من البيئة From the environment

سيفي نقل المريض من البيئة الملوثة ونسرع ملبسه الملوثة وتطويف جده عندما يكون السم قد امتشق أو امتص من خلال الجلد.

من المعى From the gut

المُتَمَزِّات الفموية Oral adsorbents. يُنصّب المعمم المُتَشَبِّط Activated charcoal (Carbomix Medical) امتصاص الدواء وهو أفضل من شراب الذهب ipomecoushida أو غسل المعدة gastric lavage وهو الأسهل إعطاءً وله آثار ضارة قليلة جداً. ويتكوّن من مسحوق أسود ناعم جداً مستخرج من مادة نباتية، ومثال ذلك: كُسُ الخشب wood pulp، وقشرة جوز الهند coconut shell، وبحري "تشيمبغة" بوسانغة غاز جوكسيف بدراسة حرارة مرتفعة ليُخَلَق شبكة من الثقوب الدقيقة (10 - 20 نانومتر) ممّا يعطيه مساحة سطحية واسعة جداً تشبه لموزن (1000 متر مربع/غرام). فويربط هذا مع صربٍ واسعٍ من المركبات في المعى ولنا برين فعليتها. وهكذا من الأسهل وضع فائسه بالاستثناءات، أي بالمواد التي لا تُمتَزُّ بالصم وهي: الحديد، والليثيوم، والسيانيد cyanide، والخموص والقلويات alkalis القوية، والمنشبات العضوية والعوامل الأكالة corrosive agents.

بأنسي الصم المُتَشَبِّط في الواقع كماقرب ما يفى بالفكرة

التدابير النوعية للتسمم

Poison-specific measures

استعرف السم (التسموم)

IDENTIFICATION OF THE POISON (S)

تتكوّن أجزاء المعلومات الرئيسية من:

• التعرف على المادة (المواد) للأخوة.

• الجرعة (الجرعات).

• الوقت المتبقي على التسمم. ربما يكون الجانفون على وعي كافٍ لإعطاء بعض الإيضاح عن السم أو قد يشعرون أنه في ملحوظة الانتحار، وقد توجد بيئة ظرفية أخرى. نتاج الاستقصاءات الكيميائية الخيرية السريعة (1 - 2 ساعة) لليلازما أو البول ولكن من الأفضل إتخاذها من أجل نقصان الاعتلالات البوحية أو غير الواعين الذين لا يعرف سبب سابق coma. لا بد من تحليل اليلازما من أجل المواد البوحية في الحالات المشكوك بها بالتسمم بالباراستامول أو الحديد، لتتضح من هم المرضى الذين ينبغي أن يتناولوا الأدوية antidotes وهذا مطلوب أيضاً للسانيسيلات salicylate، والليثيوم وبعض الأدوية للهدئة sedative، ومثال ذلك، مشتقات ثلاثي كلور

² توجد أرقام هاتف في كتيّب الوصفات الوطنية البريطانية (BNF).

العامة عن التطلع العابر في القدم إلى كورياتي شامل³ universal antidote، وينبغي إعطاؤه بأسرع ما يمكن بعد ابتلاع مقدارٍ سامٍ من السم القوي، في حين لا يزال مقدار هام غير محتمس (أي في خلال 1 ساعة نموذجياً). ويحتاج الفحيم المنشط بمقدار 5 - 10 أضعاف السم وزناً يُوزن كي يكون أكبر فعالية؛ إذا الجرعة البدئية initial dose الاستعدادة عند البالغ فهي 50 - 100 غرام. وينبغي إعطاء الفحيم من خلال أنبوب أنفي معدني إذا كان للمريض مصاباً بالقيء. ويستخرج الفحيم المنشط أيضاً إزالة elimination السم الذي جرى امتصاصه.

يدعو الفحيم المنشط مأموناً نسبياً على الرغم من أنه غير مُستساغ، ولكن قد يحدث استناداً لبعض ميكانيكي مع الاستعمال المتكرر. ويمكن لاكتشاف الفحيم في الرئتين أن يسبب نقص تأكسج hypoxia بسبب الانسداد والتحويل الشرياني arteriovenous shunting. يُمتزج الفحيم عرق الذهب ipecacuanha ولذا تزال فعاليتها، ولكن يمكن استعماله بعد القيء emesis المُتبد عندما تُكشف هذه الطريقة بأنها ضرورية؛ يجري أيضاً امتزاز الميثيونين methionine المستخدم عموماً من أجل التسمم بالباراسيتامول.

وتكثف المشتقات الأخرى استعمالات نوعية. تربط ترائية فولر Fuller's earth والبتونيت bentonite (وكلاهما أشكال طبيعية لسيليكات الألمنيوم) بمبيدات الأعشاب herbicides، والبازاكرات paraquat (الفحيم المنشط هو الأفضل) والذي كموات idiquare، ويُمتزج الكوليستيرامين cholestyramine والكوليستيبول colestipol لتوافرين.

غسل المعدة Gastric lavage يجلب المخاطر كما يجلب

انتفاع؛ هو الوسيلة الأفضل لتبليغ المقبول في المستشفى الذي يُعتقد أنه تناول مقداراً من السم مهدداً للحياة في خلال ساعة واحدة (أر أكثر في حالة الأدوية التي توجب الإغراق المعدي)، ومثال ذلك، الأسبرين، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومُحلكات الودي، والثيوفيلين، والأفيونات). قد يكون غسل المعدة إجراءً مُبرراً الذي أي مريض فقط الرعي ويُعتقد أنه ابتلع شيئاً ووقر له حماية للطرق الهوائية بواسطة سُكَنْف نصبت الرغامي cuffed endotracheal tube. وعلى النقيض من ذلك قد يشطف الغسل المعدي المادة المتبقية في الأمعاء بدقة، ويُحسّن امتصاصها. ويُعد ترك الفحيم المنشط في المعدة بعد الغسل ملاحظاً لانقاص الاحتياط. ومع ذلك، يجب إخضاع المرضى الذين ابتلعوا مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات أو الأدوية المُختصة مركزيًا، للرصد المستمر بعد الغسل.

يأتي إمرار أنبوب معدي في المقام الثاني من الإجراءات الإنعاشية الطارئة، بعد ترسيخ تنفس مضبوط أو إجماد الاختلاجات. إذ لا يمكن اكتساب أي شيء من رشف معدة جثة هامة.

القيء Emesis تستخدم للأطباء وأيضاً للمدنيين الذين يرفضون الفحيم المنشط أو غسل المعدة، أو عندما لا يكون السم مُمتزجاً بواسطة الفحيم المنشط. لقد تم التحلي عن الاستخدام الروتيني للقيء في كسام الطوارئ إذ لا توجد نسبة سريرية تحمسة على أن هذا الإجراء يُحسّن نتائج المرضى المتسممين، ويُعرض القيء فقط عند المرضى (بواعين غاماً، بواسطة المزيج المقراء لعدا، الذهب ipecacuanha 10 مل للأطفال 6 - 18 شهراً، و15 مل للأطفال الأكبر عمراً و30 مل للبالغ) (كتاب الوصفات الوطني البريطاني (BNF)، أي يمكن تناول المستحضر نفسه لجميع الأعمار ولكن بجرعة مختلفة، متبرعاً بكأس ملءه ببناء (250 مل). يُنذ الإبيتين emetine مكوناً فعالاً لعرق الذهب؛ ويمكنه أن يسبب القيء vomiting لمدة طويلة، وإسهالاً وتعباً drowsiness مما قد يُعدّ التباساً وتخليطاً مع تأثيرات السم المتبقي. وقد ينشأ التهاب رئوي شغطي aspiration pneumonia بعد إعطاء عرق الذهب

³ لم يكن يعتقد في فروع حفت بولكاتبه وحرد دريال antidote ماركه فحيم الليمون فحيم، بل كان موجوداً صلباً. وهو درياق أندروماتوس Theriaca Andromedica، للسمسم المتكون من 72 درتم - حرم؛ متكون، سما ملك أمة خصوصية مرتبطة لحم اعمه stake (الأنس viper). وقد اعترغ هذا الدرياق أندروماتوس الذي كان ايه طبيباً للإساور الروماني- نيرون (AD37-68).

حتى عند المرضى الواعين تماماً.

يتم استعمال مخبري القيء أو غسل المعدة للسموم الأكلية corrosive بسبب وجود انحطاط انثقاب المريء وكذلك لسنقات التفضة لوجود خطر إحداث ذات رنة (التهاب رئة) كيميائية استنشاقية بغرق أهمية غسل المادة من المعدة.

المسهلات الشديدة Cathartics أو إرواء كامل للمعدة استعملت لإزالة مستحضرات الإطلاق المديد sustaines-release، ومثال ذلك، الثيوفيلين، والحديد، والأسبرين. تُعدّ البيئة على منفعة ذلك موضع جدال. وعموماً، يُفضّل عنها التسمم المُتَشَبِّه بجرعات متكررة (10 غرام). تُعدّ مستحضرات الإطلاق المديد شائعة الآن، وقد مات المرضى بسبب الفشل في إدراك خطورة استمرار إطلاق الدواء من مثل هذه المنتجات، بعد غسل المعدة الساجح ظاهرياً.

الدبريمات النوعية⁵ SPECIFIC ANTIDOTES

تُفَعِّلُ الدبريمات أو تُهَيِّئُ تأثيرات السموم من خلال مجموعة من الآليات التي يمكن تصنيفها كما يلي:

- الاستغليات receptors، التي قد يجري تشييعها أو إحصانها أو تحويلها.
- الإنزيمات، التي قد يجري تشييعها أو استنشاقها.
- الإراحة عن مقرات الارتباط التسهية.

⁴ الإرواء بسموم صعبة من ملون كورلي إغليبول بول فاشون، إذ يسبب سمنفر Klean-Prep مثلاً من طريق الفم اضطراباً حاداً وكهرلناً صعباً وطرز كمنحصر نهر الفونون). ويمكن استعمال السموم أيضاً.

⁵ عُرف Miltridates لكبر (63-132 قبل الميلاد) ملك Pontus (في آسيا الصغرى) ضحاً، ولسونه وتميله. قُتل كنه... وتوفي نفسه شرب الدبريمات تجاه السموم التي سولت أهله الواطون فله ها (Lempriere). كذا Miltridates حزياً إذ أسر زوجته على تسميم نفسها عندما سولت أنه فله أيضاً. ثم حاول تسميم نفسه، ولكن نجحاً، فقد فزت فديوهات كثيرة تسمى كان بديوا في المرحلة المتأخرة من حياته حيث تصار منياً imrouce. لقد أسبر على طعن نفسه، لكنه سعى إن مساعدة فريز في إكمال مهمته. بحس على الأضواء المُتَبَدِّلُ كى تباطوا عمداً بالدبريمات الفعالة الأثل حوياً، وقد وُضِعَ بعضها في قائمة سالدون 1.9.

• التبادل مع السم.

• إعاضة المادة الأساسية/الضرورية

• الارتباط مع السم (متضمناً الخلب chelation).

يوضح (جنون 1.9) هذه الآليات مع الدبريمات ذات القيمة العلاجية.

العوامل الخالبة CHELATING AGENTS

تتمثل العوامل الخالدة من أجل السموم بالمعادن الثقيلة. إذ إنها تُضَمُّ أيونات المعدن في بنية حلقة تاحلية في إنزيمي العائد لها (من الإغريقية: chela، المُخْتَبِ) بواسطة وسيلة من العسوعات البيوية المسماة جُلائِن ligands (من اللاتينية: ligare، يرتبط). تُشكِّلُ العوامل الفعالة معقدات عماله بيولوجياً وثابتة تُطْرَحُ في البول.

الديمركاربول (British Anti-Lewisite) Dimercaprol

(BAL)، يُعدُّ الزرنيخ arsenic والأيونات المعدنية الأخرى سامة في التركيز المنخفض لأنها ترتبط مع مجموعات سيلهيدريل SH الإنزيمات الأساسية، وهكذا تُزِيلُ فعاليتها. يُؤثِّرُ الديمركاربول مجموعات SH التي ترتبط مع أيونات المعادن تُشكِّلُ مركبات حلقة غير ضارة نسبياً، تُطْرَحُ في البول على نحو رئيسي. ولَمَّا كَانَ الديمركاربول نفسه، يُؤكسد في الجسم ويُطْرَحُ كوليماً، فلا يذ من إعادة إعطائه لتأكد من زيادة ترموه حتى يُقَمَّ إزالة المعادن كله.

قد تُستخدَمُ الديمركاربول في حالات التسمم بالألمون cantimony أو الزرنيخ arsenic، أو البرموت bismuth، أو الذهب، أو الزئبق (بالاعضوي، ومثال ذلك، HgCl₂).

تُعدُّ الآثار الضائرة شائعة، ولاسيما مع الجرعات الأكبر، وتضمّنُ تشنجان والقيء، وسيلان الدمع lachrymation والإلحاح salivation، وأُذُنُ (تشوش الحس) paraesthesia والأوجاع pains والآلام العضلية، والطفح الطفري urticarial rashes، وتسرع القلب وضغط الدم المرتفع. وقد يُسبِّبُ فرط الجرعة الكبر فرط التنفس overbreathing، والرعاش tremors العضلي، والاختلاجات والسبات/القيوية coma.

المفتول 1.9: بعض الدرياقات لتوعية، ودواعي استعمالها وطُرُق الفعل (انظر المنهوس).

الدرياقات Antidotes	دواعي الاستعمال Indications	طُرُق الفعل Mode of action
أسيثيل سيئين acetylcysteine	باراسيتامول، كلوروفورم، وباعني كلوريد الكربون	يُحصى مخازن الغلوتاثيون المُستنفذة
أزوبين	مشعات الكرومستول، مثل مبيدات الحشرات	يحصّر المستقبلات الكولينية المُستَجيبة.
بزازتروپين benzatropine	الفسفورية المعصوية، التسمّم بِمُحصّر بيتا β بإضغرابيات الحركة للمُعزّزة بالأدوية	إحصار البهيم، بِسُرْع مدّل قلب
غلوكونات الكالسيوم	حمض الهيدروفلوريك hydrofluoric acid، الفلوريدات fluorides.	يحصّر المستقبلات الكولينية للسكريية.
ديبروكسامين desferrioxamine	الحديد iron	تُحلب أيونات الحديد Fe^{2+} - ferrous ions.
إيدبات دي كوبالت dicobalt edentate	السيانيد cyanide ومنفقاته، مثل كبريتوثيريل	يُحلب ethylas تشكيل ميانيدات مع الكروميسي والنيكوبالو غير السامة.
شُداف الصند النوعي - لُدجمو كسبي	غليكوبريدات الدجيتال	يربط الغليكوبريد المر في البلازما، ويُطرح المُعد في بول.
الغليكو-سبيش اندوبى فراجمنس digoxin-specific antibody fragments		
(الشيعة الرابطة للمستخد FAB)		
الديمر كاپرول (BAL) dimercaprol	زرنيخ، الحماض، الفُحم، الرصاص، الرصاص، اللاعضوي.	يُحلب أيونات الفُحم.
الإيدانول	النيكوبالو، ميثانول.	يتغلّص على مازعة هيدروجين الكحول
فومازينيل flumazenil	مركبات البندوبازين	رأسية الفُحم، مانعاً تشكيل المستقبلات حسامة.
حمض الفوليك folic acid	مراد حمض الفوليك، مثان، ميتوتريكسات، تريمتورين.	يتغلّص على مستقبلات البندوبازين.
غلوكاگون glucagon	ضوء المستقلة الأدرينية - ميثا β .	يُتموّن الإحصار في استقبال الفوليات.
إيزوبرتالين	ضوء المستقلة الأدرينية - ميثا β .	يُحوّل إحصار المستقبل الأدرينية - ميثا β بنه تشكيل الأدرينورين أحادي الفسفات الحضي AMP مع تآثر إجماعي على القلب العصبي العليسي.
ميثيونين methionine	ضوء المستقلة الأدرينية - ميثا β .	يتنافس على المستقبلات الأدرينية .. ميثا β .
فالوكسون	باراسيتامول	يُحصى مخازن الغلوتاثيون المُستنفذة.
نيوسينين	الأفيونات opiods	يتنافس على المستقبلات الأفيونية.
الأكسجين	الأدوية المضادة لتسمكوتينية	يشط الأستيل كولينستراز، ويسبب تراكم الأستيل كولين على المستقبلات الكولينية.
بنسيلامين	أحادي أكسيد الكربون	تُوج أحادي أكسيد الكربون بالنافس مع مقرات الارتباط على الهيموغلوبين.
فيتو كسبي نرامين	النفلس، الفُحم، الرصاص، عصير فزلق (البخار vapour)، الزنك Zinc.	يُحلب أيونات الزنك.
	فوط حنظل الدم بسبب بالعضات المستقلة الأدرينية .. الألبا α من مع حنظل. أكستاز أحادي الأمين MAOI، كبريتيد، كرفونامين ergonamine.	يتنافس على المستقبلات الأدرينية - الألبا α (طويل المفعول).
فنولامين phenelamine	كما سبي	يتنافس على المستقبلات الأدرينية - الألبا α (قصير المفعول).

مضادات التحتر (الكومارينية) (والفلافون) والإنديانثرون indantrone.	بعض الفيتامين K.	مضاد ماديون (فيتامين K)
مضادات الكولستيرول، مثل مبيدات الحشرات مفسفورية العضوية.	يستنشق الكولستيرول على نحو تعسفي.	برالموكسيم pralidoxime
مضادات لمستقبل الأدرينية - بيتا (β) الإيفارين cephalrine ثيوفيلين، ثيوكسين.	مضاد لمستقبلات الأدرينية - بيتا (β).	بروزيراتولول
هيلارن heparin.	يربطه أورتيا لمحتفلة.	بروتامين protamine
الفايوم (في مبيدات الحشرات (rodenticides).	كبدل الفوناسيوم من أجل الفايوم.	زرققة براميا (فترات سداسي مسانو الفريك والفوناسيوم potassium ferrocyanoferrate
الرصاص lead	تخلب أيونات الرصاص.	إيدينات الكالسيوم والهدروبروم sodium calciumedetate
الرصاص، الزئبق المصري والعضوي.	تخلب أيونات للعدن	يونيثول unithiol

النيسلامين Penicillamine (ثنائي مثل مسنون
dimethyl-cysteine) يُعدّ مستقبلاً للسيلين يحتوي بمجموعات
SH؛ وقد يُستخدم لتخلب الرصاص والحاس copper أيضاً
(راجع التأكس الكبدى للعنسي Hepatolenticular
regeneration). ويستخدم بالأساس لمعالجة العيبات المناسل
الروماتيزمي.

ديفيروكسامين Desferrioxamine: راجع الحديد.

تصحيح إزالة السم

ACCELERATION OF ELIMINATION OF THE POISON

تملك تمنيات إزالة السموم دوراً محدوداً، لكنه يعدّ عاماً
عندما يكون قابلاً للتطبيق. تعتمد كل طريقة على نوع
العواء من الدوران على نحو مباشر أو غير مباشر ويتطلب
الاستخدام الناجح ما يلي:

• أن يوجد السم بتركيز مرتفع في البلازما نسبة إلى ما هو موجود

في باقي الجسم، أي ينبغي أن يمتلك حجم توزع صغير.

• أن يفارق dissociate. السم سريعاً أي عن طريق الارتباط

مع بروتينات البلازما.

• أن تتعلق ثابوت السم بتركيزه البلازمي.

أما الطرائق المستخدمة فهي:

الجرعات المتكررة من الفحم المنشط

Repeated doses of activated charcoal

لا يعتر الفحم المنشط المعطى بالثم الدواء المنتج في المعى

المونيثول Unithiol (ثنائي مركابتو بروبان سلفونات
dimercaptopropanesulphonate, DMPS) يُخلب الرصاص
والزئبق mercury. على نحو فعال؛ ويمكن عمله جيداً.

إيدينات الكالسيوم والصدويوم Sodium calcium-

edetate تخلب الكالسيوم من ملح الصدويوم الحاسي إلاياين

ثنائي أمين رباعي أسيتيك ethylenediaminetetra-acetic

(calcium EDTA) acid. وتتمت فئته في السمسم الحام

بالرصاص ثقروفاً عنى تبادل الكالسيوم بالرصاص، تُطرح

علاءه الرصاص lead cholate في البول، وتلف وزيها مقدراً

عدم الضرر من الكالسيوم. وقد يُؤكف ثنائي المركابتول

dimercaprol على نحو مفيد مع إيدينات الكالسيوم

والصدويوم عندما يكون السمسم بالرصاص ونحيماً، ومثال

ذلك، مع اعتلال الدماغ encephalopathy.

تُعدّ الآثار الضائرة شائعة باعتدال، وتتضمن نقص ضغط

الدم، والذمعان lacrimation وتثيش الأنف، والظلماس

chills، والآلام العضوية والفضات chills، ويمكن أن

يحدث ضرراً كلوياً.

إيدينات ثنائية الكوبالت Dicobalt edetate بشكل

كوبالت محفلات ثابتة، غير سامة مع السيانيد. ويُعدّ ساماً

(ولاسيما عندما يكون الشخص مغلوباً ولا يوجد سيانيد)،

وسبب فرط ضغط الدم، وتسرع القلب وألم الصدر، ويُعالج

السمسم التالي بالكوبالت بإعطائه إيدينات الكالسيوم والصدويوم

وعلو كوز دريدي i.v.

الأعشاب من مجموعة الفينوكسي herbicides ومثال ذلك (2,4-D) والميكروبروب amecroprop وديكلوروبروب dichlorprop. والتعرض هو المحافظة على مياه البول من 7.5 - 8.5 بواسطة انسريب الوريدي ليكربونات الصوديوم sodium bicarbonate. وتنبأين للمستحضرات المتاحة لهكربونات الصوديوم بين 1.2 و 368.4 (يحتوي 1 مل من مستحضر 8.4% على 1 ميلي مول من بيكربونات الصوديوم) ويعتمد التركيز المعطى على حاجات المريض من السائل.

قد تستخدم المحضنة acidification لتسممات الوخيمة والحادة بالأمفيتامين amphetamine، والديكسيفينورامين dexfenfluramine أو الفوسيفليكليدين phencyclidine. والتعرض هو المحافظة على مياه pH البول من 6.5 - 9.5 بواسطة إعطاء نسيب وريدي من هيلروكلوريد الأرجينين arginine hydrochloride (10 غرام) على مدى 30 دقيقة، مشبعة بكلوريد الأمونيوم ammonium chloride (4 غرام) كل ساعتين بواسطة الفم. ونادراً ما يكون هذا ضرورياً. ينبغي أن يكمي الهنوكسي بسزامين phenoxybenzamine (مُحصَر المستقبل الأدرينية - الألفا 1) من أجل الأدوية المشابهة للأمفيتامين.

الغسيل الكلوي Peritoneal dialysis

يكتفى الغسيل الكلوي الصفائحي كسائل مناسب في الحرف الصفائحي. فينتشر السم الموجود في الدم إلى سائل الغسيل باتجاه مدروج التركيز. ومن ثم يُسزج السائل ويُستبدل. تنطَب هذه التقنية سمّات قليلة ولكن تُنشر فعاليتها بصف ضمانية انديال الدموي haemodialysis إلى ثلثه! وقد تُعد استخداماً تيمناً من أجل التسمم بالهنيوم والبيثانول.

لغسيل الدموي والإرواء الدموي

Haemodialysis and haemoperfusion

غالباً ما يُحجز الدوران المُركَّب خارج الجسم من شريان إلى وريد في الذراع. يفصل الششاء نصف الفلتر الدموي عن سائل الغسيل في الغسيل الدموي فيُمرر السم عبر نحو منفعل من الدم، سمّت بوجته بتركيز مرتفع. أما مبدأ الإرواء الدموي فهو

فحسب، بل تمنح امتصاصه إلى الجسم (راجع ما سبق)، ويُمرر أيضاً الدواء الذي يتسرب من الدم إلى لعة المعى عندما يكون مركزه فيها أحمضاً! ويُسزج الدواء باستمرار لأن ارتشاطه مع المعوم المستنشط مُتفكّر العكس بما يُحافظ على مدروج التركيز! يُدعى هذا "الغسيل المعوي intestinal dialysis". وقد تميّز التسمم الأذني أيضاً الأدوية المُفرزة في الصفراء، أي يقطع الدورة المعوية الكلوية. تُظهر النتيجة أن الفحم المستنشط وبمرحلة المُفكَّرة تُعزَّر (تُفكَّر السم المسمومي المسمومي) الفينوباريتال (فينوباريتون)، والكربامازين carbamazepine، والتيوفيلين، والكافيين، والدايبسون dapsone والساليسيلات، salicylate. كثيراً ما يُفضَّل الفحم المُستنشط وبمرحلات متكررة، عنى فلونة البول (لاحمضاً)، وذلك من أجل التسمم بالفينوباريتون والساليسيلات. وينبغي أن تُبج الجرعة التبدلية للفحم المُستنشط 50 - 100 غرام، بجرعة لا تقل عن 12.5 غرام/ساعة! ويُعد الإعطاء المنظم في كل ساعة أكثر فعالية من التقادير الأكثر الأقل تكراراً.

تغيير مياه البول pH وإدرار البول

Alteration of urine pH and diuresis

يمكن جعل الدواء مثابياً ionize بواسطة التداول مع المياه pH في الرشاحة الكلوية glomerular filtrate، فيصبح الدواء أقل ذوباناً في الشحم، وينقى في السائل النسيبي الكلوي، ولذا يُطرح في البول (راجع الفصل 7). وتُساعد المحافظة على جريان البول الحيد، (مثلاً، 100 مل/ساعة) في هذه العملية، ولكن لتغيير مياه pH السائل النسيبي للأهمية كلها. وبن ممارسة تقوية إدرار البول diuresis بالفوروسميد (furosemide) أو الحجوم الكبيرة من السائل الوريدي لا يُضيف شيئاً ذا أهمية لتصفية الدواء ولكن قد يسبب تحميلاً مُفرطاً overload للسائل! يستعمل هذا من الاستخدام. قد تُستخدم القلوية alkalisation للساليسيلات (>500 ملغ/لتر). الحمض الاستقلابي metabolic acidosis، أو أي حالة 750 ملغ/لتر، الفينوباريتال (<75-150 ملغ/لتر) أو مبيدات

Bradberry SM, Vale AJ 1995 Journal of Toxicology Clinical Toxicology 33(5): 407-416

البيزوزه بازيين، الكحول، ثلاثي كلور الإيثانول) أو مع فرط القوة العضلية hypertonia (مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والعوامل المضادة لمستكارينية)، وتنعس ضغط الدم، والصدمة shock، واضطراب نظم القلب، والتهمة على الاختلاجات convulsions، والاضطرابات السلوكية behavioral disturbances بالأدوية السامة آثار psychotropic)، وانخفاض الحرارة hypothermia، والتهاب الرئة الشحمي aspiration pneumonia والنسبات المنسبة cutaneous blisters والحروق في العم (أكالات corrosives).

تُعدُّ المحافظة على ترويض أكسجين كفاف من الأولويات الأولى. يمكن محطّل الضغط الدموي الانقباضي 80 ملّي متر زئبق عند الشخص الفسي ولكن يُعرّض المستوى دون 90 ملّي متر زئبق الدماغ أو الكنية للخطر عند اثنين. إنّ عمُد الترويض الترويضي وتوسيعه venous capacitance bed هو السبب الغالب للصدمة في التسمم الماء ويمكن إخراج ضغط الدم بوضع المريض في وضعية الرأس للأسفل head-down position لتشجيع العود الترويضي إلى القلب، أو باستخدام مُنمّد البلازما الغرواني colloid مثل الغلام gelatin أو النشاء الأثري etherified starch. عند يكون تطبيق الضغط القلبي الخارجي ضرورياً وينبغي الاستمرار به حتى يصبح نتاج القلب مضمون الاستمرار ذاتياً، وقد يتطلب ذلك وقتاً طويلاً عندما يكون المريض ناقص الحرارة hypothermic أو مسموماً بالأدوية المضمّنة للقلب، ومثال ذلك، مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومحصرات المستقمة الأدرينية - بيتا β. ويجب امتصاص الغرغرات الصغوية البلعومية أو المواد المُقلّية من المسلك الهوائي بوضوح.

Supportive treatment المعالجة للداعمة

إنّ الحقيقة البارزة هي أن المرضى الذين شُفوا من مستهم التسمات هم مُؤكّسجون على نحو كفاف ومُتميهين hydrated ومزويين perfused أيضاً، وتُعدُّ أكثر الآليات نجاعة في معظم الحالات هي المريض نفسه، إذ ستزيل الهات المرضي الذاتية فعالية السم كله وتطرّحه بحجّرد مرور الوقت. يتطلب المرضى

جرمان الدم فوق الضم المُنشّط أو راتين مبادل تليون ion-exchange resin ملاتم مُتثر السم. ويمكن التغلب على فقدان خلايا الدم وتفعيل الهة التجلط بمرجة عالية بتفطية الضم علامة مائية للأكريليك acrylic hydrogel التي لا تُفصّ سعة الامتزاز، ويجب إعطاء المريض مضاداً للتخثر هر اغيارين heparin.

تُعدُّ مثل هذه النظرائق الاصطناعية لسرع التسم من الجسم جائرة، وتطلب مهارة وحيرة من جالب الجراح operator وهي باعظة التكاليف ولاسما من حيث التوارد الشريفة. لذلك ينبغي أن يكون استعمالها في الحالات التوخيمة من إزالة السم السريرية الطويلة أو المتقدمة، عندما يُشير التركيز البلازمي المرتفع إلى درجة خطورة من التسمم، وعندما يتم نزح السم بواسطة الإرواء الدموي أو أن الذبال الدموي يكون إضافة هامة إلى الطرائق الطبيعية للإزالة elimination.

• يُعدُّ الذبال الدموي Haemodialysis فعلاً من أجل: السالبيات (<750 ملغ/لتر + فشل كلوي، لو أي حالة <900 ملغ/لتر)؛ والإيزوبروبانول isopropanol (يوجد في عسولات بعد الحلاقة ومحايل تنظيف التوافد)، والتليوم والميثانول.

• يُعدُّ الإرواء الدموي Haemoperfusion فعلاً من أجل: الفينوباربيتون (<100 - 150 ملغ/لتر) ولكن تبادو الجرعات الصغوية المتكررة من الضم المُنشّط معادلة بالفعالية، راجع ما سبق) والباربيتونات الأخرى، والإيتكنورون ethchl-coroynol، والغلوتيميد glutethimide، والمليورومات methaqualone، والتيافينين، ومشتقات ثلاثي كلور الإيثانول trichloroethanol.

التدابير العامة General measures

التقييم ثبني والإعاش

INITIAL ASSESSMENT AND RESUSCITATION

ينبغي أن تتضمن المراجعة السريرية البدنية البحث عن العقابيل المعروفة للتسمم والتي تتضمن: اختلال الوعي impaired consciousness مع الرخاوة flaccidity (مركبات

رعاية معيارية عند فقدان الوعي، والانتباه الخاص للمشكلات
أخرى بالسهم والمؤطرة لاحقاً.

لا بد من المحافظة على المسلك الهوائي Airway؛ يتطلب
بعض المرضى أنبوباً مُكثِّفاً داخل الرغاسي cuffed
endotracheal tube وفقاً يتعدى 24 ساعة.

ينبغي تقييم حاجات التهوية Ventilation، تُدعم بتحليل
غاز الدم عند الضرورة، يُعد الحمض acidosis التسمي
والاستقلابي المتخلطين شاملاً. يمكن تصحيح نقص
التأكسج hypoxia بدعم الهواء المستنشق بالأكسجين ولكن
تعد التهوية الميكانيكية ضرورية عندما يتعدى ضغط ثاني
أكسيد الكربون PaCO₂ 6.5 كيلو باسكال kPa

يُعدّ نقص ضغط الدم Hypotension شاملاً، وإضافة
لتدابير الإعايشية المشار إليها سابقاً، قد يُطلَب سريب ثوية
من اللوبينين والدوبامين dobutamine بجرعة منخفضة
للمحافظة على التروية الكوية.

ينبغي معالجة الاختلاجات Convulsions عندما تصبح
دائمة أو تطول مدتها، ويُعدّ الميكلوزيم وريختا[®] v. المبر
الأول.

كثيراً ما ترافق اضطرابات نُظم القلب Cardiac
arrhythmia مع التسمم، ومثال ذلك: مع مضادات الاكتئاب
الثلاثية الحلقات، والثيوفيلين، ومحصرات المستقبل الأدرينية -
البيتا β. يُعدّ الحمض acidosis ونقص التأكسج واضطراب
الكهارل عوامل مساهمة هامة عادةً، وينبغي التأكيد على
المعالجة لتصحيحها ولقاومة إغراء اللجوء إلى دواء مضاد
لاضطراب النظم وهو المحاولة الأخيرة. إذ يجب استخدام
الدواء المتلائم عندما يؤدي اضطراب النظم إلى فشل دوراني
عقلي، ومثال ذلك: محصر لمستقبل الأدرينية - بيتا β من
نحل التسمم بأحد الأدوية الخاكية لنودي.

قد يحدث نقص حرارة Hypothermia عندما يحل تنظيم
درجة الحرارة سبب جهود الجهاز العصبي المركزي CNS.
ويجب رصد درجة الحرارة الداخلية على مقياس حرارة
مستوفي rectal مبرج بأرقام حرارة منخفضة: في حين يجري

مريض المريض في "مكان مُدتر" يحافظ على الحرارة.

قد يؤدي التوقف عن الحركة Immobility إلى قات
lesions الأعصاب الخيضية الانضغاطية، ونفطات جلدية
cutaneous blisters وتقرن necrosis فوق التوريزات العظمية.

قد يتبع الحلال الريشات Rhabdomyolysis عن الضغط
للطول على العضلات، ومن العوامل التي تسبب تشنجات
عضلية أو الاختلاجات (الفيسيكليدين phencyclidine،
والثيوفيلين) أو تفاقم بفرط الحرارة hyperthermia بسبب
التنفس العضلي، ومثال ذلك، مع methylene MDMA (3.4)
dioxymethamphetamine (المعدلة للشهوة "ecstasy"). قد
تحتاج إلى تعويض الحجم وتصحيح اختلال التوازن الأساسي
المحضي: وقد تفرق قفونة البول من التفرس الشبكي الحاد.

التقييم النفسي والاجتماعي

PSYCHIATRIC AND SOCIAL ASSESSMENT

تورث معظم حالات التسمم العائسي بسبب المشكلات
بين الأشخاص أو المشكلات الاجتماعية، التي ينبغي
مواجهتها. ويُستحسن استعراض العلة النسبية الرئيسية
ومعالجتها.

عندما يتم فرحل الحكيم الانتحار، يقال أنه يوجد مؤرث
لهذا، ولكن نقول عموماً أن هذا لا يُعدّ زيادة في العفالية أو
يقبل الناس أنفسهم. تجرت معظم الرجال والنساء
مُخططين...

بعض التسممات Some poisonings

(من أجل الأهمية: راجع الأهمية بمرادياً)

الملازمات السمية الشائعة⁹ Common toxic syndromes
تُسبب معظم المواد المستخدمة في التسمم العرضي
accidental أو الذاتي خلاً وظيفياً في الأجهزة العصبية
المركزية أو المستقلة autonomic وتُنتج أضراراً من تأثيرات

⁹ لم يتم (الاسم المُؤد). لـ Francis-Marie Aroniet، كتاب تومسي
1778-1694.

Based on Kulig K. 1992 New England Journal of Medicine
326: 1677-1681.

جداً. وتضرُّ التعرُّضُ المزمنُ بالجهاز العصبي سبباً اعتيادياً عصبياً محيطياً، وضموراً بصرياً optic atrophy وصمماً عصبياً nerve deafness.

أما مبادئُ المعالجةِ النوعية فهي كما يلي:

- إن إيديدات ثنائي الكوبالت *dicobalt ederate* لخلاية *cholate* التيابيد هي معالجة الاحبار عند تأكيد التشخيص. تُعطى جرعة 300 ملي غرام وريدياً، على مدى بضعه واحدة (5 دقائق عندما تكون اخالة لثقل حطورية)، متبوعاً قرراً بمقدار 50 ملي لتر تسريباً وريدياً من الغلوكور 50%؛ يُميى إعطاء 100 ملي غرام إضافيه من إيديدات ثنائي الكوبالت إذا لم يتيسر الشفاء في خلال دقيقة واحدة.
- يمكن أن يعقب ذلك إجراء من مرحلتين على بحر متبادل من خلال الإعطاء الوريدي لكل 6 ملي:

1. تريت الصوديوم *sodium nitrite* الذي يُحوَّل ايموغلوبين سريعاً إلى ميثيموغلوبين methaemoglobin، الذي يأخذ أيون الحديدك ferric الذي يكون فيه السياتيد على شكل سيان ميثيموغلوبين-cyanide *thaemoglobin* (يمكن تحمُّل حتى 40% من ايميموغلوبين)؛

2. ثيرسلفات الصوديوم *sodium thiosulphate* التي تزيل صمة الساند ببطء عبر السماح تشكل الثوماتات *thiocyanate*. ويُعد إعطاء الثيرسلفات إضافة للأكسجين منهجاً مأموراً عندما يكون التشخيص بحر موكداً.

توجد بيئة على أن إعطاء الأكسجين يتغلب على نقص الأكسجين النسيجي في التسمم بالسيانيد، ولا سيما في ضغطه المرتفع (مُفرط الضغطية hyperbaric)؛ لا تُعد الآلية مؤكدة، ولكن ينمي إعطاء الأكسجين.

احادي أكسيد الكربون (CO) *Carbon monoxide*

يتشكل عندما تحترق المواد التي تحتوي الكربون والهيدروجين بطريقة ناقصة؛ ينتج التسمم من الاستنشاق. يُحتمل نقل الأكسجين إلى الخلايا وعضلة القلب وتنتج إصابة عصبية neurological؛ وتضمّن المعاقيل العصبية المؤجلة (2-4

أسابيع)؛ الباركنسونية والعلامات انميجية cerebellar signs. وقد يؤكد تركيز CO في الدم، التعرض (قد يكون تدخين السجائر وحده مسؤولاً عن ما يزيد عن 10%) ولكنه لا تُعد دليلاً على وعامة التسمم. يمكن معالجة للمصابين بعلامات نقص التروية القلبية أو العيوب العصبية؛ بالأكسجين المُفرط الضغطية hyperbaric، وقد يسبب النقل إلى المحررات المفرحة الضغط مشاكل نوحيمستية مع أن البيئة على نجاعة ذلك لا تزال موضع جدل.

الرصاص Lead ينشأ التسمم من بعض أنواع المصادر المنهية (مثل بجدد المنزل ونسزج الدهان القديم) والترفيهية. كان التعرُّض انميجي للرصاص موضوعاً ذا عناية فائقة؛ كشاهد على التشريعات الوقائية التي سنَّتها دول كثيرة لإتقاص التلوث، كسرع الرصاص من البنزين مثلاً.

يتضمن الرصاص في الجسم مكوناً قابلاً للتبادل السريع في الدم (2%)، العمر النصفى البيولوجي 35 يوماً) وتجمعة في العاج dentine وظيفك skeleton (95%)، العمر النصفى البيولوجي 25 عاماً).

كثيراً ما تستعمل إيديدات الكالكسيوم والصوديوم في التسمم الوعيم بالرصاص لبدء إخراج الرصاص. إذ تحلب الرصاص من العظم والفراغ خارج الخلوي وينتهي الإخراج البول؛ للرصاص على مدى 3 أيام نالية حيث يُستَخدَم للمخزن خارج الخلوي. ولذا قد تسوء الأعراض (الغص colic والاعتلال الدماغى encephalopathy)، وتعمز ذلك إلى إعادة توزع الرصاص من العظم إلى الدماغ. يُعد ثنائي افركاربول *dimercaprol* أكثر عمالية من إيديدات الكالكسيوم والصوديوم في استحلاب *chelating* الرصاص من السج الرجوة كالدماغ. يُعد هذا مستقراً للمعالجة التريكية مع إيديدات الكالكسيوم والصوديوم. وكثيراً ما نستخدم بدلاً من ذلك الآن مضاعباً لثنائي المركابول الكبريت في الماء وهو الموكسيمير succimer (حمض 3,2 ثنائي مركاوموكسيك، 2,3 *dimercaprosuccinic acid, DMSA*). وتطك الموكسيمير succimer بكمية مرتفعة للرصاص، ويُعد ملائماً للإعطاء بالفم وهو افضل محملاً (بمثلك سبباً علاجياً أعرض) من ثنائي

المركابوز، وهو مرخصٌ مثل هذا الاستعمال في الولايات المتحدة الأمريكية TISA ولكن ليس في المملكة المتحدة (UK).

الميثانول Methanol إنتاج على نحو واسع كمنهية وفي الدهانات ومانعات التجمد antifreezes، وقد يُستهلك كبدلٍ دخيصٍ للإيثانول. قد يسبب مقدار قليل منه يبلغ 10 ملي لتر: الغمى، والتهمة الفاتحة 30 ملي لترًا من خلال سُتقلباته أثناء سُتقلب الميثانول مثل الإيثانول عبر عصابات الرتبة صم التي تكتسب الكحول الكبدية وتنازعه هيدروجين الألكهيد aldehyde dehydrogenase، ولكن الإيثانول يتشكل الأستالدهيد وحمض الأستيت اللذين يُفان مسؤولان جزئياً عن التأثيرات غير المرغوبة "للخمار hangover"، في حين يُشكل الميثانول الفورمالدهيد formaldehyde وحمض الفورميك. وقد يحدث الغمى بسبب وجود نازعة هيدروجين الألكهيد في الشبكية retina (من أجل التحويل اليسي interconversion للريتينول retinol والريتينين retinene) الذي يسمح بالشكل الموضعي للفورمالدهيد formaldehyde، ويُحسن الحماض acidosis سبب حمض الفورميك formic acid، وبسبب إنتاج اللاكات الكبدية المتحد على نياهاء pH، يُضاف الحماض اللاكتيكي (اللثسي) lactic acidosis.

أما للملاح السريرية فهي الوعكة الوخيمة، والغرق، وأم البطن، وتسرّع النفس tachypnoea (بسبب الحماض)، وتشنج عضلات حدة الإبصار والعمى scotomata إلى الضرب العيني، وإذا كانت المدة ثلث ساعات أو غير فعالين non-reactive، فربح وحده نقصان رؤية دائم. وقد يطر ذلك، النبات (العيوبة) coma والرهل: الدوراني.

تُوجّه المعالجة إلى ما يلي:

• تصحيح الحماض، بحيث يماز ذلك النتيجة على نحو كبيراً إذ يعطى بيكربونات الصوديوم وريدياً بجرعات تصل حتى 2 مول في بضع ساعات، وتضمن زيادة من الصوديوم الذي يحم نديوره. يُستقلب الميثانول ببطء وقد ينكس المريض إذا انقطع إعطاء البيكربونات فجأة.

• تنهيط استقلاب الميثانول، إن الإيثانول الذي يمثل الإنزيمات

النازعة للهيدروجين dehydrogenase على نحو مُفضّل عن الميثانول، يُتمتع استقلاب الميثانول إلى نواتجه السامة بطريقة تنافسية. نستخدم جرعة عسوية مقدرة من الإيثانول 1 ملي لتراً كيلوغرام (كمحلول 10% أو كمكافئ من الجين gin أو الويسكي) متبوعةً بمقدار 0.25 ملي لتراً كيلوغرام/ساعة عسوية أو وريدياً i.v. بغية تضاعفة على ييثانول الدم عندما يقارب 100 ملي غرام/1000 ملي لتر حتى يزول الميثانول من الدم ولا يمكن العسوي منه. يُنقذ الفورميبوزول fomepizole (4-methylpyrazole) منبهً تنافسياً أيضاً لتنازعه هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase وقد برهنَ على فاعليته في التسمم اتوخيم بالميثانول ويُقد أقل ميلاً لإحداث الخمود المخي cerebral depression.

• إزالة الميثانول ومستقلباته بواسطة الغسيل. يُعدّ الغسيل الدموي haemodialysis أكثر فعالية من الغسيل الصفاقي peritoneal dialysis. وقد يعطي حمض الفولنيك folinic acid 30 ملي غرام في الوريد i.v. كل 6 ساعات من الضرر الشبكي retinal damage بتحسين استقلاب الفورمات formate.

الإيثانول غليكول Ethylene glycol تُعد متاحةً سهلاً كمبركون لماتعات التجمد في مشاععات radiators للسيارات. وقد استخدمت إحصارياً "قُرمان" رسالوة حمور لائدة البيضاء، يُسبب استقلابه إلى الغليكولات glycolate والأكورات oxalate شامناً acidosis وضرباً كلوياً، وغالباً ما يتفقد الوضوح أكثر بسبب الحمض اللاكتيكي (اللثسي) lactic acidosis. يبدو المرض في خلال 12 ساعة الأولى من ابتلاعه وكأنه منسروع السمية من الكحول ولكنه لا يعطي رائحة لدنت، ونذا يوجد حمض متزايد، ووزعة رئوية ومشل قلبي، وبشاً ألم كلوي وخر نمسي في خلال الأيام 2-3 بسبب تشكل بلورات أكورات الكالسيوم في البول. يُضخّ الحمض بإعطاء بيكربونات الصوديوم في الوريد i.v. ويُضخّ نقص كالسيوم hypocalcaemia بغلوكونات الكالسيوم. ويُعطى الإيثانول أو فورميبوزول fomepizole مثل حالة التسمم بالميثانول (السابقة) لتنهيط استقلاب الإيثانول غليكول تنافسياً

مبيدات الأعشاب الفينوكسي Phenoxy herbicides

(2,4-D, mecoprop, dichlorprop) تُستخدم لتساقط الأعشاب ذات الأوراق العريضة، ويُسبب ابتلاعها الضيق، والقيء، والشحونة pyrexia (بسبب عدم إقران النسقنة الأكسدية)، وفرط التهوية hyperventilation، ونقص التأكسج hypoxia والسبات coma. وتتمسك إزالتها بقلونة البول. قد تُسبب مبيدات اقوام الكلورية العضوية organo-chlorine مثل الديكوفان dieldrin (DDT) اختلاجات في الجرعة المفرطة الحادة acute overdose. يعالج هذا التسمم مثل الحالة الصرعية status epilepticus.

مبيدات القوارض Rodenticides تتضمن الزوارفين والثاليوم (راجع الجدول 1.9)؛ يعطى الديازينام من أجل الشرب يمكن strychnine الذي يسبب الاختلاجات convulsions.

الباراكوات Parquat يُستخدم على نطاق واسع كمبيد أعشاب وهو سم خطير عندما يتنفس؛ قد يكون ملء الغم من الجلود التجاري المأخوذ والمفرد من الغم كافياً للقتل. تنبع تفرُّح وتخشُّر المحيطية العموية والغريبة بنحر النيب الكنوي بعد 10-5 أيام ومخاطب بها. ذلك وحده وثيرة متبوعة بتلُّف رئوي؛ تعتمد حياة المريض من عدمها على حالة الرئة بدرجة كبيرة. أما المعالجة فهي عاجلة وتعضن التسمم المُتَشَدُّد أو سيليكات الألمنيوم (تراب هولر Fuller's earth) عن طريق الغم كحمضات، وغسيل المعدة والإسهال التناضحي (سلفات المغنسيوم). يقوم الديال الدموي haemodialysis أو الإرواء الدموي haemoperfusion بتحوير في 24 ساعة الأولى، وتكمن الحكمة من ذلك في أن ينقص التركيز البلازمي باستخدام هذه الطرائق بحمي الكلية التي تتيح فشلها بالتراكم البطيء ولكن غير الرحيم للباراكوات paraquat في الرئة.

الذي كوات Diquat يُمَدُّ مشابهاً للباراكوات ولكن قد لا تحدث تبدلات الرتوبة الأملد.

التسمم بالمواد البيولوجية

Poisoning by biological substances

تُشكِّل كثير من النباتات مواداً هامة من أجل بقاها، إمَّا

عن جذب الحيوانات التي تُبْعَثُ أرواقها، أو عبر تغير المتبرسات القوية. ويحدث التسمم عندما يأكل الأطفال الفواكه/ العتات berries أو بعضون الزهور، منجذرين بالولاء؛ قد يُخطئ البالغون بالأصناف غير الصالحة للأكل من تلك الصالحة edible من نباتات السَلَطَة والتطريات (فطريات المشروم mushrooms) بسبب المشابه الكبير في ما بينها والتي كثيراً ما يُقدَّر نمن بعضها من خلال الذوقفة epicures.

ويعكس مجال المواد السامة التي تُنتجها هذه النباتات في نوع الأعراض التي يمكن تصيدها على نحو واسع كما يلي:

- **أثروبيتية Atropinic**، ومثال ذلك، البلاتونا nightshade المسببة (بلاتونا الفلاح *Atropa belladonna*) والثانورا thorn apple (الثانورا *Datura*)؛ التي تسبب توسع الحدقتين، وتعييم الرؤية blurred vision، وجفاف الغم، واحمرار الجلد، والتخلط confusion والذهاب delirium.
- **نيكوتينية Nicotinic**، ومثال ذلك الشوكران hemlock (الشوكران الكبير *Conium*) والقوطيسوم *Laburnum*، التي تسبب الإلحاح salivation، وتوسع الحدقتين، والقيء، والاختلاجات والشلل التنسي.
- **مُسكرانية Muscarinic**، ومثال ذلك، فطريات loocybe والحمرحجية Clivocybe (المشروم mushrooms)؛ التي تسبب الإلحاح، والذَمَعان lactation، وتقبض الحدقة miosis، والتحمُّق perspiration، وبطء القلب وتقبض القصبات، وأهلوسات أيضاً.
- **تُهَلِّوسَة Hallucinogenic**، ومثال ذلك، فطريات المشروم التي تحتوي على السيلوسيين psilocybin (قلسوة الحرية liberty cap)؛ الذي قد يؤخذ على نحو بوعي هذا التأثير («فطريات المشروم المسحرة»).
- **قلبية وعائية Cardiovascular**، ومثال ذلك الديدجيتال foxglove (الديدجيتال *Digitalis*)، والمذائل mistletoe (النبس الأبيض *Viscum album*) وزنبق الوادي (زنبق الوادي *Convallaria*) التي تحتوي على الميكورينات القلبية التي

تسبب القيء، والإسهال واضطراب نظم القلب.

• **سُميّة كبدية** *Hepatotoxic*، ومثال ذلك: الأمانت *Amanita phalloides* (مشروم قنسوة الموت)، وزهرة الشبح *Senecio* (الشيمعة *ragwort*) والنطش *Crotalaria* وشاي البساتون *bush tea* للحضّر من هذه النباتات في المناطق الكاريبية *Caribbean*. وقد تُسبب الأفلاتوكسين *aflatoxin* من الرشاشية الصفراء *aspergillus flavus* أي القطر الذي حرّث الأغذية، سرطان الكبد الأخرى.

• **انحطحات** أي مسببة للاختلاج *Convulsant*، ومثال ذلك، جنبه قطرة الماء *water dropwort* (الزينات *Oenanthe*) والشوكران *cowbane* (الشوكران *Cicuta*) التي تحتوي مراد عظمه جلياً، والابانثوتوكسين *oenanthotoxin* والنسيكوفوروكسين *cicutoxin* والمواد المتعلقة بها.

• **تهيج الجلد** *Cutaneous irritation*، ومثال ذلك، الثعاس مع القراص *nettle* (القراص *Urtica*)، أو التهاب الجلد بعد تحسسه برهرة الربيع *Primula*.

• **الأعراض العديدة المعوية** *Gastrointestinal symptoms* يحدث الغثيان، والقيء، والإسهال وألم البطن مع نباتات كثيرة جداً.

معالجة تسممات النباتات **Treatment of plant**

poisonings تتكوّن على نحو رئيسي من الفحم المُشطّ لامتياز انديفان *toxin* في السيليل المعوي. قد يُحفّل غرض القيء *emesis* يعرف الدهن *ipocamoha* لتشخيص أكثر صعوبة لأن القيء عادة ما يكون العلامة الباكورة على التسمم. وبشيء شديد الاعتلاجات بالانزيم. وقد يُستخام البيسيلين في التسمم بفطر المشروم "قنسوة الموت" لإزالة انديفان من البروتين البلازما، ويُستعمل الدبال الدموي *haemodialysis* للتوقّف، إذ قد يمنع فيما بعد في الغثس الكلوي أياً.

العوامل البيولوجية كسُمّة

Biological agents as weapons

يمكن أن تسبب كثير من العوامل عدواي مهددة للحياة ولكن ترغظها كسلسلة بيولوجية ضد المصمات الإنسانية

يتطلّب نوعيات خصوصية من الإعداء *infectivity*، والإمراضية *pathogenicity* والحيات *stability* وسهولة الإنتاج. ومن بين المُمرضات *pathogens* التي تعدّ مُرثخة هذه الغاية المُرجية نذكر التسمّية الجسرية *Bacillus anthracis* (الأمثل المسبب لنحمة الخبيثة *anthrax*)، والمروسيّة *Brucella* (داء البروسلات *brucellosis*) والمطّقة البوسيتية *Clostridium botulinum* (التسمم المسحق *botulism*)، والغرناسية النولارية *Francisella tularensis* (النولارية *tularia*)، والروسية الطاعونية *Yersinia pestis* (الطاعون *plague*)، وفوروس الجدري *volaria virus* (الجدري *smallpox*). وتظهر الأدوية المستخدمة في المعالجة والوقاية من بعض العدواي الجرثومية في (جدول 1.11). تُحفظ اللقاحات *vaccines* في مراكز خاصة للتمنيع *immunise* ضد الجسرة الخبيثة *anthrax* والطاعون *plague* والجدري *smallpox*، مع مضاد للديفان *antitoxin* من أجل التسمم المُسحق *botulism*. ويعتقد أنه لا بدّ من وضع مرجعية عن موضوع الإرهاب المبيولوجي *bioterrorism* الذي يُعدّ أمراً مُحرّماً بالتأكيد في هذه الأوقات التي تعيشها.

العوامل المسببة للعجز **Incapacitating agents**

(العوامل للمزعجة، والسبية للعجز، والمضادة للشغف)

يمكن تعريف العوامل الأربعة *harassing* كموت كسبية قادرة على إحداث عجز مؤقت وسريع عند استخدامها في شروط ميدانية بحيث يستمر فترة أطول قليلاً من فترة العجز¹⁰.

يجب أن تكون المتطلبات الفارماكولوجية من أجل مأمورية العامل المُزعج وفعاليته صارمة (وليس من المناسب الإشارة إلى المنفعة مقابل الاحتجاز). وكذلك من أجل الفاعلية *potency* والبدء السريع للتأثير وتغيّره المفاجئ في الباحات المفتوحة ضمن أي شروط جوية، فحسب أن يكون مأموراً في العضامات الضيّقة إذ قد يكون التركيز مرتفعاً جداً وقد يُصيب بريئاً، أو مُقنعاً طريق العراض إذا دخلت المقذبة من الفم.

¹⁰ Health aspects of chemical and biological weapons. 1978. WHO Geneva.

CS (chlorobenzylidene malononitrile) "الغاز" المسيل للدموع) يُعدّ مادةً اللصقة الآن. وهي مادة صلبة تُفرّ كضروب aerosol (فطر جسيماتها [ميكرون] بتصميمها في مريخ الألعاب النارية. وقد صارَ مشهدها انتظارها مأثوفاً عبر التلفزيون. إنها ليست غازاً بل ضروباً أو دخاناً. تتكثف الجسيمات وتستقرّ على الأرض في خلال دقائق بحيث لا يُعدّ احتضار المعرّض المطلوب لها خارج الأرباب كبيراً.

تتفاوت التأثيرات وفقاً لتركيبة CS الذي يتعرض له الشخص، من حين شائك خفيف أو لادع في العينين والسرعات الأنفية إلى الأعراض الأعظمية من سيلان العين والأنف، وتشنج الحنجر، والدموع الغزير والألعاب، والتهُوع الغديان retching وفي أحيان كثيرة القيء، وحرقة نعم والحلق، والسعال والالتهاب القديس gripping في الصدر¹¹.

تحدث الأعراض بسرعة لدى المعرّض (عامل هام من وجهة نظر المُستخدِم) وتختفي بطريقة مثيرة:

يُصاب الشخص المعرّض بسرعة grip. ومن ثمّ يلكأ زيف لدخان جيداً أو بحرف أو يتوقّف تفرغه من القنابل البنيوية grenade، وتبدأ الأعراض بالزوال في الحال. فيرول ألم الصدر في خلال دقيقة أو اثنين، وتُفتح العين على الرغم من بقاء الدمعان. حيث يتوقف الإنجاب لوالد والغبار الدموع بعد حوالي خمس دقائق ويعود الشخص إلى طبيعته بعد ربع ساعة من التعرّض⁹.

يتمتّ الأشداه المعرّضون مقادير صغيرة فقط، ويُقتَر العمر الصفي لإزالة البلازمي لها بحوالي 5 ثواني.

يصعب استقصاء تأثيرات CS "في الاستخدام اليونانسي"، لكن استقصي بعضها، ولا يوجد في الوقت الحاضر أي شبهة على معاناة حتى أكثر المشاغين الدائمون من أي أثر دائم. ينو أخطر من العسرّ أو انغلة sick قليلاً، ولكن بياطة، يُعيد التعلُّق في افترض إمكانية أن يعانسي الربويون asthmatics أو المصابون بالتهاب القصبات bronchitis من السدرة exacerbation البالغة عن التراكيز المرتفعة عنى الرغم

من عدم حدوث التشنج القضي bronchospasm عند التعرّض للسموم. يبدو أنّ سبب اثره، هو اتلاخ تلعب saliva الملوّت. وقد يعقب التعرّض قنقلة الأمعاء، وربما يتسبّب حطر CS عن التوقف التي تُقدّف فيها اللذائف في أماكن مغلقة.

CN (كلور أسيترفينون chloracelophenone، وهو غاز مسيل للدموع) يستخدم على نحو عام كضروب صلب أو دحان، تستخدم عماليته (Mace) في الساحات المغلقة.

CR (دي بنزو كسابين dibenzoxazepine) وُضِعَ في الإنتاج عام 1973 بعد اختياره على متطوعي الجيش. وإضافة للعوامل الاعتيادية (المسافة) عند تعرّض على ارتفاع عابر في ضغط داخل العين intracocular، ويُسمح ذوبانه باستخدامه في "مدايق" الماء.

عادة ما تكتم السلطات authority خواص هذه المواد كلّها ولا توجد معلومات هامة إضافية متاحة مسبقاً.

لقد جرى نصيون هذا العنصر الوجيز؛ لأنه إضافة لتساعده المضحايا، فإن أكثر الضلات والأطباء الذين يحسبون التصرف قد يجدوا أنفسهم وهم معرضون لدخان CS في عالمنا المُضطرب، وقد يشعر بعضهم أنّ من واجبهم تعرض أنفسهم. وتعدّ النقاط التالية مفيدة جداً عند إتباعها:

- نبع ففازات بلاستيكية وبيئة الاستعمال من أجل معاشة الشخص المعتانسي الذي يُخطئ إن ما أصيب العليل.
- ينبغي وضع الملابس الملوثة في حقال بلاستيكية وغسل الخلد بالصابون والماء. قد يسبب التعسب بالمش showering أو الاستحمام bathing عودة الأعراض بإضلاق العليل من الشعر الملوّت. وتعدّ الحمامي erythema الجلدية اعتيادية، وقد يحدث الإنفط blistering أيضاً مع التراكيز المرتفعة من CS وCN في الشروط الدافئة والرطبة.
- ينبغي ترك العينين حرتين لتوربان لسيهما؛ قد يسبب الضغط المرتفع داخل العين زرقاً حاداً acute glaucoma عند ذوي الأعصار فوق 40 عاماً.

¹¹ Home Office Report (1971) of the enquiry into the medical and toxicological of CS, pt II. HMSO, London. Citad 4775

**DRUGS USED FOR TORTURE
INTERROGATION AND JUDICIAL
EXECUTION**

من المؤسف استخدام الأدوية حتى الآن من أجل التعذيب، وكثيراً ما يُذكر استخدامها "للإعتراب" أو "المعالجة" بتشخيص *aversion therapy*. ولا ندمشنا صعوبة الحصول على هذه العقاقير، وفوق ذلك، يبدو أن السوكساميتونوم *suxamethonium* ومُحدثات اضطراب *hallucinogens* والنيوترون ومضادات الذهان *neuroleptics* والأفياتينات *amphetamins* والأبرمورفين *apnomorphine* والميكلوفوسميد *cyclophosphamide* قد استُخدمت للإيلام والتخويف، والتخليط *confuse* والإضعاف الضحية كأداة بارعة يمكن استنطاقها. عندما يصبح تعريف النشاط الإجرامي شيئاً *perverted* في أن يتصفن فعاليات الدفاع عن الحرية الإنسانية فإن استعمال الأدوية يُقدّم تحريضاً على السلوك اللاإنساني. إن من يقوم بهذا الاستخدام، وأياً كان من الأطباء أو غيرهم من الذين ينحرفون في هذا الاستخدام، أو الذين يسمحون لأنفسهم على نحو مضمحل بالاعتقاد بإمكانية رصد نشاط الآخرين في حصص الإهتمام بالضحياء، يجب أن تطارده العدالة بانأكبه.

قد يوجد جدال في إمكانية تبرير استخدام الأدوية لحماية المجتمع بواسطة اكتشاف الجرائم الخطيرة مثل القتل العمد. لا يوجد شيء يدعى "دواء الحقيقة" يحسب ضمان حقيقة ما يقوله الشخص. يجب وضع عدم التأكد دائماً في حقيقة البيئة المستحصنة بالاستعانة بالأدوية، ومثال ذلك، النيوترون، الذي لا يمكن التيقن به مُستقلاً. ولكن الأشخاص المتهمين انفتحت جراحهم، كثيراً ما يتطوعون في الخضوع ظل هذه الاحتضارات.

وتبقى المشكلة في تبصّر الحقيقة من البهتان.

تستخدم الأدوية في بعض الدول لتفديد التسامي الحياتي الإعدام، ومثال ذلك توليفات النيوترون، واليوناسيوم، والكورار *curare*، التي تعطى في التوريد.

تحليل لقراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Dawson A H, Whyte I M 1999 Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 278-283

Ernst A, Zibrak J D 1998 Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine* 339: 1603-1608

Evison D, Hinsley D, Rice P 2002 Chemical weapons. *British Medical Journal* 324: 332-335

Flanagan R J et al 1990 Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 335: 454-458

Franzfelder F T 2000 Is CS gas dangerous? *British Medical Journal* 320: 458-459

Hawton K et al 1999 Effects of a drug overdose in a television drama on presentation to hospital for self poisoning. Time series and questionnaire study *British Medical Journal* 318: 972-977

Henry J A 1992 Ecstasy and the dance of death. *British Medical Journal* 305: 5-6

Jones A L, Volans G 1999 Management of self poisoning. *British Medical Journal* 319: 1414-1417

Khan A S, Morse S, Lillibridge S 2000 Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. *Lancet* 356: 1179-1182

Reisman R E 1994 Insect stings. *New England Journal of Medicine* 331: 523-527

Shannuk M 2000 Ingestion of toxic substances by children. *New England Journal of Medicine* 342: 186-191

Tibbles P M, Edelsberg J S 1996 Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine* 334: 1642-1648

Yih J-P 1995 CS gas injury to the eye. *British Medical Journal* 311: 276

Nonmedical use of drugs

الاستعمال غير الطبي للأدوية

Social aspects المظاهر الاجتماعية

تسوع الأهمية الاجتماعية القصوى هذا الموضوع مناقشته هنا.

علماً بأن جميع الأدوية الطبيعية من مسكيات ومهدرات ومُشَمِّعات، وعقاقير الخبوسة والمواد التي تبيث على الإثارة لك اكتشفت منذ آلاف السنين وقتل فخر الحضارة... وعرج الإنسان على تسميم نفسه بما مند العصر الحجري. يوضح وجود نبات المشعاش في زمن مطايخ سكان البحيرة السوسرية أسلوب اكتشاف الإنسان في التاريخ المتأخر الثقبات اللازمة لإنعاش نفسه باستخدام العقاقير. فلقد كان هناك مدمون قبل ظهور المزارعون.

سيتم في هذا الفصل تلميح الضوء على البواعث التي تعمل شخصاً سوي العقل على التوجه للمهدرات لأجل الراحة والتغلب على مشكلات الذات غير المختصة، وكذلك التطرق لبعض مظاهر الاعتماد على الدواء.

إن الحد الفاصل بين الاستعمال للمشروع والاستعمال الحائطي للدواء غير واضح، ليس فقط بسبب نوعية الدواء ولكن بمقدار كميته ومدى قبول تأثيره في المنع سبياً أو إيجابياً. يشر أن الأشخاص النظميين يستطيعون تناول الكحول في المناسبات دون وقوع أضرار عليهم، ولكن في حالة وجود الشخصية للعينة أو الظروف المحيطة غير الملائمة قد يتدفع الكهولون إلى استخدام الكحول للتسوية عن حالهم مما يؤديهم إلى التركيز على الكحول نسبياً وبدنياً. وتسوء الحظ فإن

المخلص

يمثل الاستعمال غير الطبي للأدوية مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية عامة

- المظاهر الاجتماعية.
- حوافز الفرد.
- نزوح صفة التجريم والمشروعية.
- الاعتماد.
- الأدوية والرفضة.

التخفيف

- الاعتماد.
- الفارماكولوجيا للتبوتين.
- آثار التخفيف المزمن.
- البدء بالتدخين والإقلاع عنه.
- التخفيف السليبي.

التحول الإيثيلي (الإيثانول)

- الفارماكولوجيا.
- قيادة السيارة والكمون.
- الاستهلاك المزمن.
- السحب.
- الحصل.
- تردد عقارماكولوجي.

المسكنات النفسية Psychodysleptics

- لخبرة مع مسكنات لتفوية.
- الفوك الفردية ولأسيما تحصيل.

المنبهات stimulants

- الكوكايين.
- الأمفيتامينات.
- تسييل كز اثبات (الكافيين، القات)، الجنيسيلغ.

Huxley A1957 Anna's of the York Academy of Sciences 1
67: 677

استعمال الدواء ليس مشكلة حرجية فقط في النطاق الأول، إنما هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر دوائية مهمة.

والسألة الأخرى هل بالإمكان وضع حد للاستعمال العلاجي والاستعمال غير العلاجي لتفادي استعمال أساساً للعلاج؟ يتساءل بعضهم إن كان وضع الحد ممكناً فهل هنالك ضرورة لوضعه؟ وقد سَأطُتْ أعضء على هذا الموضوع باستعمال مصادرات الاكتئاب (من فصيلة SSRI) مثل دواء فلوكسئين (Prozac) الذي لا يعالج الاكتئاب، بل يرفع الروح المعنوية يجعل الشخص يشعر بتحسن فوق حالته الحقيقية (راجع "الاستعمال غير الطبي للدواء" أدناه).

بعض المصطلحات المستخدمة

SOME TERMS USED

القابلة للمعاقرة Abuse potential تتعلق قابلية سوء الاستعمال. لقدرة الدواء على إحداث تفريح سريع وقد تكون هذه لقدرة إحدى خصائص الدواء نفسه. (الأفيونيين والهيروين" يحدثان مفعولاً سريعاً في حين أن مصادرات الاكتئاب الثلاثية الحلقات لا تحدث مثل ذلك للمفعول السريع). وترتبط هذه لقدرة بطريقة الإعطاء، وذلك على الترتيب التنازلي الاستنشاق، ثم الحقن الوريدي، العضلي، الحقن تحت الجلد، ثم عن طريق الفم.

معاقرة المعدرات Drug Abuse ينسب الأفراد "بالمخائيس الاجتماعية" في الاستعمال غير الطبي أو الاجتماعي للدواء.

الإستعمال غير الطبي للدواء Nonmedical Drug use، إن كل استعمال للدواء غير مقبول طبيًا، يمكن أن يكون المصطلح المفضل للمعاقرة "abuse" أما الاستعمال غير الطبي فيعني الاستعمال المستمر أو العرضي للدواء من قبل الأفراد بإرادتهم الحرة أو تحت الشعور بالإكراه لتحقيق

² تنسّى منظمة الصحة العالمية تعريف اتفاقية الأمم المتحدة حول الأدوية لعنة العالم psychotropic (1971) فهي تنسب معتادة قسوء استعمال المواد النفسية الناتج بطريقة "رأسخ مشكلة صحية واجتماعية عملة". تفسر منظمة الصحة العالمية سوء استعمال بأنه استعمال مواد نفسانية الناتج بطريقة تحدث مشكلة صحية عامة أو مشكلة اجتماعية.

عافيتهم أو ما يحققون بأنه عافيتهم.

عادة ما تقسم الأدوية المستعملة للأغراض غير الطبية إلى مجموعتين ثقينة وخفيفة:

الثقيلة Hard هي الأدوية التي ضا القابلة لتحطيم الشخص كعضو فاعل في المجتمع، بإحداث الاعتماد النفسي. وفي حالة شطلات انهار النفسي المركزي يحدث الاعتماد البدني أيضاً. وتتضمن هذه المجموعة الهيروين والكوكايين

الخفيفة Soft. هي الأدوية التي لا تحدث الاعتماد عادة، ولكن يحدث الاعتماد النفسي أحياناً وينتج حدوث الاعتماد البدني وإن وجد فهو ضعيف إلا في حالات الجرعات الكبيرة من المنشطات مثل الكحول. تتضمن هذه المجموعة انسكبات والمهدئات والأفيونيات والخشيش وعفارات الهلوسة والكحول والتبغ والكافيين.

يفضل هذا التصنيف في التعرف على الاختلافات الفردية في استعمال الدواء. فقد يتناول الفرد مثلاً جرعات كبيرة من الكحول تؤدي لإعاقة خطيرة وتحدث اعتماداً يدياً عظيمياً يؤدي للاختلاج convulsion في حالة الإفراط للمفاجي لهذا الشخص. لذا يعد الكحول دواءً ثقيلاً Hard. ولكن فمة أعداد كبيرة من الناس يعتمدون عليه اعتماداً نسبياً معتدلاً ويحافظون على وضعهم الطبيعي في الشرب أو التمتع.

الاستعمال الثقيل Hard Use للدواء هو الاستعمال الذي يحصل فيه الدواء موقفاً مركزياً في حياة الإنسان. أما للاستعمال الخفيف فهو الاستعمال العرضي. تساعد هذه للمصطلحات في فهم الحال. إذ إن ما يصكف ليس الدواء، ولكن أثر الدواء على الفرد أو الطريقة التي يتناول بها الدواء

الاعتماد على الدواء Drug dependence (راجع أدناه). الإدمان Addiction. استعمل مصطلح "الإدمان" أو "الدمس" في هذا الكتاب لأنه مصطلح ملائم، وهو يشير لأخطر أنواع الاعتماد على الدواء. وتسيطر على حياة الإنسان اليومية رغبة جامحة تجبره على تعاطي الدواء. وتحدث هذه الحالات مشكلات كبيرة، ولكن استخدام مصطلح

الاعتماد على النواء أفضل وبجسم الجدل إذ إن بعض الأدوية تسبب الإدمان، يؤدي بعضها الآخر بمرور تشكل العادة Habit forming. إذ الاستعمال غير الطبيعي للدواء له شكلان رئيسان:

- الاستعمال الفهم عند وجود اعتماد حقيقي على الدواء ومثال ذلك: الأفيونات Opioids والكحول، ومشتقات البسروديازين.
- الاستعمال لتقطع أو المرغى بفرط الاتصال ومثال ذلك عقار الشطح أو الوجد "ecstasy" وعقار الهلوسة LSD، والكوكايين والحشيش، والمنويات، أو يخرط بخرج المشد، مثلاً، الكحول.

قد يمارس هذان النوعان من الاستعمال من قبل الشخص نفسه، وتتمثل بعض الأدوية بالطريقتين مثل الكحول، وعقار الشطح أو الوجد، Ecstasy، وعقار الهلوسة LSD والحشيش.

تتمثل النوافج كالمستخدم غير انطبي أو بدون وصفة طبية للنواء فيما يلي:

- تفرج ثقلي والضغط النفسي والمشكلات النفسية الخاصة والهروب من الخفايا القاسية ولتسهل العلاقات الاجتماعية.
- البحث عن معرفة الذات ومعنى الحياة بما في ذلك الدين والقدس والسريرة، وكذلك تقسم الخيال والإبداعات الفنية، والجنس والعلاقات المحنفة وغير الزائدة للحصول على معنى الاتساع.
- التمرد أو الشعور بالأس من القيم الاجتماعية التقليدية والبيئة المحيطة. وأشرف من فقدان شيء ما والفرانج مع الوسط الاجتماعي "ولاسيما وسط الشباب".
- المنزل أو اللهب (الاستماع، والإثارة والتقصون "ولاسيما وسط الشباب".

جوائز الفرد Rewards for the individual

لا يرجح أن يكون للكيمياء دور مركزي في الثقافة الابتكارية constructive، ولا يوجد ما يدعم ذلك بطريقة مفضة إذ يكون للكيمياء أدواراً مركزية في الثقافة المخترعة،

ولا شك بأن الناس الذين لديهم تركيبة ذهنية متشعبة ويمارسون نشاطات غالباً ما تكون غير قانونية يتحمسون في تشكيلات محكمة النسيج بغرض الدعم المتبادل والشعور بالانتماء للمجتمع خاص، وهذا قلماً بعد "ثقافة culture" وعندما تقبل المجموعة التي تستعمل الأدوية على أنها شريحة ذات ثقافة معينة فإن من المشترك هو أن تكون الأدوية مركزاً لأفكارهم، وتوسع استعمال الأدوية في توجهاتهم. ولكن الإدمان بأن تجربة الدواء ذات قيمة للفرد والمساعدة لاندس التحقق عنها بمقياس الفائدة لها جميعاً، ويعتد بحكم الفرد المعنى وحده ولكن لابد من معرفة الأسرى. أمّا نتائج استعمال الدواء بطريقة مشروعة أو غير مشروعة فلا تشجع على السعي لعمل تجريبي واسع في هذا المجال.

هتالك ادعاءات بأن الأدوية توفر تجربة غيبية ويمكن تعريفها على أنها مجموعة مشاعر بالتردد (مع الطلحة أو الله سبحانه وتعالى) وبأنها تجربة تفوق الوصف (تجربة ليس في مقدور الشخص لتصور عنها، الروح، السلام، تقدسية) والمعرفة (نظرية ثابتة لحدوث الحياة والقيم والاشراقات) والتسامي (في الفضاء والزمن).

وعندما ما تحدث هذه الحالات يبقى السؤال هل تجربنا هذه الحالات عن حقيقة خارج الشخص أم فقط عن خيال الشخص الذي يخاض التجربة، لا تعد التجربة انبغية أياً للدديناميكيا النواتية المرتبطة بمقدار الجرعة لأي عقار ولكن يحدث حدوثها على مجموعة عوامل مثل: شخصية الفرد ومزاجه وبنيته المهيضة ونميتها لذلك الأثر، وإن العقار يساعد ولا ينشئ التجربة وقد يساعد العقار في إحداث التجربة المسارة وغير المسارة، وليس غريباً أن تحدث التجربة الغيبية عن طريق عدد متقدّر من الأدوية التي تغيّب الوعي، ومثال هذه المشطحات أو التهورات كما يلي:

"شعرت في البداية كأنني في حالة غيب ذهني كامل مع رؤية أكيدة بما يحدث لي الفرفة حولي، ولكنني كنت في حالة فقدان حاسة اللمس، فكثرت أنسي قريب من الموت عندما أصبحت رويحي معاً مدركة شئ لذي يعامل معي وبذواتني، وبتحدث لي بصورة خلاصة وكحقيقة مألوفة. لا أستطيع العبر عن الابتهاج الغامر المشطح أو التهور الذي

المحروين والكوكايين والأمفيتامين بما في ذلك عقار الشطح "Ecstasy". يميل الذين يقفون أحياناً إلى تقليل التناوب أو الإقلاع عن الاستعمال المكثور عندما يصلون إلى منتصف العمر.

• تحت 16 عاماً؛ المشتقات الطيارة مثل: مذيبات الغراء، البهناجات الفضائية والدهانات للبحر "بالحرارة"، المذيبات، استنشاق الغراء.

• مغرقات: أي دواء أو توكيف من الأدوية التي تسبب نحل الوعي، أو أي مجموعة أدوية مشهورة في تعيب الوعي قد يكون لها رواج محلي معها كانت عارفاً مثل الأدوية المستخدمة لعلاج الشلل الرعاشي وضباب (Aerosols) الربو "asthma".

نزح صفة التجريم والمثروعية

Decriminalisation and legalisation

يجري "تقرار" تجوّل أي دواء في انصارمة الطيبة بعد تقييم مأمونته safety في ضوء نجاعته efficacy. يجب أن نطبق هذه القاعدة بنفسها على الأدوية للاستعمال غير الطبي أو الاجتماعي. ولكن يصعب تطبيق المعايير العلمية المعتادة للصحافة على هذه الحالات. ولقد أشرنا إلى الأسباب التي تدفع الناس لاستعمال الأدوية لأغراض غير طبية ألقاً، ولكن كل تلك الأسباب ليس لها وزن إذا اتضح أن لها مخاطر وخيمة على الأفراد⁴ أو المجتمع بسبب الاستخدام العارض أو للتصل؛ ويمكن يشيء من الخصاصة والتذير العادي لتحديد تلك المخاطر بحاية قبل اتخاذ أي قرار بشأن التشريعات التي يجب سنها.

بما لا شك فيه أن ثمة أناس كثيرون يرون صواباً أو خطأ أن استعمال الخشيش بصورة فردية بل استعمال "الأدوية" الأخطر بعضاً شأنها خاصاً وعلى القانون أن يمنحهم هذه الحرية. أما تلاشي الطلب على هذه الأدوية بالتعليق أو بالتهديد فيكاد يكون معدوماً. يؤدي تطبيق القوانين الصارمة التي لا تحد قولاً عند الجمهور لجرائم العنف والفساد وسط الشرطة

⁴ لا يُنقل الخطر على الفرد شأنه شامياً فحسب عندما يكون له نتائج على المجتمع أيضاً.

حدثت هذه التجربة في القرن التاسع عشر عن طريق استعمال مادة الكلوروفورم الذي كان يستعمل كمخدر عام، ولكنه نُزك لأنه مضيظ للقلب وله سمية على الكبد. ليس هنالك أي برهان على أن الأدوية يمكن أن تحدث تجربة تعدى اختبار النتائج بمعنى أن الأدوية تكون لها فائدة للفرد والمجتمع. بصراحة ثمة احتطار في كون التجربة غاية في حد ذاتها أكثر من كونها وسيلة للتطور والعمر.

للخلاصة CONCLUSION

- يمكن تلخيص أغراض الاستعمال غير الطبي للأدوية الشخصية الأثار كما يلي:
- للاسترخاء والترفيه ولإزالة الصغوط النفسية والتفلق والاكئاب. وربما يكون الاستخدام المعتدل لبعض الأدوية غير المنسكرة مقبولاً في بعض المجتمعات.
- الدسرة الروحية القوية؛ ولكن هذا النوع مشكوك فيه بصورة كبيرة.
- كأساس ثقافي بمعنى أن تكون أو يجب أن تكون تجربة تناول النواء بحورية في تشكيل حياة الفرد أو المجتمع، ولكن هدف الإدمان يصعد المصدق.
- للحصول على انعاش قوي وهذا خطر جداً.

لتطرز العلم للاستعمال

GENERAL PATTERN OF USE

- ليست التقييمات ثابتة ولكنها تنفر حسب الموضة Fashion.
- كل الأعمار؛ الكحول والتبغ والاعتماد المعتدل على النومات والهدونات والاستعمال العارض لعقار الطفرة L.S.D والخشيش.

• الأعمار من 16 - 35 عاماً؛ الأدوية الثقيلة Hard ولاسيما

¹⁹ تُقتبس عن James W (1902) Varieties of religious experience Longmans, Harlow. وفي كثير من النسخات اللاحقة هذه المصادر كلاسيكياً. راجع كذلك Jerry T (1970). The politics of ecstasy. Mac Gibbon and Kee. London. Other edition, USA.

الاعتماد النفسي

PSYCHOLOGICAL DEPENDENCE

يحدث هذا مع كل سواء بتدليل الوعي مهما كان غريباً مثل: المسكرين (الفصل 21) وبعض الأدوية التي تؤثر على الوعي بجرعات مثل: المنومات غير المحذرة؛ والمسهلات ومنزلات البول؛ تحدث هذه الأعراض مشكلات إمرضية نفسية أكثر من كونها مشكلات فارماكولوجية نفسية.

قد يحدث الاعتماد النفسي من قرص أو حبة واحدة بغض النظر عن محتواها أو نوعية الدواء. لا يتطلب الاعتماد النفسي الحرف أن يكون الدواء ذا تأثيرات نفسية مهمة، ولكن لتضادات الشخص بما يحدثه الدواء هي الأهم. إذ إن الاعتماد على المسهلات وسبرات البول يحدث عند الأشخاص الذين يتألمون من الحصى الخوف من السمعة. نحن جميعاً متمدنون على الطعام ولكن بعضنا يكسب تدريجياً اعتماداً عاطفياً ويأكل بشراهة أو العكس. والشهوان الجنسي يخلطه الفريدة من التمدد والاسترخاء قد يصبح لبعض الناس حائزاً قسراً أو إيماناً.

الاعتماد البدني والتحمل

PHYSICAL DEPENDENCE AND TOLERANCE

يشير الاعتماد البدني والتحمل إلى أن تبدلات تكيفية قد حدثت في أسجة الجسم بحيث تصبح هذه التبدلات في حال انسحاب المفاعي للدواء دون مقاومة، مما ينتج عنه رد فعل وتشاط زائد. أما الاكتشاف بأن الجهاز العصبي المركزي يستخدم مراداً مشابهة للمورفين (أندومورفين: endomorphine: ديمورفين: dynorphins) كتواقل عصبية بين الخلايا العصبية فقد أعطى توضيحاً أن إعطاء الأفيونيات خارجة قد يؤدي إلى تنشيط إنتاج الأندومورفينات عن طريق آلية الارتجاع Feed back. وعندما يسحب إعطاء الأفيونيات الخارجية يحدث يؤدي ذلك إلى نفس مباشر في الأفيونيات الداخلية وهذا يسبب متلازمة السحب.

قد يقع التحمل tolerance من استجابة ترميزية كيميائية حيوية من خلايا الجسم لتعرضها المستمر للأفيونيات. وباحتصار فإن الاعتماد البدني والتحمل قد يتبعان عملية

ويؤدي إلى تعزل والإبعاد للأشخاص العقوليين الذين ربما يكون لهم أثر هام في مجالات المسح.

على الرغم من أن القوانين المكتوبة غالباً ما تكون غير مرنة، وتجمع ما كان من الأفضل أن يترك. فإن التغيير القضائي غير الرسمي في ظل القانون الحالي قد يسمح بمزيد من التحريم بخلاف ما يسمح به الجدول القانوني الحالي. من المعروف أن التوجه غير المنظم والذي قد يكون مناسباً في الوقت الحاضر لا يفي بمتطلبات الرأي المتطور بالترخيص أو المنع.

لقد اقترح للحشيش وربما للمخدرات بحيث لا تكون هناك عقوبة على امتلاك كميات صغيرة للاستعمال الشخصي "نزع صفة التحريم مقابل المشروعية" وتبقى العقوبات الجنائية على المروجين، وينطبق هذا التوجه بطريقة متزايدة وغير رسمية.

لا أحد يعلم ماذا يحدث لو أن إنتاج الأدوية التريبي وتوزيعها واستخدامها مثل (الهيروين، والحشيش والكوكايين) قد رُخصت مثل الكحول والتبغ؛ (مع ضوابط ضعيفة في البيع). فمة أشخاص صنعوا بشهور التجارة غير القانونية، يعتقدون أن المشروعية قد تحسن الوضع. وما زال الجدول مستمر حول أنواع الشرور على الفرد والمجتمع التي يمكن تحملها وكيف يمكن موازنتها مع بعضها.

الاعتماد Dependence

الاعتماد على الدواء Drug Dependence هو حالة تنشأ من تكرار تعاطي الدواء أو مضطربة مستمر مما ينتج عنه ضرر للفرد وأحياناً للمجتمع. ويشعر الشخص برغبة واهياج أو اضطراب للتأمين. في تناول الدواء، ويشعر بالقلق إذا حرم منه فجأة (متلازمة الامتناع أو السحب Abstinence or Withdrawal Syndrome).

- يمكن وصف الاعتماد على الدواء كما يلي:
- الاعتماد النفسي: الذي يظهر أولاً فمة ضيق عاطفي عند سحب الدواء.
- الاعتماد البدني: ويصاحب الاعتماد النفسي في بعض الحالات؛ فمة انحلال بدني عند سحب الدواء.
- التحمل: لا بد من زيادة الجرعة للحصول على الأثر نفسه.

- تحمّل متصالب مع الكحول، والكافورال، والنيروبامات، والفلوثيميدين.

نمط الأمفيتامين Amphetamine

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني خفيف: يظهر الاضطراب النفسي "الذهان" أثناء الاستعمال.
- يحدث التحمّل Tolerance.

نمط الحشيش Cannabis type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدني مشكوك فيه "لا توجد الصفات المميزة كتلازمة الامتناع.
- يحدث التحمّل Tolerance.

نمط الكوكايين Cocaine type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم.
- التحمّل خفيف (إلى حد معين من التأثيرات).

نمط الكحول Alcohol type

- اعتماد نفسي وخيم.
- يظهر الاعتماد البدني مع الاستعمال الثقيل hard وتطوّر.

اعتماد تصائب مع المسكنات "المركبات الأخرى"

نمط التبغ Tobacco type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدني موجود.
- التحمّل خفيف.

نمط الأمزجة Drug Mixtures: أمزجة باربيبورات - أمفيتامين محرّض تبدلات وصفة للمزاج لا تحدث مع أي دواء منفردة.

- الاعتماد النفسي قوي.
- يحدث الاعتماد البدني.
- يحدث التحمّل.

استباب تكيفي مع احتلال كبير ومستمر لمستقبلات الأفيون، وقد تمت تفرات شبيهة مع انتقال غابا GABA التي تكتسب البنزوديازيبين.

نتج التحمّل تبدلات استقلابية أيضاً ومن تحريض الإزيمات) أو التكيف في وظائف الأعضاء أو السلوكيات لاتار الدواء مثل الأفيويات. أما الاعتماد البدني فتنامي ويظهر كثيراً مع منبطات الجهاز العصبي المركزي؛ وقد يكون ثانوياً أو غير موحد مع الأدوية للشيء.

وعادة ما نجد اعتماداً مشتركاً بين أدوية لها مجموعات كيميائية متشابهة، وفي بعض الأحيان غير متشابهة مثل الكحول والبنزوديازيبينات.

ثمة حظوة في التحريم الشخصي كما أشار مدمن أمريكي إلى ذلك "يعتقد الجميع أن يأخذوا جرعة واحدة فقط لفيجعة ولكن الجرعة الأولى تصعب في الصيلة أو الشراك". للأسف لا يستطيع الأشخاص أن يفرورا بأنفسهم أن اعتمادهم على الدواء سيكون معتاداً.

أنماط الاعتماد على المخدرات

TYPES OF DRUGS DEPENDENCE.

ترسي منظمة الصحة العالمية تصنيف الاعتماد على المخدرات بحسب النمط عند المناقشة المستفيضة.

نمط المورفين Morphine Type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم ويظهر بسرعة.
- تحمّل متصالب مع الأدوية ذات القرابة.
- محرّض دواء التالوكسون متلازمة الامتناع.
- يحدث عتار التالوكسون متلازمة الامتناع.

نمط الباربيبورات Barbiturate type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم جداً ويظهر بالتدرج بجرعات عالية.
- التحمّل أقل ظهوراً من نمط المورفين.

Maurer D W, Vogel V H 1962 Narcotics and narcotic addiction. Thomas, Springfield

أمرجة هيروين كوكايين: صفات مشابهة.

طريق إعطاء الدواء والتأثير

ROUTE OF ADMINISTRATION AND EFFECT

عند إعطاء الدواء بالحقن الوريدي أو الاستنشاق فإن تركيز الدواء في الدم يكون أعلى من تركيز الدواء في حثالة تناوله بالفم، وهذا يفسر اليهجة السريعة أو انطرب التي يذكرها المستخدمون للدواء والتي يطلقها الكثرورن والتي يشبهونها باللفة الجنسية أو أكثر وأما مخزية نظاف فهي الثوت. وعندما يسمع بعض المدمنين أن شخصاً مات بسبب جرعة زائدة يحثون عن اللروج، لأنه من الواضح في تقديرهم أنه يبيع "ساعة جيدة". ويتعرض المدمنون الذين يعتمدون على مصادر غير شرعية بالتأكيد لمُدَّهم بأدوية مخففة أو لا مفعول لها وبأسعار كثيرة. إن المدمنون الأمريكيون الذين زاروا المملكة المتحدة وكانوا يعتقدون أنهم معتادون على جرعات عالية من الهيروين، تعرضوا للسمم عندما أعطوا "ربما لأول مرة" الهيروين القوي في عبادة رسمية في المملكة المتحدة لمعالجة الاعتماد على الهيروين.

إمداد الأفيوية للمدمنين

SUPPLY OF DRUGS TO ADDICTS

يسمح في المملكة المتحدة بإمداد الأفيوية المدرجة في القائمة الرسمية بمجموعة من الأفيونيات والكوكايين بعرض رعاية المدمنين في نطاق قانون محدود وصارم. يبلغ الطبيب المعالج وزارة الداخلية، ويحتاج الطبيب في حثانة بعض الأفيونيات والكوكايين إلى رخصة خاصة. يؤمن من هذا الإجراء أن يحد من توسع تسويق غير المشروعة وما يصاحبها من حرية ومخاطر على الصحة من استخدام إبر وحقن مبرونة. أما أهداف فهو الإبقاء على الشباب "عادة ما يصعب فظام المدمنين" في صحة معقولة حين نخبهم على الاعتماد على الدواء (في فترة حوالي 10 سنوات).

وليس هنالك في الوقت الحاضر - عند وصف أدوية مخفونة - أي طريقة لمعرفة مصداقية المدمن حول حاجته

الدقيقة من الهيروين أو أي عقار، ولحدود الجرعة من قبل الطبيب، فإذا ما وُصِفَ الدواء حسب إعادات المدمن فيستصم عن ذلك حصول المدمن على أكثر من احتياحه ويصح الزيادة، مما يسبب أحياناً دخول مستخدمين جدد وتقد ابتكر إعطاء دواء الميثادون methadone بالفم أو الأفيونيات الأخرى لتسحافظة على المدمنين، من أجل التئلب على هذه المشكلة.

معالجة الاعتماد

سحب الدواء Withdrawal of the drug. على الرغم من أهميته الواضحة إلا أنه سيكون الخطوة الأولى في رحلة طويلة وغالباً ما تكون محبطة، تنتهي بإعادة تأهيل نفسي واجتماعي في "مخيمات علاجية". قد يعطى مدمن الهيروين ميثادون كعقار، من برنامج تدريجي لسحب العقار "الهيروين"، لأن هذا العقار له مفعول طوي الأجل، والذي يمنع وصول الأفيونيات لمستقبلات الأفيون، وإذا حدث أن تناول المدمن "في حثانة النصف" الهيروين فإن هذه البسمة والطرب يمحيان. وأما الظواهر البدنية الحادة التي تصاحب الإقلاع عن تناول كميات كبيرة من الكحورن فيمكن قمعها باستخدام دواء إنكلورديباريوكسيد في جرعات متناقصة لمدة 4 - 6 أيام. ويمكن معالجة النشاط الزائد للشجاس والمستقل باستخدام عصير مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا (الكولونيدين) (راجع السحب المفاجئ للأدوية).

المداومة (الصيانة) والشكس Maintenance and

relapse يعالج المدمنون الذين يصابون بانتكاسة وتكنهم يعيشون حياة طبيعية في بعض الأحيان بتوفر أدويتهم تحت الإشراف الطبي. ولا يمنع القانون في المملكة المتحدة من ذلك (راجع أعلاه)، وهذا المساق الذي يشير لفقدان الأمل من الشفاء يجب ألا يلدحاً إليه إلا في حالة التأكد أن الشفاء مستحيل. ويمكن وصف دواء أقل خطورة بطريق أقل خطورة كبديل، مثل دواء الميثادون مالمه بدلاً من الهيروين بانوريد. لا يتحلى المدمنون عن الحقن الوريدي إلا على مضض لأنه أعظاهم أو مازال يعطيهم اليهجة السريعة، ولذلك فهو المفضل.

Boorne P1976 Acute drug abuse emergencies Academic Press, New York

التصعيد Escalation

تبدأ أعداد متفاوتة من الناس بالحشيش ويتصرفون عملاً بالمرورين. إن هذا نيل الترفي من الاستعمال الخفيف hard العرضي إلى الاستعمال الثقيل hard للتواري للأدوية، عندما يحدث، فإنه يعود إلى عوامل نفسية أكثر منه إلى تأثيرات الدواء رغم إسهام الإيجابية المترابطة الناتجة من استعمال الحشيش.

تحقيق التصعيد Be - escalation يحدث هذا أيضاً عندما يتحرر المستخدمون من أوهام الأدوية وقد يستغرق ذلك فترة 10 سنوات.

مصنعم الأفيوية "Designer Drugs"

يعني هذا الاختيار المؤسف هذا المصطلح أفيوية ناتجة عن تخوير جزئي في بعض المواد الكيميائية، ويقوم به كيميائيون مهرة ذرو ميول إحصائية، بغرض الريح. نتج عن تخوير نواء الفتايل Fentanyl مركبات لها فاعلية غير عادية.

قام مدمن عمره 23 عاماً في محاولة لإنتاج بيثدين pethidine خاص به في عام 1976م وذلك جخلق مختصر، وقام بحقن نفسه بمركبين، ثم اتعرف عليهما لاحقاً، وبمساعده وحد نفسه متقاربين، وأحدهما عقار MPTP (مثل فييل تراهيرويريفين)¹. وأصيب ذلك الشخص بعد ثلاثة أيام من تعاطي النواء بالشلل الرعاشي (متلازمة باركنسون) واستجاب للمعالجة بالليفودوبا Levodopa. تلف مادة MPTP انتقالياً الخلايا العصبية للميلانين melanin في المادة السوداء substantia nigra. وحدثت حالات مماثلة من استعمال ما يتوهم أنه هروين. تستخدم مادة MPTP منذ ذلك الوقت في البحث التجريبي لمرض الشلل الرعاشي parkinsonism، ويمكن تقليل ما يحمله المستفيد للأفراد ويختص في هذا المجال فقط.

معايرة المادة الطيارة Volatile substance abuse

يستشق غالباً إشباع أنفسي أيضاً أي مادة طيارة قد تؤثر على الجهاز العصبي المركزي. تتضمن هذه المواد المواد

الألم الوخيم عند مدمن الأفيونيات Severe pain in an opioid addict يكون مشكلة خاصة. إذ إن الأفيونيات ذات النجاعة العالية قد تكون غير فعالة (التحمّل)، أو قد تكون النجعة جرعة مفرطة؛ الأفيونيات ذات النجاعة الخفيفة ليست غير فعالة فحسب وإنما قد تؤدي لظهور أعراض السحب والاسهال إذا كان أثرها بعض، مثل السكازونين. وحلها يترك خياراً جيداً هو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID مثل الإندوميثاسين والنيفوبام nefopam (الأسبر ليس من مجموعة الأفيونيات أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID).

معدل الوفيات Mortality

يكون معدل الوفيات عالياً في أوساط صغار السن الذي يستعملون بصورة غير مشروعة وعن طريق الحقن الوريدي (الهروين ومشتقات البمزودازين والأمفيتامين). تحصل الوفاة إما تناول جرعة مفرطة أو عن طريق التهاب الكبد، أو الإيدز، أو عن طريق إنبان الدم، أو الفرغرية أو التهاب شعاف القلب، أو الكزاز أو انسداد الرئة الذي ينتج عن استعمال مواد ملوثة تستخدم دون احتياطات جمع التوث (وتخفف برامج توفير المعدات النظيفة هذه المشكلة). يحمل مهروبي الهروين أو الكوكاين النواء في رزم (أكياس بلاستيكية) يتم بلعها أو إدخالها إلى المستقيم، وليس غرباً أن تكون نتائج تسرب محتويات الرزم داخل الأمعاء قاتلة.

¹ تصب رجر عمره 49 عاماً بالمرس بعد رحلة نواء توبه. أظهرت قصوره الشبانية للطن عند فحصاً من الضمومات (الرزم) packages الكروية في سبه المعدي المعوي، وقد اشبهه بـ packing المسم بالهجمات. ولما كان لم يترو بقا أعطى الدارمن قسائل. فشأ لديه رسعت طبسي رعبت ظهره المصنوع من التوت له كان قد اتلع أكثر من 150 رزمة صغيرة من اللانكس latex packets تحتوي كل منها 5 غرامات من فوكاين، مما جعل الإجمالي 1 كيلو جرام تقريباً (الجرعة المسمية لعدالة 3 - 1 غرام). ولما يكون المازارمن لعالق قد سلعم في هذا التوت إذ يتسب فرمت المنسسي اللانكس. ينبغي استخدام المبرصتوت أو اللانكس lactulose مع مسمق أنشط (المنش) activated charcoal لإزالة الرزم packages، أو المراسنة عند وجود علامات انشم. (Visser L et al., 1998 DO not give liquid paraffin to packers. Lancet 352: 1352).

² Williams A 1984 British Medical Journal 289: 1401 - 1402

³ Davis G C et al 1979 Psychiatry Research 1:249

والاحترام الشخصي أو القومي هي سبب التصمم على الفور يأتي لمن تستخدم الأدوية أو العقاقير لتعزيز الأداء، ولكن التفاعلية غير مؤلمة. قد يكون كشمب الدواء صعباً إن كانت الأدوية أو مستقلباتها Metabolites شديدة السلب أو متماثلة مع مواد موجودة في الجسم، أو عندما يكون إيقاف الدواء ممكناً قبل الخلل الرياضي دون أن يكون هنالك فقدان ظاهر للفاعلية. ومثال ذلك: مشتقات الستيرويدات الابتنائية Anabolic Steroids (وركني كانت إنتاج الهرمونات، الانغذائية trophic الداخلية المنشأ يمكن قياسه وبميد في التعرف على الخلل).

تعزيز الأداء أو الإنجاز

PERFORMANCE ENHANCEMENT

يشم فيما يلي توضيح الأساليب التي تستطيع الأدوية تعزيز الأداء في العديد من أنواع الرياضة. لارب أن هذه الأدوية محرمة من قبل السلطات "اللجنة الدولية للألعاب الأولمبية I.O.C. والمفوضية الطبية والميثبات الحكومية للألعاب شديدة".

إن وزن الجسم والقوة البدنية هي المحطات الأساسية في ألعاب القوى strength sports "رفع الأثقال، والتجديف والمصارعة" وتما العناصر الابتنائية Anabolic agents مثل: كلنبرول Clenbuterol (ناهض مستقبلات بيتا الأدرنالية)، وأندروستين ديون Androstenedione، ميثاندييون Methandienone، ناندرونون Nandrolone، ستانورول Stanozolol، والتستوسترون Testosterone فهي التي إن أعطيت مع رمية نية ستيروتن مع الرياضة تؤدي لزيادة وزن العضلات ولكن ليس بالضرورة زيادة القوة. فمة يدعى بأن هذه الأدوية تسمح بالتريد من الصارين التميقة دون حدوث مزق عصلي. قد تظهر في حالات نادرة أحداث التعف في توسط الرياضيين المعروفة بـ"سيفت، الستيرويد-roid [steroid] rage تستخدم الجرعات الكمية مع أخطارها على الكبد (المسرطان tumors، التورمودة الصفراوية cholestatic) ولاسيما إذا تم تناول الدواء لمدة طويلة، وهذا لا يجرح الرياضيين قطعاً، ولكن يميون أكثر لأن يأخذوا بصورة جدية"

الملاصقة Adhesives وشم الغراء (glue - niffing) ومذيقات الأصباغ، والمواد التبولية، وملاء الأطفال، والصبائ Aerosol المضغوطة، وغاز سائل البيوتان Butane Liquid Gas (يؤدي هذا الأخير لتسمم الخنجر مما يؤدي إلى استنشاق انطعم أو الشراب أو محتويات المعدة أو سائل البيوتان نفسه مما يؤدي إلى إغراق الرئتين). يمكن أن تتحول جسي الأجزاء الصلبة من ندهانات أو لماع الأحذية إلى مادة طيارة إذا وصعب على النار. تستعمل هذه المواد من قبل الأطفال ولاسيما أطفال المدارس بسبب سهولة الحصول عليها في المنزل أو لشهر العادي أو عقاقير التنوع، مع أن الوضع بدأ يتغير لأن المروجين صاروا يهبطون الصغار تتضمن آثار هذه المواد على الجهاز العصبي المركزي الإرباك، والخلوسة والرنج ATAXIA وعدم القدرة على تسبق آخركات العضلية الإرادية، والإغماء، والتشنج وفشل الجهاز التنسي، وتؤدي إلى تلف الكبد، والكيتون، والقلب والرئتين. قد تحدث الموت القلبي المفاجئ بسبب زيادة حساسية القلب للكاتينول أميات الداخلية Endogenous catecholamine. إذا وصعبت المادة في كيس بلاستيك ليأخذ منها المتخدم نفساً عميقاً أو إذا تم رشها في مكان ضيق مثل "خزانة ملابس" فقد يكون الخطر شديداً.

حالة: قلب طفل عمره 17 عاماً على استعمال كبير بلاستيكي رعية بمخاخ الشعر. أطلق بمخاخ الشعر داخل الكيس ثم وضع يراهم فمه في الجزء المفتوح من الكيس واستنشق، ثم صرخ "ما يعني هذه المادة تملك بسرعة" لمض ثم ركض حوالي 100 ياردة ثم غر ميتاً¹⁰

تتضمن علامات الاستخدام السيء للمواد الطيارة لإكتيخة حول الفم Perioral eczema وانتهاج، تسيل التنفسي العلوي.

الاثوية (العقاقير) والرياضة

Drugs and sport

إن الخواص على المتلفات شريضية من الناحية المادية

Class M 1970 Sudden sniffing death Journal of the American Medical Association 212: 2075

حقيقة أن الستيرويدات الابتنائية تثبط إنتاج هرمونات الغدة النخامية الموجهة للغدة التناسلية Gonadotrophin ولذا تبط إنتاج الستيروستيرون (testosterone).

قد يعمل هرمون النمو (Somatoprim و Somatoprim) مع الستيرويدات الابتنائية وربما يستعمل هرمون الغدة النخامية البشري: مرحلة الغدة النخالية التحفيزية لتنشيط إنتاج الستيروستيرون (ولذا يمنع تلف غدة نخامية). وبالمقابل يمكن استعمال دواء تاموكسيفين Tamoxifen (مضاد استروجين Antioestrogen) لتفصيل بعض الستيرويدات الابتنائية.

تستخدم للشاطات التي يكون فيها إنتاج الطاقة انفجارية Explosive Output of energy (العلو السريع 100 متر) عقاقير مثل الأميثامين والبروماتان Bromantan و انكارفيلون Carpbendon، والكوكايون والأفيسرين والكافيين (12 مغم/لتر في البول). قد يحدث الموت في مسابقات الدرجات الهوائية (نشاط شاق ومستمر في فترات مبالغ قصيرة نتيجة لارتفاع درجة الحرارة وخفضان القلب عند الأشخاص الذين هم نشاط استقلالسي عالٍ مصحوب بصيق في الشرايين وبواصلون للمسابقة في جو حار).

وأما في الأنشطة التي تحتاج للقوة التحمل endurance Sports "مثل سباق الدراجات الهوائية، والسباقات الماراثونية" ولتعزيز مقدرة الدم تحمل الأوكسجين فيعطى دواء إيرثروبولين Erythropoietin، الهلمة الدموية Blood doping (يؤخذ دم الرياضي مسبقاً ويخزن ثم يحقن بالوريد عندما يحدث عيب deficit بطريقة طبيعية، ولذا يرتفع الهيموغلوبين في البلازما فوق المعدل الطبيعي).

أما بالنسبة للأنشطة التي تتطلب أمداد ثابتة Steadiness of hands مثل الرماية بالمسدس أو البندقية فتستعمل الأدوية المخفضة لمستقبلات بيتا الأدرينالية - هم adrenocceptor blockers ويخفض ارتفاع الانحناف محصار مستقبلات بيتا الأدرينالية β_2 adrenocceptor blockers بطريقة نفسها التي تحصل بها الأعراض الجسدية للقلق.

أما في الأنشطة الرياضية التي تحدث فيها مرولة للجسم

Body pliance عاملاً رئيسياً كالجيمناز Gymnastics فلهذا بعضهم لشأخر تضرع الأطفال باستخدام أساليب تعتمد على الهرمونات ليستمر الأطفال في ممارسة الجيمناز.

أما الرياضات التي تحتاج لإلقاء الوزن weight reduction مثل الملاكمة، وركوب الخيل فتستخدم مدرات البول. وتستخدم سمات البول أيضاً لتخلص من الأدوية الأخرى بهدف الهروب من الاكتشاف. يؤدي هذا لفقدان حاد في حجم البلازما مما يؤدي لخفض الدم في الأوردة وحدوث انسداد في الشعيرات الدموية للرفة.

عموماً ويعتبرها بالفروع البيولوجية، فإن معظم المنافسات الرياضية مفصلة حسب الجنس. وفي كثير من المنافسات فإن الرجال هم المفضلية بندية حيوية طبيعية، والنتيجة أن تكسب النساء بعض الصفات الرجولية عن طريق استخدام الإندروجينات "مشتقات الذكورة Androgens" لتغضف على بات جسمهن.

لعله من المأمون الافتراض بأن أي شيء يظن أنه يكسب أفضلية سوف يستخدم من قبل المنافسين المشغوفين بتحقيق نصر سريع ويصعب الحصول على منطيات محددة في هذا الشأن، ولاشك في أهمية دراسة آثار الأدوية غير الفعالة التي تعطى للمريض لإرضائه وكذلك دراسة تأثير الإبهاء.

يصعب رسم الخط الفاصل بين ما هو ميعول أو غير مقبول. قد يحسن الكافيين الأداء البدني، ويوضح كذلك صمودة تقرير ما هو مسموح به وغير مسموح به. إن فحان القهوة هو جزء من لعناء العادي، ولكن يعتقد بعضهم أن أعدد الكمية نفسها من الكافيين في شكل قهوه أو حقة أو تحميلة غير مقبول (بلعة Doping).

تعطى للجروح المسطة أثناء التنديبات الرياضية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs والكورتيكوستيرويدات مما يخفف الأعراض ويسمح بالاستمرار بتدريب الرياضي لنجحة الأولمبية العالية ما هو مقبول أو غير مقبول نتمريج بعض الأعراض أو لعلامات مثل استكة، وحس الكلاء Hay Fever، والإسهال، والألم، والربو. يجب أن يتذكر الأطباء أهم قد يوقعون مرضاهم من الرياضيين في متاعب

المهيات الأولمبية للألعاب عند قيامهم بوصف الأدوية المحظورة¹¹

إن بعض الموضوعات لها طابع أخلاقي أكثر منه طبي مثل: إنشاء فوز سباح في المنقصة بعد زهامة، تمت تأثر التنويم، أن سملك القرش يطارده.

التبغ Tobacco

أدخل إلى أوروبا من أمريكا الجنوبية في القرن السادس عشر الميلادي. على الرغم من أن تأثيراته الضارة اكتشفت مبكراً، إلا أن استخدامه وبشراهة يحدث في كل المجتمعات التي يصل إليها. تشير التقديرات الحالية إلى وجود 3 ملايين وفاة سنوياً لها علاقة بالتدخين، ويتوقع أن يرتفع الرقم إلى 8 مليون بحلول عام 2020م، ويمثل هذا 612% من كل حالات الوفاة. وتشير التقديرات إلى وجود 1.1 بليون مدخن في العالم¹².

مكونات التبغ COMPOSITION

إن معتريات الأساسية للتبغ هي القطران والنيكوتين، وتتفاوت كميتهما بدرجة كبيرة اعتماداً على البلد الذي تباع فيه السجائر. تنوي النظم والانتقادات الطوعية بين المدخنين لتوصيل السجائر الكونية "العالية" التي لا تحتوي إلا على 12 ميلي غرام من القطران على الأكثر و 1 ملغ من النيكوتين. إن محتويات دخان التبغ معقدة (حوالي 500 مركب) وتختلف حسب نمط التبغ والطريقة التي يدخن بها. والمكونات الرئيسية التي لها تأثير دوائي Pharma-cologically على الجسم هي النيكوتين (آثار حادة) والقطران (آثار مزمنة).

يجعل تدخين السجائر والغليون الوسط قلوياً Alkaline (PH 8.5)، إذ مكون النيكوتين غير متأين وذوآب في المنحيم Lipid - Soluble" ولذا يمتص بسهولة من الدم. يحصل

¹¹ يمكن الرومانيين prescribers في المملكة المتحدة أن يجلبوا لتبغهم لخدمة في كتب الوصفات البريطانية.

¹² Editha 1999 Tobacco: money and medical research Nature Medicine 3:125

منحور السجائر والغليون على النيكوتين من دون امتشاق (تقل حالات الوفاة من سرطان الرئة ولكن تحدث الوفيات بأسباب غير نيكوتينية).

أما عند تدخين السجائر فإن الوسط يكون حامضاً Acidic (PH 5.3) ويكون النيكوتين متأيناً ولا ينوب في الجسم. ويجري الامتصاص على الكميات المتعددة من النيكوتين عند دخول النيكوتين للرئتين فقط، إذ إن مساحة السطح الكبيرة في الرئتين المتاحة للامتصاص تعوض عن التمدد في اللوزان في الجسم. ولذلك فإن مدخني السجائر يستشفون للدخان وهم أكثر عرضة للوفاة من سرطان الرئة الذي يسميه القطران. تتراح كمية النيكوتين التي يمتص عن طريق تدخين التبغ ما بين 90% عند الذين يستشقون و 10% عند الذين لا يستشقون.

يحتوي دخان التبغ حوالي 1 5% من أول أكسيد الكربون، ويكون لدى المدخنين بحكم العادة حوالي 3 - 7% من الهيموغلوبين في دمهم على شكل كاربوكسي هيموغلوبين carboxyhemoglobin (بينما تفصل النسبة عند المدخنين يشراهة إلى 15%) وهذه النسبة لا تحمل الأكسجين، وهي كافية لتفليل القدرة على النشاط عند المنصابين بالذبحه انصدية. يؤدي وجود أول أكسيد الكربون متحداً مع اضموغلوبين لغترات طويلة إلى ازدياد عمر سوي في عدد كريات الدم الحمراء Polycythemia والتي تؤدي بتورها لزيادة لزوجة الدم.

استُخدمت المواد المُسرطنة Carcinogenic الحيونات السجائر هيدروكربونات عديدة الحلقات (Polycyclic hydrocarbons) ومشتقات النيكوتين N تيروزامين) في مركبات condensates دخان السجائر والسجائر والغليون. إن الهيدروكربونات عديدة الحلقات هي المسؤولة عن تخريض الأورومات الكبدية التي تحدث لدى المدخنين

الاعتماد على التبغ Tobacco dependence

قام المختلون النفسيون بمساعدة مثيرة في تأزيم المشكلة. إذ ذكر أحدهم إن تناول شيء يانعم يعدُّ أعظم تجربة في الحياة:

التدني أولاً ثم نين الزحاجة ثم السكاته أو التهابه ثم الطعام وأخيراً السحارة¹³.

كان سيجموند فرويد مبتكر التحليل النفسي، مدمناً للسحائر طويلاً حياته، وهو يزعم أن بعض الأطفال قد يكونون ضحية لتزايد البنيوي الحاد لأهمية الآثار الجنسية المشتتة بمنطقة البنتين، إذا أسر هذا الامتصاص بالإثارة الجنسية فإنه يكون دافعاً قوياً للتدخين¹⁴.

ذا كان الاعتماد النفسي على التبغ قوياً ومسؤولاً جزئياً عن صعوبة الإقلاع عن التدخين، فإن النيكوتين يتبع بكل خصائص عمار الاعتماد ولله سبب قوي جداً لاعتبار إدمان النيكوتين مرضاً. يشير أحد التقارير إلى أن المدخنين لا يدخون برغبتهم ولكن بسبب إدمان النيكوتين¹⁵. ينتج الإشباع والارتياح السريع للتدخين عن البيكوتين والتطوان والتي تعطي النكهة، وتكون العوامل نفسية في البداية، أما تأثيرات انعقاد فمهم غير ماثرة، ولكن تحت الضغوط النفسية يستمر الشخص في التدخين ويتعلم التقليل والتحكم في كمية النيكوتين ويحصل بذلك على التأثيرات الدوائية السارة للنيكوتين ويتحسن للأثار الجانبية. ويضاف للضغط النفسي الالتهاب الدوائية.

يحدث التحمض والاعتماد البدني، إذ تظهر عند الإقلاع بعض الأعراض الجانبية العارضة وتتضمن التغيرات في عخطط كهربية الدماغ EEG، والاضطرابات في النوم، والتعثر في أداء بعض الاختبارات النفسية الحركية Psychomotor، واضطراب المزاج، وزيادة الشهية "مع زيادة الوزن" ولكن يصعب فك الارتباط بين التأثيرات النفسية والبدنية.

¹¹ Scott R B 1957 British Medical Journal 1:671

¹⁴ مُتَّسَلَةٌ من الكلية الملكية للأطباء، 1977. التدخين، أم الصحة. Pfitman. لندن، وصيغة فرويد Freud عام 1929 في الصورة المونوغرافية بعمل سحاراً كبيراً على نحو دائم. "كان مدمناً مرطاً باستمرار إذ كان مُتَّسَلَةٌ ليوبي شرود سحاراً وقد نُشِرَ للإشباع abstinence عنه بصورة يناعاً". Jones F. 1953 Sigmund, Freud, life and work. Hogarth Press, London

¹⁵ المجموعة الاستشارية للتبغ، الكلية الملكية للأطباء 2000 إدمان النيكوتين في بريطانيا. لندن RCP.

التأثيرات الحادة للتدخين للتبغ

ACUTE EFFECTS OF SMOKING TOBACCO

• المقاومة الزائدة في سبل التنفس *Increased airways resistance* تحدث نتيجة لأسباب غير نوعية كالجسيمات المجهريّة "جسيمات من الكربون قطرها أقل من واحد ميكرومتر 1µm. والتأثير هو انقباض Reflex؛ إذ تحدث جسيمات حاملة Inert وبالجمم نفسه ضيقاً في القصبات يزيد المشاركة في السبل التنفسي إلى الضعف؛ هذا غير كافٍ لإحداث انزلة التنفسية dyspnoea ولكنه قد يؤثر على الإلتحاز الرياضي. لا يؤدي استنشاق نيكوتين بغير وتركيز شائل لما يمكن الوصول إليه عن طريق التدخين إلى زيادة المقاومة في المسالك التنفسية.

• نشاط الأهداب *ciliary activity* ينخفض النشاط بعد تحفيز عابر وتخرج التوائت من الرئة ببطء شديد.

• امتصاص أول أكسيد الكربون *Carbon monoxide absorption* قد يكون ذا أهمية طيبة عند الأفراد الذين يعانون من أمراض القلب الشاحبة «Coronary heart disease» ولكن قد لا يكون له أثر وظيفي يذكر بالنسبة للشباب الأصحاء.

فارماكولوجيا النيكوتين

Nicotine pharmacology

الحركية للدوائية Pharmacokinetics

يمتص النيكوتين من خلال الأغشية المخاطية بطريقة تعتمد على الأهاء المرتفعة pH. العمر النصفى t1/2 هو 2 ساعة. يُستقلَب النيكوتين إلى مواد حاملة Inert مثل الكوتينين Cotinine ولكن يُطرح بعضه عن طريق البول (يعتمد على الأهاء pH Dependent وهو غير متأثر في الأهاء الحمضية) ويستخدم النيكوتين كواسم marker للكشف عن مدحول النيكوتين في مسرعات التدخين لأن عمره النصفى ملائم، وهو حوالي 20 ساعة (20h) t1/2.

المجوعات الكبيرة¹⁴ Large doses. إن النيكوتين هو نخوض لمستقبلات هيايات الأعصاب المحيطة المنشطة بالكلولين Cholinergic وهي جزء من الجهاز العصبي المركزي؛ ويعمل النيكوتين على التقيد للمستقلة Autonomic ganglia وعلى توصيل العصبي الإرادي إلى الضر الشكل (1.21). وهذا ما يشار إليه بالأثر الشبيه النيكوتيني أو الأثر نيكوتيني. إن الجرعات الكبيرة فتؤدي إلى مثل هذه التقاط عسها. إذ يثبته الجهاز العصبي بما في ذلك مركز التنوير مباشرة أو عبر المستقبليات الكيميائية في الجسم السباتي carotid وقد تحدث نزيفات، وتشنجات، وكما هو الحال في الأفاعال المحيطة لأن التنبيه يعقبة الاكتئاب.

جرعات النيكوتين من المدخنين Doses fromwith smoking. يجرى النيكوتين الكائناتكون أمينات في الجهاز العصبي المركزي، وكذلك السروتونين Serotonine والهرمون المضاد للإدرار وتلوجه القشرية وهرمون السر. تعد الأثر النيكوتيني على الأحشاء انعكاساً تشبه المستقلات اخية (المستقبليات الكيميائية) في الأمعاء السباتية والأهوية، والذرة الدموية في المرتين والبطون الأيسر. ونكون بعض النتائج ساهضة بالتبادول.

ووضع التقرير الذي ما يحدث بعد أول سيجارة والتي

¹⁴ حرك لتابع عن تستقم لفضل النيكوتين من المدخن، ومن البلاغ تبع، ومن احفن لشريحة cirinus للتبع. ومن لتفصيل الترحصن عن اهلد ومن طرب الترحصن لتحصرات النيكوتين المبتدة لتخلطت insecticide. مارس بنع وهو: Boris عام 1952 على كرتسي. US. في أبيض من لتعد من جدول النيكوتين (40%) لتبد للحمضات، شقراً بعد 15 دقيقة بالاعلاى (الغوى، والصرك، والفاك falmness، وسرته لسره أعفها فتعد طوعى وعدم شقعه القصب). أنال ل. المستفق بعد 24 ساعة. ورأى لى يوم الرابع أنه نفس ما يكفي لتعدرة المستقى لأعضى سلاسه نسي شططن لى حفة روية لاسطاً أن يطاك كاد لا يزال رط، ولي خلال ساعة واحدة من مبادرة المستقى أهد فوله بالتشققن إذ عسى مرة تابه من الجسم حسب النيكوتين القصبى عو تله من طاله ماها لأول سوطاً. استعاد عسسه recover خلال ثلاثة أسابيع، وإلا أنه عسى من سواج الأقباص لمطبة ventricular extrasystoles المستعدة (Falkner JM 1953 JAMA 100:1663).

يختص فيها سبلى غرام واحد من النيكوتين، مع أن الأثر يعتمد على الكمية وعلى عمق الاستنشاق، وعلى حس الشخص لى علامة الشهين.

تسهم الآثار على الجهاز القلبي الرئوي بسبب التنبيه لودي لتسفر. يحدث انقباض في الأوعية الدموية للجلد وتوسع في أوعية العضلات، وحنقان القلب، ويرتفع ضغط الدم الانقباضى حوالي 15 ملم زئبقى ويرتفع ضغط الدم الانبساطى 10 ملم زئبقى، ويرصد تركيز الور ثيوالين 'بيغرون' فى البلازما، وقد تحدث حوارج انقباض بطنية ويزداد تاج القلب Cardiac oul pau ويزداد استهلاك الأوكسجين. يحتاج الجسم في هذه الحالة لزيادة جريان الدم والذي لا يتم نتيجة لضيق الأوعية الدموية بحسب تصلب الشرايين، وقد تكون هذه الحاة هي الآلية التي تؤدي للذبحة الصدرية Angina Pectoris الناتجة عن تدخين النيكوتين. ويسبب النيكوتين اتصاق الصفائح الدموية وهو التأثير الذي قد يكون مهماً في العصيدة Atheroma وتلطار thrombosis.

معدل الاستقلاب Metabolic rate. برقع النيكوتين معدل الاستقلاب قليلاً في حالة الراحة¹⁵، ولكن يتضاعف المعدل تقريباً مع النشاط لسيط (شغل مهسى، عمل المنزل) وربما يتبع ذلك عن زيادة النشاط الردي المستقل Autonomic sympathetic activity. يتلاشى هذا الأثر في غضون 24 ساعة عند الإفلاخ عن التدخين وينسبه في زيادة الوزن غير المرغوب فيها والتي تستخدم دريعة للتبادى في المدخن. إن المدخن أقل وزناً من غير المدخن بمقدار 2 - 4 كيلو جرام (لا يشكّل ذلك حاجساً طبياً).

التحمل Tolerance. يتاسى التحسنى لسسى تأثيرات النيكوتين الذي تم تناوله بصورة متكررة لهذا ساعات؛ عادة ما تحدث التسرية لأولئك الذين الصيان والقيء والذي يتوقف سريعاً مع تكرار التدخين وعادة ما يتلاشى التحمل بسرعة لسيجارة الأولى هذا أثر كبير على الجهاز القلبي

¹⁵ بعدة معدل الاستقلاب ورحمة الراحة مدولاً عن حوالي 67% من ابلغ. لطافة ليريد.

الوعائي مقارنة بالمسحارة اللاحقة.

أمراض القلب والأوعية الدموية

DISEASES OF THE HEART AND BLOOD VESSELS

يعدُّ مرض القلب التاجي coronary heart disease الآن السبب الأول للوفاة في العديد من الدول المتقدمة (تعمري في المملكة المتحدة 30% من حالات الوفاة للتدخين)

في العينة لسعوية تحت 65 سنة ومدى معدل الوفاة من مرضي لقلب الإقفاري Ischemic heart disease بين المدخنين في ضعف لمعدل بين غير المدخنين، ويرتفع هذا للمعدل ثلاث مرات ونصف عند المدخنين بشراهة.

قد يكون الموت المفاجيء أول مظهر لمرض القلب التاجي ولاسيما عند الشباب، ويرتبط بتدخين السجائر. والتدخين خطير ولاسيما عند الأشخاص الذين لديهم عوامل تزيد من هذا الخطر، كارتفاع الكوليسترول في الدم، وارتفاع ضغط الدم.

التضيق التصلبي العصيدي، *Atherosclerotic narrowening* يحدث الضيق والتصلب في الشرايين التاجية الصغيرة ذاتها، ومما يشهده صعوبة كبيرة عند المدخنين بشراهة وحتى عند المعتدلين في التدخين، إنَّ زياد انضغاط الصمامات التدموية بحدار الأوعية الدموية يزيد من قابلية تكون الخبطة الدموية.

ينقص الإقلاع عن التدخين من الاحتطار الكبير حدوث مرض القلب التاجي عند الذين هم تحت عمر 65 سنة، وبعد مرور حوالي أربع سنوات على الإقلاع عن التدخين تتعادل الخطورة مع تلك التي توجد بين غير المدخنين. أما تدخين القليون والسجائر فلا يشكل احتطاراً كبيراً على إحداث مرض القلب التاجي إذا ما هوذا، للتدخين لا يذخنون بشراهة ولا يستشعرون الدخان داخل الرئة.

أما مدخني السجائر الذين يشعرون للتدخين الغليظ والسجائر فعادة ما يواصلون استنشاق الدخان داخل الرئة وبذلك يعششون في تمليح الاحتطار.

للتدخين ومرض الرئة المزمن

SMOKING AND CHRONIC LUNG DISEASE

يمكن تقسيم الآثار الضائرة على الرئة من التدخين لثلاثين

الخلاصة Conclusion نتج الآثار للمتعة Pleasurable

effects للتدخين عن خليط معقد من مجموع عوامل فارماكولوجية وغير فارماكولوجية.

ويعد اتيكوتين في هذا السياق المعدُّ الرئيسي (لكن ليس الوحيد) في الاعتماد على النيكوتين، بعد أن تعود اندمجن على الآثار الأولية غير المتعمدة. ولكن الشك يحوم حول الدور الذي يؤديه اتيكوتين، لأن إعطاء اتيكوتين بالوريد لا يمنع في إحلال آثار التدخين، ولابد من المعرفة التامة بوظيفة اتيكوتين لاستئصال الأبدال الأقس ضرورياً من التدخين، مثل علكة النيكوتين Nicotine Chewing Gum.

آثار التدخين المزمن

Effects of chronic smoking

التدخين والسرطان SMOKING AND CANCER

السرطنة قسبية المنشأ Bronchogenic carcinoma

حدثت السرطنة القسبية المنشأ بين عامي 1920 و1950 على نحو رباني (زاد المعدل ما بين الرجال إلى 20 ضعفاً) ويعرَى ذلك لتدخين السجائر إلى جانب أسباب أقل أهمية مثل التعرض للمجموعة من الكيمويات الصناعية وبلوت انجو. يوظف خطر الوفاة بسبب سرطان الرئة بعدد السجائر التي يتم تدخينها والعمر الذي بدأ فيه التدخين. ويقلل الإقلاع عن التدخين احتطار الوفاة تدريجياً بدءاً من تاريخ الإقلاع¹⁹.

الأنواع الأخرى من السرطان Other cancers

يتراوح احتطار الإصابة بسرطان الفم، والمنحرة والبلعوم عند المدخنين ما بين 5 إلى 10 أضعاف مما يحدث عن غير المدخنين. وأما سرطان البنكرياس Pancreas وسرطان الكلى والمسالك البولية فهي أشجع وسط المدخنين.

¹⁹ Peto R et al 2000 Smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combinations of national statistics with two case-control studies. British Medical Journal 321: 323

مضاعفات الحمل **Complications of pregnancy**. إن خطر الإجهاض الذاتسي أو ولادة الجنين ميتاً أو موت المولود يعادل ضعف ما هو موجود بين غير المدخنات. هناك تشوهات عديدة في المشيمة، إذ تكون أثقل وزناً وأعرض قطراً عند المدخنات. إن ضخامة المشيمة ووجود تشوهات فيها قد مثل تلازم المشيمة مع انعدام الأوكسجين الناتج عن التدخين، وتالياً لزيادة تركيز الهيموغلوبين الجهازي المتحد مع أول أكسيد الكربون **Carboxyhaemoglobin**.

الطفل The child. يقل وزن الطفل عند المدخنات بحوالي 200 غرام مقارنة بالفئة الأخرى، يتزايد اختطار الوفاة عند هذه المجموعة في الفترة السابقة للولادة **Prenatal** بحول عن المتفرقات الأخرى مثل الأوسط الاجتماعي، والتعليم، وعمر الأم، والجنس، والعناية أثناء الحمل **Antenatal**. ينضعف هذا الاحتطار إلى مرتين أو أكثر عند المدخنات بشراهة وتعزى بصفة قاطعة لتشوهات المشيمة ونقص الوزن. أما النساء المفلعات عن التدخين، والثلاثي أقلهن عن التدخين في الأسابيع العشر الأولى من الحمل فينجي أطفالاً هم أوزان أطفال الأمهات اللاتي لم يدخن قط.

البدء بالتدخين والإقلاع عنه

Starting and stopping use

ليس صحيحاً الإقلاع عن التدخين عملاً لما هو شائع، إذ إن حوالي 14% فقط يمدون صعوبة في ذلك. ولكن حالة الإقلاع عن التدخين غير مستقرة ومعدل نجاح الإقلاع عن التدخين في المدى البعيد، قسماً يتعدى 30% ومخصص هذا الوضع على نحو طريف كما يلي: "الإقلاع عن التدخين سهل، لقد قست به عدة مرات".

ورغم أن النساء مثل الرجال على يدرك مخاطر التدخين، إلا أن النساء يجدن صعوبة في الإقلاع ومعدل النجاح عندهن أقل. ويشمل هنا الاتجاه كل الفئات العمرية ويختلف المهين، ولكن النساء بصفة خاصة لا ينجح زيادة الوزن.

المساعدة على الإقلاع **Aids in giving up** كثيراً ما

• مرط إفراز المخاط المزمن **chronic mucous hypersecretion** يؤدي هذا الإفراز لحدوث سعال مستمر ويلغم، وهذا ما يتوافق مع التعريف الأجنبي للحالة المعروفة بالتهاب القصبات المزمن. وتتشأ هذه الحالة في السبل التنفسية الكبيرة وعادة ما يزول عند الإقلاع عن التدخين، ولا تشكل بمفردها أي احتطار أساسي يؤدي للوفاة.

• مرض الرئة الانسدادي المزمن **Chronic obstructive lung disease** يؤدي هذا المرض لمعبوءة التنفس نتيجة لضيقة مجرات الهواء في الرئتين. تنشأ هذه الحالة بصورة رئيسية في سن التنفس الصغيرة وتتضمن عنصراً منغياً في تحطيم وحدات الرئة الضيطة. أما انتفاخ الرئة **emphysema** فهي حالة منتظرة وغير عكوسة **irreversible** وقد تؤدي في النهاية للإعاققة والوفاة.

قد تحدث الحالاتان في الوقت نفسه في شخص واحد، ويهيئان لحولت اعتلالات متكررة حادة عدوانية متكررة.

ترتبط المتلازمة الانسدادية **Obstructive syndrome** ارتباطاً وثيقاً بالتدخين مثل سرطان الرئة. وعلى الرغم من ذلك فإن التفرقة غالباً ما يصعب على سرطان الرئة أكثر من على هذه الحالة التي تحدث إعاقه أكثر ولكنها تحدث القدر نفسه من حالات الوفاة.

التأثرات مع المعالجة للدوائية

INTERACTIONS WITH DRUG THERAPY

تزيد مكونات النيكوتين غير النيكوتينية من إفراز الإنزيمات الكبدية التي تؤثر على استقلاب مجموعة من الأدوية تتضمن الإستروجينات، والثيوفيلين، والوارفارين.

النساء والتدخين **WOMEN AND SMOKING**

الخصوبة Fertility تعرض النساء المدخنات لقلبات الخصوبة أكثر من غيرهن، ويتظرن مدة ضويلة قبل الحمل مقارنة بغير المدخنات. بالإضافة لذلك فإن المدخنات يتعرضن للوصول لسن الإياس **Menopause** على نحو أسرع من غير المدخنات. لا يبدو أن زيادة استقلاب الإستروجينات

مضاداً للقلق أو مهدناً أو محصر انستيقظة الأدرينالية
moderately effective ولكن لابد من تجنب
إبدال الاعتماد على دواء بلعواء آخر.

ثمة دليل كان يسوغ النصح القوي لعدم البدء في التدخين،
وكن التبغ التمجعل وغير المعقول للمتعة التي يجدها
المدخنون لا باتسي بخير، إذ قلما يقوم بذلك بعض المرضى
النيسي العريكة، ولكن معظم المرضى لا يعرفون ذلك أي
بال.

طبيسي أصدر قراره،

كثير من النيذ يقتسي

وبالإضافة لذلك بمعنى بنوة

من لس انتميات، لاداربات.

كيف إذن؟ يجب أن أصحاب

التيد الجليد أو الجميلات نساحرات والشقراوات.

بالطبيسي وداعاً من شراعي غير مغفوف

أنا في هزبني لأحرب في تمام الأخر.

شعر دج روست (1828 - 1882).

تعزى الآثار الإدمانية في التبغ للنيكوتين، ومن المنطقي إعطاء
النيكوتين بدلاً من التدخين كمتساعفة علاجية للمساعدة على
التخلي عن التدخين. يوجد النيكوتين ضمن مستحضرات
صيدلانية مختلفة لهذا الغرض وتتضمن العلكة (Chewing gum)،
واللصاقة الجلدية (Transdermal patch)، وبخاخ الفم أو الأنف.
يتضح عند استخدام هذه المستحضرات الصيدلانية عرضاً لها
لا يختلف عن أشكال المساعدات الأخرى. ولكن عند
استخدامها بعناية وحذر أو الإفلاج عنها حسب الإرشادات
فإن النتائج تشبه إلى نسبة بحاح أكثر محترين من المدخنين الذين
يحاولون الإفلاج دون الاستعانة بهذه المساعدة¹³. قد ينجم
اشتمل الشديد Restlessness في العطل الانتهاية Terminal
illness بسبب سحب النيكوتين ولا يتم التعرف عليه. وأما
وضع لصاقة نيكوتين فقد يفيد المدخن شراهة وغرور من
التدخين، وقد تؤدي لصاقات النيكوتين إلى كوابيس وأحلام
غريبة وتفاعلات جلدية (طفح، وحكة، وأنم في موضع
اللصاقة).

أمفيبينامون/بوبريون Amfebutamone/bupropion قد
يوفر هذا بديلاً أو إضافة للنيكوتين. إذ لاحظ الباحثون أن
المرضى ألقوا عن التدخين عند استقصاء فاعلية هذا الدواء
كمتساعفة للاكتئاب، وجرى تطويره للمساعدة في الإفلاج عن
التدخين. نشط الأمفيبينامون بصورة انتقالية فقط الثور
أدرينالين (Norepinephrine) noradrenaline والثوبامين في
الأعصاب مما يقلل الرغبة الملحة للنيكوتين من الجهاز الحوفي
الأوسط Mesolimbic system. توحى النيئات من عدد صغير
من التسارب السريرية أن فعالية الأمفيبينامون - على أقل
تقدير - مثل فعالية لصاقة النيكوتين والتي يضاف إليها
انزبد من الفاعلية. قد يحدث هذا الدواء الجماعف بالنغم أو
الأرق ولا يحظى لمن سبق إصابتهم بالصرع.

إذا كان المريض معتمداً على التبغ بصورة قوية ووجود،
القلق النزعهم، والهباج، والفيوجية، والصداع، والأرق، وزيادة
الوزن 3 كيلوغرام، والتوتر، فلا بد من إعطاء المريض

التدخين السلبي (غير الطوعي)

Passive (involuntary) smoking

يتعرض العديد من الأشخاص غير المدخنين لدخان التبغ،
ولقد وصفت دخان التبغ في البيئة كمسألة مسرطنة في الولاية
للجنة الأمريكية منذ عام 1992²⁰. مع أن الخطر نفل إلا أن
عدد المتأثرين كبير. فثرت دراسة أن احتطار الإصابة بمرض
القلب الإقفاري أي الناتج عن تصلب الشرايين يزيد بمعدل
المرج في الأشخاص الذين يستنشقون دخان الأخرى²¹.

إن الدخان الذي يدخل عبر التبغ ويأخذه المدخن يعرف
بالدخان السائد Mainstream smoke. أما الدخان الذي
يرتفع من سيجارة أتحرق ويدخل مباشرة للهواء المحيط، ومن
ثم يستنشق من قبل المدخنين وغير المدخنين فيعرف بالدخان

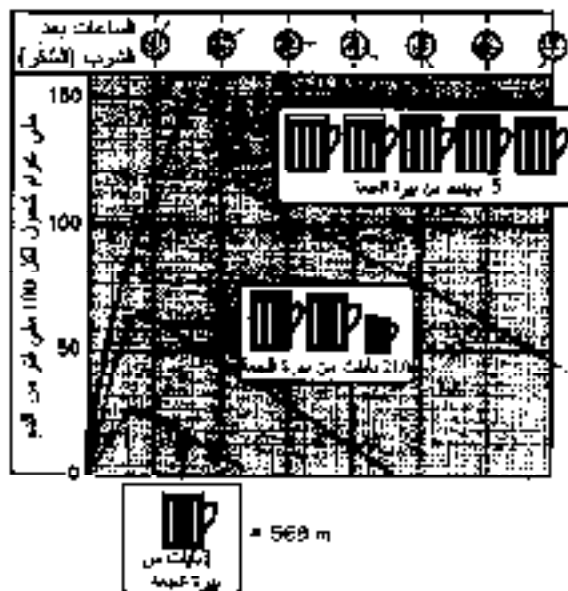
²⁰ Environmental Protection Agency (EPA 1992 A/ 600/ 6
90/ 006F)

²¹ Law M R, Marris J K, Wald N J 1997 Environmental
tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an
evaluation of the evidence. British Medical Journal 315.
973 - 982

¹⁵ Lancaster T et al 2000 Effectiveness of interventions to
help people to stop smoking: findings from the Cochrane
Library British Medical Journal 321: 355 - 358

الكحول للأعضاء الدقيقة وهو موقع الامتصاص الرئيسي.
يتأخر امتصاص الكحول بتأثير الطعام ولا سيما اللبن،
وينجم هذا التأخر بسبب الشحم، وتؤخر الكربوهيدرات
امتصاص الكحول أيضاً.

التوزيع Distribution. ينوزع الكحول بسرعة داخل ماء
البدن، وأما حجم التوزيع فهو 0.7 لكل 1 كلف عند الرجل،
و0.6 لكل 1 كلف عند المرأة، ولا يخزن انتقالياً في أي من
الأعضاء.



الشكل 1.10. التركيز الدموي التقريبي بعد ثلاث جرعات
من الكحول

تعتمد التراكيز العالية عند تناول الكحول بالفم على عدة
عوامل تتضمن: الجرعة الكمية والجنس، وتركيز الكحول، ومدّة
تعاطي الكحول، ووجود الطعام أو عدمه. والعلاقة بين وقت
تناول الطعام والكحول ونوعية الطعام المتناول بالإضافة إلى
سرعة استقلاب الطعام Metabolism والإطراح. إن جرعة
واحدة من الكحول أي 60 ملي أي 48 غراماً تعادل 145
ميلي لتر من النوبسكي، أو ما يعادل 5 - 6 مقاييس أو
وحدات، راجع الشكل (1.10)، التي تؤخذ في حلال دقائق
على معدة فارغة مستحج تركيزاً دموياً أعظماً في حلال - 90
30 دقيقة، ولن تطرح إلا بعد مرور 6 - 8 ساعات أو أكثر،
ولمّة تفاوتات فردية كبيرة جداً.

الجانبى Sidestream smoke. يختلف التركيب في المحتوى
جزئياً بسبب درجات الحرارة المختلفة التي تنتج عندها.
تتضمن المواد التي توجد بتركيبة عالية في الدخان الجانبي
غير المخفف أكثر من الدخان الرئيسي غير المخفف: النيكوتين
 $\times 27$ ، أول أكسيد الكربون $\times 25$ ، والأمونيا $\times 73$ وبعض
المسرطنات (مثل "بنزو - أ - بيرين Benzo - a pyrene"
 $\times 3.4$). ويشكل الدخان الجانبي حوالي 85% من الدخان
الناجم عن تدخين سيجارة في غرفة متوسطة.

الكحول الإيثيلي (الإيثانول)

Ethyl alcohol (Ethanol)

إنّ الخدمات القائمة من المواد السامة في السمي للحصول
على السعادة والتحصن من كعامة ذات فائدة كبيرة للأفراد
والأجناس. لم يوضعها في مكانة كبيرة في اقتصاد الرفاهية.
لنسر لتحويل فقط على الفدة الأية التي يحصل عليها
اضطحي، بن مقدار الاحتياق من العالم الحرابي الذي ينفج
إليه شخص بعنف، ونحن على يقين أن هذه الخصائص هي
التي تشكل المعاصر والأذى الذي تحفله المواد السامة
toximating substances²³.

يحوز الكحول أهمية خاصة في التطب بسبب العقابيل
الناجمة عن سوء الاستعمال والإدمان. إن سوء استعمال
الكحول هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية،
والأخيرة هي التي ستناقشها هنا. إن تاريخ الكحول جزء
من تاريخ الحضارة حتى عهد نوح عليه السلام²⁴.

حركية الدواء Pharmacokinetics

الامتصاص Absorption. يتصن الكحول عند تناوله
بالفم بسرعة بسبب ذوبانه الكبر في الشحم، ولذا يفذ عبر
المعدة والأمعاء. إذا كان تركيز الكحول أكثر من 20% فإن
لامتصاص بطيء، لأن التراكيز العالية من الكحول تثبط
حركة المعدة المتمحمة peristalsis، ولذا سطر وصول

²³ Freud S 1939 Civilization, war and death, Psycho - analytic epitomes, No 4. Hogarth Press, London
²⁴ Genesis; 9:21; Huxley A 1957 Annals of the New York Academy of Sciences 67:675

الاستقلاب Metabolism. يستقلب حوالي 95% من الكحول ويطرح الباقي عبر الرئتين والبول والعرق، وتتاح طرائق ملائمة لتحديد تركيزه في هذه المخرجات. يؤكسد كحول الدم في الكبد، ويؤكسد حوالي 90% عبر إنزيمات دي هيدروجيناز Dehydrogenas ويتحول إلى أسيتالدهيد Acetaldehyde ثم يتحول عن طريق إنزيم الالدهيد دي هيدروجيناز Aldehyde dehydrogenase إلى منسعات تدخل دورة حمض الستريك Citric cycle أو يستفاد منها في تفاعلات ابتالية مختلفة. أما الإنزيمات الأخرى التي تدخل في عملية استقلاب الكحول فهي إنزيمات الكسوكروم الميكروزومية Microsomal cytochrome P450 2E1، والكاتالاز Catalase. ويتبع استقلاب الكحول بإنزيم دي هيدروجيناز الحركيات من الرتبة الأولى First order kinetics بعد تناول جرعات صغيرة.

بمجرد زيادة التركيز في الدم عن 10 ملغ/100 مل تكون العمليات الإنزيمية مشبعة ولا يزيد معدل الإخراج Elimination بزيادة التركيز، ولكنه يظل في مستوى ثابت أي 10 - 15 مل في الساعة عند الذين يتناولون الكحول عرضاً. ولذا فإن الكحول يتصعب الحركيات تعتمد على مقدار الجرعة (النسج أو الحركيات من الرتبة صفر zero order) مما يسبب عواقب كبيرة عند الأفراد.

إن تعريض الإنزيمات الكبدية التي تستقلب الأدوية عند التعرض المستمر للكحول، ويسبب في التحميل عند محارفي الخمر ويسبب أيضاً في السمية. تحدث زيادة تكوين مستقبلات (نواتج الاستقلاب) Metabolites لذا في الأعضاء في حالة الإفراط الزمن في تناول الكحول (الأسينيل ألدريد في الكبد، وربما استرات الإيجن الدهنية Fatty ethyl ester في الأعضاء الأخرى) ويزيد من إصابة الكبد عندما يتعرض المتطرون في تناول الكحول للمحدر "البيج" والندبيات الصناعية والأدوية. ولكن تعاضد كميات كبيرة على نحو مزمّن يقضي من مقفرة الكبد على استقلاب الكحول بسبب حدوث تلف في خلايا الكبد. إن تناول جرعة كبيرة جداً من

الكحول (في حفل صاخب) يبطئ استقلاب الأدوية في الكبد. الفرق بين المجموعات الإثنية Interethnic variation هذه الفروقات مسلم لها بين المجموعات الإثنية في مقنناتها على استقلاب الكحول.

تركيز الكحول في الدم Blood concentration of alcohol الشكز (1.10) إن تركيز الكحول في الدم أهمية كبيرة من الناحية الطبية والقانونية. يتبادل تركيز الكحول في الهواء السنخي Alveolar air مع تركيزه في المشعرات الدموية للرئة. ويقاس تركيز الكحول بطريقة سهلة ومعتمدة عن طريق جهاز قياس الكحول في مواء الرئتين (Breathalyser) التي تستخدمها الشرطة مع السائقين عند إيقافهم على الطريق، وكذلك مع المحمورين لسائرين على الأقدام²⁴.

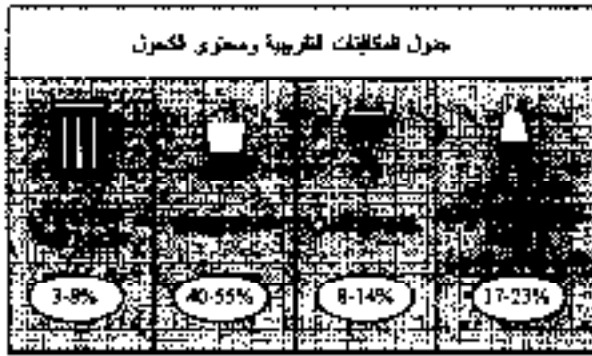
الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

يؤثر الكحول على الجهاز العصبي المركزي بطريقة تشبه كثيراً تأثير المخدرات انطيارية Volatile anaesthetics، التي تحدث في الخلايا تأثيراً مشطاً عبر مسارات الأيونات عبر الأغشية، وبالتالي على المستقبلات. يزيد الكحول الشيط الناتج عن تدفق أيون الكلوريد عبر مسارات الأيونات في الأغشية تحت تأثير الغابا GABA. قد يتعلق هذا الأثر بضعف الحركة "الحركة غير السوية" التي يمدتها الكحول. وتتضمن الآليات الأخرى المحتملة لإحداث هذا الأثر تثبيط دخول أيون كالسيوم، وكذلك تثبيط "الإثارة" المستقبلة (مثل الأستراتات NMDA (N - methyl - D - aspartate) (راجع التأثيرات الفرمة لاحقاً في هذا الفصل).

لا يُعد فرط النشاط hyperactivity منها؛ عندما يحدث، إنما يعود إلى إزالة الأثر المثبطة. يعمل الكحول ويجرعات

²⁴ قال الطبيب راجل موقوف في ممر المشرفة بأنه كان سكراناً. فقال له رجل طبيبتين لرجل سكران ان يفت في وسط هذه ممره ويصغر في الهواء ويومر ينقله كامة ويهبط على قدمه؟ كان الطبيب نحو حكيم فغوله "التأكد لا" تكون الإنذات عابداً (Warthing Cl., 1957 British Medical Journal 1:643). وهذا لم يبدع شخصاً منصف breathalyser، ذو السور القديسي في عظام حركة المرور القطرقة road traffic فقط. مثل هذا الجزي الهسي.

مرغوب لها عندما يكون الشخص في وضع يكون فيه أي فشل في الأداء خطيراً.



الشكل 2.10: أربع وحدات معيارية (تسمى يُقاس بها

الاستهلاك الاجتماعي) تعوي الوحدة قرابة 10 مل (8) غرام من الكحول، لا تتسع سرعة تركيب الكحول بالدم لأي تغيير يُحتمل عليه للكمية النسبية استهلاكك.

قيادة السيارة والكحول

Car driving and alcohol

كانت آثار الكحول والأدوية النفسية التأثير موضوعاً مستعجلاً الانتباه (الشكل 2.10)، ومن الجدير بالذكر من القول فوائدهم لمنع حوادث السيارة المرتبطة بالكحول. والمشكلة لم تحل في أي مكان في العالم، ويمكن القول عموماً بأن الدلائل تشير لزيادة تهور القيادة أي زيادة احتمال الحوادث بدءاً بدخول الكحول للدم وزيادة بحسب تركيز الكحول بالدم.

يقوم الكحول بدور رئيسي، يصل إلى حوالي 95% في حوادث سيارات، ولذا فإن اختيار الكحول في عواء الترفيه عند السائقين يتم بحساب الطريق، ومن المنطق عليه أنه يخدم الفصلحة العامة في المملكة المتحدة، وإذا تجاوز تركيز الكحول 80 ملغم/100 مل من الدم²⁶ (17.4) ميلي مول عند الشخص الذي يقود سيارة، فهو قد ارتكب جريمة بحسب عليها اتفقوا. يكون احتمال الحوادث في هذا التركيز ضعيفاً المنخفض.

²⁶ تكافئ تقريباً 15 ميكروغرام من الكحول في 100 ملي لتر من عواء المرور أو 107 ملي غرام في 100 ملي لتر من البول، تقام فدهوى حلياً فقط عندما يكون التركيز أعلى بدرجة هامة لتجنب أحداث حول فنان المرورحي وسخط الأدرتسي. فلما تُستخدم التركيز التولية لأن المرور تراكم مع الزمن ولا يُصح الأتيا immediacy في تراكم فدم وانفس.

اعتيادية أساساً على آليات تيقظ تشكل الجلسة للنشطة لجدع الدماغ brainstem reticular formation، مما يبط وظيفة متعدد المشابك Polysynaptic function ويعزز من تسيط ما قبل المشبك Presynaptic، يحصل الانخفاض المباشر في وظائف العنق عند تناول جرعات كبيرة. ومع تناول جرعات متزايدة من الشخص يجمع مراحل التحدير العام وقد يموت بجمود الجهاز التنفسي²⁷.

بأن الآثار النسبية هامة جداً اجتماعياً، والحصول عليها يستخدم الكحول عادة في العديد من المجتمعات، والشكل 2.10) وتصبح نمط السمس أكثر حرية، وتصل على سطح الدفء في الشعور والإثارة أو الإلهام الذي لا يسهم فيه السامعون إذا كانوا في حالة مشاركة من الإحساس الزائد، وتنتج ظاهرة أخرى خاصة بسبب شلل الوظائف العليا، وهي فقدان المقدرة على التحكم في المزاج²⁸.

أما البيئة والشخصية والمزاج وجرعة الكحول فإنها علاقة بالآثار عنى مزاج الشخص²⁷.

استخدم العديد من الاختبارات لقياس تأثيرات الكحول على الأداء الطبيعي أو العنق. توضح النتائج أن الكحول يقلل من حدة النظر ويؤخر الإجابة من الانبهار البصري Visual dazzle ويضعف التوافق والشم والسمع. ويضعف أيضاً تزامن العضلات والتوازن في نشئي ويخيل زمن رد الفعل، ويحجب ذلك يحدث الزرارة "تديبث للقلتين" والنبوار. وفي الوقت نفسه يسهل الأخطاء عموماً ثقة مرطبة في مقدمتهم على الأبناء الجيد عندما يجري فحصهم وعادة لا يقدرون أحفظتهم، وهذا قد يحدث حتى تناول جرعات قليلة جداً، يقل الانتباه ونقل المقدرة عنى الاستجاب والتخاذ لقرارات السرعة حال معلومات متعرة، ولأرب أن هذه الآثار غير

²⁶ يحدث عند الوعي عند التركيز الدموي 300 ملي غرام/100 ملي لتر والنوت 400 ملي غرام/100 ملي لتر. ولكن حسب الاعتراف لموت في السمس اجتم الكحول يكون باستضاف نفسي، www.it.

²⁷ Schmidt J 1957 Manual of pharmacology, 8th edn. Saunders, Philadelphia

²⁸ By Sir J C Seure (1864-1958) Quoted, by permission, R. H. Asquith

لسيارات يسبب فيها أشخاص تعاطوا أدوية ربما تؤثر على الجهاز العصبي المركزي "ولاسيما عند المسنين" وتنتج 2.60% من الحوادث عن تعاطي الخشيش. وللأسف لا توجد إحصاءات دقيقة إلا في حالات الصرع إذ تنتج حوالي 1.30% من حالات الوفاة عن تناول أدوية مضادة للصرع ويصل معدل وقوع مرض الصرع²⁰ إلى 0.4% من السكان عموماً. قد تؤثر قيادة السيارات. عضادات المهستامون Anithis-tamones (العاسي ولكن ليس مع الأنواع الجديدة الخالية من هذه الآثار) وكذلك الأدوية الموسعة للحدقة Mydriatics والمضادات الحيوية التي تستخدم موضعياً على العين (اعشاء البصر)، وأدوية خفض الضغط (نقص الضغط) والأسولين ومضادات السكري القوية (انخفاض السكر)

الآثار الأخرى لاستهلاك الكحول

FURTHER EFFECTS OF ALCOHOL CONSUMPTION

توسع الأوعية الدموية المحيطية Peripheral vasodilation. يبطئ الكحول المركز انقباض للفطر النوعاني Vasomotor مما يؤدي لنبضات بالدفع الذي يصاحب نبض الكحول. يزداد فقدان حرارة الجسم ولذا ينبغي عدم تناول الكحول والخروج في جو بارد لأي فترة من الوقت، ولكن يُستخدم ذلك مصدرة غير ضارة عند الدخول من منطقة باردة البينة إلى منطقة دافئة لإضفاء شعور محبب بالدفع بسرعة.

ضغط الدم Blood pressure. إن تناول جرعة من 4 - 5 وحدات يرفع ضغط الدم بما يوازي تركيز الكحول في الدم. يبدو أن الألبنة تكتشف تبيهاً مركزياً ودياً.

إثارة البول Diuretic Effect. يعمن لعول بتسيط الهرمون المضاد لإدرار البول Antidiuretic Hormone عن طريق الغدة النخامية الخلفية. أما سبب عدم وادته كسائر لمبول في حالة فشل القلب هو أن الإدرار لنساء وكس للأملح.

للعادي²¹ وأما بعض العول الأخرى مثل الدول الاسكندنافية وأمتراليا والولايات المتحدة وأيونان فهي أكثر تشدداً في أخذ الأدني. المسموح به.

من الواضح أن المصلحة العامة تقتضي الخذ من القيادة تحت تأثير الخمر دون اللاتفات لامتيازات حرية الضمير أو غزبية أطوار الشخص Eccentricity. ولقد قام سائق حاذق في إحدى المرات وبعد فحص إجماعي لهواء الزفير بعرض لإعطاء عينة من الدم بشرط أنه يؤخذ من القصب، ولكن الطبيب رفض أخذ تلك العينة، ولكن الشرطة طالبت بعينة البول ولكن السائق رفض بدعوى، أنه قدم عنة الدم. ولكن عرضه قد رفض وحكمت المحكمة برأيتها، ولكن المحكمة قررت أنه منذ تلك اللحظة يكون مريضاً بعد. عينة الدم من اختصاص الطبيب وليس الشخص. وأن المحاولات الواضحة للتعادي العداء يجب أن تعد رفضاً لم سقول لإعطاء عينة كما يعر الفاتون. ويعامل الشخص في هذه الحالة وكأنه أعطى عينة وتجاوزت الخذ المسموح به قانونياً. ومن الجهل أن يتعاطى السائق خمرأ بعد الحادث وقبل وصول الشرطة ويخطر الشرطة بأن ذلك م من أجل التغلب على التوتر العصبي الناتج عن الحادث وهذا دفاع محبب.

عندما يكون الحصول على تحليل الدم أو هواء الزفير مباشرة ممكناً بعد الحادث، ويمكن أن يتم ذلك بعد ساعات لحسب الكمية عند حدوث الحادث، وذلك بالفرض أن التركيز في الدم يقل بمقدار 1.5 مجسم (100 مل في الساعة. ومن الطبيعي ظهور جداول لأذع في المحاكم بشأن صحة تلك الحسابات وشرعيتها.

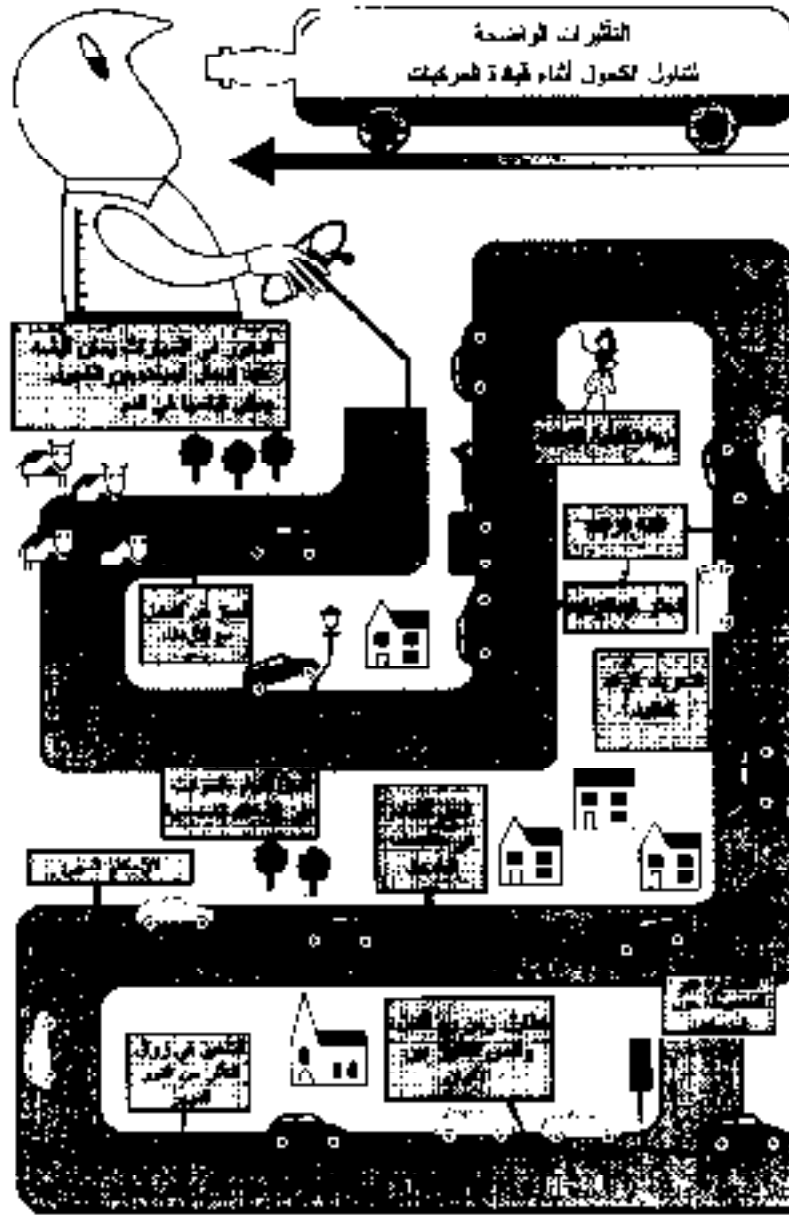
الأدوية الموصوفة وقيادة سيارات

Prescribed medicines and driving

تضعف المقدرة على قيادة السيارة بتأثير الكثير من الأدوية الموصوفة إذ إن 7.4% من الوفيات الناتجة عن حوادث

²⁰ خفضت السويد عام 1990 اختاً إلى 20 على غرام 100 مل من شراب، ويرسل إلى هنا اختاً بابيلاج لفلوكور الذي يتخمّر fermented بواسطة البست flora الفوي - خلاصة التصنيع المتاسي للحد "autobrewery" syndrome

²¹ نوحه. وصحة حول الأدوية الموصوفة لدى النساء الطبية لشيخ الحوادث Medical Commission on accident Prevention عام 1995، انقاع الطبية لنبالة نخاسة بنبلاء المركبات JIMSO لندن.



الشكل 3.10: الكحول وقيادة المركبات

حالات القىء مع تراكيز الكحول في الدم بعد تناول الخمر. بالنسبة أو بالتوريد. وهذا لا يعني إنكار أن الخمر المركزة مع تناول العديد من الأطعمة تون حميز اندي بمصاحب تناول الخمر الحاد أو نغزمن قد يؤدي للقىء. نتيجة لتأثير بوضعية على المعدة. عندما تحدث الوفاة تكون عادة بسبب الاحتراق الناتج من دخول القىء إلى الرئتين.

تعمل الفلوكوز *Glucose Tolerance*. يزيد الكحول في البداية من الفلوكوز في الدم لتأثيره على دخول الفلوكوز إلى

الغشاء المخاطي للمعدة *Gastric Mucosa*. تحدث الإصابة لأن الكحول يسمح بالانتشار العكسي للحمض من التحريف العدي إلى داخل الغشاء المخاطي للمعدة. يظهر بعد الخفلة على الغشاء المخاطي تلفاً ونسيفاً. وقد تزداد الحالة في غضون ثلاثة أسابيع) ويعاني حوالي 60% من مدمسي مشور من التهاب المعدة.

القيء *vomiting*. تكون هذه الحالة دائماً مصحبة للمعارة اخادة للخمر. ويبدو أن الأثر مركزي وتساوي

الأنسجة. وهذا يزيد من استقلاب الغليكوز.

وينتج الكحول أيضاً استحداث السكر (Gluco-ogenesis) أما الشخص الذي يعاني من نقص انغليكوجين glycogen أي الشخص الذي يتلقى معظم الكالوري من الكحول أو لم يتناول طعاماً كافياً لمدة ثلاثة أيام فقد يتعرض لنقص حاد في سكر الدم Hypoglycaemia وقد ينجم نفاخ هائلي في خلايا الدماغ ونقص سكر الدم قد يصعب التعرف عليه سريرياً في الشخص المدمور وهذا ما يزيد الاحتياط.

فرط هضبي يوريك الدم Hyperuricaemia. يحدث هذا (مع تأريث النقرس) نتيجة لارتفاع تدرج degradation الأدينين النيوكليتيدي مما يؤدي إلى إنتاج متزايد لحمض اليوريك وفضلاته precursors. يؤدي الكحول لتكوين تراكم عالية من اللاكتات Lactate في الدم والتي تنافس الإفراج عن طريق الكلية مما يترتب عليه إبطاء إفراج اليورات Urate وذلك ناتجاً عن العائبة للكحول فحسب.

التأثير على الوظيفة الجنسية Effects on sexual function. حازل تمبر ولين شامبير سترية حول هذا الأمر. كتب شامبير أن الكحول يثر الشهوة، ولكنه يضعف الأداء ويقل الأداء في الكائنات الأخرى أيضاً. يمنع تعاطي كميات كبيرة ولفترات طويلة تركيز هرمون الذكورة Testosterone في البلازما Plasma على الأقل بصورة جزئية لارتفاع الإنزيمات الكبدية التي تستقلب التستوسترون أي هرمون الذكورة. وقد يحدث حالات مختل، والرجال مهنتون بانكماش الأعضاء التناسلية.

مصدر الطاقة Source of Energy. ربما يستخدم الكحول كمصدر للطاقة (أكثر من كونه طعاماً) للمرضى الذين يعانون من انزال (اللوعن)، يتنص الكحول بسرعة من الجهاز الهضمي دون الحاجة لهضمه، ويوفر كل جرام من 7 كالوري¹ أي سبع سعرات حرارية مقابل 9 للدهون و4 للنشويات والبروتين. تؤدي الجرعات الكبيرة لارتفاع الدهون

¹ 1 كالوري (سفرة) caloric - 4.2 جوك جول (وحدة طاقة وحرارة في النظام الدولي).

في الدم Hyperlipidaemia عند بعض الأشخاص.

التحمل Tolerance. يمكن اكتساب تحمل الكحول بوجهة النظر المساندة أن المفرط في الشرب ينفع مرتين ونصف ما ينفعه الشخص الذي لا يتعاطى الخمر عادة ليصل لمرحلة السكر. وربما ينجم ذلك بسبب تحفيز الإنزيمات التي تستقلب الكحول أو بسبب تكيف الجهاز العصبي المركزي مع الكحول.

عدم التحمل Intolerance. إن الفرق في تحمل الكحول معروفة بين المجموعات العرقية، فالأسيويين ولا سيما اليابانيين الذين يحدث لديهم إحمراء في الوجه، ويعانون من الصداع والغثان عند تناول كميات من الكحول تعد صغيرة بمقاييس القوقازيين. إن النقص الوراثي في إنزيم ألدهيد ديهيدروجيناز Aldehyde Dehydrogenase الذي يعطى استقلاب مادة الأسيتالدهيد Acetaldehyde المسامة، يفسر كل هذه الظواهر.

المسم الخاد بالكحول Acute alcohol poisoning. هذه حالة معروفة جداً ولا تحتاج توصف تفصيلي، وتشتهر انفورات المعززة في السنوك، والشوة، والشوشى انغلي (عما في ذلك فقد الوعي مؤقتاً)، وعدم التناسق وحسب الغيبوبة قد تكون لأسباب أخرى مما يجعل التشخيص صعباً إذا حدث أن تناول شخص مريض أو مصاب الكحول أيضاً. ربما يسبب الكحول هبوطاً وخبثاً في سكر الدم. قد يساعد فيس سكر الدم في إيضاح الموقف.

إذا كانت هنالك حاجة ماسة للتهدئة فإن جرعة متعوضة من دواء الديازيبام Diazepam تعد أقل خطراً. يمكن التخلص من الكحول عن طريق الديال Dialysis ويجري هذا في الحالات الشديدة فقط.

التهاب الكبد الخاد Acute Hepatitis. يحدث مع تناول كميات كبيرة وبطريقة غير عادية في جلسة شرب وقد تكون نه حطورة مناهية. يرتفع إنزيم ترانس أميناز transaminase في الدم عند تناول الكحول من قبل المعاقين للمخمر، وليس عند غيرهم. أما التقرير الذي يحكي عن حالة واحدة وأعاد بوجود طعم المسكر القوي "الجن gin" في السائل الشوكي (C.S.F) فلم يؤكد.

الاستهلاك المزمن Chronic consumption

بعبارة معرفة فذلك استهلاك الكحول للزمن، راجع مقبرة المشروبات الكحولية ومعدل الوفيات²⁷ أدناه.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system
ينمو أن ظهور حالة الاعتماد Dependence على الكحول مرتبط بعمليات في توصيل الإشارات العصبية Neurotransmission في الجهاز العصبي المركزي. أما التأثير الحاد للكحول فهو حصار مستقبلات NMDA receptors التي يكون الناهض انطعي لها هو الغلوتامات Glutamate وهي ناقلة للتنبات الكهربائي المنبه في الدماغ. يزيد استهلاك الكحول بصورة مزمنة من أعداد مستقبلات (NMDA) ويزيد أيضاً من قنوات الكالسيوم من نمط "L" ويقلل في الوقت نفسه من سيمون الوافل العصبية (المثبطة) من فصيلة (GABA). إن الآثار الإثارية التي تنتج قد نفس القلق والأرق والرهبة المتحة التي تصاحب الإفراط عن الكحول (وقد تفسر لماذا تؤدي معاودة تناول الكحول لتفريغ إلى دعمه الاعتماد).

سوء التغذية Malnutrition. مع معايرة الخمر أي تناول كميات كبيرة بطريقة مستمرة. يأخذ الأشخاص كل الكالوري الذي يحتاجونه من الكحول. ولا يأكلون بكميات كافية ويعانون نفس فيتامينات من مجموعة "B" بصفة خاصة. يُعَدُّ سوء التغذية الآثار انطوية المدى الناتجة عن الكحول نفسه.

ضور الأعضاء Organ damage. ترافق تعاطي الكحول بكميات كبيرة وبصورة مزمنة بما يلي: تشمع الكبد، أو تليفه، والتدهور في وظائف الدماغ، والحالات العصبية والحركية، اميكر، وغزبات الصرع، والاعتلال الدماغية، وفقدان الذاكرة، واعتلال الأعصاب المحيطية وحصلة منعزلة الاعتلال العضلي ويشمل اعتلال عضلة القلب، وسرطان الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي. يدمن الكثير من سفاري الحضور بإفراط ويؤثر هذا بدوره كثيراً على سرطان الكبد وسرطان الثدي عند النساء، ويحدث التهاب البنكرياس، واعتلال عضلة

القلب، وتثبيط نخاع العظام بما في ذلك التهاب الأرومة الضخمة (Megaloblastic anemia) بسبب عوز الفولات Folate deficiency الناتج عن الكحول. أما نقص عوامل التحترز المرتبطة بفيتامين "K" فبسبب تفريح الكبد، والتصدفة psoriasis وتأثيرات عديدة على المنظومة الهرمونية التي تميز الرماء Hypothalamic والغدة الشامية. إن يجب تفسر استقصائيات الهرمونات بخذراً يحدث تنقق "تقلص العضل الدائم" دويوتيران Dupuytren Contracture.

فوط ضغط الدم Hypertension. إن تناول الكحول بكميات كبيرة وبصورة مرمنة هو سبب هام لارتفاع ضغط الدم، ولابد من مراعاة ذلك دائماً عند تشخيص الضغط وعلاجه، قد يكون الإفراط عن تناول الكحول كافياً لإبعاد العلاج بالأدوية أو تخفيفه. ولكن تناول الكحول في التناضبات الاجتماعية قد يرفع ضغط الدم، ويجب إعلام المصابين بفوط ضغط الدم. وعموماً يمكن القضاء على معظم الآثار المذكورة أو كلها في الأطوار الأولى إذا تم الابتعاد عن الكحول.

يمكن إيقاف المرض في الحالات المتطورة (عند السرطان) ولكن يمكن أن يستمر المرض ويتفاقم في الحالات التوخيمة. عندما كان تشيد يوزع بالبطاقات في باريس - فرنسا أثناء الحرب 1939 - 1945م انخفض معدل الوفيات من تشمع الكبد إلى سئس المعتدل السابق. ولكن بعد خمس سنوات من الحرب ارتفع المعدل لمستواه السابق.

البروتينات الشحمية في المم Blood Lipoproteins. يزيد تناول الكحول بكميات معتدلة من البروتين الشحمي العالي الكثافة (HDL-C) ويقلل من البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL-C). وهذا قد يفسر الأثر الوقائي المشاهد ضد مرض القلب الإقفاري (aortic) (انظر أدناه).

متلازمة الاعتماد على الكحول²⁸

Alcohol dependence syndrome

ترقشت المظاهر اعتماداً للاعتماد سابقاً. بتفاوت الاعتماد

²⁷ يُعَدُّ تقرير منظمة الصحة العالمية هذا التصح على الكحولية (Alcoholism) أليكرات.



الشكل 4.10: ملامح الاعتماد على الكحول

حسباً على الكحول، كما يحدث عندما يدخل مريض أو مجروح معتمد جسدياً على الكحول إلى المستشفى، إذ يمكن أن تظهر عليه مثلزمة الامتناع (هياج وقلق وزيادة في نشاط الجهاز الودي المستقل Sympathetic autonomic activity). ويظهر عليه في غضون ست ساعات إصابة ذهنية حادة (الهذيان الارتعاشي) والشرب (في خلال 72 ساعة).

يجب أن يُسحب الكحول تحت الاشراف في المستشفى وأن يعطى للمريض Chlordiazepoxide بالفم (10 - 50 ملغ) أربع مرات، يوماً واحداً وتُنقص الجرعة بالتدريج خلال 7 - 10 أيام. أما المصحوب لهذا الدواء لأكثر من هذه المدة فيجب تحييده لما يرتسب عليه من اعتياد على الدواء. وبما تُعطى مُخَصِّرات

"معاقرة المسكرات" بين الذين يتعاطون الخمر في المناسبات الاجتماعية والذين يسمون أَسْمَاناً مُنشِرة، وبين الذين يتناولون مشروباً بعد يوم عمل أو في أي يوم، وبين الأشخاص الذين يتعمرون باحاجة للكحول ولا يرغبون في تركه، وبين المُشخص الذي يكون أسوأ للمحاجة لتناول الكحول ولا يستطيع المقاومة ويمر حياته هو البحث عن الكحول. والبرامل الرئيسية التي تحدث الاعتماد الجسدي هي: الجرعة وتكرار تناوفاً ومدة إدمان الكحول.

السحب من الكحول

WITHDRAWAL OF ALCOHOL

يسبب السحب من الكحول المماحج من شخص معتمد

لا انخفاض ضغط الدم، والتعرق، والتقيؤ وضيق التنفس، والصداع، وألم الصدر، والغثبان والقيء وقد حدث ذلك حتى باستخدام كميات قليلة من الكحول (كالتسي نوجد في بعض الأدوية التي تؤخذ بالفم وعمولات الفم)، أما ردود النفس الوحيدة فحظن الاحتجاجات والوهط الدوائسي وقد يقوم بعضهم باستخدام جرعة تجريبية من الكحول وتحث إشراف طبي بعد انيوم الخامس ولذا يمكن تعلم المرص ما يتفرعونه وأيضاً يحثهم على كره الكحول.

الحدود المأمونة للاستهلاك للمزمن

SAFE LIMITS FOR CHRONIC CONSUMPTION

لا يمكن تعريف هذه الحدود بدقة، ولكن المرضي وغير المرضي يتوقعان بعض الفوحيه، ويشمسي الأطباء والمجتهات الحكومية تقدم المساعدة وقد ينصحون بطريقة معقولة بالحد الأدنى أو الحد الأعلى (مخدر) (وعند عدم وجود موانع لاستعمال الكحول لشخص ما) فقد يكون هذا الحد كما يأتي: لرجال لا يتعدى 21 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 4 وحدات في أي يوم) وللنساء لا يتعدى 14 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 3 وحدات في اليوم)²². وأما تناول كميات أكثر من المذكورة سابقاً ويعتدل ثابت فيحمل خطورة متنامية على الصحة. وأما في عنصمات أخرى قد يكون الحد الأعلى المشروح به أعلى أو أدنى.

إن الكبر الذي يعاني من تلف الكبد وتشمعه عادة ما يكون قد تناول حوالي 23 وحدة (230 مل أو 184 جرام) يومياً لمدة عشر سنوات. كان الاحتفاء ومن زمن بعيد أن مجموع الاستهلاك غير الزمن بعد العامل الحاسم في حدوث تلف الكبد. وتشمعه. بصاب المرطون في الشرب بالتشمع معدل 2% في العام. أما نوع الشراب (بيرة، نبيذ، روح الخمر Spirits) فيس له علاقة بالحالات المضارة على الصحة.

تحتوي قارورة من روح الخمر (750 مل) حوالي (300 مل، 240 جرام) من الكحول (40% بالحجم). لا يستطيع الشخص العادي استقلاب أكثر من حوالي 170 جرام في

²² تقرير من الجمعية الدولية فامن لفسم، 1995، الشرب (السكر) الطوس، تم تصححه.

المستقبلات الإدرمانية من نوع بيتا adrenoceptor - β blockery لإضعاف الأعراض المصاحبة للمشاطر المؤدي الزائد. أما مظاهر العناية العامة مثل الاعتناء بتوازن السوائل والكهارل في الجسم فهي هامة. عادة ما يعطى المرضي الفينامينات ولاسيما التيامين، الذي يشيع عجزه عند الكحوليين وقد يعطى عدم ترفق حلول الفلوكور الوريدي بانثيامين إلى حدوث اعتلال دماغي Wenickes encephalopathy.

معالجة الإعتناء على الكحول

Treatment of alcohol dependence

الدعم النفسي أهم من الأدوية، ومع ذلك فهي قد تساعد.

أكامبروسات Acamprosate يشبه هذا الدواء في تركيبته الكيميائية الفيرامات Glutamate ومحض غامابوتيرين (GABA) ويبدو أنه يقلل من الأثر للمهيج الذي تحدثه الخموض الأمينية مثل الفلوتامات ويعدل من نقل الإشارات عبر الأعصاب الذي تحدثه GABA. إن أخذ دواء أكامبروسات Acamprosate لمدة عام مصحوباً بالاستصاح Counseling والدعم النفسي والاجتماعي يؤدي لزيادة الأنيام الحالية من الكحول والفرصة للإقلاع. في النهاية قد تستمر هذه للفترة لمدة عام بعد وقف العلاج. يحتلك الأكامبروسات نكورات مضارة على الجهاز الهضمي ويسبب طفحاً.

ديسلفيرام Disulfiram (Antabuse). قد تُجرى عند مدمني الخمر والذين هم بصحة جيدة ولم يدفع محاولة لتعهم عن الشرب بإحداث أثر سريع غير سار. يبطئ إندي سلفيرام إنزيم ألدهيدديهيدروجيناز Aldehyde Dehydrogenase مما يؤدي إلى تراكم أميتل الدهيد Acetaldehyde (مُستقلب سام ناتج من الكحول). إن الهدف من إعطاء الديسلفيرام أن يجد المرضي إن الشعور غير سار مما يجعلهم يتفادون الكحول.

لا بد من إعطاء الماء والفيتامينات اللازم، فقط، ويحدث رد الفعل التوتوجي بعد خمس دقائق ويكون متوسط الاحتطار، ويخصن توسعاً عاماً للأوعية الدموية مما يؤدي

اليوم. إن الذين يتناولون الخمر المركزة في عطلة لمدة الأسبوع يحطون أكيادهم وقتاً ترميم التلف وهم أقل عرضة لتلف الكبد من الأشخاص الذين يتناولون الكمية نفسها كل يوم.

الحمل، الجنين والرضاعة

Pregnancy, the fetus and lactation

من غير المتوقع أن يحدث الحمل عند النساء اللواتي تتناولن الكحول (اللواسي) فقدان دورهن بسبب إصابة الكبد. ويتناقص معدل الإستقبال التلقائي miscarriage بتناول وحدة إلى وحدتين في اليوم.

وعما يصاب الجنين في بداية الحمل (بالتزام الجنين الكحولية fetal alcohol syndrome). وقد تكون بسبب نتائج الاستقلاب الأستيل ألدهيد Acetaldehyde ولذا فإن تناول كميات كبيرة في فترة قصيرة (في حفلة صاخبة) أخطر من تناول الكمية انكالية نفسها موزعة على عدة أيام. إن أكثر فترات الحمل عرضة لتأثر هي من 4 - 10 أسابيع. ولا يمكن تحقيق الحماية بطريقة مؤكدة. أما بعد تشخيص الحمل (عادة ما يتم من 3 - 8 أسابيع) فليس هنالك أي تأكيد للمحد الآمن للجنين من تناول الكحول أثناء الحمل ولكن من غير العملي ترك الأمر عند هذا الحد. والمفترض أنه إذا لم تتمكن من تحقيق الوضع المثالي (الإقلاع الكلي) فإن على النساء الحوامل أو اللواتي يفكرن في الحمل أن لا يتناولن أكثر من وحدة إلى وحدتين في الأسبوع، وعليهن تجنب تناول كميات كبيرة تؤدي إلى الانسمام³⁴ Intoxication.

ويجب الالتزام الحين الكحولية لمدة تأخر في نحو الجنين بواقع 1% لكل 10 غرام من الكحول يومياً وهذا التأخر في النمو لا يمكن تعويضه لاحقاً.

علازمة الجنين الكحولية fetal alcohol syndrome. تتضمن الخصائص التالية: صغر حجم الدماغ Microcephaly والتخلف العقلي مع التهجيج في سن الرضاعة، ونقص الوزن

³⁴ تقرير من المجموعة داخل القسم، 1995، القرب (المركز) للصوم. لصحة.

والطول، وضعف تنسيق الحركة، وتقص التوتر Hypotonia، وصغر المثقوبين، وقصر الشق الجفني، وفقدان جسر الأنف³⁵ Nasal bridge.

تظهر هذه المتلازمة عند 30% من أطفال مدمنات الكحول. وأما عند النساء اللواتي يتناولن 10 وحدات من الكحول فقد يصل معدل التفرغ إلى 30%.

الرضاعة Lactation. قد يؤدي تناول كميات قليلة من الكحول من قبل الأم إلى تأثير تطور الجهاز الحركي Motor عند الطفل ولا يعرف بالضبط تأثير ذلك على تطور الجهاز العصبي.

للمشروبات الكحولية ومعدل الوفيات

Alcoholic drinks and mortality

يخفض تناول كميات قليلة من الكحول معدل الوفيات. ولكن زيادة هذه الكمية قليلاً لا يؤثر على المعدل، وأما عند تناول كميات كبيرة فإن المعدل يرتفع.

أما الفائدة من تناول كميات قليلة فترجع بصورة رئيسية لانخفاض معدل الوفاة بسبب المرض القلبي، الوراثي الدماغية Cardio - and cerebrovascular disease للرجال حوالي 40 سنة وللنساء اللواتي يلقن سن الإياس والذين يتناولون وحدة إلى وحدتين من الكحول يومياً، وإن تناول أكثر من وحدتين لا يجلب أي فائدة صحية إضافية. وقد تكون آلية تخفيض معدل الوفيات بسبب الزيادة في نسبة الشحوم العالية الكثافة مقارنة بالشحوم القليلة الكثافة HDL/LDL وقد يكون أيضاً بسبب تقليل تكس التصفيحات الدموية.

يدور أن التأثير راجع للكحول نفسه على نحو رئيسي ولكن قد تسهم بعض المكونات Ingredients غير الإيثانول (مضادات الأكسدة والفيتولات والفلافونويدات) في ذلك (انظر أدناه).

يمرافق ارتفاع ذراع الخط انبساطي أي زيادة معدل الوفيات مع زيادة تناول كميات كبيرة من الكحول وله علاقة

³⁵ For more see Strassburg A P et al 1985 Lancet 2:85.

Tinidazole

مضادات تخثر الدم المتبرعة *Oral anticoagulants* تؤثر الكحول على أداء هذه الأدوية والتحكم فيها لتأثيره الخاد على الكبد، مما يقلل الاستقلاب أو يزيد من حصى إزيم، ولا يرجح أن يسبب التناول كميات معتدلة إزعاجاً.

مضادات الصرع *Antiepilepsy* يمكن استقلابها بسرعة بسبب تحفيز الإنزيمات مما يسهم في التأثيرات الصائفة المعروفة هذه الأدوية على الصرع.

شبهات أوكسيداز أحادي الأمين *Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)* مخنوي بعض المشروبات الكحولية وغير الكحولية! الترامين Tyramine بكميات تكفي لإحداث تغير مفاجئ وارتفاع في ضغط الدم عند الأشخاص الذين يتناولون تلك الأدوية.

Miscellaneous uses الاستعمالات المختلفة للكحول

of alcohol. يرسب الكحول البروتينات ويستخدم تقوية الجلد عند المرضى النلازمين للفرس. يقلل الاستخدام الموضعي بنزاع الحرق ولذا يهدئ الحكمة الجلدية. ويستعمل كعظير كالجند 70% (بالوزن) أو 76% (بالحجم) وله مفعول قوي. قد يحقن الكحول في بعض الأحيان لتخريب الأنسجة العصبية في حالات الألم الشديدي. التهاب العصب الثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia والسرطان الذي يكتشف الأعضاء).

المسكنات النفسية أو مُحدثات الهلوسة

Psychodysleptics or hallucinogens

تحث هذه مواد تبدلات عقلية تطبه التبدلات التي تلازم بعض الحالات النفسية. وتستخدم من قبل الأشخاص الراغبين في تجربة جديدة؛ أو الذين يحاولون الهروب من واقعهم.

كثيراً ما تختلف التجربة مع هذه الأدوية حسب ارتفاع المستعمل والحالة العقلية والنحسية والبيئة المحيطة. ويمكن تحضير الأشخاص بصورة يجعلهم يحصلون على تجربة سارة بدلاً من أخرى غير سارة.

بالآثار الضارة والمعروفة عن الكحول ولكن أيضاً بسبب الانتهاب الرئوي (الذي قد يكره تماماً عن الآثار الضارة) للكحول أو للإقراط في التدخين لتناولي الكحول.

وأما القول بأن التأثير الضمين للصب يختلف بين أنواع الخمر فهو موضع نقاش وأما الإدعاء بأن النبيذ Wine له مبرة على المشروبات الروحية Spirits فلم نؤكد الدراسات المختلفة²⁶. إن الأهمية الاحصائية للكحول مقرونة بالمشكلات العلمية الجوهريه التي أبرزها تلك الدراسات يجعل الأمر يربط مصدر خلاف وقضية جدلية.

الكحول والأدوية الأخرى

Alcohol and other drugs

إن كل مشببات الجهاز العصبي المركزي (المخومات، والمهدئات، ومضادات الصرع، ومضادات الضمانين) قد تزيد تأثير الكحول، وقد يكون هذا مهماً وفي الجرعات العادية على قيادة السيارات. ولكن عند إعطاء مخومات أو مهدئات لمرضى معروف عنهم أنهم يعاقبون الخمر، يجب إنذارهم بإيقاف تناول هذه الأدوية عندما يتناولون الكحول. وقد حدثت وفيات نتيجة لتناول الكحول والأدوية بمجموعة.

إن الأشخاص الذين يعتمدون على الكحول وبقية الأدوية Alcohol and other drugs ولديهم تحمل طبيعي للكحول، فإنهم يتحملون أيضاً مشببات الجهاز العصبي المركزي (المهدئات المهدروكربونية)، ولكن بالطبع فإن التأثير يحدث بين الكحول وبين هذه الأدوية، ولكن لا يوجد تحمل مشترك مع الكحول والكربونيد.

تفاعل له تأثير الديسلفيرام *A disulfiram like reaction* يحدث عند التفاعل مع بعض الأدوية مثل الميترونيدازول Metronidazole، والفريزوفولفين، والسيغاماندول Cefamandole، والكسوروبروباميد Chorpropamide، والبروكاربازين Proclobazine، (وربما) التينيدازول

²⁶ Rimm C. B et al 1996 Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is beer, wine or spirits? British Medical the effect due to Journal 312: 731-741

التجربة مع المستكنات النفسية

Experience with psychedelics

يُسرّد فيما يلي رسفاً وجزياً للتخارب مع عدت المنومة، LSD (Lysergic acid diethylamide (Lysergide) في أشخاص طبيعين يصلح لأن يكون نموذجاً للتخارب مع عقاري المسكالكين Mescaline والبيلوسيبين Psilocybin.

• قد تحدث ضبابية في الإصدار وقد تحدث هلوسة. لا تحدث هذه الآثار عند التكيف أو الذي يضع عصاية على عينيه. تبدو الأجسام مشوهة وتبدو الأشياء العادية مثل إشارة على الحائط وقد تغير شكلها وتكتسب أهمية خاصة.

• تزداد حدة السمع ولكن الطلومة تصبح نادرة. أما الأشخاص الذين لا يهتمون بالموسيقى فقد يتحولون فصاة للإعجاب بها.

• قد يبدو الطعام رديناً وكأنه رمل في الفم.

• قد تصبح الأطراف في وضع غير مرجح.

• قد يظهر الوقت وكأنه قد توقف أو يمر ببطء ولكن عادة ما يبدو سريعاً وكأنه آلاف السنين مرر فصاة.

• قد يشعر الشخص بالارتياح والسعادة المفردة أو قد يصاب بالرعب أو الإحباط.

• قد يحدث الشعور بتغير الشخصية وحالات الأحلام.

تستمر هذه التجربة لساعات قليلة بحسب الجرعة وتحدث بعدها فترات من العودة للحالة الطبيعية التي تزداد بانضطراد.

تتضمن الأمراض الجسدية العيان، والنفوس، والحذر، والتنميل، والوهن، والنعاس أو الخمول، والارتباك، وتوسع حدقة العين، وعدم القدرة على تنسيق الحركات العصبية الإرادية، وتغيرات الآثار على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي، وربما تعكس حالة القلق المتدلب.

تُعد حالات كثيرة من الوصف الحسي للتجربة مع أدوية الهدوسة لأن لها رواجاً وسط المفكرين، بدأ ألدوس هكسلي³⁷ Aldous Huxley في نشر تلك التجارب وحالات الوصف ائمنة للكثيرين عنها مرافقها وأربابك الذين يفعلون

³⁷ Huxley A 1964 The doors of perception Chatter and Windus, London

الشيء نفسه. ليس هذه الحالات أي قيمة دوائية، وتنعكس تركيز المؤلف علم، ذاته أكثر من علم الأدوية، وينطبق الشيء نفسه على ما ينشر من روايات حول الإدمان وكيف تكون عندما تصبح مدمناً.

المواد الفردية Individual substances

فلوريجيد (L.S.D) LYSERGIDE

يحتوي حمض الليزجيك على الواة الموحدة في قلوبايات الأروعوت Ergot alkaloids. اكتشفت مادة L.S.D في عام 1943م عن طريق باحث سويسري يبحث عن مواد مفوية ومنسطة في منسقات قلوبايات الأروعوت. شبه مادة L.S.D النيكيتاميد Nikethamide. شعر عند تناوله لهذه المادة بأطونز عرية وهنومة مما دفع الباحث لأخذ جرعة ليكشف الفاعلية غير العادية لهذا العقار. الجرعة العموية المعتادة هي (0.3) ميكروغرام. التعم النصفي هو 3 ساعات (انظر وصف التجربة لمحلة) والآية التي يعمن بها L.S.D معقدة وتتضمن الأكر التاهض على مستقلات حماسي الفيدروكسي ثوبامين - 5 HT في الجهاز العصبي المركزي.

يحدث تسرع المقاومة Tachyphylaxis (التحمل الخاد) تجاه L.S.D. ربما يحدث الاعتماد النفسي، أما الاعتماد البدني فلا يحدث.

تتضمن الآثار الضائرة الوجمة التفاعلات النفسية (يمكن أن تتأخر في بدايتها) مع الاعتزاز.

أما آثار L.S.D في الحيوانات ففوية ولافة للنظر، فسكة الشمس تصبح عدوانية، أما السمكة اليابسة Siamece المقاتلة فتطفو رافعة أبقها وذيلها إلى أسفل. أما الماعز فيسير بطريقة غير معتادة وينسج متكرر ومتواصل. أما الفيل فيظهر شكلاً عارضاً من السلوك الجنسي أو الخانج.

المسكالكين Mescaline هو قلوباياتي من نبة المصبار المكسيكي Peyote cactus (مشتق من الكلمة الهندية Peyoti وتعني الرسول المقدس)، يقطع رأس النبة ويحفف ويستخدم شكل برعم الصبار في الحفلات الدينية. لا يحدث المسكالكين

اعتماداً خطراً والعقار ليست له أهمية كبيرة عند بعض أعضاء المجتمعات الموجودة في أمريكا الشمالية والوسطى والأطباء النفسيين ومتخصصي الكيمياء الحيوية الزائرين في التعرف على الآلية التي تسبب الحالات النفسية Psychotic states.

التيانامفيتامين **Tenamfetamine** (الوجود، **MDMA**: ميثيلين ثيوكسي ميثيل أمفيتامين **methylentlaxymet** - **amphetamin**) تشبه هذه المادة مادة المسكاليين **Mescaline** في التركيب الكيميائي وأيضاً مادة الأمفيتامين **Amphetamine**. سجل هذا الدواء في البداية كعقار لثقليل الشهية في عام 1914م. واكتسب حديثاً شهرة كبيرة كعقار للرغص في حفلات المشايك **Rave**، إذ يعدّ ضرورياً لمواكبة الإيقاع الموسيقي، ويبدو بشكل الأقراص أو الحفظ **Capsules**، وله أسماء مشهورة ومنها الحمامة البيضاء، الرغص الأبيض، الأحمر والأسود ودينيس **Denis**. يسه التيانامفيتامين المستقلات الأدرينالية بيتا المحيطة والتركيز ولذا فالآثار الفارماكولوجية حليط من الإجهاد العضلي وتقلد أسواق الشعور بالحرارة. قد يحدث عند الأفراد المستعدين (الذين يعانون من ضعف في المستقبلات التي تعرض **2D6 450 EYP** العديدة الأشكال) رد فعل وخيم ذاتي التحساس **Idiosyncratic** وقد يكون خطيراً وقتلاً مع ارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة، وتشنجات وتقرح سطر داخل الأوعية الدموية والجلد الزرنيق. **rhabdomyolysis** والفشل الحاد في وظائف الكلى والكليتين؛ يتضمن العلاج: الفحم النشط، والسيالوبام **Diazepam** لعلاج التشنجات، ومحصر مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا **Avenolol** لعلاج تسرع القلب (الخفقان) ولحصار الفا يستعمل الفينولامين **Phenolamine** لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ويستعمل دانورلين **Danoreline** لعلاج ارتفاع درجة الحرارة الشرجية لأكثر من 39 درجة مئوية. في حالات الاستخدام المزمن فإن التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني **PET** يوضح اختلالاً وظيفياً في المعويونات **neurodegenerative** لما يندر بخطر تغيرات تنكسية **Degenerative** نصاحب الاستخدام المزمن هذا العقار.

تسيكلودين **Phencyclidine** يعرف هذا العقار بغير التلاصقة **Angel dust**؛ اكتشف في أثناء البحث عن محصر (بنج) وريدي. يشبه هذا العقار البيثيدين **Pethidine** من حيث التركيب الكيميائي، يحدث تنكساً حاداً فقدان الوعي ولكن مع فقدان الذاكرة في الإنسان (التخدير التفريقي **Dissociative anesthesia**). قمة مضاعفات أمام مساق هذا العقار عند العملية إذ يظهر الاضطراب النفسي ولقد قل اهتمام أطباء التخدير به فيما استمر اهتمام الأطباء النفسيين، وبدأ استخدام العقار في التخدير العلاجي ومن تلك التخدير اكتشف المخدر انكيتامين **Ketamine** ويمكن أن تحدث الجرعة المفرطة هياجاً، وضيقاً تنفسياً، وهلوسية، وهذا **Psychosis** ويمكن أن يحدث في الحالات الخطرة نوبات الصرع، والسبات (غيبوبة)، والارتفاع الشديد في درجة الحرارة، وتصلب العضلات وتحلل الأربينات **rhodolomyolysis**.

سايلوسين **Psilocybin** يشتق هذا العقار من فطر سايلوسيب **Psilocybe** (الفطر السحري **Magic Mushroom**) الذي ينمو في كثير من البلدان. لهذا العقار علاقة بعقار **L.S.D**.

للتحشيش CANNABIS

تحصل على التحشيش من نبتة **cannabis sativa** السنوية وله أنواع ثلاثة هي **cannabis americana** **cannabis indica**. يطلق على المستحضرات التي تُدخّن اسم مازجوانا **marijuana** (المعتب: بوت **Pot** وغير ذلك) وتتكون من الأوراق والأزهار المسحوقة. هناك أسماء محلية ومنها: غانجا (هند ودون البحر الكاريبي)، انكيب (المغرب)، دافا (تونس). تعرف العصارة التي يُحصل عليها من النبتة باسم الخشخاش (حاشي). يستخدم اسم كانييس **cannabis** يشمل كل التركيبات المذكورة أعلاه. لما كانت معظم التركيبات غير قانونية فليس مستغرباً أن تكون غير نقية ومثيرة للتعاطية. تنمو النبتة برياً في أمريكا¹⁸ وأفريقيا وآسيا ويمكن زراعتها

¹⁸ يقال أن شجيرة طلع **pollen** موجود في هونج كونج، وفرنسيكو، وكلمبورجا

بمخارج في المناطق الريفية في جنوب بريطانيا.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

أن أهم ما في مجموعة المركبات الكيميائية التي يحتويها الراتين Resin الكانابينويدات cannabinoids الزيتية، بما في ذلك تيتراهيدروكانابينول (THC) Tetrahydrocannabinol، وهو المسؤول عن التأثير النفسي. تتفاوت معدلات الراتين في محتواها من الكانابينويدات ونسب تلك الاضطرابات حسب مصدر النبات؛ كلما تقدم في العمر عتبة الراتين، فإن محتواها من THC ينحدر. ويتفاوت محتوى العينة من (THC) من صفر إلى 8%.

أما دخان سيجارة الحشيش (تعتمد طريقة الاستعمال على أخذ نفس عميق وإمساكه لإعطاء الفرصة لامتصاص أكبر كمية) فيوصل 25 - 50% من محتوى (THC) للمستهلك النفسي.

العمر النصفى لمركب (THC) هو 4 أيام، وتتحوّل الكانابينويدات الأخرى داخل الجسم مما ينتج عنها عدة مستقلبات والعديد منها له تأثير نفسي. تذوب هذه المركبات في الشحم بسرعة وتتركز في شحوم الجسم وتنتقل منها ببطء.³⁹ تنشط الإنزيمات الكبدية التي تقوم بامتقلاب هذه المركبات بصورة حادة ولكن يمكن تحريضها بالاستخدام الزمن لتراكبات غير سارة.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

إن اكتشاف مستقبلات الكانابينويدات CB₁ (يعبر عنها من قبل العصبيونات في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي) ومستقبلات CB₂ (يعبر عنها من قبل خلايا المناعة) ووجود ناهضات داعمة المنشأ endogenous agonists بفتح الطريق لاستمرار الآليات التي يعمل بها (THC) مع أنها لم تفهم بعد.

³⁹ هو منتج نبات الحشيش cannabis، استجبت على عمر 85 من المدخنين.

⁴⁰ حتى الكانابينويدات cannabinoids عامة لا تكفي في إبراز شدة وسلبيات 4 أسابيع عندما يوضع مستخدمها الزمن عن تناولها، وقد تعوى 11 أسبوعاً قبل ظهور حلل 11 اختبارات يومية متتالية سلبية (Ellis GM et al 1986 Clinical Pharmacology and Therapeutics 38: 372).

التفاعلات النفسية مختلفة، وتتأثر بسلوك المجموعة، وتبدأ في خلال دقائق من الشروع في التدخين وتنتهي حوالي 2-3 ساعات. يحدث الشيق Euphoria (الشعور بالنشاط والخفة) عموماً، ولكن ليس باضطراب مع المقهففة أو الضحك والنسي نهلو للمراقب وكأنها بدون هدف. تصبح اخواس أكثر حيوية ولايسا حاسة البصر visual. ويمكن أن يزيد القيان وشدة الألوان دون حدوث تغير في حدة النظر. يتشوه حجم الأشياء والمسافة. وبعدها يختفي الإحساس بالزمن مما يؤدي للإحساس المزعج بالعدم الزمن. أما الذاكرة القريبة والتركيز الانتقائي فيصبحان صعبين. تنسى بداية الجملة قبل إكمالها ويصبح الشخص قابلاً للإلتعاب ويسهل صرفه أو إلهائه.

أما الاختبارات النفسية: أي الحساب العقلي، وإبدال الأرقام بالعلامات واعتبارات المتابعة كلها فتظهر ضعف هذه المهارات وقد تترافق بالشعور بالبطء العميقة والخففة. قد يستمر الخلل في الذاكرة لأسابيع بعد الإقلاع عن تناول العشاء.

يصبح التركيز غير فاعل بمجرد ضعف الذاكرة، لأن الأشكال الخالية للاتباء لا يتم تذكرها. مع هذه الحالة يقل الإحساس بالخطورة أو المواقف.

إن المدخن والذات تلاتيه في هذه المظاهرة، أما تكون كموجات متقطعة تؤثر في المزاج وفي الانقباض النظري، والإحساس بالزمن والإحساس بالأبعاد وموظائف أخرى.

إن الآثار المرغوبة للكانابينويدات، كغيرها من مُعدّنات المألوسة، لا تعتمد على توقعات المستخدم والمزعة فقط ولكن تعتمد أيضاً على الوسط الاجتماعي والشخصية وقد تحدث لتفرد تجارب عبقرية أو إهامية. مثال ذلك حشيشة فودج⁴⁰ Buschich Fudge.

كما يمكن أن يصره أي أحد في يوم مطير. هذا هو ضغام الحنة التسمو "النشاط والخفة" وعواصف متألقة من الضحك وأحلام اليقظة للشايفحة واستناد شخصية الفرد في عذة

⁴⁰ من كتاب مطوي (الطبخ) لإرنست Alice B Toklas Michael Joseph 1954، لندن. كتاب المؤلف وفقاً إلى Gertrude (الكورد هو لورد هو لورد) Stein (1946 - 1874).

تجاهات في وقت واحد - هذه جميعها متوقعة برضى تم، إن
أي شيء فالتدبير النفسية نزيهاً* تقريباً يمكن أن تقوم به
بصورة أفضل!

ولكن هذا لا يمكن التعميم عليه

قد تكون الآثار مرعبة لاسيما عند الأشخاص الذين ليس
هم خبرة وخصوصاً الشعور بالعدم الزمن وفقدان التحكم في
العمليات الذهنية. قد يصل الشعور بعدم الارتياح في بعض
الأوقات إلى حالة كرب واضطراب شديد مع استرجاع
المعلومات التي مرت به مسبقاً، ومثال ذلك LSD. هناك
أيضاً ولاسيما في حالة المستخدم بصورة متكررة، نزعة
للتفكير الزورنسي (paranoid) (خون العظمة أو الارتياح)،
يؤدي الاستعمال العادي أو المتكرر لحالة ذهانية، ويمكن لهذه
الحالة أن تزول سريعاً عند استخدام الحشيش لفترات وجيزة
ولكن بصورة يظنية في حالة الاستخدام الكثير. توحي البينات
إلى أن الاستعمال المزمع قد يؤثّر الفصام عند الأفراد
المستعدين.

نتهي تأثر الجرعة الحادة نعاس ونوم. ويدعم أن الوفاة لم
تحدث.

تتحمل Tolerance، يحدث التحمل مع الاستخدام
الكثير المستمر مع ظهور متلازمة السحب (الاكتئاب والقلق
واضطراب النوم والرجفان وأعراض أخرى). يجد العديد من
مستخدمي الحشيش صعوبة في الإقلاع عنه. وفي دراسات
على القردة التي تناول الحشيش بنفسها وجد أن
الاستخدام العفوي أو التلقائي لا يحدث، ولكن بمجرد
استعمال الدواء يظهر على القردة سلوك أبحاث عن
الحشيش، يوجد أشخاص يتحملون عقار LSD أو الأفيونيات
نتيجة للاستخدام المتكرر بطريقة طبيعية مع الحشيش ولكن
يلو أن هناك تحمل مشترك بين الكانابينويدات والكحول.

متلازمة العدم الدافع Amotivational syndrome،
يشل هذا المصطلح على حالة غير واضحة كدماً، وتراوح ما

من الشعور بعدم الارتياح والإحساس بكون الشخص غير
فاعل وحتسى النوس (النعاس) الشديد مع لسنوية في المجتمع
والشهور. وبصعب الحكم عما إذا كانت اختلال المزاج
الفردية والرفض العقلاني للحضارة التكنولوجية لها علاقة
بالموضوع، وفوق ذلك فإن إمكانية انعكاس الحالة وعلاقتها
مع استخدام الكانابينويدات والتعرف عليها من قبل مستخدمي
الحشيش يحتم تذكرها.

الكانابينويدات والمهيمات الحاذقة Cannabis and skilled tasks

قال ذلك قيادة البيزنز. يدور الأداء العام
بشقيه الحركي والتفسي عند الشخص الساج بصورة أكثر
من الذي له مهارة. قد تكون الآثار جبهية لما يحدث في حالة
الكحول، ولكن التجارب التي لا يعلم الأشخاص أنهم
يصفون لها (ولذلك لا يقومون بالتعميم فيها طواعية) يكون
انقيام بما يجب كما في حالة الكحول. يدعي بعض العلماء أن
الآثار طفيفة ولكن وضعت النظرية هذه في الإطار التالي من
أحد المؤلفين⁴²: كيف يشعر هؤلاء العلماء النفس قد تناول سجارة
القنب الهندي (الحشيش) أو سيجارتهن قبل إدارة الحركات.

الآثار الأخرى Other effects يحدث الحشيش عند

تناوله عن طريق التدخين أو بالنفخ احمراراً في مقلة العين
(السبب الرئيسي هو توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط
الدم مع المرعات الكبيرة)، يحدث الحشيش أيضاً الاضطراب
في المشي (ولاسيما الحركات الدقيقة). كما يحدث معال
المدخين اعتاد وينقل للمدخن كمية من القطران أكثر مما
ينقل من سجارة التبغ وفي التجارب على الحيوانات فإن
قطران الحشيش له قدرة قطران التبغ نفسها. عادة ما تزداد
الشهية للأكل.

تحدث الكانابينويدات تشوهات خلقية في الحيوانات ولكن
لم يرهن على هذا الأمر في الإنسان مع وجود ضعف في نحو
الذين مع الاستخدام المتكرر.

الدور العلاجي A therapeutic Role اقترح استخدام

⁴¹ لربطت قدرة النفسية نزيهاً (82 - 1515) St Teresa of Avila في
تلقية levitation أحمر نرسي اجروو لتعجبهم وتقليل الضغط على
للساق المرونة في أمثالها.

⁴² دكتور Dr G Malner.

"أما المرحلة السبقة" للتبريض فتكون بسبب تناول المريض بجرعة كبيرة من مضادات المسكارين الطبيعية أو المُصنَّعة وبعضُ الـهالوبيريدول بصفة خاصة أو أي مضاد للهذهن ليس له إلا تأثير طفيف مضاد للمسكارين، مثلاً، هالوبيريدول Haloperidol. إن جرعة من مضاد للكولين إستراز Amitcholinesterase لها القدرة على دخول الجهاز العصبي المركزي (فيروسيتامين أو تاكرين Physostigmine tacrine) يكون مقيداً في حالة التفاعل الوحيد لمضادات المسكارين.

المتبهات Stimulants

الكوكايين COCAINE

إن استعمال الكوكايين منتشر وهو ممارسة قديمة وسط المزارعين في أمريكا الجنوبية، إذ يمضغون أوراق الشفة مع الجير لتحرير النيكوتين (كوكايين). ويدعى بأنه يزيل الإرهاق والجوع اللذين عن مرض المرتفعات في الأنديز الذي يظهر على السكان المحليين حتى عند سفرهم بالسيارة أو أي وسيلة مواصلات أخرى سريعة، وأيضاً للحصول على حالة نفسية سارة من الانقلاب أو الانكفاء الداخلي.

يقال بأن مضغ أوراق نبات الكوكا يحدث قوة تحمل لافتة للنظر ولكن ليس هنالك ما يدعم هذا القول من ناحية علمية. بُنت لجنة تقصي الحقائق التابعة للأمم المتحدة بوجود اعتماد dependence نفسي ولا يوجد أي اعتماد بدني، وبيّنت كذلك أن استخدام هذه الأوراق أدى إلى الإعياء ونس العكس، ودعم الخطر التدريجي لصحة المجموعات السكانية ذات العلاقة. ولكن ما كان (أو ما زال حتى الآن) ظاهرة مقبولة لمجتمعات القعدة المستقرة تحول الآن إلى عمل إجرامي كبير، ليس لمضغ الأوراق ولكن للتصنيع والتصدير للكوكايين الشقي لإمداد المجتمعات غير السعيدة والغنية، إذ يشكّل استخدامه مشكلة اجتماعية تصعب السيطرة عليها من قبل هذه المجتمعات المتقدمة اقتصادياً، ولا نستطيع كذلك التحكم في طعم واستوائه، وتشدّد القضاء على الكوكايين في مصادره أي في مجتمعات المزارعين الذين

الذين علاج العديد من الحالات التي تتضمن الألم المزمن والتصدع العصبي (التشنج) والتهور العصبي في التصلب المتعدد أو في إصابة النخاع الشوكي وعدم انتظام الحركات وزيادة الشهية للأكل للمصابين بمتلازمة عوز الأشعة المنكسب (إيليز) وأيضاً لعلاج الغثان والقيء. خلصت إحدى الدراسات التي أجريت في السبعينات⁴¹ من القرن الماضي إلى أن النيكوتينويدات ليست أكثر فاعلية من الكودون في علاج الألم الحاد أو المزمن. وخلصت دراسة أخرى أجريت في السبعينات (1970s) أن النيكوتينويدات تحمي من الغثان والقيء الحزينين بالمعالجة الكيماوية، لكن هذه الدراسة كانت قبل طرح مناهضات مُستقبلات السوروتونين (وهذه لها فاعلية عالية)⁴⁴. وغري الآن تجارب سريرية متوضحة اتبعت العلاجات لكل أنواع النيكوتينويدات وأثرها الضائرة ومقارنتها بالأدوية الأخرى والمعالجات من نوع أدوية.

تدبير التفاعلات الضائرة

MANAGEMENT OF ADVERSE REACTIONS

يمكن تدبير التوات (episodes) المتفرقة وحتى الخطيرة (الرحلات السبية) بإعادة الثقة بها في ذلك تُهدئة المريض بالكلام وباللمسة (إمسك يده) -سالة LSD وانيسكايين-. والهدف مساعدة المرضى لربط تجاربهم بالواقع وتقدير أن التجربة النفسية قد أحدثها الدواء وسوف تخف. وإذا الذاكرة القريبة منطلقة فقد يستغرق العلاج وقتاً طويلاً، لأن المعالجين لا يمكن أن يتغيروا خوفاً من الانتكاسة، ولكن مع دراء، فسيكلين Phencyclidine قد يأتي هذا التدخل بتوجه عكسي (تبيه مفرط). ولذا يفضل إعطاء الـهالوبيريدول Diazepam أو الـهالوبيريدول Haloperidol شهيدة كل الأشخاص القلقين أو المهتاجين. يمكن بالتهذبة إعادة الرضخ النفسي قبل المرض وبسرعة.

⁴¹ Campbell EA et al 2001 Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A systematic review. British Medical Journal quantitative 323: 13 - 16.

⁴⁴ Tramer MR et al 2001 Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting quantitative systematic review British Medical Journal 323: 16 - 20.

Kick، الومضة (Flash، الشحنة (Rush). قد يخلط الكوكايين مع القويو. (الكوة السريعة).

تستقلب الكوكايين عن طريق إنزيم الاستراز esterases في البلازما والعمر النصف للكوكايين هو 50 دقيقة.

الجرعة الزائدة (Overdose). إن تناول مثل هذه الجرعة شائع بين المستخدمين (يذكر حوالي 3622 من المستخدمين بشدة أنهم فقدوا الوعي). أما الشفق والإثارة المخوختان فتتحولان إلى خوف حاد مع ظهور أعراض ذهانية هي: احتلاجات، وارتفاع ضغط الدم، والزيغ، وقسارح ضربات القلب (خضمان)، وعدم انتظام ضربات القلب، والارتفاع الشديد في درجات الحرارة، وانقباض أوعية القلب الدموية (يظهر وكأنه متلازمة انقبض الحادة مع الألم بالصدر واحتشاء عضلة القلب). قد تحدث هذه الأعراض مع فقدان حاد في وظيفة البطين الأيسر. يجري العلاج حسب الأعراض (مع معرفة آلية العمل): يعطى الميثيلبريدونول (ليس الكلورومازين) لعلاج الاضطراب النفسي، والدياريم لتشنجات، وموسع الأوعية الدموية مثال محصرات قناة الكالسيوم لعلاج ارتفاع ضغط الدم، وثلاثي نترات الغليسرين لعلاج إقفار عضلة القلب (Ischaemia، ولكن ليس محصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا) والتي تزيد من خطورة انخفاض الأوعية الدموية الحاجية للقلب والتي يحدثها الكوكايين.

يجب استخدام الأم للكوكايين نحو الجنين ولكن التشوهات الخلقية غير مؤكدة.

الأمفيتامينات AMFETAMINES

الأمفيتامين كان له مستخدمون متعددين. أما الآن فقد أهمل استعماله للاكتئاب أو لتقليل الشهية، وإن استعماله في الرياضة يعدُّ مخالفة (سوء استعمال abuse) للمرياضيين فمة اهتمام وفلن من استعمال الأمفيتامينات بطريقة غير مشروعة وهذا لاستعمال واسع جداً.

آلية العمل (Mode of action). تعمل الأمفيتامين على تحري الأدرينالين (توريسيفرين) المخزون في خلايا الأعصاب في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. وكما في كل الأدوية

يعملون عليه في تدبير معيشتهم. وعندما قضي على مزاج الكوكا أصاب السكان المضيفين الحرمان الاقتصادي، وخسروا استعماله التقليدي الذي كان يواسي حرمانهم.

يستخدم الكوكايين (يعرف بالتحج) كمنحوط (snuff) أو بلع أو يدخن أو يُعطى بالتورين. يُشاول للحصول آياً على الشفق (الخفة والنشاط) القوي والذي يعقبه عادةً وفي دقائق عدم ارتياح. وهذا يؤدي لاستخدام سكر (كس 10 45 دقيقة) في "المولات (raves) التي تامة ما تستمر لمدة 12 ساعة. يعقب انتهاء الجولة الصدمة، وعدم الارتياح وإعياء، والحس الذي لا يقارن، ويؤدي للدم لساعات أو أيام وبعد الصدمة قد يحدث الاكتئاب ونقل القدرة على تجرته السرور (عدم الاستراخ أو فقد القدرة (anhedonia) أياماً إلى أسابيع.

إن الاعتماد النفسي مع السرعة التقوية للبحث عن العقار يكون محزاً للحالة حسي مع الاستخدام لفترة وجيزة أما الاعتماد البدني قليل أو معدوم. يحدث تسرع المقاومة (Tachyphylaxis) والتحمل الحاد.

فمة تشابه في الآثار النفسية بين الكوكايين والأمفيتامين (الشفق والإثارة) تكن ضعيفة، وهي تحدث بسبب حصار ببط الدوبامين (Dopamine) في مشابك synapses الجهاز العصبي المركزي مما يؤدي لزيادة تركيزه في المستقبلات وإحداث الشعور (بالمعلو).

يؤدي الاستخدام عمر لأنف لانقباض أوعية الأوعية المحاطية وفقدان حساسة الشم ويؤدي في النهاية إلى خر الأسجة ونقب جدار الأنف.

يجوز للتدخين هيدروكلوريد الكوكايين غير الظاهر إلى المادة النطايرة القاعدة الحرة أو ما يعرف "بالفرقة Crack" (بإستخلاص HCL بالقلوي) يتم تبخيره بالحرارة للاستخدام (يؤدي للفرقة). في علون محصوس من المزاج أو يمكن خلطه مع التبغ في السجارة. يسمح الاستشفال مع حيس بالحس بالتمسك به في الرنين وبسرعة 12 ثل الحفن التوريني. يؤدي لشفق عارم ويصبح الفم والتبعم مخدرين.

يعني الاستخدام بالتورين آثاره التسرع المرفق (النبطة

التي تعمل على الجهاز العصبي المركزي فإن الآثار النفسية تختلف باختلاف المزاج والشخصية والبيئة المحيطة وكذلك الجرعة.

يشعر الأشخاص بالشمس ويتأخر التنوير بالإعطاء. مع أن الأداء البدني والدهنسي قد يحسن ولكن هذا لا يعتمد عليه، يشعر الأشخاص بنفا ويظهرون مزيداً من المتابعة ويهدون أكثر فتاعة بأداء أكثر سرعة ولكنه متدن في دفته. وبالتالي قد يكون هناك قلق وشعور بالعمية والتوتر البدني والاسيماً بالجرعات الكبيرة، ويصاب الأشخاص بالرعاش والارتباك، ويشعرون بالهوار. ويبدو الوقت وكأنه يمر بسرعة. يحدث الأثر الهلالي للودي Sympathomimetic على القلب الحفان وقد يزيد عدم الارتياح والتنوير بالخطر. يزيد الأمفيتامين من استهلاك الأوكسجين الخيضي، مع نقيض الأوعية وزيادة تنجر والتسملل ويؤدي لارتفاع درجة الحرارة في حالة الجرعة الزائدة، ولاسيما إذا قام الشخص بأي تمرين جسماني (بدني).

الاعتماد Dependence. يحدث الاعتماد للأمفيتامين ومثيلاًه من محاكيات الودي Sympathomimetic، وهو أساساً اعتماد نفسي ولكن هنالك متلازمة امتناع، مما يوحي بوجود اعتماد وتعمل بدني.

يحدث الاعتماد الخفيف للأمفيتامين انوصوف طيباً عموماً عند الأشخاص ذوي الشخصية المرعزعة والمصابين بالاكنتاب أو الإعياء، والنساء المتوحيدات. ولقد اتجه المراهقون في الستينيات (1960s) من القرن الماضي إلى الاستخدامات انعازية لظلوا مستقطه. للقاء، حالة الهزل والمزاج ثم للمساعدة في التغلب على التحديات التي تكون عادة في ذلك، انظور من الحياة، ولأسف فإن الأدوية توفر حلاً مؤقتاً لتفادي تلك التحديات أو تأخيرها، وتؤخر أكثر بما تساعد في انتقم أمر الصرح.

بالإضافة للاستعمال العموي، فإن الإعطاء بالوريد مستخدم (مع الإحساس المنع "الوشقة" كما يحدث مع الأفيونيات) يؤدي للاعتماد الوحيم إلى تغييرات في السلوك وهلوسات وحسي الدهان ويمكن علاجه

بالبوليبيزول Haloperidol. يتصاحب الامتناع بعاني ونوم ورغبة في الأكل، ويتوافق في بعض الأحيان مع اكتئاب شديد مما يؤدي لرغبة حائعة تعالوة استخدام العفار.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تشر النسي للأمفيتامين 12 ساعة، ويمتص سريعاً بكل الطرق للعتاة، ويخرج دون تغير هو البول. يعتمد الإفراخ البولي عنى (الباهاء PH)؛ إذا كان مادة فتعدية، فيكون الإفراخ أكثر في البول الجسمي.

التأثرات Interactions هي حسب التوقع من آلية عمل الأمفيتامين ومثال ذلك: معاكسة حافضات الضغط؛ ارتفاع الضغط الوحيم مع مشطات أو كيميائز أحادي الأمين MOA؛ ومحفصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا.

التسمم الححاد Acute poisoning يظهر للتسمم كاستشارة وكأثار محاكية للودي؛ قد تحدث التشنجات، وتظهر في حالة الاستخدام المفرط الححاد أو المزمن على الشخص حالة نشبه الفصام المصحوب بالنشاط الزائد مع الارتباب والهلوسة. يحدث ارتفاع درجة الحرارة مع عدم انظام ضربات القلب وينتهي بالفشل القلبي الوعائي والتوفاة. يجري العلاج بالكلوربرومازين ومضاد ارتفاع ضغط الدم؛ مثلاً لابيتالول Labetalol عند الحاجة؛ تعطي هذه الأدوية التسكر وتحصر مستقبلات الأدرينالين ألفا وبيتا (ليس بيتا فقط) وبذلك لا يحتاج الشخص لتسريع الإفراخ إلى محفصات البول.

الجرعة المفرطة المزمنة Chronic Overdose قد تحدث حالة نفسية محاكية الفصام، قد يحدث التهاب الأوعية الدموية في الدماغ والكلية وقد يكون ذلك سبب إفراز الأمينات انقبضة للأوعية من التصفحات العموية أو هيايات الأعصاب، قد يحدث ارتفاع وحيم في ضغط الدم نتيجة لالتهاب الأوعية الدموية لتكثية.

تضمن الأدوية التي لها بنية كيميائية قريبة من الأمفيتامين الدوكسا أمفيتامين الذي ستمعمل لعلاج النوم الذي لا يقاوم وفي علاج نقص الانتباه المتصاحب مع فرط النشاط (ADHD) Attention Deficit Hyperactivity

Disorder (انظر الفصل 19): مثيل فييدات Methyl-phenidate الذي يستعمل لعلاج ADHD، لينا امييامين itmanufactamine، فترمين phentermine وثاني (ثيل برويون d, methylpropion، وليمونين perr,oline.

مثول زانتينون (زانتينات)

METHYLBXANTHINES (XANTHINES)

زانتينات الثلاثة الموجودة في النباتات الكافيين، الثيوفيلين، والثيوبرومين، وآثارها البرية متشابهة ولكنها تختلف في الفاعلية.

- الشاي يحتوي الكافيين والثيوفيلين.
- القهوة تحتوي الكافيين.
- الكاكاو والشوكولاته تحتويان الكافيين والثيوبرومين.
- حبر، شوكولا cola nut (مشروبات الشوكولا) يحتوي على الكافيين.
- الثيوبرومين ضعيف وليست له أي أهمية طبية.

آلية الفعل Mode of Action الكافيين والثيوفيلين لهما أفعال معقدة ولم تتوضح بطريقة قاطعة، التي تتضمن تثبيط تأثيرات إنزيم فوسفوديسترز Phosphodiesterase. (الإنزيم الذي يكسر أحادي فسفات الادينوزين الحلقي AMP، انظر آنفاً) على توزيع الكالسيوم داخل الخلايا وعلى الوظيفة أدرينالية النعص. عند استعمال الثيوفيلين (في شكل أمبوفيلون) جنباً إلى جنب مع السالوتامول لعلاج الربو فإن تأثيره يضيف مزيداً للقصبة الهوائية ولكن يزداد الخطر على القلب.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics تختلف، امتصاص الزانتينات بعد أخذها بالفم أو عن طريق المستقيم باختلاف نوع المستحضر المصلي، وهو زائد عادة (٩٠-٩٥%). يتفاوت استقلاب الكافيين بين الأفراد كثيراً (12h 22%)، تستقلب المرنينات (أكثر من 90%) عن طريق إنزيمات الأوكسيداز ولها وظائف مختلفة، وعن طريق أكسماز الزانتين. (راجع الربو للمزيد، من استفاصيل عن الثيوفيلين)

الأفعال على الإجهاد الذهني Actions on Mental Performance. الكافيين أكثر فاعلية من الثيوفيلين، لكن

يرفع كلاهما النشاط انعقلي حشياً يكون أدنى من الطبيعي، ويكسبهما لا يرفعانه فوق المعدل الطبيعي، تكون الفكرة أكثر سرعة ويذول التعب أو يتأخر ظهوره، تتفاوت الآثار على الأداء العقلي والبدني وفقاً للحالة العقلية والشخصية للفرد. يتقص زمن رد الفعل، فهد سوء الأداء البدني أكثر بسبب الفتر الزائد. يمكن أن يحسن الكافيين أيضاً الأداء البدني في الأعمال التي تحتاج مجهود بدني أكثر من مهارة (العنب الفرمز)، وكذلك في الأعمال التي تحتاج لمهارة أكثر من مجهود بدني (مراقبة الأدوات واتخاذ تدابير نصحية في جهاز تعديل مسار الطائرة). ليس معلوماً على وجه الدقة عما إذا كان التحسن يتضمن فقط إعادة الأداء لمعدله الطبيعي بعد أن ضعف نتيجة للإعياء أو الملل، أو إذا كان الكافيين يحسّن الأفراد أيضاً من تحسّن أدائهم الأقصى الطبيعي. قد تحدث الأدوية آثارها بتغيير القدرة البدنية والموقف العقلي.

لا توجد معلومات كافية حول الآثار على التحصيل الدراسي حتى يمكن تقديم تصحح مفيد للطلاب الذين يحضرون للاختبارات، ولكن يمكن مساعدة الأداء الفكري عندما يقل نتيجة للإعياء أو الملل، تختلف الآثار على المزاج كثيراً بين الأفراد، وبمجرد اليقظة والنعص بالبدن يحدث الكافيين عموماً شعوراً باليقظة والسعادة والنبوة أو الاتهاج، وتأسر بعدة النش والإعياء وعدم النش والنعص.

الجرعة المفرطة Overdose تقلل الجرعة المفرطة بالتأكد الأداء (انظر أدناه). أما الجرعة المفرطة الحادة ومثال ذلك: الأمينوفين مألوف (راجع الفصل 27) فقد تحدث الاضطرابات والاختفاض في ضغط الدم وعدم الانتظام في ضربات القلب والشوت المفاجئ.

آثار أخرى Other Effects

تنشيط الجهاز التنفسي Respiratory Stimulation يحدث هذا التنشيط مع الجرعات الكبيرة.

النوم Sleep. يؤثر الكافيين على النوم عند التكبّر أكثر من المعتاد، يكمن ربطه بحقيقة أن الكبار يطهرون كميات كبيرة من الكافيين تُعين في الجهاز العصبي أكثر من

الحفر ببطء لتفادي حدوث ثروة تركيزات عالية تعادل إعطاء جرعة مُفرطة.

العضلة للمساء *Smooth Muscle* (غير عضلة الأوعية الدموية التي نوقشت مسبقاً) ترتخي. والاستعمال السريري اهام هذا التأثير هو في حالة اسفاد المسالك الهوائية القابلة لتلكس (الربو)، عندما يكون منقول الفيوفيلين إضافة سببية جداً للعلاج.

الكلى *Kidney* يحدث إدرار ليول عند الأشخاص الطبيعيين نتيجة لانهفاض إعادة الامتصاص الأنبوبي الأيون الصوديوم، وبشبه مفعول الثيازيد *Thiazide* ولكنه أضعف.

آثار متفرقة *Miscellaneous Effects*. يزداد إفراز المعدة بانكافين عندما يعطي كقهوة (وأيضاً بالقهوة المسزوعة الكافيين) أكثر من الكافيين وحده ويزداد معدل الاستقلاب الأساسي قليلاً (راجع العضلات لهيكلمة أعلاه).

مستحضرات الكافيين والثيوفيلين واستعمالها

Preparations and uses of Caffeine and theophylline

الأمينوفيلين *Aminophylline*. المستحضر المفيد عموماً هو الأمينوفيلين الذي يُعد ذواتاً وملحاً مبركناً لثيوفيلين مع ثنائي أمين الاثيل *ethylendiamine* (راجع الربو).

أدت المخدرات التي أُجريت لجعل المستحضرات غير محرشة ويمكن تناولها بالقسم إلى ثيوفيلينات كواين ومشتقات أخرى متعددة. إن المستحضرات مستديرة الاطلاق *Sustained Release* مرتبة للذين يعانون من الربو، ولكن لا يمكن لتعرضها تكافؤ حيويها *Bioequivalent*. ويجب أن يمتد الاتصال المتكرر على سطح عمده. كواين الصمغيل أيضاً. يستعمل الأمينوفيلين في:

• الربو *Asthma*: في حالة الربو الوحيم (يعطى بالوريد) عندما تفشل ناهضات مستقبلات الأدرينالين مما في إعطاء استعماله ككافية وفي حالة الربو المزمن لتوفير توسيع القصبات.

• انفشل احماد للبطون الأيسر *Acute left Ventricular Failure*

• انقطاع النفس عند الولدان *Neonatal apnoea*

الصغار. تتأخر بداية النوم (جماء النوم)، وتزداد الحركات الجسدية ويقل الوقت الكلي للنوم مع زيادة عدد حالات الإيقاظ. لا يحدث التحمل لهذا الأثر كما يظهر من توفير قهوة خالية من الكافيين⁴⁵.

العضلات الهيكلية *Skeletal Muscles*. يزداد

الاستقلاب مما يؤدي سريعاً إلى تميز أداء الرياضيين المذكورين أعلاه. فُقد تحسن حرجري في وظيفة عضلة الخجاب الحاجز في حالة مرض الرئة الانسدادي المزمن *COPD*.

الجهاز القلبي الوعائي *Cardiovascular system*.

ينتظ كل من الكافيين والثيوفيلين عضلة القلب مباشرة مما يؤدي لزيادة إنتاج القلبي وازدياد ضربات القلب ويحدث أحياناً ضربات القلب انتبذة أو المتقطعة والحققان. يحدث هذا التأثير في معظم الحالات بعد الجرعة الوريدية فوراً ويستمر لمدة نصف ساعة. يسهم ثيوفيلين في تخفيف النفس لخاد لبطون الأيسر. فُمة توسع في الأوعية الدموية المخبطة (وليس المركزية) للتأثير المباشر للأتوية على الأوعية الدموية، ولكن تنسيق المركز المعبر للقطر الوعائي يمين لمعاكسة ذلك التأثير. أما التغيرات في ضغط الدم فلا يمكن التكهس لها ولكن الكافيين 250 ملغ (جرعة واحدة) بسبب ارتفاعه عابراً في ضغط الدم قدره 14/10 ملم زئبق عند الذين يتناولون القهوة عرضاً (ويُسر لها تأثير إضافي عند الذين يتناولونها بحكم العادة)؛ يمكن استخدام هذا التأثير على نحو مفيد عند المرضى الذين يعانون من فشل الجهاز العصبي المستقل الذين يظهر لديهم انهفاض في ضغط الدم بعد تناول الطعام (قد يمكن كواين من القهوة مع الإفطار ليوم) إذا عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عرضاً فإن كواين من القهوة (حوالي 160 ملغ كافيين) في اليوم يرتفعان الضغط 5/4 سم زئبق. قد يحدث ازدياد تلفق الدم في الشريان التاجي ولكن ازدياد عمل القلب يوازن ذلك في حالة الذبحة الصدرية.

عند إعطاء الثيوفيلين (أمينوفيلين) بالوريد لا بد أن يكون

⁴⁵ تُزداد، تُعلم الامداد الأوردي، من معدل 2-3 زرعاً لكافيين *decaffeinated* على أنها (بينة) قهوة نسي تحري 5.3% أو أقل من تلك من (الحري الطعمي هو 1 - 3%).

الكافيين *Caffeine* يستعمل الكافيين كمكون إضافي في أقراص السكبات، 60 مغ تزيد مفعول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وأيضاً كعامل مساعد في انخفاض ضغط الدم الناتج عن فشل الجهاز العصبي المستقل، وأيضاً لتعزيز امتصاص الإرغوتامين في حالة الصداع النصفي (الشيقة).

المشروبات التي تحتوي الزانثين

XANTHINE - CONTAINING DRINKS

(راجع أعلاه كذلك)

إن تناول الزانثين لمشروبات القهوة والشاي والكولا يجعل الشخص متوتراً وقلقاً. وعادة لا يعطى الأطفال الصغار الشاي أو القهوة اعتقاداً بأنهم أقل تحملاً لتأثير تنبيه الجهاز العصبي المركزي، ولكن مشروب الكولا، وخلافاً للمنطق، أفلت من هذا النوع. ويمكن إعداد قائمة كبيرة من الأمراض التي تحدث أو تزيد من حدتها للمشروبات التي تحتوي الكافيين ولكن ليس هنالك أي بينة تبرز أي تعقيد عام. تطلب الجرعات الكبيرة من الكافيين في الحماضات الصغيات وتحدث تشوهات في الأحماء، ولكن الدراسات في الإنسان توضح أن الاستهلاك المتدني لا يشكل أي اضطراب. إن الدراسات الوبائية ليست قاطعة ولكنها توضح عدم وجود تأثير أو أن هناك تأثير ضعيف فقط. برهان احتفظ (2-3) الإصابة بمرض القلب التاجي عند مستخدمي القهوة بكثرة (بما في ذلك القهوة المسزوعة الكافيين) (4 كوب/اليوم).

التحمل والاعتماد *Tolerance and Dependence*. إن الاستعمال المنتظم وفي فترات قصيرة للمشروبات التي تحتوي الكافيين هي جزء من الحياة الاجتماعية الطبيعية وأن حرمة زائدة قليلاً أمر معتاد. يحدث التحمل الفعلي لأنار الكافيين (على جميع الأجهزة) أما أعراض الانسحاب التي ترجع للاعتماد النفسي واحتمال الاعتماد البدني الطفيف، فتحدثت عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عادة (5 كوب أو أكثر عند اليوم) وبعد 12 - 16 ساعة بعد آخر كوب ويتضمن: الصداع (يسمى إلى 6 أيام) والمهاج والعصبية وهذه قد تحدث مع تغير عابر في الشهية مثلاً: مرتجع في العمل

وأخضع في عطلة الأسبوع. قلماً يدرك معتادو تناول الشاي والقهوة طواعية أنهم يعانون من اعتماد ضعيف على الكافيين.

الجرعة المفرطة المزمنة *Chronic overdose*. يحدث استهلاك القهوة الزائدة وبلدة طويلة قلقاً وضرباً ورعاشاً وأرقاً، وصدماتاً وعوارج انقباض للبية، وإرباكاً وقد يحدث الإسهال مع لقهوة والإمساك مع الشاي. قد لا يتضح إذا لم يتم فحص عاصر لعادات بما في ذلك مشروبات الكولا بالنسبة للأطفال. قد يستفيد حتى 25% من متعاطي القهوة الذين يشكون من القلق من تقليل تناول الكافيين. يمكن تعريف الشخص البالغ المتصف كمستعمل مسرف بالشخص الذي يتناول أكثر من 300 مغ/اليوم (4 كوب من القهوة المحضرة بالظبان لمدة طويلة تحتوي على 80 ± 20 مغ كافيين) أو 5 أكواب من القهوة سريعة (تحتوي 60 = 20 مغ). المعادل من الشاي سيكون 10 أكواب بخنوي كل سبدا على 30 مغ كافيين ومن مشروب الكولا 2 لتر. بصراحة فإن مشروبات الكافيين التي تحضر حسب تذوق المستهلك أو البائع لابد أن تحتوي تراكم متفاوتة جداً اعتماداً على مصدر القهوة أو الشاي والكمية المستخدمة وطريقة التحضير. وثمة اختلافات كذلك في تأثير القهوة على الأفراد المحتفين أو غير الشخص نفسه في أزمان مختلفة.

تحتوي القهوة المسزوعة الكافيين حوالي 3 مغ/كوب ويحتوي مشروب الكولا 8 13 مغ كافيين/100 مل والكالكولا كمشروب 4 مغ/كوب والشكولاته (العامدة) 20 6 - مغ/30 غرام.

في الصغار *In Young People* إن تناول كميات كبيرة من الكافيين يعزى لها سوء السمك عند الصغار والميل الأتسي المقترح لمشروبات الكولا هو 125 مغ/لتر.

شعور الدم *Blood Lipids*. إن تناول 5 أكواب من القهوة ناطية في اليوم يرفع تركيز الكوليسترول في الدم 10% ولكن هذا يحدث مع القهوة لصفاء. يخضع التوقف عن تناول لقهوة تركيز الكوليسترول عند الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع الكوليسترول في الدم.

الغرس. وكما هي الحال مع بعض الاعتمادات على العقاقير فإن الأشخاص قد يعطون أولية لاحتياجهم للقات على حساب مسؤولياتهم الشخصية والأمرية والاجتماعية والاقتصادية. تأخذ زراعة القات مساحات واسعة من الأراضي الزراعية وحياء الري المحدودة.

الأدوية كمساعدات للجريمة

Drugs as Adjuvants to crime

استعملت الأدوية من أزمان مديدة في جرائم السرقة والجنس ومثال ذلك: الأفيون والنباتات التي تحتوي مضادات للكاريين مثل الهيوسين Hyoscyne.

قام السيد ميشيل فن Pinn صاحب صالون Lone Palm في القرن التاسع عشر الميلادي وفي شيكاغو بالولايات المتحدة الأمريكية باستخدام قيات ليضمن أن زبائنه سيضطربون المشروبات التي أضاف إليها مادة هيدرات انكودال Chloral Hydrate والتي سُرِقوا عندما فقدوا الوعي.

يستعمل حديثاً مادة كلونيدين Clonidine لتفرض نفسه (بالتأكيد كان انسولول طيباً أو صيدلياً عن هذا الاعتبار انفضولي ولكن يبدو أنه فعال). أصبح الضحايا مرتبكين ولا يقاومون بسبب التمسكين Sedation ويحدث لهم بعض القلب وعدم النظام ضربات القلب والرَّمع Ataxia والانخفاض في درجة الحرارة والانخفاض أو الارتفاع في ضغط الدم.

دليل للقراءة الإضافية

GUID TO FURTHER READING

- Criqui M H, Ringel B L 1994 Does diet explain the French paradox? *Lancet* 344: 1719-1723 (A study of diet, alcohol and mortality from 21 affluent countries.)
 Doll R et al 1994 Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal* 309: 901-911
 Doll R 1997 One for the heart. *British Medical Journal* 315: 1664-1668
 Gawin F H, Ellinwood E H 1988 Cocaine and other stimulants: actions, abuse, and treatment. *New England Journal of Medicine* 318: 1173-1182
 Green A R, Goodwin G M 1996 Ecstasy and neurodegeneration. *British Medical Journal* 312: 1493-1494

الرضع Breast Fed Infants قد يصبح الرضع أرفين ومحتاجين إذا تناولت الأم كمية كبيرة من القهوة. ولوحظ ازدياد ضربات قلب الجنين لدى الأمهات اللواتي يتناولن كميات كبيرة جداً من الكافيين (1.5 لتر من شراب الكولا في اليوم).

الجنس Ginseng هو عجيزة عن جلود نباتين من العائلة

نفسها (من الشرق): باناكس جنس Panax ginseng ومن سيوياء إيلوثيوكس Eleutherococcus senticosis وهو يحوي مجموعة من المواد الفعالة (ginsenosides).

يستخدم كعقير أو منشط منذ آلاف السنين. وفي الدراسات على حيوانات التجارب فإن الجنس يصاعف انوقت الذي يظل فيه الجرذ ساجحاً في الماء قبل أن يصاب بالإعياء؛ يبدو أنه له تأثيراً مصاداً للإعياء في اختبارات أخرى مع الجرذان (نسلق جل يسر إلى الأسفل) ويزيد من نشاط الجنسي. ويزعم أن الجنس في الإنسان يفيد الرياضيين ورجال الفضاء. (يقبل من الأخطاء الناجمة عن الإعياء) ويقبل من أقيام الناجم عن أمراض الجهاز التنفسي عند عمال المناجم وعمال مصانع الحديد وسائقي الشاحنات. كان لعسكر في الشرق يستخدمون الجنس أثناء الحرب. على الرغم من الدلائل التراكمية والاستخدام من قبل الجمهور، فإن الأطباء في الغرب منازلوا يشككون في جدوى هذا المنشط. ثمة عدد من الآثار المضارة وتتضمن: التورم وارتفاع ضغط الدم والطنخ الحاد والاسهال والارق الشديد وأعراضاً تشبه أعراض الأوستروجين - Like oestrogen

القات Khat، تحتوي أوراق بته القات Catha edulis على قلويات (كالينين cathinone، كاتين cathine و كاتالدين Callidine) وهي تشبه الأمفيتامين وتحدث آثاراً شبيهة لأثاره. تمنع هذه الأوراق للحصول على أكثر كمية ممكنة من القلويات، ولقد كانت عادة مضغ القات محصورة في مساحات حفرافية تنمو فيها شجيرة القات (شبه جزيرة العرب والقرن الأفريقي) ولكن وسائل النقل الحديث مكنت التوزيع الأكثر انتشاراً، يصبح ماضع القات (أكثرهم من الرجال) منتشون وثرثارين ومشارين وأكثر حيوية حتى

- Nutt DJ 1996 Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 457: 31 (see also other articles in this series on pages 97, 162, 237, 301, 373)
- Raw M, McNeill A, West R 1999 Smoking cessation: evidence based recommendations for the healthcare system. *British Medical Journal* 318: 182-185
- Strang J, Witton J, Hall W 2000 Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. *British Medical Journal* 320: 108-110
- Swift RM 1999 Drug therapy for alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 340: 1482-1490
- Hall W, Solowij N 1996 Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352: 1611-1616
- Hollander JE 1995 The management of cocaine-associated myocardial ischaemia. *New England Journal of Medicine* 333: 1267-1272
- Lange RA, Iullis LD 2001 Cardiovascular complications of cocaine use. *New England Journal of Medicine* 345: 351-358
- MacAuley D 1996 Drugs in sport. *British Medical Journal* 313: 211-215
- Mendelson JH, Mello NK Management of cocaine abuse and dependence. *New England Journal of Medicine* 334: 965-972
- Ness RB et al Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine* 340: 333-339

INFECTION AND INFLAMMATION

Chemotherapy of infections

المعالجة الكيميائية للعدوى

الزهري (القرن السادس عشر)، واستخدام لحاء نبت المسكونا ضد الملاريا (القرن السابع عشر)، فإن تاريخ المعالجة الكيميائية الحديثة لم يبدأ إلا بعد أن لاحظ إريخ¹ erlich أن صبغة الأنيلين تصنع الجراثيم إنتقائياً في المزارع المجهرية للأوسجة وقد قتلها إنتقائياً. وهو الذي اخترع كلمة "المعالجة الكيميائية" وكتب في عام 1906م:

«ونكي نستعمل المعالجة الكيميائية بطريقة ناجحة؛ علينا البحث عن مواد لها لفة للطفيليات ولقدرة على قتلها أكثر من الأضرار damages التي تحدثه تلك المواد للمضيف. يعني هذا أنه ينبغي لنا أن نعلم وأن نستهدف الكيماريات».

طور مضاد الملاريا، لياماكين pamaquin والمباكرون mepacrine من الأصباغ واكتشف في عام 1935 أول مركب سلبي علاجي sulphonamide له علاقة بصبغة برويتوريل Protosil نتيجة للدراسة منهجية أجراها دوماك Domagk² أما إنتاج النسي ثم التوصل إليها من مركبات المسفا العلاجية في علاج إنسان الشُّفاس (puerperal) والالتهاب الرئوي والسحائي فكانت عشرة Dramatic وأحدثت ثورة في التمكرو العلمى والتطبي.

الملخص

تمثل العدوى الميكروبية فئة رئيسية من الأمراض البشرية، وبعد التغيير للحاق باستخدام مضادات الميكروبات مهماً جداً. يستخدم مصطلح كيمائية كيميائية في الأدوية لمعالجة عدوى الطفيلية. ويقصد بالطفيليات الفيروسات، والبكتيريا، والأوالي، والفطريات والديدان التي يتم القضاء عليها أو إبعادها دون التأثير على الشوي المضيف. يستخدم المصطلح ليشمل العلاج بالأدوية كنها والأدوية المُستخلقة كيميائياً وهو يزيل التمييز للأطباء والذي كان مستخدماً لفترة طويلة. ويستخدم هذا المصطلح لفاقاً يتضمن ضاراة الممرطان.

- تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات.
- كيف تعمل مضادات الميكروبات.
- مبادئ المعالجة المثالية بمضادات الميكروبات.
- استعمل الأدوية المضادة للمكروبات: الاختيار؛ للتوليدات؛ للوقاية الكيميائية والمعالجة لكافة الرقائبة.
- تمشكلات مع الأدوية المضادة للمكروبات: المقاومة، معوى الاشهازية، تقنع (masking) للعدوى.
- أهمية الاختيار المضادة للمكروبات (الجنود المرحسي).

نبذة تاريخية HISTORY

تحتوي عدة مواد معروفة لدينا الآن على فاعلية علاجية ظلت مستخدمة من مرض سحبي. إذ استخدم الإغريق نبات السرخس، والسرمق (نبات رجل ثور) كقطرود للديدان. وعالج قدماء الفنون الخزام نبات شولوغرا Chaulmoogra ولقد استخدمت وملات المسنين الفطريات Moulds لعلاج الجروح Wounds، وعلى الرغم من استخدام الزئبق لعلاج

¹ بلوك إريخ Paul Ehrlich (1854 - 1915)، هو العالم الألماني الذي كان رواد المعالجة الكيميائية chemotherapy واكتشف أول علاج لإبرنجي salvarsan (arsphenamine).

² Gerhard Domagk (1895 - 1964)، اختصاصي ميكروبولوجيا وإنتارولوجيا، الذي أخذ اكتشافه مناه عمه في ألمانيا. حاز جائزة نوبل في فيزيولوجيا والطب عام 1939، وكان عليه الانتظار خمس أعوام 1947 ليأخذ الميدالية الذهبية بسبب السجاسة لتبازيه في ذلك الوقت.

اكتشف فلنج³ Fleming في عام 1928 م بالصدفرة مقدرة فطر البنسيليوم على تثبيط نمو الجراثيم. وقام كل من فلوري⁴ وشين⁵ Florey and Chain في عام 1939 بإجراء تجارب أكاديمية لاستنتاج فعالية المضادات الحيوية (أي المواد التي تفرزها المكروبات microorganism⁶ والتي تؤثر على نمو مسببات دقيقة أخرى أو تواتر علي حياتها). قام العائدان بتحضير البنسلين وأكدوا حلوه من السمية⁷.

وعند إعطاء المستحضر لرجل شرطة مصاب بإنتان الدم

³ ألكساندر فليمنج Alexander Fleming (1881 - 1955) زحنت لسنوات عن الراد الصادة للجراثيم عبر مقاراة للشر. حتى يجزائه من السنين في مستشفى القديمة ماري، لندن.

⁴ إيفارد والتر فلوري Howard Walter Florey (1899 - 1969)، أستاذ لعلم الأحياء في جامعة أكسفورد.

⁵ إرنست بوريس شين Ernest Boris Chain (1906 - 1979). اختصاصي كيمياء الحيوية شائراً من فلنج وفلوري Florey وشين Chain جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب عام 1945.

⁶ ينفي أن ينمو الفريز اختبراً إلى المواد المضادة (المضاد) في حلول مُخفَّف لأنه لا بد من امتلاك المواد الاستقلابية الشائعة والتغذية كالكحول وحمض الهيدروجين hydrogen peroxide. يُعد المصطلح "مضاد حيوي antimicrobic" شائع الاستخدام الآن للأدوية الصادة للمكروب antimicrobial خصوصاً، ويُعدّ لاخرى على ذلك مجرد صيغة. فالجزم، يُعدّ الكثير من المضادات الحيوية antibiotics في الأصل. لم يعد يُستلغ على نحو كامل لو نشأ بمقابل كيميائي كبر السجرات لائحة طهيها، ولذا ربما يكون "المضاد للمكروب an antimicrobial agent" مُصطلحاً أكثر مصوغية، ولكن هذا المصطلح "المضاد الحيوي antibiatic" أصبح استخداماً أكثر.

⁷ كانت أهم هذا الاكتشاف لأنه عرض الحرب ل تلك السنين، ولكن كان ذلك الوقت، أي شهر 1940 (أولاً عبر ملامح: إذ كان الفريز عيماً. كان الشعور أنفياً منساعاً للفرار الماركة، برمول لغوات الغارة مع قوت إلى أكسفورد، وتعميم السلالات الضرورية وأنواع منتج إنسان على نحو متعمد كان من المرجح حفظ الفريز strain السعة بفقن للكسبه Penicillium mould بمرئاً بواسطة عدد من العاملين الرئيسيين الذين يتلخرون ancaring أنواع spores لقطن mould في بطان linings ملابسهم لاجتياذيه حيث يمكن أن تبلر هاجمه dormant ولكنها حثه لسنوات؛ ذكي فريز من الفريز هرب escaped مرتدياً اللابس الصميحة يمكنه استبعادها لسه العمل مرة ثانية (Macfarlane G 1979 Howard Florey, Oxford)

septicaemia الناتج عن الإصابة المزوجة بالمكورة العنقودية و"العقدية" حدثت نحس مشو ولكن للأسف. لم يستطع مصنع البنسلين (مختبر علم الأمراض في تلك الناحية) أن يفي بالطلب المتزايد (يستخلص البسليين من أبواال المرضي ويماد حقنه). نفذ المستحضر واستسلم المريض للإنتان. تُوسخت التطورات اللاحقة بصورة فاطمة الصاحلية العلاجية الكبيرة للبنسلين.

تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات

Classification of antimicrobial drugs

يمكن تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات بناءً على نوع المكروب المستخدمة ضده، ونتبع في هذا الكتاب التسق التالي:

• مضادات الجراثيم.

• مضادات الفيروسات.

• مضادات الفطريات.

• مضادات الأوالي Antiprotozoal

• مضادات الديدان.

لقد عدد قليل جداً من مضادات المكروبات لها فاعلية مفيدة على أنواع مختلفة من هذه المجموعات. مثلاً يثبط الميترونيدينزول نحو الجراثيم غير الهوائية مثل: العظلية الحاطمة *Clostridium perfringens* وكبلمت بعض الأوالي التي تعتمد على مسالك استقلابية غير هوائية (مثل: نلشعرة المهلبية *Trichomonas vaginalis*).

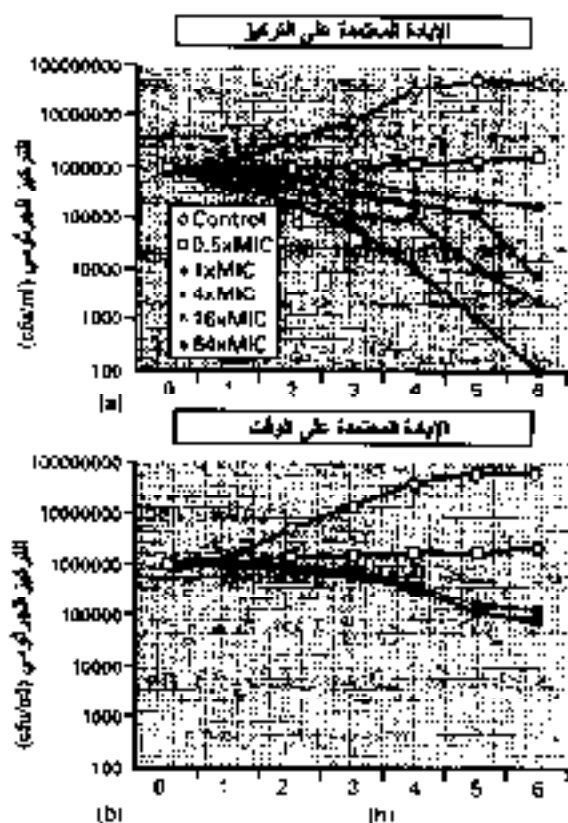
تصنّف مضادات المكروبات عموماً إلى:

• كاتيج الجراثيم Bacteriostatic وهي المضادات الحيوية التي تعمل أساساً على كبح تكاثر الجراثيم مثل أدوية السلفا والثرامسيكلين والتكوتوميسينكول.

• مبيد الجراثيم Bactericidal وهي المضادات الحيوية التي تعمل أساساً على قتل الجراثيم، مثل البنسلينات والسفالوسبورينات والأموغلو كوريدات والأيزونازيد والريفامسين.

لا تستخدم هذه التصنيفات بكثرة في الممارسة الإكلينيكية (إشورية) الحديثة لأن هذا التصنيف كان اعتباطياً لأن معظم

المضاد الحيوي الذي يحدث تأثيراً يعتمد على الزمن يظهر زيادة للجراثيم ولكن ليس هناك فرق بين $1 \times MIC$ و $64 \times MIC$. أما انضاد الحيوي الذي يظهر تأثيراً يعتمد على التركيز فإن التأثير القاتل يتداد بزيادة التركيز.



الشكل 1.11: نجاعة مضادات الميكروبات: أمثلة على (الإبادة المعتمدة على التركيز والاعتماد على الوقت) (انظر النص) $cfu =$ وحدة سكونية لمستعمرة

كيف تعمل مضادات الميكروبات

How antimicrobials act

يجب التذكير أنه غالباً تكون الأدوية هي الوسائل الوحيدة للشفاء ولكن بعض سوياً مع المقاومة الطبيعية لنحتم. تعمل مضادات الميكروبات في مواقع مختلفة في الميكروب المستهدف كما يلي:

جدار الخلية *The cell wall* يحفظ هذا الجدار الجرثومة شكلها ويوفر لها الحماية من الضغط التناحسي المنخفض في البيئة المضيفة. تكثف عملية تكاثر الجرثوم تكسر الحدز

كائنات الجراثيم يمكن إظهارها على أنها ميدلات ضمن تراكيز عالية أو تحت ظروف حضانية معينة وضد بعض أنواع الجراثيم.

تعمل ميدلات الجراثيم بسرعة وبصورة فعالة جداً على كائنات دقيقة تنقسم بسرعة. ولذا فإن كاسح الجراثيم قد عمي الجرثوم من أثر التبد بتقليل الانقسام. قد يكون لهذا المضاد التبادل بين مضادات الجراثيم أهمية إكلينيكية (سريرية). ولكن الأمر سيقا نسبة للعوامل المتعددة والقدرة النسبي تحدد فاعلية المضاد في موقع العدوى. إن الاختبارات خارج الجسم الحي للتأثير أو المضاد حيوي الجراثيم قد تكرر هذه الحالات عن بعد فقط.

لعله من المهم، أكثر من كون المضاد كائناً أو قابلاً خارج الجسم، التعرف على كون التأثير المضاد للجراثيم يعتمد على تركيز *Concentration dependent* أو الوقت *Time dependent*. ومثال المجموعة الأولى هي مركبات الكيتولون *quinolones* والأمينوغليكوزيدات *aminoglycosides* والتي يكون فيها المردود مرتباً بأعلى تركيز للمضاد الحيوي الذي يتحقق في موقع الإصابة وعلاقته بأقل تركيز ضروري لتثبيط نمو الجرثوم (التركيز المنخفض الأدنى *MIC*). تحدث هذه المضادات تثبيطاً لسمو الجراثيم لمدة طويلة (أز ما بعد المضاد الحيوي) (*PAF*) وتقع النمو حنسى إعطاء الجرعة التالية. وبالتقابل، فإن المضادات الخوية مثل مركبات بيتا لاكتام والمكروليدينات *Macrolides* ضا أكر ما بعد المضاد الحيوي متواضع وتظهر أثرها ضد الجراثيم اعتماداً على الزمن، ولذا فإن تركيزها يجب أن يظل أعلى من التركيز المنخفض الأدنى (*MIC*) في معظم الوقت ما بين الجرعات (انظر الشكل 1.11).

يظهر (الشكل 1.11) نتائج تجربة استعملت فيها مزرعة جرثومية في مرق *Brothculture* تخمري حوالي 10^6 جرثوماً في ملي لتر واحد عُرضت تركيزين من المضاد الحيوي أحدهما يعتمد على التركيز والأخر يعتمد على الزمن. والسلسلة المتعددة أحدها لا يخمري معزداً حيوياً والأخر يخمري (نصاعدياً) على تراكيز تتراوح بين 0.5 إلى $64 \times$ للتركيز المنخفض الأدنى (*MIC*). وبعد حضانية لمدة 6 ساعات فإن

وامتداده ويمنع اعتراض هذه العمليات الجرثوم من مقبولة الضغط التناضحي Osmotic pressure ويؤدي لانفجار الخلية. ولما كانت خلايا الكائنات العليا، مثل الإنسان، لا تحتوي على هذا النوع من الحنار فإن المضادات التي تعمل على حنار الجرثوم تكون انتقالية بصفة خاصة. ومن الواضح أن الأدوية فعالة فقط على الخلايا النامية. تتضمن هذه الأدوية البسليجات والسيغالوسبورينات والفانكومايسين والباسيتراسين ونايكاربيون.

المغشاء الهولي The cytoplasmic membrane يوجد الغشاء داخل حنار الخلية وهو مقر معظم النشاط الكيميائي الحيوي في الخلية الجرثومية. تتضمن الأدوية التي تعترض هذه الوظيفة: البوليبيبات (بيسنتين وأمفوتريسين) والأزولات (فلوكونازول، إتراكونازول وميكونايزول وبونيميسينات) colistin and polymyxin B.

تخليق البروتينات Protein Syntheses تتضمن الأدوية التي تتدخل على نقاط مختلفة في بناء السلاسل الببتيدية (Peptide chains) في ريباسات الجراثيم الكلورامفينيكول، والإريثروميسين وحمض الفوسيديك، والتتراسيكلين، وأمبيغلوكونيدات والكنوريسين / د. الفويريسين ولايسزوليد.

استقلاب الحموض الأمينية Nucleic acid metabolism قد تتدخل الأدوية:

- مباشرة مع الدنا أي الحمض الريبي النووي المشروح الأوكسين في الجرثوم (DNA) أو تتدخل في تضاعفه أو ازدواجه مثل: الكيولونات والبيرونيديزون أو مع الحمض النووي الريبي الرمان (mRNA) مثل الرفاميسون.
- بطريقة غير مباشرة على تخليق الحموض النووية، مثلًا مركبات السلفوناميدات، والثري ميتوريم.

Antimicrobial Chemotherapy

مبادئ المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات

Principles of antimicrobial Chemotherapy

يطبق العديد من القواعد التالية، على العلاج بالأدوية

عموماً، وهي المرشد للاستخدام الأمثل لمضادات المكروبات. فهم بالتشخيص Make a diagnosis تم بالتحريص بطريقة دقيقة يقدر الإمكان، حدد مقر العدوى الجرثومية واتكأ على الحي المسؤول وحساسيه للمراء، يمكن تحقيق هذا الغرض بسهولة إذا أخذت العينات الإحيائية المطلوبة لمختبر قبل بدء المعالجة، إذ بمجرد إعطاء المضاد الحيوي، فإن عزل الجرثوم المناسب للمرض يتعذر، ويحتل مقره في العينات المأخوذة لتشخيص بجرثوم مقاوم للمضادات الحيوية والتي تحجب الجراثيم الحقيقية التي تحدث العدوى.

Remove barriers لم يسزع الحواجز المانعة للشفاء to cure تتضمن هذه الحواجز: عدم التسرح الحر للخراجات والسدد الجهاز الهولي أو التنفس ووجود قناطر وريشة ملوثة.

Decide قرر ما إذا كانت المعالجة الكيميائية ضرورية حقا **whether chemotherapy is really necessary** تتطلب العدوى الخادة كقاعدة عامة معالجة كيميائية في حين أن العدوى المزمنة قد تحتاج لتدابير أخرى تكو، أكبر أهمية في معالجتها. إذ لا يستحب الجراح المزمن والتفحج مثلًا لمضادات الحيوية وسدعا على الرغم من أن التنظية بالمضاد الحيوي قد تكون ضرورية إذا تم العلاج لتفادي انتقال العدوى أو انتشارها أثناء تحطيم حواجز الأنسجة. بل إن بعض العدوى الخادة يفضل معالجتها حسب الأعراض وليس عن طريق مضادات المكروبات، ولما فإن احتطارات التفاعلات الضائرة للدواء عند الأفراد السليمين مسبقاً قد ترجح بالزايما الإكلينيكية (السريرية) المتواضعة التي تعقب العلاج بالمضاد الحيوي لالتهاب المعدة والأمعاء الذي يحدثه مكروب الصلثوتيليا أو التهاب الخلق الذي يحدثه مكروب العقدي (المكورة السحية).

اختر أفضل دواء **Select the best drug** بكتشف ذلك مرعاة ما يلي:

- النوعية **Specificity** من الدائي أن تناسب التفاعلية ضد المكروبات مع المكروبات العتدية. أما الاستخدام غير المعبر

والعلامات يحدث قبل استئصال المكروبات. وهذا محصور عموماً، في المرض الذي لهم قابلية للعدوى الخاصة. ومثال ذلك: التهاب اللسان البنية عند النساء في الحمل، يجب إجراء الزرع بعد سحب العلاج الكيميائي طبعاً.

المعالجة الكيميائية الوقائية Prophylactic Chem.
therapy يعني أن تكون محدودة لمدة جداً في الإحصائيات الجراحية والسببية، وغالباً ما تعطي جرعة مفردة كبيرة وينبغي أن تبدأ في وقت الجراحة لتضعف اختطارات المقاومة الانتهازية للمكروبات السابقة للحراحة.

حاملو المكروبات الممرضة أو المقاومة Carriers of Pathogenic or Resistant organisms
 يجب أن نعالج عموماً بطريقة روتينية لقتل انكروبات لأنه قد يكون من الأفضل السماح للمكروبات الطبيعية المتعايشة أن تبيد توطئها، يجب موازنة الفوائد المحتملة من إزالة حمل المكروب مقابل الاعتقادات التي يتعدى تفاديهما من التفاعلات الدوائية الضائرة.

استعمال الأدوية المضادة للمكروبات

Use of antimicrobial Drugs

الاختيار CHOICE

التفاعلة العامة هي وجوب اختيار مضادات المكروبات بناءً على استمراف المكروب أي تحديد هويته وعلى اختيارات الحساسية. يجب أخذ كل العينات المناسبة (الدم، والقيح، والبول، والسائل النخاعي) للفحص قبل إعطاء مضاد المكروبات.

تستغرق هذه العملية وقتاً ونذا لا يد من أخذ العلاج ولا سيما في العدوى الوحيدة على أساس "التحمين الأفضل best guess"، مع الارتفاع في الانتشار العالمي للمحراثيم متعددة المقاومة خلال العقود السالفة، فإن معرفة معدلات المقاومة المحلية لمضادات المكروبات هي أمر أساسي لتوجيه خيار التحمين الأفضل المحلي (أو التجريبي) للعلاج الكيميائي ضد المكروبات. إن المنشورات حول هذه المعدلات (والدلائل

للمضادات الحيوية الواسعة النطاق. فيعزز ظهور مقاومة المضاد الكرومي ويشجع العدوى الانتهازية. في بداية العلاج بطريقة تجريبية وبعد "أفضل تحمين" يجب أن يعطى العلاج الكيميائي بمضاد حيوي واسع النطاق في غياب التعرف الدقيق على المكروب المسؤول عن العدوى. يجب تنسيق النطاق الضيق بمجرد استمراف المكروب المسبب.

- العوامل الحركية الدوائية Pharmacokinetics factors لا بد من معرفة حرائك الدواء لتأكد من أن الدواء المختار له القدرة على الوصول لقرى العدوى بتركيز كافية ومثال ذلك: اختراق الحاجز الدموي الدماغي.

- المريض The Patient: لا بد من التعرف على سوابق المرض معرفة ما إذا أظهر حساسية للمضاد الحيوي أو ما إذا أظهر ضعفاً في طريق الإطراح ومثال ذلك المرض الكولي.

أعط الدواء Administer the drug يجب إعطاء الدواء بجرعة متساوية مع التركيز المتناهي وأفضل طريق (أو طرق) الإعطاء. قد تشجع الجرعة غير الكافية ظهور مقاومة المكروبات للدواء. وعموماً، وبناء على أسس عملية، تفصل الجرعات المتضمنة على الإعطاء ثوريدي المتواصل يجب رصد التراكيز البلازمية لتحقيق المعالجة المثلى وتخفيف الآثار الضائرة ومثال ذلك: الأبيوغليكوزيدات، والفانكوسين، والفلوربيرون.

استمر بالمعالجة Continue therapy استمر بالمعالجة حتى يتحقق الشفاء الظاهر، نعالج معظم العدوى الحادة لمدة 5 - 10 أيام. وثمة استثناءات كثيرة، مثل: الحمى التيفية، والسمل و التهاب شغاف القلب العدواني والتي يكون فيها الانتكاس ممكناً بعد مدة طويلة من الشفاء الإكلينيكي (السريري) الظاهر، ومن جهة أخرى فإن الدواء الذي يستخدم مدة طويلة يجب تفاديه لأنه يزيد من التكلفة ويؤدي من اختطارات التفاعلات الدوائية الضائرة.

اختبر الشفاء Test for cure لا بد في بعض العدوى من البرهان الكروسي على الشفاء لأن استعفاء الأعراض

الإرشادية المتعلقة بما لاختيار المعالجة التحريية بالفضاد الجوي للعدوى الشائعة) تقوم بنور أساسي للتشخيص السريري الحيري الجرثومي.

ويجب مراجعة مثل هذه الدلائل بانتظام لمواكبة معدلات المقاومة المتغيرة. يمكن تقسيم العدوى عند التفكير بالمعالجة على أساس "التحمن الأفضل" إلى النسي يكون فيها ما يلي:

1. يتبع اختيار مضادات المكروبات وبطريقة أية التشخيص الاكلينيكي (السريري) لأن المكروب المسبب للعدوى دائماً هو المكروب نفسه وهو ولقياً حساس للمضاد الجوي نفسه دائماً. ومثال ذلك: الإندان الدموي بالمكورة السحائية (البسايين) وبعض العدوى الخائفة لدم بالمكورة العقدية أي السُّحْبِيَّة ومثال ذلك: الحصى القرمزية والخمرة (Erysipeloid) (البسليين وحصى التيموس) (التترايسيكلين) والجذام (ديسون مع ريفاميسين).

2. يُستعرف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ولكن ليس هنالك أي افتراض آمن يمكن وضعه لحسابه لأحد المصادات المكروبية ومثال ذلك السيل.

3. عدم استعراف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ومثال ذلك: التهاب المسالك البولية أو العدوى الجرحية في جراحة المعدة.

وبما سسى اختيار مضاد المكروبات في المجموعة التالية والثالثة مصفة خاصة على ما يلي:

معرفة المكروبات المرصحة المحتملة Knowledge of the likely pathogens يجب معرفة المكروبات (ومعرفة معدل حساسيتها الخلية الخديعة) في الحالة الإكلينيكية (سريرية). ولذا فإن شيفافايكسون قد يكون الخيار الأول المقبول لعدوى المسالك البولية السفلية (الجرثيم القولونية) بحسب معدل انتشار المقاومة علياً، والبسليين للالتهاب السحائي في انكبار (المكورة السحائية أو المكورة الرئوية).

الاختبارات التشخيصية السريعة Rapid diagnostic Test يتوقع أن تخضع الاختبارات من هذا النوع لتورة مع الشرح التوسيع الانتشار للتحليل النوعي والحساس لمقاومة

اكتشاف الحمض النووي، ولاسيما الذي يستند على تفاعل النيوليمواز، تحيد مضادات المكروبات تقليدياً بناء على رصد للمكروب السالب الغرام، والإيجابسي الغرام. (مكورة أو عصية) عن طريق الصبغ المباشر لإفرازات الجسم أو الأنسجة، ولايبدأ من معرفة الحساسيات الخلية الخديعة للمكروبات المنزعة. وإذا قد يستط الفلوكسوكساليين عند وجود تجمعات من المكورات الإيجابية الغرام (المكورة العقودية) ولكن قد يكون المانوكوميسين هو المفضل في كثير من المستشفيات، النسي يكون فيها معدل انتشار المكورة الخديعة وتنعيب المقاومة لتيميسلون (MKSA) مرتفعاً. قد يظهر استخدام صيغة تسيل . نيسلين عصيات السيل المقاومة للحمض. لذا سيقبل استخدام الجهر العادي مفيداً في هذا المنحى لسنوات قادمة ولكن استخدام (PCR) للتعرف على السلاسل المتعاقبة في الحمض النووي الخاص بأنواع معينة من المكروبات أو آليات المقاومة تساعد كثيراً في تأسيس علاج محدد ومعتمد ويعمل عليه وتستخدم هذه الطرق الآن لتشخيص العدوى السحائية (التعرف على المكورة السحائية والمكورة الرئوية والميسرفيلوس أنفلونزا) وعلى السيل، وتضمن اكتشاف المقاومة للريفاميسين.

إذ كانت هنالك ضرورة في ضوء زرع المكروب ومعرفة حساسيته للمضادات. وفي غير هذه الحالة فالعلاج يجب ألا يغير إلا بعد تجربة كافية؛ تتراوح عادة ما بين 2 - 3 أيام لأن التغير المتعمد قد يحدث تشويشاً وقد يشجع ظهور مكروبات مقاومة.

طريقة إعطاء الدواء Routes of Administration يتنقل العلاج داخلين (الذي يكون عبر الوريد أو العضل) في الحالات الخطيرة لأن التراكمز الملاحية السالبة يمكن تحميتها سريعاً وعلى نحو يعتمد عليه. يجب تحويل العلاج البدلي بالحقن للعلاج بالفم كلما كان ذلك ممكناً وعندما تحسن حال المريض الإكلينيكية (السريرية) طالما كان امتصاص الدواء ممكناً وعدم القيء أو عدم استداد الأمعاء أو الإسهال). تنص كثير من المضادات الجوية جيداً عند إعطائها بالفم، وأما لافتراض التراسخ أن العلاج انضويل بالحقن ضروري للعلاج

انتلاقم للأمراض الخطيرة (مثل التهاب العظم والنقي osteomyelitis) فعائلاً ما لا يرتكز على التحارب السريرية كثيراً.

مع أن الحفش بالبريد عادة ما يقتصر على مرضى المستشفيات، فإن العلاج بالخفن لبعض العدوى مثل التهاب المثلل cellulites للرضى علاج المستشفى بغد من مثل محرضات مبريات، ويمكن بذلك تفادي نفقات المستشفى ولكن هذه المعالجة تكون موصلة فقط عندما تكون حالة المريض السريرية مستقرة ولكن إعطاء الدواء بالفم غير ملائم.

عادة ما يكون العلاج بالفم أقل تكلفه وتفاذي المخاطر المتوقعة بالمخاطفة على المسلك الوريدي وقد يعرض من جهة أخرى السبيل انفعلي تركيز عان من المضاد الحيوي، ولاحتطارات الإسهالات للرفقة للمضادات الحيوية، تعطى بالنتيجة بعض المضادات الميكروبية فقط للاستعمال الخارجي على الجلد، والنخر الأمامي والعين أو الفم، وعموماً من الأفضل تفادي المضادات الحيوية التي تستخدم أيضاً لعلاج الداخلي لأن الاستخدام الخارجي قد يكون سبباً خاصاً لانتقاء سلالات مقاومة.

يستخدم العلاج الخارجي لكيس المتحممة لعلاج عدوى المتحممة والثرقة الخارجية للعين، وتنضم الطرق الأخرى إعطاء المضادات الحيوية عبر الاستنشاق، وعبر المستقيم (في شكل شمائل)، وداخل العين، وداخل الفم، ودأجل الفم السائل النحاشي، وعن طريق الحفن والتسريب لتسحق المتعدية.

التوليفات (العلاج بمجموعة المضادات)

COMBINATIONS

تكفي المعالجة بمضاد ميكروبي لبعض العدوى. وأما دواعي استعمال مضادين أو أكثر فهي:

• تفادي ظهور المقاومة للدواء، ولاسيما في العدوى المزمنة حيث توجد جراثيم متعددة (عدداً فرسه ظهور طافرة مقارمة mutant كبيرة). ومثال ذلك السنن.

• توسيع طيف النشاط للمضاد المبريات (1) في العدوى المتخلطة المعروفة مثل التهاب الصفاق peritonitis الذي يتلو ثقب الأمعاء أو (2) عندما يصعب التنبؤ بالجراثيم المسبب

العدوى ولكن العلاج ضروري قبل الوصول للتشخيص. ومثال ذلك: الإلتان الدموي septicemia الناتج عن نقص كريات الدم البيضاء أو الالتهاب الرئوي الوبحي المكتسب خارج المستشفى، وفي هذه الحالة فإن الجرعة الكاملة من كل دواء مطلوبة.

• الحصول على الترقية Potentiation أو التآزر synergy. إذ لا يمكن الحصول على هذا الأثر باستخدام كل دواء على حدة. ومثال ذلك: البنسلين مع الجنتاميسين في التهاب شغاف القلب بالمكورات المعوية.

• التمكن من تقليل جرعة إحدى المكونات ومن ثم تقليل الاحتطار التفاعلات الدوائية المضادة ومثال ذلك: الفلورستيزين مع الأمفوتريوسين "ب" لعلاج التهاب انسحابياً الناجمة عن المستشفية السحالية cryptococcus neoformans.

اختيار العوامل Selection of agents إن تبيط اجتراب وتقليل التكاثر: بحسب الجرثوم من الدواء المبد للجرثوم (أنظر التصاد). وإذا كان لا بد من استعمال مجموعة من المضادات (التوليفة) دون استقصاء النظر، فمن الأفضل نظرياً استخدام مضادين مشيطون أو مبادين (قتلوا) للجرثوم خشية أن يحدث التصاد.

وقاية الكيميائية والمعالجة للكافة لوقائية

CHEMOPROPHYLAXIS AND PREEMPTIVE SUPPRESSIVE THERAPY

يمرض أحياناً أن العدوى التي يخالها المضاد الحيوي يمكن أن يمنع حدوثها ولكن ليس بالضرورة أن يكون الأمر كذلك. أما أساس الوقاية الكيميائية الفعالة والصحيحة فهو استخدام الدواء في شخص صحيح لسبب الإصابة بمكروب واحد له حساسية موحدة افتراضية مثل البنزبل بسلين ضد مجموعة العقديات، ولكن توسع منذ المصطلح، أي الوقاية الكيميائية، توسع ليشمل كبت العدوى الوحيدة، ولابد لتخطيط الوقاية الكيميائية الفعالة من استعمال ميكروبات المسؤولة عن العدوى وطُرز المقاومة المحلية للمضادات الحيوية والمدة التي يكون فيها المريض تحت حطر العدوى، ويجب

في هذه الفترة إعطاء مضاد حيوي ضيق العنق وعمل على مثال قبل دقائق قليلة أو ساعات قليلة بعد فترة الخطر. تسهل بوضوح تعريف نظام الوقاية الكيميائية الرئيسية وقد تلخص على النحو التالي:

• الوقاية الحقيقية من العدوى الأولية *True Prevention of Primary Infection* ومثال ذلك: الحصى الروماتيزمية⁸ والعدوى المتكررة الراجعة في الجهاز البولي.

• الوقاية من العدوى الانتهازية *Prevention of Opportunistic Infections* ومثال ذلك: وصول الجراثيم المتعايشة *Commensals* للمكان الخاطئ والتهاب شعاع القلب الجرثومي بعد خلط الأسنان أو التهاب الصفاق *Peritonitis* بعد جراحة الأمعاء. لاحظ أن لبعض حالات عدوى الاحتظار وطفرة قصيرة. أما المعالجة لمدة طويلة قبل الجراحة فستنتج عنه اختلال المناعة (العم والأعضاء) ربما يستفيد المرضى المنوصي بالمناعة من الوقاية الكيميائية ومثال ذلك الوقاية من إلتان الدم الناجم عن الجراثيم السلية *Tuberculosis* عن طريق اللقاح بصفة الكريات البيضاء بواسطة الكيوتون بالعم، والناجم عن المتكيسة الرئوية الجذوية *Pneumocystis carinii* بواسطة الكوتري موكسازول.

• كبت العدوى النرجودة *Suppression of existing infection* قبل ظهور الأعراض ومثال ذلك: السل والتلاريا، وعضات الحيوان، والرضح *Trauma*.

• الوقاية من التغيرات الحادة للعدوى *Prevention of Acute Exacerbations* ومثال ذلك التهاب الكبدات وفي حالة التليف الكيسي *(Cystic Fibrosis)*.

• الوقاية من انتشار العدوى للمحافظين للمريض *Prevention of spread of infection to contacts*

يمكن تحقيق الوقاية الطويلة المدى من العدوى الجرثومية في حالات كثيرة، بجراحات كافية للعلاج مع أن الوقاية من العدوى المرتبطة بالجراحة يجب فيها دائماً استخدام جرعات كبيرة للتأكد من استئصال الأعداء الكبيرة من الجراثيم التي دخلت إلى مقرات تكون دائماً عميقة، وأما تفاصيل ممارسة الوقاية الكيميائية فتوجد في أجزاء أخرى.

إن المحاولات لاستعمال الأدوية روتينياً في مجموعة ممرضة لاخطار العدوى بمجال من لفكروبات، مثل، التهاب الرئوي عند المرضى المفاذي الروعي أو في فشل القلب *Failure*، وعند الولادة بعد ولادة متعذرة وعند المرضى الذين يستخدمون الفطرة البولية لفترة طويلة لم تفشل فقط بل شحمت في بعض الأحيان العدوى بمكروبات، أقل حساسية للمضادات الحيوية، أما المحاولات الروتينية لمنع العدوى الجرثومية الثانوية للعدوى بالفيروسات، مثل، عدوى المسالك التنسية والمهنية، فلم تكن ناجحة بما يكفي لتبريح العمود المتصلة في المسببة للأموية والتهوى بمكروبات متداخلة للمضادات الحيوية، ومن الأفضل عموماً في هذه الحالات أن يكون الشخص يفتقاً للمضادات ثم يعالجها بقوة بدلاً من محاولة الوقاية من حدوثها.

الوقاية الكيميائية في الجراحة

CHEMOPROPHYLAXIS IN SURGERY

إن القواعد التي تحكم استعمال مضادات المكروبات في هذا السياق هي كما يلي:

الوقاية الكيميائية مبررة *Chemoprophylaxis is justified*

- عندما يكون احتظار العدوى مرتفعاً لوجود أعداد كبيرة

⁸ كحذت حتى الروماتيزم *Rheumatic* برسانة عند سحب من الدم العدديات من مجموعة *A* وكذا العادة من السط الروعي. وإن معارفة مضادات شامة يثبت نجاحها بالدراسي المختلفة من هذه العقديات، ومبها حشمة لسلمون ولذلك نأخذ الوقاية الكيميائية معالة. إلا سبب التهاب كبدات الكلى الحادة *acute glomerulonephritis* هو العدديات من المجموعة *A* أيضاً، ولكن نسبة لظلال فقط، لذا تكون الشامة السببية أكثر ميلاً للحصيلة في الوفير فإن المضادات فتالية أدرك، ولذا لا تستخدم الوقاية الكيميائية *chemoprophylaxis*.

من الجراثيم في الحشا الذي يجري فيه العملية مثل: الأمعاء العظيمة.

- عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن التعاقب كارثية مثل: التهاب المفاصل الصناعية أو التهاب صمامات القلب الطبيعية بعد ظهور عابر للجراثيم في الدم بعد علاج الأسنان.

- عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن أظهرت الحارث للعضة ذات المتواعد في أمعاء كبيرة من المرضى أن مزاجها الوقاية تتفوق على المخاطر. مثل: جرعة واحدة نلويده من الكورة العنقودية في حانة العنق الذي لم تحدث فيه مضاعفات وحارثة الثدي. ولكن تظل هذه الاستطلاعات موضع خلاف.

مضادات المكروبات التي يجب اختيارها - Antimic
robaks should be selected تجري الاختيار مع معرفة العوامل المرضية المختلفة في موقع الجراحة وحساسيتها السائدة بمضادات المكروبات.

مضادات المكروبات التي يجب إعطاؤها - Antimic
robials should be given يجب أن يكون الإعضاء عبر التريد والعضلات أو عند النزوم عن طريق الستيح مع بداية التحدير وليس لأكثر من 48 ساعة. وجرعة واحدة قبل العملية. عندما يعطي عند بداية التحدير فقد ظهر أنها تعطي تعلية مثلى في العديد من العمليات المختلفة وفيما يلي بعض الأمثلة الخددة:

1. جراحة المستقيم والمولون Colorectal Surgery - جمة اختطار مرتفع للعدوى بالأشريشيا القولونية، والتطليات، والعفديات والعصوانيات التي تقطن الأمعاء، وما يستعمل عموماً هو السفالوسبورين مع الميترونيدازول أو نيزيميسلين مع اجنتاميسين.

2. جراحة الأنا عشري (التفج) والعدنة Gastro duodenal Surgery - جمة أو مكروبات الأمعاء في المعدة عندما يقل إمراز الحمض. كما في حالة سرطان المعدة وبعد استخدام مضادات الخموضة في حالة سرطان المعدة وبعد استخدام مضادات مستقبلات الهستامين (2) (H₂-receptor) أو معد

الجراحة العنقية السابقة (عادة ما يكفي أحد السفالوسبورينات).

3. الجراحة النسائية Gynaecological Surgery - جمة اختطار مرتفع للعدوى بالمكروبات Bacterioides واللاهوائيات الأخرى والعفديات والقولونيات (وفي كثير من الأحوال يستخدم الميترونيدازول، وأحد السفالوسبورينات).

4. تم الساق High amputation - جمة اختطار من حدوث سوات غازية Gas angrene في طرف مصاب بالإفطار obaemia ونسبة الوفاة عالية، يعطي الميترونيدازول أو الميترونيدازول للمصابين بالمحسس للبسيل.

5. زرع المفاصل الصناعية Insertion of prosthetic joints - جمة الوفاة الكيميائية بسبب العدوى (بالمكورة العنقودية الذهبية والعنقوديات التي لا تنتج للمحثة coagulase والقولونيات، وتعني بصورة لاطعة أن المصلن الصناعي والصمام أو الأوعية يجب تغييرها؛ يستخدم العديد من الوصعات في هذه الحالة مع تضمين دواء فانكومايسين عندما يكون معدن وقوع المقاومة للدواء الميثيسيلين (MRSA) مرتفعاً. إن جرعة واحدة قبل العملية من مضادات جوية مناسبة لها عمر نصفي لعدة ساعات (مثل: كيفوتاكسيم Cefotaxime) تكون كافية، ولكن عند استخدام مضادات لها عمر نصفي قصير (مثل: فلوكلوكساسولين Flucloxezillin) يجب إعطاء عدة جرعات في خلال 24 ساعة.

المشكلات مع الأدوية المضادة للمكروبات

Problems with Antimicrobial drugs

لمقاومة RESISTANCE

إن مقاومة المكروبات لمضادات المكروبات مسألة في غاية الأهمية، إذ طغت السلالات المقاومة على السلالات الحساسة. ولذا قد يصبح الدواء الهام تدياً غير مجد، وكما يقول شكسبير³:

³ مالولير Malvolto في ليلة الدية حشر، الفصل 2 المشهد 5، لشكسبير

"بولد بعض الناس عظيماً، ويحقق بعضهم العظمة ويُفرض على بعضهم الآخر العظمة".

إذاً فإن بعض المكروبات قد تكون مقاومة طبيعياً (مورثة بالمقاومة) أو تصير مقاومة عن طريق الطفرة (تبلغ المقاومة) أو تكون المقاومة مفروضة عليها بنقل بلازميد Plasmid وعوامل وراثية حركية قد تكون سائدة بدرجة كبيرة في مجموعة سكانية، بانتشار مكروبات تحمل جينات مقاومة في وسط أنواع من الجراثيم.

وقد يحدث ذلك بنثر مورثات المقاومة وسط أنواع مختلفة من الجراثيم ولما كانت السلالات المقاومة تُنتج باستخدام مضادات المكروبات في أوساط المسكان، فإن المضادات الحيوية هي المجموعة الدوائية الوحيدة التي تُعبر الأمراض الحقيقية التي يعاني منها الأفراد الذين لا يتلقون العلاج.

انتشرت مشكلات مقاومة المضادات في أثناء العقد الأخير في معظم أقطار العالم. تقتصر بعض المكروبات للمقاومة حالياً بحصة رئيسية على تسلياً المستشفيات مثل: المكورة العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، والمكورات المعوية المقاومة للعاكومايسين (VRE)، والقرولنيات التي تنتج إنزيمات بِنَا لاكتاماز الواسعة الطيف. تحدث الأخرى عموماً العدوى خارج المستشفى مثل: المكورة العنقودية المقاومة للميثيسيلين وعصيات السمل للمقاومة لعدة مضادات. تتركب البينات وتُشير إلى أن نتائج العنوى بالجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية عموماً أضعف من نتائج العدوى بسلالات حساسة للمضادات الحيوية، وأما تكلفة العلاج والبقاء في المستشفى فهي أكثر.

آلية المقاومة Mechanisms of resistance: تعمل

المضادات الحيوية كما يلي:

• الدراري أو السلالات المقاومة طبيعياً Naturally resistant strains تمتلك بعض الجراثيم مقاومة طبيعية لأصناف معين من المضادات الحيوية مثل: القرولنيات وكثير من الجراثيم الأخرى السلية العروم التي لها غشاء خارجي يحمي جدار الخلية من وصول أنواع معينة مثل التيسيلينات

والسيفاسيورينات؛ أما الجراثيم اللاهوائية الاحتمارية مثل: الأشركية القولونية فليس لديها المقدرة على اختزال مجموعة النور في الليتروبيدازول، ولذا تظل في شكل غير نشط في أثناء العلاج، يقضى على المكروبات الحساسة طبيعياً وتتكاثر الجراثيم ولتأ القراع الإحيائي الناضج حديثاً بالدواء.

• الطفرة الطمعة Spontaneous Mutation تسمح عن الطفرة مكروبات لها آليات جديدة لمقاومة المضادات الحيوية. أما إذا كانت هذه المكروبات حية ويوجد منها مكروبات فإنها تتكاثر إبتغاباً ويكون لها السيطرة في النهاية كما في الحالة السابقة.

• انتقال الجينات من مكروبات أخرى Transmissions of genes from other organisms هذه أهم آية وأكثرها حدوثاً. إذ تنتقل المواد الوراثية في شكل بلازميدات وهي عبارة عن عيوط دائرية بخدنة من الدنا (DNA) الموجودة خارج الخلايا؛ وتحتوي جينات لها القدرة على التحكم بعوامل استقلابية متعددة تتضمن تكوين إنزيمات البينلاكتاماز (يهدم بعض التيسيلينات والسيفالوسبورينات)، والإنزيمات بِنَا تفسد نشاط الفليكوبريدات، وقد تنقل الجينات عن طريق ملتصق الجراثيم (الفيروسات التي تصيب الجراثيم ولاسيما في حالة المكورات العنقودية).

تكون المقاومة عموماً عبر إنتاج إنزيمات تفسد المضادات الحيوية مثل: الأمينوغليكوزيدات التي تصاف لها مجموعة الفسفات، والبيتالكتام التي تحلص Hydrolyse البينينات، تتضمن الآليات الأخرى تقليل الموز عمق وتقاس مرور الدواء إلى الخلية الممرتية مثل: مقاومة سكرورب المرفقة الترخارية Pseudomonas aeruginosa للمضاد الحيوي الذي يدعى Imipenem وتحويل الممر المستهدف (مثل: مقاومة المكورة العنقودية للميثيسيلين) وقنادي المسالك الاستقلابية المتبطة (مثل: مقاومة كثير من الجراثيم لتري ميثورم).

يمكن تحقيق تقليل المقاومة لمضادات المكروبات كما يلي: Limitation of resistance to antimicrobials may be achieved by

• نقادي الاستعمال عبر المنهج عمر ضمان دواعي الاستعمال:

Shakespeare (1616 - 1564)

والجرعة، ومدة العلاج الثلاثة.

والزوائف pseudomonads. ولكن التقييم الثاني لحدة المرض ضروري جداً، لأن مجرد وجود تلك الميكروبات في عينات فحص أحدث من مرفق قد تكون عدد الميكروبات متعايشة فيه لا يعنى بالضرورة أنها تسبب مرضاً.

التهاب القولون الموثبط بالمضادات الحيوية (أو المرتبط بالمطية العسيرة) Antibiotic-associated (or Clostridium difficile) colitis هو مثال للعدوى. الإضافة تحدث هذه العدوى الإضافية نتيجة تغير نبيت الجراثيم الموجودة عادة في الأمعاء، الذي يسمح بتكاثر الميكروب العسيرة، التي تطلق عدداً من النوفانات (السموم) التي تعطل انشاء المخاطية للأغشاء، وتترس إخراج السوائل. إن جميع المضادات الحيوية تقريباً لها القدرة على التسبب بهذه الحالة، ولكن الأدوية التي يشار إليها عموماً هي السيفالوسبورينات، اعمقون، والأموكسيسيلين والأمبيلين. وثم الكينيدامين الذي قد استعماله التروتسي لأن هجمل كثيراً جداً لإحداث هذا التأثير. ويأخذ شكل التهاب قولون حاد، غير نوعي (التهاب القولون الغشائي الكاذب) مع إسهال مجوي الدم والمخاط المنصوب بالأم بالمعدة، وزيادة كريات الدم البيضاء وقد السوائل، إن استخدام الدواء في الأسابيع الثلاثة الأخيرة، وحتى في حال إيقاف العلاج يجب أن يبه الطبيب المعالج لتشخيص الذي يمكن تأكيده بالظاهر النموذجية في منظر السين والمستقيم، وبالكشف عن ذبذبان المطية العسيرة في الرزاز. عادة ما نستحب الحالات المعتدلة لإيقاف تضاد الحيوي المسبب للحالة. ويسمح بإعادة تأسيس الجراثيم الطبيعية في الأمعاء. أما الحالات الخطيرة فتستحق العلاج بالمترويدزون فموياً.

العدوى الانتهازية Opportunistic Infection تظهر عند مرضى تنقوصي المناعة، أو الذين انخفضت دفاعاتهم المرتبطة بالخلايا البلعمية (Phagocytic) مسبب المرض مثل: الإيدز وانخفاض انفا غلوبولينات. وابهضاض الدم Leukemia؛ أو بتأثير الأدوية مثل: الأدوية السامة للخلايا cytotoxic والستيرويدات الكظرية Adrenal steroid. تتعلق هذه العدوى بمكروبات قلماً تحدث أو لا تحدث التي مرضاً سريرياً في

• استعمال أكثر من مضاد في الظروف الثلاثة مثل: السل
• مراقبة معدلات المقاومة في المستشفيات أو المجتمع (تغير المضادات الحيوية المتخصص عليها اعتماداً على التلاصحة والتجريب عندما ترتفع معدلات انتشار المقاومة). والقوام برفقة جينة على العدوى في المستشفيات (مثل: تحديد حاملي الميكروب والاهتمام بتطهير أيدي العاملين بالعناية) منع انتشار الجراثيم المقاومة.

• تقييد استعمال الدواء الذي يكشف الاتفاق بين الأطباء المتالجين والمختصين الأحياء للذئقة؛ أي تأخير ظهور المقاومة لتحديد استعمال المضاد الحيوي المحدد طالما كانت الأدوية الأخرى من المجموعة نفسها فعالة، وقد يكون تقييد الاستخدام ضرورياً عندما يؤدي لعدم تشجيع توالد السلالات المقاومة.

مع أن مختبرات التشخيص السريري تبلغ عن اختبارات حساسية الميكروبات للمضادات الحيوية على ألفا "حساسية" أو "مقاومة" فطاد حيوي محدد إلا أن ذلك لا يعد تكهناً قاطعاً بالاستجابة الإكلينيكية (السريرية). أما في حالة إصابة شخص معين بالعدوى حمة متعرات مثل امصاص الدواء، وفضاه لفر العدوى وفاعليته عندما يصل للمقر (يتأثر باتجاه البروتين في الدم، والباهاء (pH)، وتركيز الأوكسجين، والحالة الاستقلابية للحرثوم المرضي، وتحديد مرفع الميكروبات عمر الخلايا، وتركيز الميكروبات) وهذا يغير بقوة إمكانية أن يكون الدواء مؤثراً وفعالاً.

العدوى الإضافية SUPERINFECTION

عادة ما يوجد كبت لجزء من نيبب الجراثيم الموجودة طبيعياً في الجسم والتي تكون حساسة للمضاد الحيوي عند استخدام أي دواء مضاد حيوي. وفي كثير من الأحيان لا يحدث ذلك آثاراً مرضية، ولكن يتكاثر الجرثوم أحياناً بتقاومة للمضاد الحيوي، وبعد تحريره من المنافسة للعدوى الذي يسمح بتأسيس العدوى. (أما الميكروبات الرئيسية المسؤولة فهي: التهيضة البيضاء candida albicans

الكائن الحي المُعدِي Infecting organism	نوع (الوقاية) الإختبار الأول	الأدوية البديلة
المكورات الإيجابية القرام Gram-positive cocci المكورة العنبرية * <i>Enterococcus</i> التهاب شحاف العنب endocarditis أو عدوى أخرى وسامة عدوى العسل النحل غير المصحوبة كالمخففات العدوية الدغية* أو العدوية البشرية <i>epidermidis</i> غير النشطة للتلوث	تنزيل البسبون أو كوكسيلاين + جنتاميسين أو ستروميوسين أموكسيسيلين	فانكومييسين + جنتاميسين أو ستروميوسين* أو لينزوليد linezolid كينولون quinolone
التهاب العنبرية المكورة العنبرية methicillin resistant	فلوكلوكساسين <i>flucloxacillin</i> فانكومييسين ± ستاميسين ± ريفاميسين	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو مودومييسين أو إيزتراتريميسين سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو كواموكسيكلاف أو مودومييسين أو إيزتراتريميسين كوتريمر كسازول أو تراسيكلان أو كيترون أو هوسيدام الصوديوم أو ريفاميسين
العنبرية لثيحية <i>Streptococcus pyogenes</i> (المجموعة A) والهيموليتك C و G	تنزيل البسبون أو هينوكسي ميثيل البنسلين أو أموكسيسيلين	إيزتراتريميسين أو سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو كلينداميسين (الأخير من أجل التهاب الشحاف الحثري <i>acrocizang fasciitis</i>)
العنبرية بمرغمة B العنبرية المجموعة المستترة (التهاب الشحاف) العدوية اللاهوائية <i>anaerobic</i>	تنزيل البسبون أو أموكسيسيلين بنزين البنسلين ± جنتاميسين ميرين بيسلين	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو إيزتراتريميسين فانكومييسين أو سيفالوسبورين ميترونيدازول أو سيفالوسبورين أو كلينداميسين أو فانكومييسين
التهاب الرئة العنبرية* (العدوية البروتية)	بنزين البنسلين أو ميركس مثل البنسلين أو أموكسيسيلين	إيزتراتريميسين أو فانكومييسين أو سيفالوسبورين أو ريفاميسين أو (أو كترامفينيكول للتهاب الشحاف)
المكورات السلبية القرام Gram-negative cocci نوراكيبلا (المرغمة السلية) التنزلية داء البيلان <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * (المكورة السلية <i>gonorrhoeae</i>) نيسيريا المنحالية <i>Neisseria meningitidis</i> (المكورة المسحكية)	أو أموكسيسيلين أموكسيسيلين (مع حمض) أو كترلون أو سينتراميسين سبريل البسبون	إيزتراتريميسين أو تراسيكلان ميكنتومييسين أو سيفكسيم أو سيفوتاكسيم سيفوتاكسيم أو كلورامفينيكول
العصيات الإيجابية القرام Gram-Positive bacilli العصية العنبرية <i>Bacillus anthracis</i> (المجموعة البنية <i>anthracis</i>)	سبريل البسبون، ميوفلوكلوكساسين	إيزتراتريميسين أو تراسيكلان، ثيوفلوكلوكساسين صورة 600 بوسا (شكلى انديتي) أو 7 أهام (شكلى جداي) فانكومييسين (القمري)
العدوية المسوية <i>Clostridium difficile</i> (التهاب القولون العشاشي الكاذب)	ميترونيدازول (القمري)	فانكومييسين (القمري)
العدوية الخاطئة <i>Clostridium perfringens</i> (القمري) العازبة <i>Cat gangrene</i>	تنزيل البسبون	ميترونيدازول أو كلونديميسين
العدوية الكزازية <i>Clustidium tetani</i> (التهاب الكزاز) العدوية الخثائية <i>Corynebacterium diphtheria</i> (التهاب <i>diphtheria</i>)	تنزيل البسبون إيزتراتريميسين	تراسيكلان تنزيل البسبون
العدوية المسوحدة <i>Listeria monocytogenes</i> (داء ليستيريا <i>listeriosis</i>)	أموكسيسيلين ± ستاميسين	تراميثوبريم - سلفاميثوكسازول

<p>ميتريديارول أو كلينداميسين تو كوكسيكللاف أو كلداميسين أو ميريديم</p>	<p>بصري فسلين ميترو بديرون</p>	<p>المعيات المموية الحسية الغرام - negative bacilli انصورية* Bacteroides الشراري المموية المنغرية oropharyngeal streptococci قشراري الحنية لغرية</p>
<p>ترايسكلون</p>	<p>ايدنوميسين أو كينولون</p>	<p>العظفة المصاحبة* Campylobacter jejuni الأمعائيات* Enterobacteriaceae مثلا: الإيشريكية التولوية* فكتيبلا الزلوية* أوج المتقلة* Proctus الأمعائيات لغرباها* Enterobacter aerogenes</p>
<p>نوكسيميسين أو تريكلوريم أو ميريديم أموكسيسيلين + ميريديارول + شيلات البرموت أو ترايسكلين + كلاريثروميسين كلاريثروميسين أو كوكسيكللاف أو أموكسيسيلين أو سيفترياكسون</p>	<p>كسولون أو سيفالوسبورين فعوي جنتاميسين أو سيفور كسيم أو سيفوناكسيب أموكسيسيلين + كلاريثروميسين + ميتريديارول (مع الأزميسونول) كيتولون</p>	<p>إتاد الدم من المليل أنول السلي lower urinary tract septicaemia الموية هيوية* Helicobacter pylori المسوية متعوية* (عسي المتعوية)</p>
<p>كوكسيكللاف أو كوكسيكللاف أو سيفترياكسون</p>	<p>كينولون</p>	<p>المسولات الأخرى*</p>
<p>كيتولون أو جنتاميسين أو ترايسكلين</p>	<p>كوك تريموكازول</p>	<p>لشيبيلة* لغرية المتعوية للمعي وقولون* Yersinia enterocolitica</p>
<p>ترايسكلين، لوفانا، سيفوفلو كسامون</p>	<p>ستريجميسين أو جنتاميسين</p>	<p>إتاد المعويات Yersinia لغوية المصاحبة Yersinia pestis (الطاعون) plague</p>
<p>كيسيلين</p>	<p>ريبروميدين</p>	<p>المعيات الأخرى الحسنية الغرام</p>
<p>كوك تريموكازول أو ريفاميسين + ترايسكلين والطوقاية، سيفوفلو كسامون ستريجميسين أو جنتاميسين أو كوك تريموكازول</p>	<p>ترايسكلين - ستريجميسين ترايسكلين</p>	<p>المزودة بصفة المصاحبة* Bordetella pertussis (الرشح والتهاب الشعبان الحديكي whooping cough) المزودة بصفة إتاد المصاحبات brucellosis</p>
<p>الموقاية، سيفوفلو كسامون</p>	<p>ستريجميسين أو ستيليسين</p>	<p>تكتنن Corynebacterium jeikeium المزمع الحديكي (المزمع الحديكي Granuloma inguinale)</p>
<p>ستريديزول أو كلينداميسين أو كوك تريموكازول كوكسيكللاف أو ميريديارول أو كلينداميسين بسي أو أموكسيسيلين</p>	<p>مريفا، الميسين ميتريديارول فعوي</p>	<p>مغربية لغرية Fraccetta nitarensis (المزولة leishmaniasis) المزولة* Fusobacterium</p>
<p>كينولون</p>	<p>ايشتراميسين</p>	<p>المزودة بصفة المصاحبة* Haemophilus (المزودة بصفة المصاحبة* chancroid)</p>
<p>سيفوفلو كسامون (ولكن ليس للتهاب المسحاج) أو كوكسيكللاف</p>	<p>سيفوتاكسيم أو سيفترياكسون أو كوكسيكللاف</p>	<p>المزودة بصفة المصاحبة* epiglottitis التهاب المصاحبة المصاحبة المصاحبة المصاحبة المزودة بصفة المصاحبة* Legionella pneumophila (إتاد المصاحبة المصاحبة المصاحبة المصاحبة)</p>
<p>كوك تريموكازول أو سيفوفلو كسامون كينولون ± سيفوفلو كسامون</p>	<p>أموكسيسيلين لريتر وجيميزين ± ريفاميسين</p>	<p>المزودة بصفة المصاحبة* Pasteurella multocida (إتاد المصاحبة المصاحبة المصاحبة المصاحبة)</p>
<p>كوك تريموكازول أو سيفالوسبورين</p>	<p>بصري فسلين</p>	<p>المزودة بصفة المصاحبة* Legionnaires disease</p>

نیکارسیلین أو پیراسیپین <i>penicillin</i> أو مرسلوسیلین <i>mezlocillin</i>	کیترونون	فرمانده فرغانه <i>Pseudomonas aeruginosa</i> عفوی
سپتازیدیم کو مپروستیم	نیکارسیلین کو مزلوسیلین، أو پیراسیپین کو ستامپسین کو آمیکاسین	فسیلین هیرول العدوی الأسری
کیترونون	تتراسیکلین	انضمة البکتریة <i>Vibrio cholera</i> (الکولیرا)
کیترونون أو سیکلوسپورین أو کلیرومسین کو حمض نارازینیر سالیسیلیک أو ایترونید	نیزویارید + ریهامپسین - پیرامید + ایترونید، نرال أو سترپتومسین	العدویات الصائمة للحمی <i>Acid-fast bacilli</i>
زیدناید أو سیکلوسسین	دلمسرد + ریهامپسین + کلوفازیمین	التفطرة الحنانية (الخنازق)
تتراسیکلین	سزویل فیلین	فنجلیات <i>Achromyces</i> الشعبة الاسراهلیة د، (التشعبات <i>actinomycosis</i>)
امیکاسین أو امپوسیکلین کو مپروستیم	تترابوکسارول	تتراکاریة <i>Tetracaria</i>
ماکرولید کو کلورامفنیکول	تتراسیکلین	العدویات <i>Chlamydiae</i>
تتراسیکلین، (موصی مع فموی أو سفونامید) (موصی مع فموی)	ایزیترومیسین	المنذرة السغالیة <i>Chlamydia psittaci</i> (داء السغالیة <i>psittacosis</i> ، داء الطیور <i>ornithosis</i>)
سلفونامید	ایزیترومیسین، (فموی أو ن فموی)	السفطرة الحنانية <i>Chlamydia trachomatis</i>
سلفونامید	ایزیترومیسین کو فلوکسازون	انترامونا
ایزیترومیسین کو فلوکسازون	ایزیترومیسین، (فموی أو ن فموی)	التهاب اللحنمة الاحتمالی <i>inclusion conjunctivitis</i>
ایزیترومیسین	ایزیترومیسین	التهاب الرئة <i>pneumonia</i>
ایزیترومیسین کو فلوکسازون	ایزیترومیسین کو فلوکسازون	التهاب الإبلی، التهاب عنق الرحم
ایزیترومیسین	ایزیترومیسین	أمور الخبيبي اللعني السغول حسياً <i>lymphogranuloma venereum</i>
ماکرولید: ایزیترومیسین	تتراسیکلین	التهاب الرئوي بالمنذرة <i>Chlamydia pneumoniae</i>
	توکسی سکی	(دورة <i>TWAR</i>)
کیولون	ایزیترومیسین کو تتراسیکلین کو کلاریترومیسین کو ایزیترومیسین	الإبراحية <i>Elkaria</i> : <i>Elkaria chabaudi</i>
تتراسیکلین أو کلاریترومیسین	ایزیترومیسین	لکپلورة <i>Mycoplasma</i>
کلورامفنیکول أو کیترونون	توکسی سکی	للفطرية فموية
سپروروکسیم أو سفنرپاکسون کو سفوناکسیم أو سزویل البیلین	توکسی سکی، أو امرکسپیلون کو سفرووکسیم	بكترية <i>Rickettsia</i>
سزویل البیلین	تتراسیکلین	حمي کبر، التیوس <i>typhus</i>
تتراسیکلین	سزویل البیلین	التیویات <i>Sporozoaetes</i>
تتراسیکلین، کو سفنرپاکسون	سزویل البیلین	المولية الموعنوقرة (دواء لام <i>Lime disease</i>)
تتراسیکلین	سزویل البیلین	المولية الرامجة (الحمي الرامجة) <i>leptospi</i>
	سزویل البیلین	المولية (دای البرکیت) <i>leptospirosis</i>
	سزویل البیلین	المولية الفتحة <i>Treponema pallidum</i> (الأفرنجي <i>syphilis</i>)
تتراسیکلین	سزویل البیلین	المولية الرفقة <i>Treponema pertenue</i> (الداء الخلیقي <i>yaws</i>)

* قد تكون لقاحات متشككة؛ ينبغي إجراء استشارات الحماسية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Resources on the World Wide Web

The 'Disease Facts' section of the website of the UK Public Health Laboratory Service (<http://www.phls.co.uk/facts/index.htm>) is a valuable resource of contemporary background information on the prevalence and epidemiology of infectious diseases and antimicrobial resistance in the UK.

The American FDA website gives background information on resistance with a worldwide perspective: <http://www.fda.gov/ldac/features/79/antibio.htm>

The Path of Least Resistance: the Report of the Standing Medical Advisory Committee of the UK Department of Health, September 1998: <http://www.open.gov.uk/doh/smac.htm>

Printed resources

Ada G 2001 Vaccines and vaccination. *New England Journal of Medicine* 345: 1042-1053

Antimicrobial resistance: numerous excellent leading articles and reviews on the causes and control of antimicrobial resistance published in *British Medical Journal* 1998; 317: 609-616, 645-674

Colébrook L, Kenny M 1939 Treatment with protosil for puerperal infections. *Lancet* 2: 1319 (a classic paper)

Fishman J A, Rubin R 11 1998 Infection in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 338: 1741-1751

Fletcher C 1964 First clinical use of penicillin. *British Medical Journal* 289: 1721-1723 (a classic paper)

Lowy F D 1998 *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine* 339: 520-532

Kwiatkowski D 2000 Susceptibility to infection. *British Medical Journal* 321: 1061-1065

Leibovics L, Shraga B, Andreassen S et al 1999 How do you choose antibiotic treatment? *British Medical Journal* 318: 1614-1616

Lambert H P 1999 Don't keep taking the tablets. *Lancet* 354: 943-945

Louden I 1987 Puerperal fever, the streptococcus, and the sulphonamides, 1911-1945. *British Medical Journal* 295: 485-490

Mackowiak P A 1982 The normal microbiological flora. *New England Journal of Medicine* 307: 83-93

Ryan E T, Wilson M E, Kain K C 2002 Illness after international travel. *New England Journal of Medicine* 347: 505-516

الأشخاص، وأسوياء. يجب أن تكون المعالجة من العدوى الممكنة عند هؤلاء المرضى سريعة، وتجري قبل معرفة نتائج الاختبارات الجرثومية، وتتضمن مجموعة من الأدوية المبنية للتحارب، التي تغطي عن طريق الحقن، تنضج العدوى في هذا النوع الإتهاب الرئوي، بنشكبة الرئوية الجوجويه (*Pneumocystis Carinii*)، وإتان الدم "الأولي" ميكروبات، الأعماء مثل الإمبريشة القولونية والكنيسيلة التي تتغذى، انتشارها الداخلي للأعضاء وتغزو مجرى الدم مباشرة. قد تكون، تقاربات محلية في العشاء ضعيفة أيضاً وتسمح بحدوث عدوى انتهازية بمراحل مرضية ذات إراضية متذبذبة في مريضين أصحاء من ناحية أخرى: وأحسن مثال لذلك عدوى، لانتظار الوريديّة بالمكورة العنقودية البشرية *staphylococcus epidermidis*.

تقنيع العدوى MASKING OF INFECTIONS

يُعد تقنيع العدوى بالمعالجة الكيميائية احتمالاً مهماً، إذ إنَّ الحاضر لا يمكن تعديها تماماً، ولكن يمكن تقليلها بالاستخدام الدكي للمضادات الحيوية. مثلاً: قد تمنع مجموعة من جرعات البسلور الكافية لعلاج السيلان gonorrhoea ظهور الطور الأولي والثانوي من الزهري المتلفظ في الوقت نفسه دون التأثير على الشفاء، ولا بد من إجراء فحص مصلّي للسلفس بعد ثلاثة شهور من معالجة السيلان gonorrhoea.

أدوية الاختيار Drugs of Choice

يمكن الرجوع إلى (الجدول 1.11) وهو منخصص لأدوية الاختيار المضادة للمكروبات وهو مأخوذ شكلاً ومضموناً من كتاب الخطاب النصي حول الأدوية والعلاجات (الولايات المتحدة الأمريكية 2000م). ويشكر المؤلف رئيس لجنة التحرير وأعضائها على السماح باستخدام اإدعة العلمية التي حوزت للاستخدام في المنشكة للتحدة غالباً.

يجب استخدام الجدول ليعزز النص، بمكر ملاحظة بعض التروفي بين النص والجدول لعدم وجود طريقة واحدة لكل عدوى. ولا تتضمن البيانات المقترحة بالضرورة كل الخبرات.

الأدوية المضادة للجراثيم

Antibacterial drugs

الملخص

إن مجال الأدوية المضادة للجراثيم عريضٌ ويمتدح الطبيب تسريري نطاقاً يتقني منه: مع معرفة العامل الممرض أو للمرضيات المشبكية أو المثبتة والمعدل للمرضية ذات الصلة بالمرض، ومثل ذلك، الأهمية allergy، والمرض الكروي، تُناقش الأدوية المضادة للجراثيم هنا في مجموعات أولاً بحسب مفرّ فعلها المضاد للجراثيم وثانياً بحسب بذاتها الجزئية، لأنه عادةً ما يجري التعرف مع أفراد كل مجموعة بتبوية نظريفة مشابهة في الجسم وتحتك المجال نفسه من الآثار الضارة. يُعدّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً عاماً لهذا الفصل.

- الكاربامبينات carbapenems (ومثالها انغريبيم meropenem).

- أحاديات الحلقة بيتا لكتامية monobactams (ومثالها الأرترونام aztreonam) وكذلك،

- مشتقات البيتا لكتاماز lactamase inhibitors - (ومثالها، حمض الكلافولانيلك clavulanic acid).

تتضمن مثبطات تثليث الحدار الخلوي الأخرى الفانكومايسين vancomycin والتيكوبلانين teicoplanin.

تثبيط تخليق البروتين

INHIBITION OF PROTEIN SYNTHESIS

الأميتو غليكوزيدات Aminoglycosides. وتُشتق أسماؤها من المتسلمة streptomyces (وهي جنس من الجراثيم الشبيهة بالفطريات) وتنتهي بالنهاية "ميسين mycin"، ومثالها التوبراميسين tobramycin. تتضمن المركبات الأخرى الجنتاميسين gentamicin (من الرغلة الأرجوانية *Micra monospora purpurea* وهي ليست من المعطرات، ومن هنا أُنت انتهجت "ميسين mycin" والأدوية الجريبة التخليق semisynthetic، ومثالها الأميكاسين amikacin.

التتراسيكلينات Tetracyclines حيث يوحي اسمها بأنها ذات نسي كرتنة من أربعة حلقات وتنتهي أسماؤها بالتقطع "سيكلين -cycline".

المكروليدات Macrolides: ومثالها الإريثروميسين erythromycin. يمتلك الكلنداميسين clindamycin (وهو بنويماً لينكوزاميد lincosamide)، فعلاً مشابهاً وفعالاً متراكبة

التصنيف Classification

تثبيط تخليق الحدار الخلوي

INHIBITION OF CELL WALL SYNTHESIS

البيتا لكتام lactams - (ل حيث تحتوي بيتها حلقة البيتا لكتام. أما التضمينات الرئيسية فهي:
أ. البنسيلينات penicillins التي عادةً ما تتضمن أسماؤها الرسمية "سِين cillin" أو تنتهي بها.
ب. السيفالوسبورينات cephalosporins والسيفاميسينات cephamycins والتي تُحرر بأشتمالها على "سيف cef" أو "سيف ceph" في أسماؤها الرسمية. وقد جرى تقيس جميع هذه الأسماء في المملكة المتحدة UK حديثاً تبدأ بالمطلع "سيف cef".

وتتضمن التينات الصغيرة لمركبات البيتا لكتام:

مضادة للجراثيم.

الأصيرة الأخرى تشمل تلك التي تشمل تثبيط تخليق البروتين الكينوبريستين quinupristin والنالفاغريستين naltegrin، والليسيروليد linezolid، والكنورامفيكول chloramphenicol، وفوسيدات الهيدروم sodium fusidate.

تثبيط تخليق الحمض النووي

INHIBITION OF NUCLEIC ACID SYNTHESIS

اللفوناميدات Sulphonamides. عادةً ما تحتوي أسماءها على "sulfam" أو "sulfa". تثبط هذه الأدوية وكذلك التريمثوبريم trimethoprim، الذي قد يُؤخذ معه، تثبيط خلايا الحمض النووي.

الكينولونات Quinolones تتعلق بنويًا بحمض النابديكسك nalidixic acid؛ تنتهي أسماء معظم الأقران المُدخلة حديثاً في هذه المجموعة بانتهائياً "أوكساسين-oxacin"، ومثلاً النسيروفلوأكساسين ciprofloxacin. تعمل هذه الأدوية لمنع تكرار نسخ الـ DNA replication.

الأزولات Azoles تحتوي جميعها على حلقة آزول azole وتنتهي أسماءها بانتهائياً "ازول-azole"، ومثلاً التروندازول menonidazole. وتعمل بإنتاج مركبات وسطية قصيرة العمر سامة لـ DNA، الكائنات الحية الحساسة. يُثبِّط الريفاميسين rifampicin بوليمراز الرنا المعتمد على الـ DNA-dependent RAN polymerase.

توصف مضادات الميكروبات antimicrobials المقصورة على استعمالات نوعية محددة، أي لـ tuberculosis، وعداوى السيل البرني، مع معالجة هذه الحالات في الفصل 13.

تثبيط تخليق الجدار الخلوي

Inhibition of cell wall synthesis

مركبات بيتا لاكتام β -lactams

البنسلينات PENICILLINS

أُنتج بنزبل البنسلون benzylpenicillin (1942) بواسطة

نحو عشرين الفعّال moukds للكنسية penicillium (منهم من المعطرات من فصيلة الطحقات) في صهاريج عميقة. وحلقت نواة البنسلون (حمض 6- أمينو بنسيتيك 6-amino-pen cillanic acid) عام 1957 وأصبح بالإمكان إضافة سلاسل جانبية متنوعة وصنعت البنسلينات الجزئية التخليق semisynthetic ذات الخصائص المستنفة، لا بد من إدراك عدم احتلاك جميع البنسلينات لتلطيف نفسه المضاد للجراثيم، وأنه لا بد من الاختيار بين عدد من البنسلينات تماماً كالاختيار بين مضادات الميكروبات من المجموعات البنيوية المختلفة، كما سيتضح لاحقاً.

نود فيما يلي الأمور العامة للبعضيات ومن ثم الأدوية الإفرادية بحسب اختلافها عن بعضها.

طراز الفعل Mode of action. تعمل البنسلينات بحيط الإنزيمات (البروتينات الرابطة للبنسلين Penicillin Binding Proteins) المُكتنفة في الارتباط المتصالب crosslinking للطبقة الببتيدوغليكانية peptidoglycan من جدار الخلية، والتي تُسمى الجرثوم من بيتها، مما لا يُمكن الخلية الجرثومية من مقاومة الخروج التناضحي ما بين داخلها وبيتها فتنتج وتتموت. ولذا تُعد البنسلينات قاتلة للجراثيم bactericidal وفعالة فقط عند انكثارات الخلية المتكاثرة multiplying لأن الكائنات الحية الراقدة لا تصنع جداراً عالياً حديثاً في وضع الراسد. ويكون الدفاع الرئيسي للجراثيم ضد البنسلينات بإنتاج إنزيمات، التي لاكتاماز lactamase - β ، التي تفتح حلقة البيتا لاكتام وتُفهي فعاليتها، تتضخّن الأليات الأخرى بواسطة تعديل البروتينات الرابطة للبنسلين PBPs وحلها عاجزة عن ربط مركبات البيتا لاكتام، وبانقاص نفاذية عشاء الخلية الخارجي للجراثيم السلبية الغرام، وامتلاك مضخات pumps في العشاء الخارجي لزيل جزئيات البيتا لاكتام التي تُندثر دحوش. قد تمتلك بعض الجراثيم، ولاسيما المقاومة عمدة آليات تعمل في تناغم. ترجع المقاومة المحفوظة وكذلك للنسب العلاجي المرتفع للبنسلينات إلى حقيقة أن الخلايا البشريّة تنقل إلى الجدار الخلوي في حين أنّها معدّنة بعشاء الخلية cell membrane. تُضهر البنسلينات قتلاً للجراثيم

نحو رئيسي في ماء الجسم وتدخل جيداً إلى السائل الشغامي CSF عندما تكون السحابة مائتية. تُعدّ البنسلينات حوضاً ضعيفاً وترجع للتصفية السريعة من البلازما إلى الإفراز في السائل الأنوري الكلاوي بواسطة آلية نقل الأيون anion في الكلية. لذا فإن التصفية الكلوية تعدّى كثيراً معدل الترشيح الكبيبي glomerular filtration rate (127 حل أمثلة). ويمكن تأجيل إفراز البنسلين على نحو مفيد بإطاء البروبيسيد probenecid بالمشاركة معه، والذي يحدّسه على أية النقص بنجاح. ربما ينبغي إتقاص مقدار جرعات البنسلينات للمرضى المحتلي الوظيفة الكلوية بدرجة وخيمه.

الأثار (التأثيرات) المضادة Adverse effects. تعدّ التفاعلات الأرجية الخطر الرئيسي مع البنسلينات. تنطعن الحكة itching، والطفح rashes (أكثر شيائياً eczematous أو شروي urticarial)؛ والحصى fever والوذمة الوعائية anaphylactic. نادراً ما توجد الصدمة انفاقية anaphylactic shock (حوالي 1 لكل 10000) وقد تكون قاتلة (حزائي 1 نكر 50000 - 100000 من مقررات المعالجة). وتكون الأرجيات أقل حدوثاً عندما تعطي انسببات فعولاً وأكثر ميلاً لمحدوث مع التطيق الموضوعي. يخلق الفتح الاستقلابي لحلفة البينا لاكتام مجموعة البينيلويل penicilloyl التندبة التفاعل والتي تتأخر polymerises وترتبط مع البرونسات النسيجية. لتكوّن المُعَيّن المستضدي antigenic الرئيسي. يكتف التفاعل التآقي anaphylactic أصداد العلوبولين اناعي IgE النوعية التي يمكن تحزبها في بلازما الأخصاص التحسسون susceptible.

تُعدّ أرجية متصالية cross-allergy بين جميع الأشكال المتروعة للبنسلينات، ربما يرجع ذلك جزئياً إلى بناعا اشتراكها، وجزئياً إلى منتجات تتركها الشائعة لها جميعاً. قد أرجية متصالية جزئية cross-allergy بين البنسلينات والمغالوسبورينات (10% أعظمياً) وتُعدّ عامة ولا ميئاً عندما يكون التفاعل تجاه أحد المجموعتين من مضادات الكروب الوذمة الوعائية أو الصدمة انفاقية. ويبدو أن الكاربابيسيمات carbapenems (مهروريسيم وإليكينيم -

بنسلينات Penicillins	
تضيق الطيف Narrow spectrum	
بنسيل السيلين benzylpenicilline	(بنسلينات قطيعة)
فوكسي بنيل البيلين phenoxymethylpenicillin	
كلوكسازيل cloxacillin	البنسلينات الصادة للعدوية
فوكلوكلاميسين floxacillin	Antistaphylococcal penicillins
أمبيسيلين ampicillin	المقاربة قلياً لاكتام
أموكسيسيلين amoxicillin	الواسعة الطيف Broad spectrum
بازامبيسيلين bacampicillin	
ميسميسيلين pivmecillinam	Mecillinam
أزيترونام aztreonam	أحدى الحلفة البينا لاكتامية
	Monobactam (نمال صا. جرانيم ملية العرام لنش)
	مضاد للزففة Anti-pseudomonal
تيكارسيلين ticarcillin	كربوكسي نسلين
ميراسيلين piperacillin	Carboxypenicillin
كرو-أموكسيلاتر co-amoxiclav	لوراهلو بيلين
ميراسيلين - تازوبكتام piperacillin-tazobactam	Ureidopenicillin
تازوبكتام tazobactam	توليفات النسلين مع مضادات البينا لاكتاماز
كلابولانات ticarcillin-clavulanate	
ميرورينيم meropenem	الكاربابيسيمات
ميسيم - سلاسين imipenem-cilastatin	Carbapenems

الطوائك العوائية Pharmacokinetics بتعريف بتسزيل النسلين بالمحضض العدي وهو غير ملائم للاستعمال بالفم. تقاوم البنسلينات الأخرى، مثل فبوكسي ميثيل البنسلين، المحضض وتُمتص في المعى الحقيقي العظوي. عادةً ما يكون العمر النصفى 1.5 للبنسلينات > 2 ساعة. تتوزع البنسلينات على الجسم كلهما ولكنه ذو طيف مشابه وهو معروف بتحصن بعض فعلا مضادة لبروه antipseudomonal.

interstitial thrombocytopenia أو التهاب الكلى الخلالي nephritis. تحدث البكتيريا بأملحها، تصددة والبوتاسية التي يُحتم أنها بمقادير هامة عندما نستعمل جرعة كبيرة من مضاد للكروبي. ينبغي أن يدرك الأطباء هذا التصدر غير المتوقع من الصوديوم أو البوتاسيوم، ولاسيما عند المصابين بإدواء الكلوي أو القلبي. تُسبب التراكيز البلازمية المرتفعة جداً من البنسلينات الاختلاجات convulsions، وقد يسبب إعطاء الكو-أموكسيسلاف co-amoxiclav والفلوكلوكساسولين flucloxacillin بجرعات كبيرة ولمدة طويلة سمية كبدية عند المسنين.

البنسلينات الضيقة الطيف

NARROW SPECTRUM PENICILLINS

بنزليل البنسلين (البنسلين G)

Benzylpenicillin (penicillin G)

يستعمل بنزليل البنسلين (العمر النصفى 0.5 ساعة) عند الحاجة إلى التراكيز البلازمية المرتفعة. ويعني العمر النصفى القصير أنه يجب أن تكون الجرعات، المتباعدة على نحو معقول، ضمنية للمحافظة على التركيز العلاجي. والحمد لله، فإن النسبة العلاجية الضخمة غير الاعتيادية للبنسلين تسمح للتوجدات الناتجة بأن تكون قابلة للتحمّل. يُطرح بنزليل البنسلين بواسطة الكلوية، حيث يُفرز حوالي 80% على نحو فعال بواسطة الأنابيب الكلوية وهذا ما يمكن إحصاءه بواسطة البرونيسيد probenecid، مثلاً لإنقاص تواتر الخفق للأطفال الصغار أو بغية المعالجة بجرعة مفردة كحالة داء السيلان gonorrhoea.

الاستعمالات Uses (راجع الجدول 1.11). يُعد بنزليل

البنسلين فعالاً جداً ضد العقيدة الرئوية Streptococcus pneumoniae واستقدية الحنطة للدم B₁₈A من مجموعة لانسياف، Lancefield (العقيدة المتيحة Streptococcus pyogenes).

عمل هر من البرهشة ضد الحروب، الذي يجعل معظم صفوف الطلاب يصدون عندما يُدأرون عن سلة الفور crough/فدوه peak لنواء يُعطر كل 6 ساعات وعمره نصفى 0.5 ساعة (المقارب: 2¹² - 4496).

سيلاستاتين imipenam-cilastatin) وأحادي حلقة البيتا لاكمام benzylbactam الأرتيرينام aztreonam. هذه، انعطاف أقل كثيراً من حيث التفاعلية المتصالية.

إن القصة المرصية للاستعمالات المضادة تجاه البكتيريا تعدُّ قيمة عند محاولة التكهّن فيما إذا كان المريض سيتعرض لتفاعل أرجحي. يمكن أخذ التفاعلات من النمط المعامل immediate-type reactions كالشرى، والوذمة الوعائية والصلمة اتافية لإشغره إلى الأرجحية، ولكن تفسر الطضع القعي المخطاطي maculopapular rashes يُعدُّ أصعب. لَمَّا كان الدواء البديل موجوداً عادةً فمن الأفضل تجنب البنسلين عندما يوجد شك في الأرجحية، مع أن الحالة مُشخصّة بدون شك وقد تكون عابرة (راجع أدناه).

عندما يكون تاريخ الأرجحية غير حازم ولا بد من وصف البنسلين، فإن وجود أضداد الغلوبولين اناعي IgE في المصل serum يُعدُّ مؤشراً مفيداً على التفاعلات المتوسطة هذه الأضداد، أي التفاعلات المعالجة (مخط 1). ويمكن كذلك إنجاز اختبار داخل الأدمة intradermal من أجل الأرجحية باستخدام مقادير معيارية من مزيج من المُعيّن الرئيسي (المُستقنب) (بنزليل البنسيلويل المتعدد الليرين benzylpenicilloyl polylysine) والقيّات الصفري (مثل بنزليل البنسلين)، الأرجحية تُفاعل؛ إذ يشو ظهور تفاعل الوهيج flare والانتثار weal إلى استعمالات إيجابية. إن حقيقة أن حوالي 10% فقط من المرضى ذوي تاريخ "الأرجحية للبنسلين" يستجيبون توحي بأن معظم الموسومين labeled بالأرجحية ليسوا مشاركتين للبنسلين أو لغيره من تاريخين زمن طويل.

تضمن الآثار المضادة الأخرى (غير الأرجحية) الإسهال بسبب البديل في التبيت flora المعوي الطبيعي الذي قد يرتقي بالمغشية المعوية Clostridium difficile المتصاحبة مع الإسهال. تُعدُّ قلة العدلات neutropenia اختطافاً عند استعمال البنسلينات (أو انضادات الطبيعة الأخرى من زمرة البيتا لاكمام) بجرعة كبيرة وعادةً لمدة أطول من 10 أيام. نادراً ما تسبب البنسلينات فقر الدم anaemia، ونادراً جداً ما تسبب انحلال الدم haemolytic، وقلة التصفيحات

الكبيرة مع التصفية المنقوصة بسبب التهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis بالتقدم الشافي.

المستحضرات وتلفيز جرعة الحقن dosage for injection يمكن إعطاء بنزليل البنسلين بالعضل i.m. أو في الوريد v. (حقن بضعه bulus أو بالشراب للتسريح). ويُعطى بنزليل بنسلين 600 ميلي غرام كل 6 ساعات كفاً لتعديري الحساسية. يتضح أن هنا غير ملائم في المدرسة المدرسية قد يُفضل مريض من بنزليل البنسلين وأسد أتوابعه الطويلة الأمد (راجع أدناه).

يعطى 1.2 غرام يومياً بالوريد بجرعات مفسدة لتعديري عبر الحساسية نسبياً حيث تُحذف الكائنات الحية الحساسة ضمن النسيج اللاوعائي (مثل التهابات التهاب العذائتي). وعندما يُسيطر على العدوى يمكن التحول إلى استخدام طريق الفم بإعطاء فينوكمي ميلون البنسلين أو الأموكسيسيلين اللذين يعدان أكثر امتصاصاً عند البالغين.

يُعطى بروكاين البنسلين procaine penicillin المعطى بالعضل فقط منجماً ثابتاً ويُحظر بنزليل البنسلين على مدى 12 - 24 ساعة، بحسب الجرعة المعطاة. وعادة ما تكون 360 ممي غرام كل 12 - 24 ساعة. لا توجد موافقة عامة على مكانه في المعالجة، ولم يعد يتوافر في عدد من الدول. يفصل استخدام بنزليل البنسلين في معظم العدوى الوحيدة، ولا سيما في السحايا؛ إذ إن بروكاين البنسلين لا يعطي تراكيز دموية علاجية بعدة ساعات بعد الحقن وتكون تراكيز الثروة peak تُحفص بكمية.

المستحضرات وتلفيز جرعة الاستعمال الفموي Preparations and dosages for oral use إن فينوكمي ميلون البنسلين (البنسلين V) مقاوم للحمض المعدي وبذلك يصل إلى جدار الأمعاء البقيعة حيث يمتص بدرجة متوسطة ويحفص في أسنان كثيرة خفيفة سهلة عند البالغين. وهو أقل فعالية من بنزليل البنسلين ضد التيسرية البنية والسحائية؛ فهو غير ملائم للاستعمال في داء السيلان gonorrhoea والتهاب

عادة ما تكون العقديات المُحفزة Viridans streptococci حساسة مالم يكن المريض قد تناول البنسلين حديثاً. تُعدّ المكورة العوية العاطية *Enterococcus faecalis* أقل حساسية، ولا سيما في التهاب الشغاف endocarditis؛ وينبغي توليف النسيب مع أحد الأمينوغليكوزيدات؛ وهو الجنتاميسين gentamicin عادةً. إذ هنا التوليف تاروي مالم تكن المكورة العوية مقاومة جداً للأمينوغليكوزيد؛ ولقد مثل هذه التاروي strains بكثر توازراً عند مرضى المستشفيات وتُشكل مرموبات كبيرة في المعالجة. يستعمل بنزليل البنسلين على أنه فعّال ضد معظم ذراري البنفودي القحبي *Staphylococcus aureus*؛ ولكن أكثر من 90% منها مقاومة. لأن في المستشفى وتشمارة المنزلية. يُعدّ بنزليل البنسلين الدواء المُحار لعدوى التيسرية السحائية *Neisseria meningitidis* (التهاب السحايا) وإثنان اندم septicaemia بالمكورة السحائية meningococcal)، والعصوية الحسرة *Bacillus anthracis* (الحمرة الخبيثة anthrax)، والطحية الحاطية *Clostridium perfringens* (الغزبية الغازية gas gangrene) والكزاز tetani)، والكزاز tetanus)، والنوتدية الحنافية *Corynebacterium diphtheriae* (الخدق diphtheria)، واللوية السحائية *Treponema pallidum* (الزهرى syphilis)، وأنواع البرمجة leptospira (داء البرمجات Leptospirosis) والشعبة الإسرائيلية *Actinomyces israelii* (داء الشعبات actinomycosis). وهو أيضاً الدواء المُحار للبيولية البورغونوغرية *Borrelia burgdorferi* (داء لايم Lyme disease) عند الأطفال. تباين حساسية التيسرية البنية Neisseria gonorrhoeae في الأجزاء المختلفة من العالم، حيث تعد المقاومة سائدة ومنتشرة في بعض هذه الأجزاء.

الأثار الضائرة Advers effects غير شائعة عموماً، بعداً عن الأرجية (أنظر سابقاً). لاداً من ترميزج أد، تُؤك مضاد حيوي حقيقي مفيد سريرياً (1942) لا يزال في الاستخدام وهو أيضاً من بين المضادات الحيوية الأفض حية. يظهر استنار السمية المتعلقة بالجرعة (الاحتلاجات) فقط عند المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي، حيث يترافق مطلب الطرحات

600 ميلي غرام = 1000000 وحدة؛ 1 ميجا وحدة mega-unit.

يتداخل مع امتصاصه بوضوح. لقد مُجِباً حديثاً من السوق في بعض الدول، بما فيها المملكة المتحدة.

الميثيسيلين *Methicillin* والأوكساسيلين *Oxacillin* يحصر استعمالهما الآن في اختبارات الحساسية عمداً. يُشير استعراض العقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين *methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* لدى المرضى إلى أن الكائنات الحية مقاومة للفلوكلوكساسيلين والكلكوكساسيلين، وجميع انضادات الحيوية الأخرى من زمرة البيتا لاكتام وغالباً إلى الأتوية الأخرى المضادة للحراثيم، ويطلب إجراءات خصوصية للسيطرة على العدوى.

للبنسلينات الواسعة الطيف

BROAD SPECTRUM PENICILLINS

تعد فعالية هذه البنسلينات الجريئة التحليل *semisynthetic* لأبعد من المكورات الإيجابية والسلبية الغرام التي تكون حساسة لبينريل البنسلين، وتتضمن الكثير من العصيات *bacilli* السلبية الغرام، وهي لا تتأثر بإزيمات البيتا لاكتاماز وقد نقصت فائدتها بوضوح في الستين السابقة بسبب الانتشار التزايد للكائنات الحية المنتجة لهذه الإنزيمات.

تُعدّ هذه العوامل كمياداً عام، أقل فعالية من سزبل أنيسلين ضد المكورات الإيجابية الغرام، ولكنها أكثر فعالية من البنسلينات المقاومة للبيتا لاكتاماز (راجع أعلاه). وهي ذات فعالية مفيدة ضد المكورات المعوية الفلطيية *Enterococcus faecalis* والكثير من دراريي السندسة *Haemophilus influenzae* إن الامعائيات *Enterobacteriaceae* حساسة بشرح متفاوت ويُعدّ الاعجاز العمري الحساسية هادماً. وإن الفروق بين أفراد هذه المجموعة فارماكونوجية أكثر منها حركية.

الأموكسيسيلين *Amoxicillin* (العمر النصفى 1 ساعة؛ والمعروف سابقاً *amoxycillin*) يُعدّ مضاداً بيورياً للأمبيجين وهو أفضل امتصاصاً في المعى (ولاسيما بعد الطعام)، وتجر الجرعة نفسها ضعف التركيز البلازمي تقريباً. وبعد الإسهال أقل تواتراً مع الأموكسيسيلين مقارنة مع الأيسيلين. تبلغ الجرعة اليومية جرثومي 250 ملي غرام كل 8 ساعات؛ وتتوفر

النسجيات بالمكورات السحائية، وهو يدل مرضي لبينريل انيسلين ضد العقودية الرئوية والعقدية الكُفِيحة *Streptococcus pyogenes*، ولاسيما بعد العلوى الحادة الآتية ضمن السيطرة البدلية في المعالجة الوريدية. أما الجرعة فهي 500 ملي غرام كل 6 ساعات.

يفضّل إعطاء جميع البنسلينات القسوية والمعدة فارغة لتجنب تأجيل الامتصاص الناتج عن الطعام.

للبنسلينات المضادة للعفودية

Antistaphylococcal penicillins

تُنتج حرائم معددة إنزيمات البيتا لاكتاماز β -lactamases التي تمنع حلقة البيتا لاكتام الشائعة لجميع البنسلينات، فهي باليسة الامعالية المضادة للحراثيم. تتفاوت إنزيمات البيتا لاكتاماز في فعاليتها ضد مركبات البيتا لاكتام المحتتجة بانسلاسل الجانبية المرتبطة بحلقة البيتا لاكتام والمسؤولة عن معظم هذه التأثيرات بواسطة معرفة الستياريك *stearic* لإنتاجه النواتج إلى المقرات الإنزيمية الفعالة. فالأدوية التي تقاوم فعل البيتا لاكتاماز العفودية *staphylococcal* β -lactamase تمارس مفاعمتها بواسطة امتلاكها سلسلة الأيسر الإحبة الجانبية. وتمتلك الأدوية فعالية ضد الجراثيم الأخرى التي يستطعها البنسلين، ولكن بسزبل البنسلين أكثر فعالية على نحو منموس ضد هذه الكائنات الحية حتى 20 مرة في حالات المكورات الرئوية، والعقدية الحادة للقدم β - والتيسرية. وهكذا، عندما تكون العدوى مختلطة، فمن الأفضل إعطاء بينريل البنسلين والأدوية المقاومة للبيتا لاكتاماز في الحالات الرخيمة.

تتضمن الأمثلة عن هذه العوامل ما يلي:

الفلوكلوكساسيلين *Flucloxacillin* (العمر النصفى 1 ساعة) يُعدّ أفضل امتصاصاً من انكلوكساسيلين *cloxacillin* ولذا يعطي تراكم دموية أعلى. قد يسبب البرقان الركودي *cholestatic jaundice* ولاسيما عند استعماله لأكثر من أسبوعين أو للمرضى الذين تجاوزوا 55 عاماً.

انكلوكساسيلين *Cloxacillin* (العمر النصفى 0.5 ساعة) يقاوم التدرك بالخصف المعدى وينتشر من المعى، ولكن الطعام

مستحضرات الحلقن ولكنه لا يقدم مزيجاً عن الأميسيلين. على كل حال يفضل الأموكسيسيلين للاستخدام الفموي بسبب توافره الجيوتي الأكبر وآثاره الضائرة الأقل.

الكو أموكسيكلاف Aug- clavulanic acid (الأوغمستين Aug- mentin) حمض الكلافيولانيك *clavulanic acid* هو حمض، بينما لاكتام ذو فعالية داخلية مضادة للجراثيم ضعيفة ولكنه يرتبط بالبروتينات الببتا لاكتامار على نحو متعدي العكس. ولذا يحمي الببتين على نحو تفصيلي، فيقويه ضد الجراثيم التي تعزل مقاومتها على إنتاج إنزيمات الببتا لاكتامار، أي إن حمض الكلافيولانيك يعمل كمثبط "انتحاري" suicide بضعاف في الأقرص. يعلجه الوتاسي (يكافون) 125 ملي غرام من حمض الكلافيولانيك) بالتوليف مع الأموكسيسيلين (250 أو 500 ملي غرام). باسم كو أموكسيكلاف وبعد معالجة مرضية لعدوى الكائنات الحية المنتجة للببتا لاكتامار، في السبيلين التنفسي والبولي التناسلي urogenital يوصح. ينبغي استخدامه عندما تكون الكائنات الحية المقاومة للأموكسيسيلين والمنتجة للببتا لاكتامار حساسة له أو مرهنة بالزرخ وتتضمن الكثير من ذراري العقودية النديه، والكثير من ذراري strains الإشريكية القولونية *Escherichia coli* وزيادة عند ذراري السديمية التنزلية *Haemophilus influenzae*. وله فعالية مفيدة ضد أنواع الجراثيم المنتجة لببتا لاكتامار. يبلغ العمر التصفي 1 ساعة وأما الجرعة فهي قرص واحد كل 8 ساعات.

الأميسيلين Ampicillin (العمر التصفي 1 ساعة) يعد حمضاً ثباتاً ويحصى بدرجة متوسطة عند بلعائه. يبلغ الجرعة الفموية (250 ملي غرام - 1 غرام) كل 6 - 8 ساعات، أو 500 ملي غرام بالعضل أو في الوريد كل 4 - 6 ساعات. ويظهر حوالي ثلث الجرعة في البول دون تبدل. يتركز الدواء في الصفراء.

الآثار الضائرة Adverse effects قد يسبب الأميسيلين الإسهال ونكس وقوعه (12%) أقل مع الأموكسيسيلين. إن الأميسيلين والأموكسيسيلين هما أشبع مضادين حيويين في رابتهما مع إسهال انطية العسيرة *Clostridium difficile*؛

مع أن هذا متعلق بتوافر استعمالها أكثر من احتطارها الضمني في إحداث المرض، وقد يكون أكثر مع حفر السيفالوسبورينات). تلاميسيلين ومضائه قدرة فريدة في إحداث الطفح البني macular rash تشابه للحصبة measles أو الحصبة rubella، وعادة ما لا ترافق مع علامات أرجحية أخرى. عند هذا الطفح تشاماً سداً عند لتعيين يداه الجهاز اللغزاري، وتلاحظ كثرة الفرحيات العذرية infectious mononucleosis والايهضاض اللمفاوي lymphoid leukaemia. ما ينبغي أخذ انطفح البقي. تحسب الأرجحية تجاه التسلينات الأخرى التي قبل لإحداث التفاعل التتروي urticarial الحفقي. ويبدو أن مرضى الفشل الكلوي ومن بناتلون الألوبورينون فعالة حرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia أكثر عرضة أيضاً لطفح الأميسيلين. لقد تصاحب الوردان الركوندي cholestatic jaundice مع استخدام الكو أموكسيكلاف حتى بعد 6 أسابيع من إيقافه؛ قد يكون حمض الكلافيولانيك هو المسؤول.

الميسيلينام MEICILLINAM

البيميسيلينام pivmecillinam (العمر التصفي 1 ساعة) هو عامل فموي وثيق الصلة مع التسلينات الواسعة الطيف ولكن مع فعالية مضادة للجراثيم مختلفة، بمقتضى، مثلاً، لفة كبيرة للبروتين الرابط للتسلين. وهو فعال ضد الكائنات الحية، تسلية الغرام التي تصمن الأمعيات المنتجة لببتا لاكتامار ولكنه غير فعال ضد التوائمة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* وفريالها، وضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام. تتختم البيميسيلينام في الجسم الحي إلى شكل فعال هو ميسيلينام mecilinam (ضعيف الامتصاص عن طريق الفم). ويستعمل لعلاج عدوى السبول البولي. قد يحدث الإسهال وألم البطن.

أحادي طقة الببتا لاكتام MONORACTAM

الأزترينام Aztreonam (العمر التصفي 2 ساعة) يعد أول فرد من هذا الصف من المضادات الحيوية الببتا لاكتامية. وهو فعال ضد الكائنات الحية التسلية الغرام بما فيها التوائمة

الزنجارية، والمستمدة النزلية واليسيرة لسعالية وداء السيلان *gonorrhoea*. يستخدم الأترينومام لعلاج إنتان الدم *septicaemia* وعداوى السبيل البولي المعقدة، وعداوى السبيل البولي السفلي بسبببات المخرج وداء السيلان.

تتضمن الآثار الضائرة التفاعلات في مفر الترسب، والطفح، والإسراع المسمى الموي، والمهات الكبد وقلة الصفيحات *thrombocytopenia* وقلة العدلات *neutropenia*. ويعد أن له احتطاراً خطيراً في وحدات أوجيا أيبيا لاكام، وقد يستخدم بغير عند بعض المرضى المتأرجين من البسليين.

البسبببات المضادة للزواتف

ANTIPSEUDOMONAL PENICILLINS

للديوكسي بيسبببات Carboxypenicillins

ها الطفح نفسه المضاد للجراثيم عموماً مثل التسطور (وهي حساسة لركبات البينا لاكاماز)، ولكن لها فترة إضافية في تنظيم الزائدة الزنجارية وأنواع *Proteus* الإيجابية الإندول *indole*.

التيكارسيلين *Ticarcillin* (العمر النصفى 1 ساعة) يوجد بالتوليف مع حمض الكلافولايك (باسم *Timentin*)، مما يوفر فعالية أكبر ضد الكائنات الحية المنجدة لبينا لاكاماز. يعطى بالعض أو حقناً وريدياً بطيئاً أو تسريباً وريدياً سريعاً. لاحظ أن التيكارسيلين يوجد كمنج ثنائي الصوديوم حيث يُنحرر كل 1 غرام حوالي 5.4 ملي مول من الصوديوم الذي يبني مرعاته عند معالجة المرضى ذوي الوظيفة القلبية أو الكثرية المخفضة. تزيل الكربوكسي بيسبببات فعالية الأميوغليكوزيدات عند إعطاء كمن من السواتين في الحقنة نفسها *syringe* أو في جهاز التسريب الوريدي نفسه.

الأريديوبيسبببات Urcidopenicillins

وهي متكررة من جزئ الأيسيلين، مع سلسلة جانبية مشتقة من اليوريا *urea*. إن مزايها الرئيسية لرائدة عن الكربوكسي بيسبببات هي تحماتها الأكبر ضد الزائدة الزنجارية وحقيقة أنها أملاح أحادية الصوديوم فتحرر حوالي 2 ملي مول من الصوديوم لكل غرام من مضاد الجراثيم وسطياً.

(راجع أعلاه) وهكذا تكون أكثر مأمونية حيث ينبغي تجنب حمولة الصوديوم الزائدة على نحو خاص. تتذكر بالكثير من إزيمات البينا لاكاماز. يجب إعطاء الأريديوبيسبببات حقناً وتطرح في البول على نحو رئيسي. ويُقدّم التراكم عند ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة أقل من البسبببات الأخرى إذ إن 9625 من الأريديوبيسبببات تطرح في الصفراء *bile*. يستعمل للمنج عبر الاعتمادي الجراثيم في أن التركيز البلازمي يرتفع على نحو غير مناسب بطري مع ترديد الجرعة، أي إنها تظهر جراثيم التشمع *supuration* (الزربة صفر).

توفر الأريديوبيسبببات مع الأميوغليكوزيدات تأثيراً تاردياً ضد إنتان الدم بالزائفة *pseudomonas* ولكن إعطائهما في المسائل نفسه يزيل فعالية الأميوغليكوزيد (مثل حالة الكربوكسي بيسبببات، راجع أعلاه).

الأزولوسيلين *Azlocillin* (العمر النصفى 1 ساعة)، فعال جداً ضد عداوى الزائفة الزنجارية، وهو أقل فعالية من الأريديوبيسبببات الأخرى ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الأخرى وقد سُحب من السوق حديثاً في كثير من الدول.

البيراسيلين *Piperacillin* (العمر النصفى 1 ساعة) يملك الفعالية نفسها أو أكثر قليلاً من الأترينوسيلين ضد الزائفة الزنجارية ولكنه أكثر فعالية ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الشائعة. وهو عواثر أيضاً ككوليف مع ديبط البينا لاكاماز هو التزوبياكتام *tazobactam* (باسم تازوسين *tazocin*).

المسبببات Cephalosporins

استُحصلت المسبببات سيورينات أولاً من قطر رأسية الأبراج *Cephalosporium* المُستزرع من قرب مصب مياه البحار السردينية *Sardinian* في البحر عام 1945؛ وتعد بنهاها الجزئية وثيقة الصلة باليسيلين، وقد أدعت الكثير من الأشكال الجزئية التحليق. تتضمن المسبببات سيورينات الآن مجموعة من المضادات الحيوية الواسعة الفعالية والقليلة السمية. وسيُستعمل مصطلح المسبببات سيورينات هنا في السياق العام مع أن بعضها يُعد من السيفاميسينات *cephamycins* بالتحليل، ومثالا السيفوكسين *cefotetan* والسيفوتيتان *cefotaxime*.

طرق الفعل Mode of action هو ذاته الذي لمركبات البيتا لاكتام β -lactams، أي: إن السيفالوسبورينات تُعملُ تشغيل جدار خلية الجرثومية ولذا فهي مبيدة للجرثوم bactericidal. يُبدي السيفالوسبورينات إرادة للجرثوم محتفنة على الزمن. تمنح إطاعة السلاسل الحماوية المتنوعة إلى حموية السيفالوسبورين تترواح في الحركة الدوائية pharmacokinetics والفعاليات المبيدة للجرثوم. يمكن حماية حلقة البيتا لاكتام بمواد بيوية ينجح معها مركبات ذات فعالية عمسة ضد انكاثات الحمة السلبية الغرام وتكون النتيجة الطبيعية الشائعة فعدا مثل هذه العوامل لبعض من فعاليتها ضد الإيجابية الغرام. تقاوم السيفالوسبورينات هجوم الإنزيمات البيتا لاكتاماز ولكن الجرثوم تُشبه مقاومة لها وسائل أخرى. ينبغي مراعاة العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) بأنها مقاومة لجميع السيفالوسبورينات.

أخراتك الدوائية Pharmacokinetics. عادة ما تُطرح السيفالوسبورينات دون تبدل في اليون، ولكن بعضها، بما في ذلك السيفوتاكسيم، يكون مستقبلاً منسزوع الأسينيل desacetyl) نه بعض الفعالية المبيدة للجرثوم. يُعبرز الكثير منها على فهو فعال بالأنيوب الكلوي، ويمكن إحصار هذه العمية بالبرونيد prohenecid. ركسدا، نعي إقاص حرارة السيفالوسبورينات عند المرضي الضعفي الوظيفة الكنبوية. إن السيفالوسبورينات عموماً ذات عمر نصف 1-4 ساعات مع وجود استثناءات (عملاً) نعر التصني للسيفترياكسون ceftriaxone حوالي 8 ساعات). مسح التوزع الواسع في الجسم بمعالجة العدوى في معظم الأماكن وتتضمن العظم والسليج الرخو، والمصليات والسائل النخاعي CSF (في بعض الحالات). توجد المعطيات الفردية عن السيفالوسبورينات في (الجدول 1.12).

التصنيف والاستعمالات Classification and uses. تصنف السيفالوسبورينات على نحو ملائم في أحيان ذات خصائص مرتكبة ومبيدة للجرثوم متشابهة! وقد جعلت العوامل الأحدث هذا التصنيف أقل دقة ولكنه يحفظ بفائدة

كافية لوجوده في (الجدول 1.12).

الآثار الضارة Adverse effects نعد السيفالوسبورينات حميدة التحمل. إن معظم التأثيرات غير المرغوبة الاعتيادية هي تفاعلات أرحية من غط أرحية انسلين. فمة أرحية تصابه بين البستينات والسيفالوسبورينات تكتنف حوالي 7% من المرضي وينهي عدم استخدام السيفالوسبورين إذا أبدي المرضي تفاعلاً أرحياً وخيماً أو عمحلاً فيما مضى أو عندما يكون اختبار المنض أو الجلد إيجابياً تجاه أرحية انسلين. قد يحدث الألم في مقرات الخفق الروردي أو العضلي. قد تحدث فمة التصفيحات، وفقر الدم (الإشعالي)، وفلة العدلات، والتهاب الكلية الخفالي interstitial nephritis أو اختبارات تدل على شذوذ وظيفية الكبد عند الاستمرار بالسيفالوسبورينات لأكثر من أسبوعين ولاسيما بالجرعات الكبيرة وتنعكس هذه التآمرات بإيقاف الدواء. قد يوجب الطيف الواسع من الفعالية لسيفالوسبورينات الحيل الثالث لفرصة العدوى بالجرثوم المقاومة أو بانيضة البيضاء *Candida albicans* والإسهال بالنبطية النموية *Clostridium difficile*. يُنجر السيفترياكسون ceftriaxone تراكيز مرتفعة في الصمراء، كملح نلكالسيوم، قد يورث خدوش أعراض مشابهة للتحصن الصفراوي cholelithiasis (تحصن صفراوي كادب biliary pseudo-lithiasis). قد يسبب السيفامندول cefamandole غوز النوروزومين وتفاعلاً مشابهاً لتثاني السلفيرام desulfiram بعد اتلاخ الكحول.

مضادات الجرثوم الأخرى من زمرة البيتا

لاكتام Other β -lactam antibacterials

لكاربابينيمات CARBAPENEMS

إن طيف أفراد هذه المجموعة أوسع من جميع مضادات الجرثوم المتوفرة حالياً، وهي مبيدة جرثوم ضد معظم الجرثوم المرضية الهوائية aerobic واللاهوائية anaerobic لإيجابية الغرام والسلبية الغرام. تقاوم الخلمية بواسطة معظم إنزيمات البيتا لاكتاماز. نعد مشابهاً الأرواف الكادبة pseudomonas

العنوان	العمر التنفسي (ساعة)	الإطراح في البول (%)	معلق
الجيل الأول			
<i>Parenteral</i>			
السيفازولين Cefazolin	2	90	قد يستخدم العدوى العفوية ولكنه أشبهت به سيفالوسبورينات الأحدث
السيفرادين Cefradine (فوية أيضاً)	1	86	
<i>Oral</i>			
سيفاكلور Cefaclor	1	86	جميعها متشابهة جداً، فعالة ضد الممرضات المتفصية الشائعة، العقدة الرئوية والموراكسيلا مسرلة <i>Moraxella catarrhalis</i> ولكنها ذات فعالية ضعيفة ضد المستعمية الشريفة (باستثناء السعاكلور). فعالة أيضاً ضد الإشريكية القولونية الشريفة، تيب، مغاوتها على نحو متزايد تجاه الأوكسيهيمو والترينيموج. قد تستخدم للعدوى غير المصحوبة بتضاعفات في السيل التنفسي العلوي والسفلي، والحصى البولي والنسج المرهقة، ومعالجة متاعمة عدداً تناسلي الأخرى، لقبة عدوى آت السيطرة
سيفالوروكسيل Cefuroxim	2	88	
سيفيفاكسين Cefixim	1	88	
الجيل الثاني			
<i>Parenteral</i>			
السيفوكسين Cefoxitin	1	90	أكثر مقاومة لإزيمالات فينا لاكتاماز من الجيل الأول، وفعالة ضد العفوية الشبيهة، والعقدة الشريفة، وأنواع السبريد، والمستعمية الشريفة وكثير من الأمعيات. يفسل السيفوكسين أيضاً العضوية الهشة <i>Bacteroides fragilis</i> ويُعد فعالاً في العدوى السطحية والمخروطية.
السيفوروكسيم Cefuroxime	1	80	يمكن إعطاء السيفوروكسيم بالتهاب الرئة الشائع المكتسب من المجتمع، سبه الشائع العقدة الرئوية وليس عندما يكون الكائن الحلي المسبب هو العفوية الرئوية <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ، أو الشيفية <i>Legionella</i> أو العفوية <i>Chlamydia</i> ، يستخدم بشكل العموي <i>cefuroxime axetil</i> أيضاً خلال من العدوى المُعدولة لسيفالوسبورينات الجيل الأول العموية (راجع أعم).
السيفماندول Cefmandolic	1	75	
الجيل الثالث			
<i>Parenteral</i>			
السيفوديزيم Cefodizime	3	80	أكثر فعالية من الجيل الثاني ضد امكائنات الحية السلية الممرم مع احتفاظها بالفعالية القوية ضد الممرم الإيجابية المرام. يتعمل السيفوتاسيم والسيفيدوكسيم والسيفيدوكسيم، والعقد الرئوية، والتهاب الرئة والتهاب السحايا. يستخدم السيفيدوكسيم أيضاً لعلاج التهاب الام <i>Lyons</i> .
السيفوتاكسيم Cefotaxime	1	60	
السيفتازيم Cefazidime	2	88	
السيفتازوكسيم Cefizoxime	1	90	
السيفترياكسون Ceftriaxone	8	56 (44) 56	بالعموية
<i>Oral</i>			
السيفكسيم Cefixime	4	77 (73)	علاوة على ذلك من الكائنات الحية والإيجابية المرام والسلبية المرام بما فيها العقدة القوية (باستثناء السيفوكسيم)، والعقدة الشريفة، والعقدة الرئوية، وأنواع السبريد، والمستعمية الشريفة وكثير من الأمعيات (باستثناء السيفوتوكسيم). تستخدم لعلاج عدوى السيل السري والسيل الشفسي الشري والسلي
السيفتوتوكسيل Cefibuten	2	65	بالعموية
السيفيدوكسيم بروكسيتيل Cefpodoxime proxetil	2	80	

relatives فقط، ذات مقاومة طبيعية أحياناً، أما المقاومة المكتسبة فمع شائعة لجميع الأنواع.

الإيمبيينيم Imipenem

تزال فعالية الإيمبيينيم (العمر التصفي 1 ساعة) من خلال الاستقلاب في الكلى إلى منتجات سامة جداً للأنيبيكتوبية، إن توليف الإيمبيينيم مع السيلاستاتين (باسم Primaxin)، مثبط نوعي لثنائي هيدروبيبتيداز -dibydro-peptidase - الإنزيم المسؤول عن استقلابه الكلوي - يمنع إزالة الفعالية والسمية.

يستعمل الإيمبيينيم لعلاج إتان الدم، ولا سيما الكلوي المنشأ، والعدوى داخل البطن والتهاب الرئوي المستشفوي. من شروط الإيمبيينيم أن يعطى 1 - 2 غرام يوم نصرياً وريدياً على 3 - 4 جرعات، يوصى بإنقاص الجرعات عند اختلال الوظيفة الكلوية.

الأثار الضائرة Adverse effects. قد يسبب إسهالاً متدياً معوياً يصعب التخلص، واضطرابات الدم، والتفاعلات الأرجية، والتخلط confusion والاختلاجات.

المروبيينيم Meropenem (العمر التصفي 1 ساعة) يشبه الإيمبيينيم ولكنه ثابت تجاه ثنائي هيدروبيبتيداز -dihydro-peptidase لذا يمكن إعطاؤه بدون السيلاستاتين cilastatin. يتعد إلى السائل النخاعي CSF ولا يتصاحب مع العتبات أو الاختلاجات.

المنهبطات الأخرى لتخليق جدار الخلية

Other inhibitors of cell wall synthesis

التفكومييسين Vancomycin

يعمل الفانكومييسين (العمر التصفي 8 ساعات)، وهو "بتيد سكري glycopeptide" أو "بتوليد peptolide" على الكائنات الحية المتكاثرة بتثبيط تشكيل حدار الخلية في متر مختلف عن مضادات الجراثيم اليتا لاكتامية، إنه مفيد جرثومي ضد معظم ذراري المنطيات clostridia (عما فيها المنطية العسيرة Clostridium difficile)، وجميع ذراري العنقودية النهمية (عما

فيها المنحة لثيماً لاكتاماز والذراري المقاومة للميثيسيلين methicillin)، والتفكوديات السلطة المُحَضَّرَة enagufase، ومجموعة العقديات المُحَضَّرَة viridans وكذلك المكورات المعوية enterococci، أي الكائنات الحية العديدة التي تسبب التهاب الشغاف.

إن الفانكومييسين ضعيف الاختصاص من المبي ريعلي في الوريد للعدوى المجموعية، عندما لا يوجد مستحضر عصلي مرضي، يتوزع على نحو ضئيل في نسيج الجسم ويُزال بالكلية.

الاستعمالات Cases بعد الفانكومييسين فعلاً في حالات التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis المتصاحب مع الخضاد المعوي (المُحدث بالعضوية المعسرة، أو بالتفكوديات على نحو أقل شيوعاً) بجرعة 125 ملي غرام كل 6 ساعات بالعم (رغم تعضيل التيزونيدارول بالعم عنه، لأنه فعال مثله وأقل تكلفه). يمكن إعطاء توليفة مع الأمينوغليكوزيد في الوريد في التهاب الشغاف بالعقديّة عند المرضى المتأخرين لتسريع النسلون. يمكن استخدامه أيضاً للعدوى الوعمية بالتفكوديات ذات المقاومة للعدوى. يستهدى التحريج dosing برصد التركيز البلازمي.

الأثار الضائرة Adverse effects. بعد الضرر السمعي auditory السببة الرئيسية لتفانكومييسين. قد يتحسن السمعين tinnitus والعمم deafness بإيقاف الدواء. تحدث السمية الكلوية أيضاً والتفاعلات الأرجية. قد يسبب التسرب الوريدي السريع طصاً شعباً حطاطياً maculopopular rash. ربما يسبب إطلاق أميسنامين (متلازمة "الشعير الأحمر").

التايكوبلاتين Telcoplatin يتعلّق بيوتاً بالفانكومييسين ويُعدّ فعلاً ضد الجراثيم الإيجابية الغرام. يسمح عمره التصفي البالغ 50 ساعة بإعطائه مرة يومياً في الوريد أو بالعضل. يستخدم للعدوى الوعمية بالجراثيم الإيجابية الغرام التي تتضمن التهاب الشغاف، و التهاب الصفاق peritonitis عند المرضى الجوالين ambulatory الخاضعون لتديان dialysis الصفاي المزمن، وهو أقل ميلاً لإحداث سمية سمجة أو كلوية من الفانكومييسين، ولكن رصده للمصل مطلوب للمرضى المتعلّين على نحو واعم وذوي الوظيفة الكلوية المنسّنة لتأكيد

إنجاز التراكيم العضوية بدرجة كافية.

أصبح الانتشار الزائد للمقاومة الهامة سريعاً وكثراً نقصان حساسية الجراثيم للفانكوميسين والثايكوبلاتين هماً خطيراً حديثاً مع طائفة المكوّنات المعوية المقاومة للفانكوميسين (VRE) vancomycin-resistant enterococci أو المكوّنات المعوية المقاومة للسيد السكري glycopeptide resistant enterococci (GRE) والحقنوية الذهبية المتوسطة المقاومة للفانكوميسين vancomycin-intermediate resistant Staphylococcus aureus (VISA, GISA). لقد جرى تشييع عن حرية واحدة فقط من المتعدّية الذهبية المقاومة للفانكوميسين الموجودة طبيعياً، ولكن بدون شك سنشأ هذه المقاومة مع الزمن وسيكون مَرَحياً يظهر المضاد الحيوي الفعال ضد الجراثيم الإيجابية الغرام ذات المقاومة المتعدّية للأدوية، مثل الكينوبريستين guinupristin والدلفوبريستين dalfopristin وكذلك اليزيوليد linezolid. يستعمل السيكلوسرين cycloserine لنسل tuberculosis المقاوم للدواء (راجع أدوية السل).

البييد تكون البروتينات المشادة الناجمة فتالّة للمكروب، أي إن الأمينوغليكوزيدات مبيدة للجراثيم bactericidal وتؤدي قتلاً للجراثيم معتمداً على التركيز.

الجراثيم الدوائية Pharmacokinetics. الأمينوغليكوزيدات ثوابية في الماء ولا تمر أغشية الخلية بسرعة. إن ضعف الامتصاص من المعى يجعل إعطائها في الوريد أو بالعضل ضرورياً للاستخدام الجموعي وتوزع على نحو رئيسي في السائل خارج الخلوي؛ ويُقَدّر الانتقال إلى السائل الدماغي النخاعي (السائل النخاعي) ضعيفاً حتى عندما تكون السحايا ملتهبة. يبلغ عمرها النصفي 2-3 ساعات.

تُزال الأمينوغليكوزيدات عن تبادل ولاسيماً بالترشيح الكلبيسي، وتُنجز تراكيز مرتفعة في البول. يحدث تراكم هام في قشرة الكلية عندما يوجد مرض متشي parenchymal كلوي وحجم. ينبغي قياس التركيز البلازمي بانتظام (وعلى نحو متكرر عند الفرضي المتخلّل كلوياً) ويُعدّ الرصد مرتين أسبوعياً تقريباً أمراً جيداً عملياً حتى إذا كانت وظيفة الكلية ضئيلة. ويجب أن يكون الرصد دقيقاً جداً مع المعالجة المطلوبة مثل التهاب الشغاف (جنتاميسين gentamicin). ينبغي إتقاص الجرعة لتعويض درجات الشبلي في اختلال الكلية، بما في ذلك كمر السن الطبيعي. أدت الدعاوي اتقانونية انكسرة جداً من المرضى ضد الأطباء بسبب الإهمال في هذه المساحة إلى دفعات تعريضية صححة، ولاسيما من أجل التسميم الأذني ototoxicity.

تقوم الممارسة الحالية على إعطاء الأمينوغليكوزيدات كجرعة يومية مفردة أفضل من جرعتين أو ثلاث جرعات يومياً تتوافر المسامات الخوارزمية Algorithms لتهدني مثل هذا التبريع dosing وفقاً لوزن المرضي ووظيفة الكلية، ونحتاج إلى مقارنة تراكيز الغر trough فقط في هذه الحالة. ربما تكون المعالجة بجرعة يومية مفردة أقل حصة أذية وكثيرة من تدابير الجرعة مخرفاً، ويبدو أنها دالفعالية نفسها. تُقدّر التراكيز البلازمية بتربعة انباشرة الناجمة عن التبريع اليومي المفردة ذات حبرة للمصابين بإتقان الدم الخند؛ على سبيل المثال، إذ تُهدى الأمينوغليكوزيدات قتلاً للجراثيم معتمداً على

تنبيط تخليق البروتين

Inhibition of protein synthesis

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

استُحصن على التريتريميسين من التسيلة السجادية *Streptomyces griseus* عام 1944، المستزرعة من حقل سُنت عضوياً بكثافة، ومن حُلّي الدجاج أيضاً، وذلك في أخذ الأبحاث التي أعقبها البرهان على المعالجة السريرية للبسطين. تعاديه الأمينوغليكوزيدات بمعها الأسر في طرز عملها، وحرالكها الضوائية، وخصائصها المعالجة والسامة، ويعكس الغروي الترتيبية في استخدامها نياين هناك فعاليتها انضادة للجراثيم؛ ولتدّ المقاومة المتعدّية متفاوتة.

طرز الفعل Mode of action. تعمل الأمينوغليكوزيدات داخل الخلية بالارتباط مع تريبامات ribosomes بطريقة تجعل تاليات الحموض الأمينية غير الصححة تدخل في سلاسل

التركيز.

• الاستعمالات الموصفة: إنَّ النيوميسين neomycin والقرامستين، سامان. جداً للاستخدام الجماعي ولكنهما معالان للمعالجة الموضعية لعدوى التهابية conjunctiva لمر الأذن الخارجية. وكثيراً ما يستعملان في توليفات مضادة للمحراثيم على نحو انتقائي لإزالة التلوث من أعضاء ارضي الذين يتناولون سائلة مكثفة كإجراء للسماعة. تُحصى التوبراميسين tobramycin بالاستنشاق لمعالجة سُورَات التهاب الكيسي cystic fibrosis العنوية. قد يحدث امتصاص مجموعي كافٍ للتوصية بمقايضة تراكم للمصل عند مثل هؤلاء المرضى.

الأثار الضارة Adverse effects. تُعدّ سمية

الأمينوغليكوزيد خطيرة عندما تكون الجرعة المعطاة مرتفعة أو مع الأمد الطويل، رُعداً الاعتقار أكثر عندما تكون التصفية الكلوية غير كافية (بسبب المرض أو العمر)، وبالمشاركة مع الأدوية الأخرى الشديدة السمية الكلوية (مثل مدرات العروة loop diuretics والأمفونورييسين amphotericin B) أو عندما يكون المريض مصاباً بالجفاف dehydrated. قد تُأخذ الأثار الضارة الأشكال التالية:

• تسميم الأذن Ototoxicity. قد يحدث ضرر فعلي vestibular وسمعي auditory، مسبباً فقدان السمع، والنونز vertigo، والطنين tinnitus التي قد تكون دائمة (راجع أعالاه). قد يغطي الطنين تحديراً عن ضرر العصب السمعي. نغصن التلذذات الباكرة عن السمية التحليلية الصداغ المتعلق بالحركة، والدوخة dizziness أو الخيآن. يمكن أن يحدث تسميم أدسي وحيث بالشطيق الموصحي، وبضمن قطرات الأذن ear drops.

• السمية الكلوية Nephrotoxicity. تباكات متعلّقة بالجرعة والتي عادةً ما تكون قابلة للعكس، وتحدث في حلايا الأنيوب الكوي، حيث تتراكم الأمينوغليكوزيدات. يُتَرَن ضغط الدم المنخفض، ومدرات العروة والعمر المتقدم على أنها عوامل اعتقار إضافية.

• الإحصار العصبي العضلي Neuromuscular blockade. قد تُجمل الأمينوغليكوزيدات بانتمل العصبي العضلي

الفعالية المضادة للمحراثيم Antibacterial activity. تُعدّ الأمينوغليكوزيدات عموماً فعالة ضدَّ العنقوديات والبكتائيات الحية الهوائية aerobic السلية الغرام السبي تعصن جميع الأعضيات تقريباً؛ وستشرح الفروقات الإفرادية في الفعالية لاحقاً. تزيد المقاومة الجرثومية للأمينوغليكوزيدات، ولكن توزع المشككة على نحو غير متجانس بالسوية وبوضوح ماكسبات ايلاميدبات plasmids التي تعمل مورثات الترميز coding لشكوي الإزيمونات المحرَّبة للنواء. تنلر مقاومة الجنتاميسين في العوامل المرضية المنكسبة في الغنصع في كثير من مستشفيات المملكة المتحدة.

الاستعمالات، تتضمن ما يلي:

عدوى العصبية السلية الغرام، ولاسيما إنتان الدم septicemia، وإنتانات الكلية والحوض والطن. يقى الجنتاميسين. النواء المختار ولكن قد تُفضّل التوبراميسين tobramycin للعدوى الخدنة بالزائفة الزكخارية. يحدث الأميكاسين amikacin الطيف المضاد الحراثيم الأوسع من الأمينوغليكوزيدات ولكن يفصل إذخاره للعدوى للتسبية بالبكتائيات الهية المقاربة للمحراثيم. لما كانت معدلات المقاومة الموضعية منخفضة فمن الممكن نضمين الأمينوغليكوزيدات كخاضل تدبير علاجي شمسي يدي معالجة إنتان الدم الوخيم قبل استعراق الكائن (البكتائيات) الحى المُستَب. ويمكن الاستدلال باستخدام مضاد حيوي فوري وأقل سمية عند معرفة نتائج الزرع (48 - 72 ساعة)، وتُعدّ السمية نادرة جداً بعد مثل هذا المقرر العلاجي القصير.

• التهاب الشعاف endocarditis الجرثومي. ينبغي أن يشمل تشخيص المضاد للكروب من أجل عدوى الشكورات المعوية والعقدي والعنقودية في صدمات القلب عنى أمينوغليكوزيد، وهو نجتاميسين عادةً، وكذلك من أجل معالجة التهاب الشعاف السريري الذي يفشل في إعطاء زرع دم زخايسي.

• العدوى الأخرى: السل، والتولاريمية tularemia، واطاعون plague، وداء الترومبيلات brucellosis.

ونفاغم النوهن العضلي الرئيل myasthenia gravis ونوحى به، أو تسبب متلازمة النوهن العصبى العابرة عند قوى النقل العصبى العضلى الطبيعي.

• التفاعلات الأخرى تتضمن الطفح، والشذوذات الدموية، التي تتضمن تشييط القي، وققر الدم الإحمالى والسرف بسبب اتضاد antaggonism مع العامل الخامس نا.

الأمينوغليكوزيدات إفرانياً

INDIVIDUAL AMINOGLYCOSIDES

الجتناميسين بعد فعالاً ضد العصبيات الهوائية aerobic المسلية الغرام السى تتضمن الإشرىكية الفعولونية، والأمعابية *Enterobacter*، وشكلسيلة *Klebsiella*، والنقلية *Proteus* (المسلية والإحماية الإندول indole) والزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*. ينبغي في المعالجة التحمىية الأفضل لإثان لدم septicæmia توليف الجتناميسين مع مضاد حيوى من زمرة انتالاكتام أو مع عامل مضاد للاهواثيات antianaerobic مثل المترونيدازول، أو مع كليهما. يُعدّ الجتناميسين دواء الاختيار لإثان الدم النوحوم بسلية الغرام وهو فعال بالتوليف من أجل الإنتانات البطنية والمهوسية. يُؤلف الجتناميسين مع بنزبل النستون في التهاب الشعاف بانعدية والمكورة العوية enterococcal ومع البنسلين المضاد للتعقودة في التهاب الشعاف بالتعقودة، ومع الأمسلون في التهاب الشعاف بالمكورة المعوية enterococcal (تُؤفر الشآزر الحقيقى إذ إن المكورة المعوية غير مقاومة للجتناميسين كثيراً).

الجرعة Dose تبلغ 3 - 5 ملي غرام/كبو غرام من وزن الجسم كل يوم (الجرعة الأكبر لمعظم العدوى الوحيدة) إما كجرعة مفردة أو على ثلاث جرعات مقسمة بالتساوى. أما الحكمة في إعطاء الجرعة المفردة فتسكن في زحاز تراكيز بلازمة ذرية peak عالية (10 - 14 ملي غرام/لتر، والسى ترتبط مع الشعاعة العلاجية) ووقت أكبر عند التراكيز العورية trough الأخفض (16 ساعة عند تراكيز 1 ملي غرام/لتر، مما يتماخَب مع إقراض إحتطار السمية). قلماً ينبغي أن تتعدى المعالجة 7 أيام. يُرئى مرضى التثيف الكيمى الجتناميسين سريعاً ويتطلبون جرعات أكبر. يعطى الجتناميسين المطبَّق على العين

تراكيز قربية corneal وحظية ملابية فعالة.

التورايميسين Tobramycin يشبه الجتناميسون! وهو أكثر فعالية ضد معظم درارى الزائفة الزنجارية وقد يكون أقل سمية كتوية. كثيراً ما يُعطى عن طريق رفاذة nebulizer لمعالجة سؤرات exacerbations الشليف الكيمى العدرائى المُتسبب بالروائى، أو الأمعابيات.

الأميكامين Amikacin بعد ذا فحمة رئيسية لأنه أكثر فعوية للإنتانات الجرثوية السى تزعج فعالية الأمينوغليكوزيدات مقارنةً مع الجتناميسون. ولما كان أكثر تكلفة فإنه يُشتر لمعالجة عدوى الكائنات الحوية المقاومة للجتناميسين. ينبغي حفظ التراكيز العورية البلازمية بين 30 - 20 ملي غرام/لتر والتراكيز العورية trough دون 10 ملي غرام/لتر.

النيتليميسين Neotomicin وهو أمينوغليكوزيد حزنى لتخليق يُعد فعالاً ضد بعض الذررى الجرثومية للمقاومة للجتناميسين والتورايميسين! ونوحى اليه أنه قد يكون أقل سمية أدنية وكتوية.

النورميسين Neomycin يستعمل موضعياً على نحو رئيسى لمعالجة عدوى الجلد والعين والأذن ويستخدمه بعضهم لإقراض الحمولة (العيء) الجرثومية bacterial load في القولون في مستحضر للجراحة المعوية، أو قتل الكبد. قد يحدث امتصاص كافٍ عبر الاستخدام العموى والنوحى ليسبب تضرر العصب القحفي الثامن، ولأسبباً بوجود الخلل الكيوى.

الفراميسين Framycetin يشابه مع النورميسين في الاستخدام والسمية.

المستربتوميسين Streptomycin نطَل كخط الحبار الأول للسلى، ويمكن استصائه لقتل الدرارى للمقاومة من الكائن الحى organism.

المسبيكتيوميسين Spectinomycin يُعد فعالاً ضد الكائنات الحوية للسببة الغرام ولكن يتمحور استخدامه السرورى في داء السيلان gonorrhæa عند المرضى المتأرجح من البنسلين، أو عدوى المكورات انسية gonococci المقاومة لأدوية التريلاكتيم.

يوصي اسمو الثابت للمكورات البنية gonococci المقامة؛
ولاسمها الفردي المنتجة لتتلائم بأن السيكنومين
سيشمر سور هام في هذا المرض، رغم التبليغ عن مقاومة له.

www.elsevier.com/locate/S0954-6820(05)00000-0

التتراسيكلينات Tetracyclines

لتتراسيكلينات مجال عرض من الفعالية المبيدة للحرائم
وتعدّ الفروغ n. الأدوية للأفراد صغرة عسراً.

طرز الفعل Mode of action. تتداخل التتراسيكلينات مع
تخليق البروتين بارتباطها مع ريبوسومات ribosomes الحرائم
ويرجع سبب فعلها الانتقائي إلى قبضها uptake الأكثر
بوساطة البرتوم مقارنة مع خلايا البشرية. تعد
التتراسيكلينات كاجمة للحرائم bacteriostatic.

الحرائم الكروية Pharmacokinetics. تنص معظم
التتراسيكلينات جزئياً فقط، من السبل القضي، ويقفي ما
يكفي من الأمعاء لعدد من البكتيريا المعوية flora وإحداث
الإسهال. تتوزع التتراسيكلينات خلال الجسم وتعدّ انشيمية
placenta. تُطرح التتراسيكلينات على نحو رئيسي في البول
دون تبدل ويبقى تجنبها عندما تكون وظيفة الكلى مختلة على
نحو وحيم. يُزال الدوكسيسيكليين doxycycline واتيوميكليين
minocycline استثنائياً بطرق غير كلوية كفضّل للمرضى.
دوي الرطيفة الكوية المختلة.

الاستعمالات Uses. إن التتراسيكلينات فعالة تقريباً ضد
جميع الحرائم للمرضة الإيمائية الترام والسلية الترام، ولكن
زيادة مقاومة البرتومية وتعدّ من السعائفة المتأسلة تُحد من
استخدامها السريري. وتبقى أدوية الخيار الأول لعدوى
العدوات chlamydiae والداء البنياني psittacosis
والتراخوما (اخثر) trachoma، وداء الانتهاب الحوضي
pelvic؛ ولطورم الخبيسي للشمي المنقول جنسياً venereum
واللمفوغرانولوما (lymphogranuloma)، والتهطورة mycoplasma (الرتوية)،
والريكتسيات rickettsiae (شمي كيو Q fever)، والتهقوس
(typhus)، والضممة الكوليرية Vibrio cholerae (الكوليرا)
والبورلية borreliae (داء ليم Lyme disease)، والشمي

الناكسة) (راجع أدناه من أسن الاستعماد في تعد أي حب
الشرب zone). ومن أشيع استعمالاتها الأخرى كحفظ نان
لمعالجة العدوى الصغرى للحنث والأشج الرجوة ولاسيما عند
المرضى المتأرجين من مركبات البكتا لاكتام؛ وإن ما يدعو
لنعتة أن كثيراً من فراري MRSA لا تران الآن حساسة
للتتراسيكلينات في المملكة المتحدة.

وهناك الاستعماد غير المتوقع للتتراسيكلين في معالجة
نقص صوديوم الدم المزمن بسبب متلازمة الإفراز غير المتلائم
للهرمون المضاد للإدرار Syndrome of inappropriate
antidiuretic hormone secretion (SIADH) عندما يفضل
حصص restriction الماء. سبب تداعكرومكلو demeclocycline
حالة من عدم الاستجابة للهرمون المضاد للإدرار
ADH، ربما بتثيط ثكروين وتثيط فعل الأدينوزين الأحادي
فسفات الخلفي cyclic Amp في الأيوب الكلوي، وهو
فعال وملائم للاستعمال في SIADH لأن هذا الفعل حصص
على الجرعة وقابل للعكس reversible.

التفاعلات الضائرة Adverse reaction. تتسبب حرقة
الغذاء heartburn، والغثيان والقيء نتيجة تهيح المعدة، وإن
مخدرات إنقاص ذلك باللبن milk أو مصادات الحموضة
antacids تُحد بامتصاص التتراسيكلينات (راجع أدناه).
تحدث قفلة الحركات المعوية بسبب تثبط البكت المعوية،
وكتيراً ما يتطور هذا إلى الإسهال والعدوى الانتهازية (التهاب
القولون بسبب المضاد الخيري أو التهاب القولون الغشائي
الكاذب) التي قد تكون إضافية أو غير متوقعة. إن
اضطرابات انطوح الظهارية؛ ربما تنجم جزئياً عن عور معد
الفيتامين B وتنجم جزئياً بسبب العدوى الانتهازية الخفيفة
بالخمائر yeasts، وفطريات بعض moulds، وتؤدي إلى ألم
العم والحنق؛ واللسان الأسود تُشعر، وعسر البلع dysphagia
والألم المحيط بالشرج perianal soreness. قد تقي
مستحضرات الفيتامين B من أعراض السبل العضوي أو
توقفها.

تعدّ التتراسيكلينات انتقائياً في الأسنان والعظام الثابتة
لصغين والأطفال، بسبب خصائصها الخالية لتسفات

التتراسيكلينات [أفرادياً]

INDIVIDUAL TETRACYCLINES

التتراسيكلين **Tetracycline** يمكن أن يعد بأنه مثلاً لمعظم التتراسيكلينات. تتطلب الجرعات الوريدية أن تكون أقل من نصف الجرعة الفموية كي تكون فعالة على نحو مناسب؛ بسبب الامتصاص المنخفض من نهم. يُوال التتراسيكلين بواسطة الكلى وفي الصفراء (العمر انصفي 6 ساعات). تبلغ الجرعة حوالي 250 - 500 ملي غرام كل 6 ساعات بالفم.

الدوكسيسيكليين **Doxycycline** يُمتص جيداً من المعى؛ حتى بعد الطعام. يُطرح في الصفراء، إلى العرق سموت يعاود الدخول بالانتشار عبر جدار الأمعاء الدقيقة، ولدى مُعز في أيون (العمر انصفي 16 ساعة). تُعوض هذه الآليات غير انكلوية على نحو فعال عندما تكون الوظيفة الكلوية منخفضة فلا تتطلب إنقاصاً للجرعة؛ يُعطى 200 ملي غرام في اليوم الأول؛ ثم 100 ملي غرام أيوم.

الـ **Minocycline** يختلف عن بقية التتراسيكلينات في طينه المضاد للجراثيم الذي يتضمن التهاب السحايا بالنيسرية *Neisseria meningitidis* ويستخدم للوقاية من المكورات السحائية meningococcal. يمتص جيداً من المعى، حتى بعد الوجبة الطعامية، ويستقلب جزئياً في الكبد ويطرح جزئياً في الصفراء والبول (العمر انصفي 15 ساعة). لا يُعدّ انقاص الجرعة ضرورياً عندما تكون الوظيفة الكلوية منخفضة؛ يُعطى 200 ملي غرام ثلاثياً تعقبها جرعة 100 ملي غرام كل 12 ساعة. قد يسبب المينوسيكليين من دون التتراسيكلينات الأخرى، اضطراباً دهليزياً vestibular قابلاً للعكس مع دواعه، وطنين واحتلال التوازن، ولاسيماً عند المساء.

التتراسيكلينات الأخرى تتضمن الديميكلوسيكالون demeclocycline (راجع أعلاه)، والـ **lincycline** والـ **oxytetracycline**.

المكروبيدات **Macrolides**

الإريثروميسين **Erythromycin**

يرتبط الإريثروميسين (العمر انصفي 2 - 4 ساعات)

الـ **hypoplasia** هيأ السن مع توهّد **pitting** وسوء تشكل القرنة (تنوعات فوق تاج الضرس) **cusp**، وتصنّف أصغر أو نسي، وتريد قابلية التوسّم **caries**. يمكن للمفردات العلاجية حتى الفصيرة منها أن تكون صائرة بعد الأسبوع الرابع عشر من الحمل وأثناء الأشهر القليلة الأولى من الحياة. تتطلب الرقابة من التصنّف الدائم للأسنان الأمامية يُختب التتراسيكلينات بدءاً من الشهرين الأخيرين من الحمل وحتى 4 سنوات، وتطاعية سنوات من العمر بالنسبة للأسنان الأخرى (أو 12 عاماً عندما يكون الرحي الأضراس الثلاثة **third molars** غير موجودة). يمكن للمعالجة المطوثة بالتتراسيكلون أيضاً أن تصبغ أظفار الأصابع عند جميع الأعمار.

أما التأثيرات على العظام بعد تكوّنها في الجنين فهي أقل أهمية سريرية لأنه ليس للتصنّف سيطرة تزيينية **cosmetic** ولا بعد التعرض لتقليل للتتراسيكلين حياً على نحو مهم لتأجيل نهم.

لما كانت التتراسيكلينات تعمل بتثبيط تخليق البروتينات الجراثيمية، فإن التأثير نفسه الحادث عند الإنسان بسبب ارتفاع يوريا **urea** الدم (التأثير المضاد للإنتاب **antianabolic**)، يمكن أن يكون زيادة حمل **load** النيتروجين هاماً سريرياً بوجود العتس الكلوي وعند النهم.

تعرض التتراسيكلينات التحسس الضوئي **photosensitivity** وغيره من الأَطماع **photosensitivity**. قد يحدث ضرر للكبد أو للمكرباس، ولاسيماً عند الخواصل وفي المرض الكلوي؛ عند إعطاء الأدوية في الوريد. قلما تسبب التتراسيكلينات ارتفاع الضغط الحميد داخل القحف **benign intracranial hypertension** والنوخة وغيرها من التفاعلات العصبية.

التأثيرات **Interactions** تُنصّ منتجات الألبان والامتصاص لدرجة كبيرة ولكن مضادات الحموضة **antacids** ومستحضرات الحديد **iron** تفعل ذلك أكثر بكثير، بواسطة خب **chelation** الكالسيوم والأليوم والحديد.

المعدنية. تقوم أسرار الإثيل سوكسينات ethylsuccinate
والستيارات stearate للإريثروميسين بإنتاج تركيز بلازمية
تُخفض من الدواء انفعال مقارنةً مع الجرعة نفسها من
الإستولات estolate.

التفاعلات الضارة Adverse reactions تُعد
الإريثروميسين غير سام بوضوح، ولكن يمكن للإستولات
estolate أن تسبب التهاب كبد زكودي cholestatic
hepatitis مع ألم بطن وسخى قد يُلبس confused مع
التهاب الكبد الفيروسي، والتهاب المرارة الحاد acute
cholecystitis أو التهاب البنكرياس الحاد. وقد يكون هذا
أرجحاً، ويكون للتهاب عيباً ولكن ينبغي عدم إعطاء
الإستولات estolate في الإصابات الكبدية. تُعد الأرحيات
الأخرى نادرة، وتحدث اضطرابات معدية معوية على نحو
متوار (حتى 28%)، ولاسيماً الإسهال والغثبات ولكن
العدوى الانتهازية أقل إشكالاً مع طيفه المضاد للجراثيم
الأضيق من التراسيكلين.

التأثيرات Interactions. إن الإريثروميسين وباقي
المكروبيات مضطرب للإنتيمات وتتدخل مع إزالة فعالية
بعض الأدوية استقلابياً، مثل الوارفارين، والكاربامازيبين
carbamazepine، والنيوبيريت disopyr-
midate كما يزيد تأثيراً. قد يؤدي إنقاص إزالة فعالية
التريناديون terfenadine إلى اضطرابات وخيمة في نظم
القلب، ويؤدي إنقاص فعالية فلونيدات flonides لإلحوت
إلى التسمم بالإرغوت ergotism.

الكلازيتروميسين Clarithromycin يعمل مثل
الإريثروميسين وله طيف مشابه من الفعالية، إضافةً للجراثيم،
أي ضد البكتات الحية الإيجابية الغرام على نحو رئيسي مع أنه
أكثر فعالية ونفعاً ضد التمدية الشريية Haemophilus
influenzae. تسع الجرعة المنسجمة 250 ملي غرام كل 12
ساعة أو ضعف هذا للعدوى الوخيمة. يُمتصُ سريعاً وعلى
نحو كامل من السبل المعدي المعوي، وتزال فعالية 60% من
الجرعة بالاستقلاب الغالب لتتبع لإلحظ أن العمل البصفي
ترداد مع الجرعة: 3 ساعات بعد 250 ملي غرام، ولا ساعات

بالمئات الأريوزومات ribosomes الجرثومية فتدخل مع
تخليق البروتين، وهو كاسح للجراثيم bacteriostatic ويُبدى
قلاً للجراثيم معتمداً على الزمن. ويعد فعالاً ضد البكتات
الحية الإيجابية الغرام لأنها تُراكم الدواء على نحو أكثر كفاءةً
من البكتات الحية السلبية الغرام، ويُعد طيفه المضاد للجراثيم
مشابهاً للكليندامينوليك، ولكنه غير متطابق.

يكون الامتصاص بعد الإعطاء العموي أفضل مع
الإستولات الإريثروميسين erythromycin estolate - حتى
بوجود الطعام في المعدة. وتطلق حَمَمَةُ الإستولات في الحسو
الإريثروميسين النعال الذي ينتشر سريعاً في سعة النسيج
يعتمد العمر التصفي عمى الجرعة وتُزال في الصفراء والبراز
بصفةٍ قصيرة تقريباً.

الإستعمالات Uses. تُعد الإريثروميسين نواء الاختيار لما
يلي:

- المظفرة الرئوية mycoplasma pneumoniae عند الأطفال؛
رغم تقضين التراسيكلين عنه عند البالغين.
- أنواع الفيفية Legionella (التي تتضمن ماء الفيالقة
'Legionnaires' disease)، مع الريميسين أو بديله.
- الخناق Diphtheria (كما في ذلك الحملة carriers)؛
ولشعوق (السعال الشبكي) pertussis وبعض عدوى
الجدثرة chlamydial.

بعد الإريثروميسين فعالاً في التهاب المعدة والأمعاء
gastroenteritis المتسبب بالمعطفة المصاحبة Campylobacter
jejuni يطرح الكائن الحي من الشوز؛ مع أنه لا يُنقص أمد
الأعراض ما لم يُعط باكراً جداً في مساق المعلة.

وبعد الإريثروميسين المباد البديل الفعّال للمرضى
المُتأرجح (المُحسبون) من البسولين المعدن بالمعدنية الذهبية،
والعدوية النسخة والمعقدة الرئوية والتلوية الشاحبة
Treponema pallidum.

المُعد (حب الشباب) acne رابع الفصل 13.

الجرعة Dose تتبع حوالي 250 ملي غرام كل 6 ساعات
أو ضعف هذا في العدوى الوخيمة وأربعة أضعاف كداء

لا فيها العظم. يُستقلب الدواء في الكبد ويحدث النوران المعوي الكبدى بتركيز صغرىة bile أكبر بحوالى 2 - 5 مرات من تراكيزه في البلازما (العمر الشففى 3 ساعات). يحدث إخراج هام لمستقلباته عن طريق المى oral.

يُستعمل الكلينداميسين لعدوى العظم والمفاصل المنفردة، والعدوى انسبة dental والإنتان الرخيم داخل البطن (في إحنة متأخرة، وعادة ما يؤلف مع عامل فعال ضد المُرضيات السلية الممرام كالمستاسين). ويعد أيضاً الخيار الثانى من التوليف من أجل بعض عدوى المقرسة *Taroplasma*. تستعمل مستحضراته الموضعية لمعالجة البُعد (حب الشباب) الترخيم وعدوى السبيل التناسلى غير المشغول جسياً عند النساء، وهو المضاد الحيوى المختار لالتهاب المُغدة الشاخ necrotising fasciitis بالعقدية وعدوى العقدية المتفحعة الغزوية invasive اخطورة الأخرى، عمى الرغم من أن لقطع الجراحي surgical resection لتسيح المصاب دوراً أولياً.

يُعد التهاب القولون العشائى الكاذب (انظر الجدول 1.11) (pseudomembranous colitis) المتصاحب مع المضاد الحيوى هو الأثر الضائر الأخطر عادةً بسبب عدوى *Clostridium difficile* التسى تُنتج ذبقاناً محوياً senterotoxin ينفى يُضاف الكلينداميسين عند حدوث أى إسهال.

مُثبطات أخرى لتخليق البروتين

Other inhibitors of protein synthesis

كلورامفينيكول Chloramphenicol

لكلورامفينيكول طيف واسع من الفعالية وهو كايح للحراثيم bacteriostatic بالدرجة الأولى، ولكن قد يكون سبباً للحراثيم bactericidal ضد البندمة الترخية *Neisseria meningitidis* و**Haemophilus influenzae**، والبندرية السحائية *Neisseria meningitidis* والغندية الترخية.

المحراثمك البدواتية. يتوفر الكلورامفينيكول للاستعمال بالقم كأساس base في عافظ capsules لإغراض مذاقه المر

بعد 1200 ملي غرام) ويُزال الباقى في البول. يستخدم الكلورامفينيسين لعدوى السبيل التنفسى التسى تتضمن التهابات الرئة التلاكوذحية atypical وعدوى النسخ الرخوة. يتركز داخل الحلالا سحرأ تراكيز تسيح بالمعالجة الفعالة بالتوليف من أجل عدوى المنقطرات mycobacterial مثل المنقطة الطرخية: البُرخية *Mycobacterium avium - intracellulare* عند المصابين بالإيدز ومع البندميين pyrimidine hamine لبعض عدوى المقرسة *Taroplasma*. بسبب آثاراً حانية أقل من الإبروميسين على السبيل المعدى المعوى (97%)، التآثرات، راجع الإبروميسين.

الأزثروميسين Azithromycin يعد فعالاً ومفيداً ضد عدد من الكائنات الحية السلية الممرام الهامة التسى تتضمن البندية الترخية والبندرية البنية *Neisseria gonorrhoeae* وضد التندرات *Chlamydiae*، ولكنه أقل فعاليةً من الإبروميسين ضد الكائنات الحية الإيجابية الممرام.

يُهبز الأزثروميسين تراكيز عالية في النسخ نسبة لتراكيزه في البلازما. يقى بدون استقلال بدرجة واسعة ويخرج في الصفراء والبراز (العمر الشففى 50 ساعة). يستخدم الأزثروميسين لمعالجة عدوى السبيل التنفسى والنسخ الرخوة، والأمراض المقولة جنسياً، ولاميسا عدوى التندرة التناسلية genital. تعد تأثيراته الحدية للمعوية (9%) أقل من الإبروميسين ولكن يحدث لإسهال والتعبان وألم بطن ينفى يُحب استخدامه عند مرضى الكبد بالنظر إلى إخراج الكبدى المكمم. التآثرات Interactions. راجع الإبروميسين.

الكلينداميسين Clindamycin سبباً جريماً سكرزيباً lincosamide أكثر من كونه ماکروليداً، ويرتبط بالريوزومات البندمية ليثبط تخليق البروتين بسبب طيفه المضاد للحراثيم الإبروميسين (الذى توحد معه مقاومة متصالية جرية) والبندزل البندلين (ولكن يتضمن البندويات المقاومة للبندلين)؛ وله خاصية إضافية مفيدة من النخاعة ضد اللاهوائيات anaerobes مثل الجراثيم الضخمة *Bacteroides fragilis* المُكتنفة في الأنواع الموجودة في المعى. يمتص الكلينداميسين جيداً من المعى ويتوزع في معظم أنسجة الجسم

وللاستخدام في التوليد i.v. أو بالعضل i.m. يشكل إستر السوكسينات succinate ester الدواء. تتحلله سوكنينات الكلورامفينيكول إلى الكلورامفينيكول الفعال، وثمة ثابن يترادى كما في القدرة على إنجاز هذا التفاعل. تُزان فعالية الكلورامفينيكول بالاقتران مع خفض العلو كورينيك في الكبد (العمر الصغرى 5 ساعات عند البالغين). تكون عملية الاقتران الغلوكورونيسي glucuronidation ببطيئة عند التوليد neonate، وتتغيرت التركيب البلازمية كثيراً ولا سيما عند الولدان الخدج premature neonates (راجع أدناه)، ولد يُعدّ رعد التركيز البلازمية ضرورياً عند استعماله للتوليد، والرشح في الشهر الأول infant، وعند البالغ المصاب بالعدوى الوحيدة. يُعدّ الكلورامفينيكول جيداً في جميع النُحج، كما فيها السائل النخاعي CSF والدماغ، حتى بعباب التهاب السحايا.

الاستعمالات Uses. يتأثر قرن استخدام الكلورامفينيكول للعدوى الجموعية تأثيراته السامة الخطيرة والنادرة (راجع أدناه). لقد جرى استباق دوره في التهاب السحايا وخراج الدماغ brain abscess عنى نحو كبير برضاة سيفالوسبورينات الواسعة الطيف مثل السيفوتاكسيم cefotaxime والسيفترياكسون ceftriaxone، ولكنه الخط انساني كعالم لهذه الإستطامات، وكذلك لالتهاب الفلحة (نسان الحرمان) antrax عند haemophilus epiglottitis عند الأطفال. يمكن استعمال الكلورامفينيكول لعدوى السالمونيلا (حمى التيفويد، وإتان الدم بالسالمونيلا) ولكن السهروفلوكساسونين ciprofloxacin يُفضّل عنه الآن. تُعدّ تطبيق الموضع فعلاً لالتهاب الملتحمة conjunctivitis الجرثومي.

الآثار الجانبية Adverse effects تتضمن انزعاجاً متعباً معوماً يميل لأن يكون خفيفاً. يحدث التهاب العصب البصري والحيطي مع الاستعمال المطول (الذي يهني بعمه) ولكنه ليس بالشائع. إن الاستعمال الجموعي للكلورامفينيكول محكوم بفعليته أنه يمكن أن يسبب ضرراً عظيماً لعمى العظم والنادراً (بين 1/18000 - 1/100000 من المقررات العلاجية). ولمد عطان لذلك هما:

1. تثبط قابيل للعكس ومعتمد على الجرعة لتكوين الكرية الحمراء والصفحة والكريه الصفاء يحدث مكرراً في المعالجة (التفاعل المناعي الضائر خط A).

2. فقر دم لا تنسحي aplastic anaemia غير متعلق بالجرعة وعادةً ما يكون قاتلاً، وهو استبعاد ذاتي idiosyncratic (رد: مُعَس وراثياً)، ويميل للشوء في حلال أسبوع لو حسي بعد المعالجة المطولة لأكثر من ذلك، وكثيراً ما يحدث مع إعادة التعرض للدواء (التفاعل الضائر "خط B") (وندا يُجَنَّب إعادة المقررات العلاجية)! ولعلما يحدث هذا مع القطرات العينية.

يمكن التحوي عن تثبط التقي في أي مرحلة باكراً أو قابلة للشفاء recoverable بالتضبط التكرّر لتعداد ادم الكامل.

حدث متلازمة الطفل الرمادي "grey baby" syndrome عند الولدان كرهط collapse دورانسي يتطور فيه لون الخمد إلى الأزرق الرمادي cyanotic grey. يحدث بالتركيز البلازمية المرتفع للكلورامفينيكول بسبب فشل الكبد في الاقتران مع الدواء وفشل الكلية في طراحه.

فوسيدات الصوديوم Sodium fusidate

إن فوسيدات الصوديوم هي مضاد محروب سنروبيدي ينحصر استخدامه تقريباً ضد العقوديات المنتجة للبيتا لاكتاماز، وله فعالية معينة قليلاً ضد الجرثيم السلبية العرام. ينبغي توليف الدواء مع دواء آخر مضاد للعقدوية مثل الفلوكلوكساساميلون fluocloxacillin لأن العقوديات سرعان ما تصبح مقاومة بطريق الطفرة mutation الوراثية genetic الوحيدة الخطيرة. تمتص فوسيدات الصوديوم سريعاً من المعى وتتوزع على نطاق واسع في نسيج الجسم بما فيها العظم. تُستقلب وي طرح القليل جداً منها في البول بدون تبدل؛ ويلغ العمر التنصفي 5 ساعات.

الاستعمالات Uses. تعد فوسيدات الصوديوم دواء قيماً لمعالجة عدوى العقودية الوحيدة: التي تتضمن التهاب العظم والنقي osteomyelitis وتوافر كيمستحضرات وريضة وفبرية. وتستخدم فوسيدات الصوديوم موضعياً في مرهم أو

علامة gel لعنوى الجلد بالعتقودية وعلى شكل كرم يُطَقَّق للقضاء على حالة حامل العتقودية بالأنف، nasal. ويستعمل مستحضر هلامي آخر تطبيقاً موضعياً على الشعر: يحتوي هذا المستحضر تركيزاً مرتفعاً من حمض الفوسيديك *fusidic acid* بحيث يمتلك فعالية مفيدة ضد معظم الجراثيم التي تسبب التهاب اللثة، وليس العتقودية فقط.

الآثار الضارة Advers effects. هذا الدواء مُحْتَمَلُ حدوثاً، ولكن الإزعاج المعدي المعوي الخفيف متكرر، قد ينشأ اليرقان jaundice، ولاسيما بالجرعات الكبيرة المُعطاة وريدياً، وينبغي رصد وظيفة الكبد.

للمقاومة تجاه مضادات الميكروبات:

كينوبريستين - دالفوبريستين و اللينيزوليد

Resistance to antimicrobials:

quinupristin – dalfopristin and linezolid

ظُورت هذه المضادات الحيوية الجديدة استجابةً لظهور المُمرضات الإيجابية الغرام Gram-positive المتعددة المقاومة أثناء التسعينيات. لكي منها فعالية مفيدة ضد MRSA (التي تتضمن الفزاري للتوسط المقاومة للعنتكوميسين)، والمكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين والعقديّة الرئوية المقاومة للينيسين. تُدخّر حالياً معالجة العدوى الخائفة تمثل هذه الجراثيم والمُمرضات المُتأرجحين للمضادات الحيوية الأحدث. لجهة قرارات صعبة تواجهه بكيفية استعمال مثل هذه العوامل المضادة للمكروب الجديدة والتكلفة.

لا ينبغي استعمال أي مضاد حيوي على نحو مبالغ فيه، وروى كذلك أن الصعوبة تكمن في الإلتقاء من أجل المقاومة في المختبر *in vitro*. ومن جهة ثانية فإنه موقف إيجابي واضح لجميع اختبارات المضادات الحيوية في درج مفعلاً فهذا تقييداً للتكرار في حين تكرر العلاجات المفضلة للحياة... تُعدّ الهذات حول استعمال عوامل الجديدة للضادة للجراثيم الإيجابية الغرام مكثفة جداً... ومن الجيوي أن يجري على أسس من العلم لا على بيود الفعن ورد العمل Knee - jerk restrictions أو تخيماة لفرطة للشموي.

هذان الدواءان غير فعّالين ضد معظم الجراثيم سلبية الغرام. كينوبريستين - دالفوبريستين *Quinupristin - dalfopristin* بعد دواءً توليفاً لآنتين من هزيمات الستربتوغرامينات streptogramins: يرتبط مركزاً الدالفوبريستين أولاً مع الريبوزوم الحثوي 50S، كما يحوِّض نبذل التهابي conformation الذي يسمح بالارتباط الإضافي للكينوبريستين.

يؤدي التوليف إلى تثبيط اتصال أمينو أسيل الرنا النقال *aminocayl-tRNA* وإلى تثبيط خطوة تطويل *elongation* بتبديل النافلة *peptidyl transferase* في تخليق اليرتين كما يُنتج إطلاق سلاسل عديد الببتيد من الريبوزوم قبل الأوان. بعد التأثير المعدي summative هذا ميدياً للجراثيم. والمقاومة نادرة حالياً، ولكن يُنخ عن توبئة من الآليات المحتملة التي تتضمن مثيلة methylation جزئية الرنا 23S RNA (مكتنفة أيضاً في مقاومة الأثرثروميسون)، والخلطية الإنزيمية وكذلك الفسفرة phosphorylation وآلية مضخات التدفق *efflux pumps*. تُعدّ معظم دراري المكورات المعوية البرازية *Enterococcus faecalis* مقاومة طبيعياً، ولكن ضراري المكورات المعوية الصعبة *E. faecium* حساسة. لدى معظم الجراثيم السلبية الغرام أغشية غير نفوذة *impermeable* ولذا فهي مقاومة، ولكن المُمرضات التفضية وهي الفيلقية الرئوية *Legionella pneumophila* (المعطورة الرئوية)، حساسة. يبلغ العمر النصفوي حوالي 1.5 ساعة. يتوافر الكينوبريستين - اللالفوبريستين للإعطاء داخل الوريدي فقط؛ وتبلغ الجرعة الاعتيادية حوالي 7.5 ملي غرام/كيلو غرام x 8 ساعات.

هذا الدواء مرخص في المملكة المتحدة لعدوى المكورات المعوية الصعبة *Enterococcus faecium* وعدوى الجلد والتسبح الفرح، وفي التهاب الرئة المكتسب بالمستشفى كثيراً ما يسبب الحقن في الأوردة الخيطية التهاباً وريدياً *phlebitis*. لذا يتطلب عصباً مركزياً *central line*. يُلاحظ ألم لفصائل *arthralgia* وألم العضلات *myalgia* عند حوالي 10% من المرضى.

where, when, which and whether to use" Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000, 46: 347-350

Livemore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid.

مماثل للمعالجة بالبسمين والماكروليد؛ وقد يحدث تثبيط انقي ولأسيما حين يوجد مرض كلوي مسبقاً، وينبغي إجراء تعدادات كاملة لدم أسبوعياً للمرضى الذين يستعملون التترسيكلد لمدة أطول من أسبوعين. قد تحثت تقوية للفعالية المضاعطة *pressor* لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين *monoamine oxidase inhibitors*.

تثبيط تخليق الحمض النووي

Inhibition of nucleic acid synthesis

السلفوناميدات وتوليفاتها

Sulphonamides and sulphonamide combinations

السلفوناميدات هي إحدى عوامل المعالجة الدوائية الناجحة، ولها مكانتها الآن في الطب بالتوليف عن نحو رئيسي مع التريمثوبريم *trimethoprim*. ويقتصر استعمالها عموماً في استطبوبات نوعية حين يكون للعوامل العلاجية الأخرى نجاحه قليلة، بسبب الاستلزمات في المنفعالات الدوائية المضارة الناجمة عن استعمال السلفوناميدات. وقد جرى سحب الكثير من مركبات السلفوناميدات من السوق، تُعبر أهمها الإفرادية في المملكة المتحدة بتأديده "سلفا - *sulfa*".

يُحوّل إنزيمات سنثار حمض ثنائي هيدروفوليك *dihydrofolic acid (DHF) synthase* (راجع أدناه) حمض بارا أمينو بنسرويليك (*PABA*) *p-aminobenzoic acid* إلى الثاليد الذي يتحول فيما بعد إلى حمض رباعي هيدروفوليك (*tetrahydro folic acid (THF)*) البورينات *purines* والثنا DNA. تشابه السلفوناميدات بنياً مع *PABA*، وتتنافس معه بنجاح على سنثار DHF مما يُجلب في النهاية بتكوين الثنا DNA. لا تستخدم معظم الجرثيم الفولات المتجزئة، في حين يحصل البشر على DHF من الفولات الغذائية التي نحني خلالها من التأثير الاستقلابي للسلفوناميدات. يعمل التريمثوبريم على خطوة لاحقة بتثبيط انتحرك DHF

المثبيزوليد *Linezolid*، وهو أوكسازوليبيدون *oxazolinadone* خفيفي، أول أفراد عوالم المصنف الحديد الإجمالي الأول لمضاد للجرثيم المُطلق في السوق لمدة 20 عاماً. له طرز فعل فريد، بالارتباط بالوحدة *subunit* الريبوزومية *SOS* وتثبيط تكوين المعقد الابتدائي بين الرنا النقال - *transfer RNA* والرنا الرسال *messenger RNA* والرحيدات. أريوزومية في المرحلة الأولى من تخليق الثرونين. وهو كايح للجرثيم *bacteriostatic* ضد معظم الجرثيم الإيجابية الغرام، التي تنضس العقوديات، والعقديات والمكورات المعوية المقاومة للعوامل الأخرى المضادة للمكروب، ولكنه ميده للجرثيم ضد المكورات الرئوية.

جرى التليج عن المقاومة إلى حد بعيد فقط مع بعض المكورات العقودية المعزولة من المرضى المتقوصي المناعة المعالجين بالليزوليد لفترات طويلة. وقد تبين أن هذه الجرثيم المعزولة تملك مورثات الرنا الريبوزومية *ribosomal RNA* المعدلة. ولم تلاحظ للمقاومة المتصاحبة مع المضادات الحيوية الأخرى حتى الآن. تُعدّ معظم الجرثيم السلبية الغرام مقاومة بمقتضى امتلاكها نضحات التدفق الغشائية، ولكن الكثير من اللاهوائيات *anaerobes* المُحيرة حساسة.

يُطرح هذا المضاد الحيوي عبر الطريقتين الكلوي والكلبي (العصر النصفى 6 ساعات) ويُطرح 30 - 55% في البول كدواء فعّال. تتوافر المستحضرات الفموية والحقنية، وتتراوح الجرعات من 400 - 600 ملي غرام كل 12 ساعة لكل من الطريقتين؛ بعد الامتناض سريعاً بعد الإعطاه بالفم؛ ولقماً يتأثر بالطعام، حيث يحصل 100%.

يرخص الليزوليد في المملكة المتحدة للعنوي الحاد والسبع الرجوة والسيل التنفسي، وعادة ما يقتصر على حنفة التكيفة للعنوي التي تحدث بالمرصات المتعددة المقاومة. قد بُعثت مستحضر الفموي فائدة للمعالجة المتأخرة للعنوي الوعبي وللزمن الحادة بالجرثيم المقاومة للعوامل الأخرى مثل التهاب العظم واللفي بالسفودية الذهبية المتعددة المقاومة *MRSA osteomyelitis*.

تنضس الآثار المضارة الثنيان، والقيء والسداخ بترثر

- الوقاية والمعالجة في التهاب الرئة بسبب التكتبية الرئوية الجراحية pneumocystis carinii والعلوى المهددة للحياة عند المرضى المضعفين المناعية.
- الوقاية والمعالجة في داء المقوسات toxoplasmosis ومعالجة داء التوكارديت nocardiasis.

السلفاديازين Sulfadiazine (العمر انصفي 10 ساعات)، والسلفاميتوبيرازين sulfametyopyrazine (العمر النصفى 38 ساعة) والسلفاماديمين sulfadimidine (السلفاميتازين sulfamethazine) (العمر النصفى 6 ساعات تقريباً) ويعتمد على الجرعة) تتوفر في بعض الدول كعداوى المسيل البيولي، والتهاب انسحاباً بالكورت السحائية وغيرها من دوائى الاستعمال، ولكنها ليست أدوية الخيار الأول (معدلات المقاومة مرتفعة).

لتطبيق الموضوعي Topical application

سلفاديازين الفضة silver sulfadiazine يعمل للوقاية والمعالجة في الحروق المعدية؛ وفي فرحات الساق وقرحات الانضغاط (البروتوب) pressure sores بسبب تسليع التوسع المضاد للجراثيم (الذي يتضمن الزوائف pseudomonads).

معلومات/معلومات Miscellaneous

السلفاسالازين Sulfasalazine (ساليسالازوسلفايريدين salicylazosulfapyridine) يستعمل في داء النملى الالتهابى؛ يعمل مكون السلفايريدين sulfapyridine كحامل يُطلق حمض 5-أمينوساليسيليك 5-aminosalicylic acid في القولون (راجع كذلك التهاب المفاصل الروماتيزمى).

الآثار المضادة Adverse effects تتضمن السلفوناميدات المزعجة mafaitz، والإسهال، والحمود الذهني mental depression ونادراً ما يحدث الزراق cyanosis، الذي يكون سبب وحمود الهيموغلوبين في الدم methaemoglobinemia. قد يكون جميع ما ذكر عابراً ولا يبرر إيقاف الدواء. قلماً تحدث بيلة البيرورات crystaluria.

التفاعلات الأرجية Allergic reactions تتضمن الطفح، والحمى، والتهاب الكلى، وقلّة المنجّبات agranulocytosis.

reductase التي تحول DHF إلى THF. وبعد هذا الدواء مأمونا نسبياً لأن تحويلة DHF الجراثيمية أكثر حساسية بكثير للتريمثوبريم مقارنة مع الشكل البشري لهذا الإنزيم. إن السلفوناميدات والتريمثوبريم كأدوية للجراثيم bacteriostatic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تُمتصّ سلفوناميدات الاستعمال الجمعي سريعاً من المعى. تُعد الأمتية acetylation الطريق الاستقلابي الرئيسي للسلفوناميدات وإن سمة الأمتية تُعتب وراثياً geneticly في شكل ثنائي الدنرج bimodal، أي يوجد أشخاص بطيئو الأمتية slow acetylators ويوجد آخرون سريعون fast acetylators (أنظر علم الأتوية الوراثي Pharmacogenetics) ولكن هذه الفروق ذات أهمية عملية محدودة في المعالجة. تُعد الكلى الطريق الرئيسي لإخراج الدواء وتُنتج أميلته acetylate.

التصنيف والاستعمالات

CLASSIFICATION AND USES

يمكن تصنيف السلفوناميدات كما يلي:

Systemic use

توليف السلفوناميدات مع التريمثوبريم Sulphonamide-trimethoprim

كوتريموكسازول trimethoprim - cotrimoxazole (سلفاميتوكسازول sulfamethoxazole مع التريمثوبريم trimethoprim) يمكن إعطاء التازر الأمثل في المختبر in vitro ضد معظم الجراثيم الحساسة بدرجة 1/5 من السلفاميتوكسازول إلى التريمثوبريم، مع أن التراكيز المنخفضة في التسنج تثبتان على نحو لا بأس به. يختص كل من هذين الدواءين جيداً من المعى، وله عمر نصفى حوالي 10 ساعات ويخرج 80% منه بالكلى، لذا ينبغي إنقاص جرعة الكوتريموكسازول عندما تكون وظيفة الكلى منخفضة.

خل استعمال الكوتريموكسازول في البداية على نحو كبير فكان استعمال السلفوناميد منفرداً. ويستعمل التريمثوبريم منفرداً بدوره الآن في حالات كثيرة كان بوصفها أصلاً بهذا الشكل، وقد بسبب تفاعلات ضائرة أقل (راجع أدناه). ومهما يكن يُحتفظ بالتوليف من أجل ما يلي:

الكيثولونات Quinolones

(مشتقات 4 - كيتولون quinolones .. 4

الفلورو كيتولونات (fluoroquinolones)

كان حمض الناليديكسيك nalidixic acid الكيتولون الأول المستخدم على نطاق واسع، فعلاً نعداوى السيل انبولى لأنه يتركز في البول، ولكنه ذو فعالية بمجموعة ضعيفة. وُجدَ بعد ذلك أن فلورة fluorination بنية الكيتولون تعطي مركبات أفضل بموالي 60 مرة من حمض الناليديكسيك وتقتل بحالاً أوسع من الكائنات الحية. نعمس هذه المركبات على نحو رئيسي بتثبط جواز النسا DNA gyrase الجرثومية (وليس إنشورية)، مما يمنع الالتفاف الكبر supercoiling للنسا DNA، وهي العملية الضرورية لإنتشار الكروموسومات في الخلية الجرثومية؛ وتعد هذه المركبات ميدة للحراثمة bactericidal رئيسي قتلًا للحراثيم معتمداً على التركز. إن الكيتولونات شديدة فعالة ضد الكائنات الحية السلبية الغرام التي تتضمن الإيشريكية القولونية، وأنواع السالمونيلا، وأنواع الشيجيلا *Shigella sp*، وأنواع البيريثي، والسلبية السالبة *Haemophilus influenzae* ولها فعالية مديدة ضد الترافة الجرثومية *Pseudomonas aeruginosa* والضيافية المسترسية *Legionella pneumophila*، ولكنها أقل فعالية ضد الكائنات الحية الإيجابية لغرام (سما المقومة على نحو شائع) وتدل الأمثلة الشائعة حالياً على أنها غير فعالة ضد اللاهوائيات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص الكيتولونات جيداً من المعى؛ وتوزع كثيراً في نسيج الجس، ولقد فصلت أليات إزالة السعانية (الاستقلاب الكبدى، والإخراج الكلوى والصفراوي) فذو الأدوية أفراداً قهما بعد. يوجد إخراج ملموس وإعادة امتصاص عن طريق المخاطبة القولونية، وإن المصابين بالفشل الكلوى أو سر، الوضيفة المعوية مثل العلوص (إسداد الأمعاء) ileus، يتعرضون لتراكم الكيتونات

الاستعمالات Uses شفاوت بين الأدوية الإفرادية (راجع

دنة).

والفرقية purpura، وفقر الدم اللاتسحي، والتهاب الأعصاب المحطة والتهاب الشرايين العقدي المتعدد polyarteritis nodosa. ونادراً، لتفاعلات الجلدية الوعيفة التي تتضمن الحامى المديدة الأشكال المتفاعلة erythema multiforme bullosa (متلازمة ستيفن - جونسون Stevens - Johnson syndrome) وتفتت الأنسجة المصونة الرشوي التنسسي toxic epidermal necrolysis syndrome (متلازمة لايل cell's).

قد يحدث الخلال دم عند نقصاين يعور نازعة هيدروجين العلوكور -6- صفات. وقد يسبب الكوتريموكسازول فقر دم كبر الكريات macrocytic anaemia بالجرعة الكبيرة بسبب التداخل مع شوبل D11F إلى T11F. ويتعرض المصابون بالإيدز لمعدلات عالية من تفاعلات الأرجية الضموية (الحامى، الطفح) تجاه الكوتريموكسازول تستخدم لعلاج الإلتهاب الرئوي بالكيسة الخوجوية pneumocystis carinii pneumonia. ينبغي عدم استعمال الكوتريموكسازول أثناء الحمل بسبب إمكانية التأثيرات للاسحة teratogenic من تعرض عوز الفولات.

التريميثوبريم Trimethoprim

ينين أن التريميثوبريم (العمر السعسي 10 ساعات) مصاد للمكروبات واسع لظف معرره حد استعماله نلكتف بالتوليف مع السلفوناميدس. وهو فعال ضد الكثير من الكائنات الحية الهوائية aerobically السلبية الغرام باستثناء الفكورات المعوية والرافعة الجرثومية؛ وقد أصبحت طارئة الكائنات الحية للمقاومة شكة لأن. يصر هذا الدواء سريعاً وعلى نحو كمثل من السيل المعدي المعوي ويُطرح كثيراً في البول دون تبدل. يُعدّ التريميثوبريم فعلاً كصالحه أساسية في معالجة عدوى السيلين البولي والتنسسي بسبب الكائنات الحية الحساسة ولوقاية من عدوى السيل البولي.

الآثار الضائرة Adverse effects هي أقل من آثار الكوتريموكسازول وتتضمن: طمع الجلك، ولقهم أي نقص الشهية soreness، والتقيء، وأم العن والإسهال.

حساسية. يُوصف السيبروفلوكساسين للاستعمال في عدوى السبل البولي، والسبل المعدي المعوي والسبل التنفسي، وعدوى السح، وداء السيلان gonorrhoea وإثبات الدم septicaemia الحاد بالكتابات الحية الحساسة. وثبتت فائدته ولاسيما للمعالجة بالغم للعدوى المرنة بسبببات العرام كالتهاب العظم والنتي osteomyelitis والتهاب الأوعية الصفراوية المعاد recurrent cholangitis؛ والسوراث الحاد من عدوى الرنفة Pseudomonas في انثلب الكيسي cystic fibrosis. تبلغ الجرعة 250 - 750 ملي غرام كل 12 ساعة بانفما، 200 - 400 ملي غرام كل 12 ساعة في ثوريد، وتكن يمكن تصيف هذه الجرعات عندما يكون معدل الترشيع الكيسي > 20 ملي لتر/ثانية. يُخبل السيبروفلوكساسين باستقلاب الثيوفينين والثولوفارين، فينبغي رصد كلي منهما بحرص عندما يعطيان بالمشاركة مع السيبروفلوكساسين.

الإكروسوكساسين Acrosoxacin (العمر النصفى 7 ساعات) يُعدّ فعلاً بجرعة حوية مفردة مقدارها 300 ملي غرام لداء السيلان gonorrhoea؛ وعادةً ما يُنسخ للعرض ثلثين من السبلين أو للكتابات الحية المقاومة للدواء.

السينوكساسين Cinoxacin (العمر النصفى 2 ساعة) يستعمل لمعالجة حالات عدوى السبل البولي، بشرط أن لا تكون الوظيفة الكلوية عتلة.

الثورفلوكساسين Norfloxacin (العمر النصفى 3 ساعات) يستعمل لمعالجة حالات عدوى السبل البولي الحادة أو المرنة المعودة recurrent.

الأوفلوكساسين Ofloxacin (العمر النصفى 4 ساعات) له فعالية ضد بجايات انغرام أكثر قليلاً من السيبروفلوكساسين، أما فعاليته ضد سلبيات انغرام فأقل. وهو مَنطَبّ لعدوى السبل البولي والتنفسي وداء السيلان gonorrhoea.

فض الثاليديكسيك Nalidixic acid (العمر النصفى 6 ساعات) يستعمل الآن على نحو رئيسي للوقاية من عدوى السبل البولي. قد يسبب انحلال الدم عند مصابين بعوز نازعة

الإثار الضائرة Adverse effects تتضمن ازعاجاً معدياً معوياً وتفاعلات أرجية (الطفح، والحكة pruritus) والألم النصفي arthralgia، والتحسس الضوئي photosensitivity والثاق amphyllaxis). قد تنشأ تأثيرات عصبية مركزية CNS من دوحه dizziness، وصفاغ وتخليط confusion، وتعد كافية لضرورة تخدير المريض من سهاقة الأرجة للاربة motor vehicle. تحدث الاختلاجات أثناء المعالجة (تجنبها أو استعمالها بحذر عند وجود قصة مرضية من التسرع epilepsy أو عند استعمالها بالمشاركة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التي تعوي هذه التأثير). نشأ اعتلال المفاصل arthropathy القابل لتعكس في المفاصل التي تقوم بحمل الجسم weight-bearing joints عند اخيوانات الصغرة غير ناضجة immature المعرضة للكيولونات. وفي حين لم تؤكد أهمية ذلك عند البشر فإنه ينبغي استعمال الكيولونات فقط للعدوى النوحية مع الحذر عند الأطفال والمراهقين. تحدث تمزق الأوتار rupture tendons، وبوضوح في العرقوب (رتر أحيان) Achilles tendon، وأكثر عند السيز والأشخاص المتأهلون للكونتركتوكوسروبكات بالمشاركة. تُعدّ بعض الكيولونات مشطبات فعولة لإنزيمات الكبد وتُخبل شعلول فعالية استقلاب الأدوية الأخرى التي تتضمن ثورفارين، والثيوفين ومركبات السلفوجيل يوريا، مما يزيد من تأثيرها. تُخبل مضادات الحموضة antacids التي تعوي انغريوم والأليوم بامتصاص الكيولونات من السبل المعدي المعوي ربما من خلال تكوين معقد خالب chelate complex؛ تُنقص سلفات ثوروز (المندبوز) والسكرالعات sucralfate من امتصاص الكيولون أيضاً.

تضمن الأدوية الفردية هذه المجموعة ما يفر:

السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin (العمر النصفى 3 ساعات) يُعدّ فعلاً ضد مجال من انغرام ولاسيما الكائنات الحية السلبية انغرام (رُجع أعلاه)؛ له فعالية أقل ضد الجرثيم الإيجابية العرام مثل العقدي ثرموية والمكروبات المعوية الثرموية *Enterococcus faecalis*. إن اندثرة chlamidia والمنظورة mycoplasma حساسة، أما اللاهوتيات anaerobes فهي غير

الطبيروجيل من الفلوكونول -6- فسفات (G6PD).

الأدوية الأخرى Others. كذلك الفليفوفلوكتازين levoflozacin (العمر النصفى 7 ساعات) فعالية أكبر ضد العدوية الزوية مقارنة مع الميروفلوكتازين ويستخدم عدوى السيل التنفسي والبرني. أما انوكسيفلوكتازين moxiflozacin (العمر النصفى 12 ساعة) فله فعالية قوية ضد إجميات الغرام، وقد ثبتت فائدته في عدوى السيل التنفسي التي تتضمن العدوى المُحَلَّة بالمسربات "اللاحدوية" والعدوية الزوية المقاومة للمسلخ.

الأزولات Azoles

تتضمن هذه المجموعة:

- النيتروميديازول metronidazole والتيدازول tinidazole (مضادة للمعديات ومضادة للأوالي antiprotozoal) الموصوفة هنا.
- الفلوكونازول fluconazole والإتراكونازول itraconazole والكوتريمازول echinazazole والإكونازول econazole والكيتوكونازول ketoconazole والأيزوكونازول isaconazole والميكونازول miconazole الموصوفة تحت عناوين الأدوية المضادة للفطريات.
- الأليديازول albendazole والثيبندازول mebendazole والثيابندازول thiabendazole الموصوفة مع الأدوية المضادة للمعدان antifelmintic.

الميترونيدازول Metronidazole

يتحول الميترونيدازول في الكائنات الحية الخيرية microorganisms اللاهوائية المُسْتَرَّة ذاتها في الكائنات الحية الخيرية التي يدعمها أيضاً فلا يتحول) إلى شكل فعال بإرساع بمسرة النيترو nitro برنط معاد مع العنا DNA ومع تكوين الحمض النووي أي أنه كايح للمعديات bacteriostatic.

الحوادث الدوائية Adverse effects يُمتص الميترونيدازول جيداً بعد إعطائه فمياً أو المستقيم ويتوزع لينجز تركيزاً كافيًا لنقصاء على العدوى في الكبد، وجدار المعى وتلنج

المخوص pelvic tissues. يُرسل في البول، جزئياً بدون تبادل وجزئياً كمستقلبات. يبلغ العمر النصفى 8 ساعات.

الاستعمالات Uses. يُعد الميترونيدازول فعلاً ضد مجال عريض من المعديات اللاهوائية والأوالي protozoa أيضاً. أما دواعي استعماله السريرية فهي:

- معالجة العدوى بالكائنات الحية اللاهوائية، مثل أنواع المعوياتية Bacteroids spp والمكورات اللاهوائية، وعي تجر ملحوظ للعدوى بعد الجراحة، وللعدوى داخل البصر وتناك الدم، وكذلك عدوى الحرج والمخوص، وانتهاج العظم والنقي osteomyelitis وحرجات الدماغ والرنة.

- التهاب الترتون المزمن الكاذب للمصاب مع المشاء الخيري (الذي يحدث بالمطية المسيرة Clostridium difficile).

- داء الشعرات Trichomoniasis في السيل البرني التناسلي عند اجتسين.

- داء الأمبيات Amoebiasis (المتحول نخال للنسج Entamoeba histolytica)، الذي يتضمن العدوى المعوية وخارج المعوية.

- داء الجيارديت Giardiasis (الجياردية السيلية Giardia lamblia).

- التهاب اللثة gingivitis الشفحي الحاد والعدوى السنية dental (أنواع الخيرية Fusobacterium spp وغيرها من البكت اللاهوائية anaerobic flora).

- الداء المهلي اللاهوائي anaerobic vaginosis (الخارضية المهلية Gardnerella vaginalis) واللاهوائيات المهلية).

الجرعة Dose تُعالج العدوى اللاهوائية المؤكدة بالميترونيدازول بالغم بجرعة 400 مللي غرام كل 8 ساعات، وبالمستقيم بجرعة 1 غرام كل 8 ساعات. لمدة 3 أيام تتبها بجرعة 1 غرام كل 12 ساعة، أو بالمستقيم الوريدي بجرعة 500 مللي غرام كل 8 ساعات. يفيد مسخض غلاما مع موضعياً لتقص الزاحة المتصاحبة مع العدوى اللاهوائية لتأورام الكبدية fungating tumours.

العقوديات الأنفية عند حَمَلَة carriers العقوديات المقاومة مثلاً، يتحلّمه سريعاً في الشَّج.

المضادّات للصويّة عديدة البيبتيد

POLYPEPTIDE ANTIBIOTICS

الكوليستين *colistin* يُعدّ فعّالاً ضد الكائنات الحية السلية الغرام ولاسيما الرئيلة البكتيرية، وكثيراً ما يستخدم لإزالة تلوث النخى عند المرضى القليلي المُعدّلات neutropenic ويُعطى موضعياً على الجلد، بما فيها عدوى الأذن الخارجية. يستخدم أحياناً مستخدماً مجموعياً للعدوى الموحيمة بالمُمرضات السلية الغرام، المتعددة المقاومة كالكزوائف *pseudomonads* عندما لا تتولجر العوامل البديلة، تتضمن الآثار الضائرة للإعطاء الجموعي السمية الكلوية، والأعراض العصبية والإحساس العصبي العضلي.

البولي ميكسين *polymyxin B* يُعدّ فعّالاً أيضاً ضد الكائنات الحية السلية الغرام، ولاسيما الزائفة البكتيرية *Pseudomonas aeruginosa*. وأما استخدامه الرئيسي الآن فهو التطيؤ الموضعي لعدوى الجلد، والعين والأذن الخارجية. الغراميسيد *gramicidin* يستعمل في تطبيقات موضعية متفرعة كقطرات عينية وأذنة، وبالتوليف مع التيوميسين *neomycin* و*framycetin*.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Alvarez-Elcoro S, Erzler MJ 1999 The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clinic Proceedings* 74: 613-634
- Chambers HF 1997 Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews* 10: 761-791
- Diekema DJ, Jones RN 2001 Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 358: 1975-1982
- Fisman DN, Kaye KM 2000 Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infectious Disease Clinics of North America* 14: 473
- Hancock R E W 1997 Peptide antibiotics. *Lancet* 349: 418-422
- Holgate S 1988 Penicillin allergy: how to diagnose and when to treat. *British Medical Journal* 296: 1213
- Johnson AP, Livermore DM 1999

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الغثيان، والقيء، والإسهال، واللسان الثنائي *furred tongue* والذئبة (المنطق) المعدنية الكريهة في الفم؛ وأيضاً الصداع، والدوخة والرنج *ataxia*. ويحدث الطمخ، والشرى والوذمة الوعائية *angioedema*. ويحدث انحلال الأعصاب المحيطية عندما تفول المعالجة، ويحدث البثورات الصرعية الشكل عندما تكون الجرعة كبيرة. إن الجرحات الضخمة من الميترونيدازول مسرطنة عند نقولرض وهذا الدواء مُطَفّر *mutagenic* عند الجرثيم؛ وقد فشلت الدراسات الطويلة الأمد في اكتشاف التأثيرات المتكوبة لنوع *oncogenic* عند البشر.

14.14. تأثير مشابه لتأثير السلفرام أي، للسلفرام *disulfiram* مع الكحول لأن الميترونيدازول يبط تازعة هيدروجين الكحول والألدهيد *alcohol and aldehyde dehydrogenase*؛ ينبغي تحذير المرضى على نحو ملائم.

النيبيدازول *Tinidazole* يشبه الميترونيدازول ولكن له عمراً نصفياً أطول (13 ساعة). يُطرح على نحو رئيسي في البول بدون تبدل. أما دواعي استعماله وآثاره الضائرة فتشابه مع الميترونيدازول على نحو رئيسي. قد يكون أمد التأثير الأطول للمنيبيدازول ميزة، مثلاً في داء الجيارديا *giardiasis* وداء المشعرات *trichomoniasis* والتهاب اللثة *gingivitis* التقرحي الحاد، حيث تعد فعالية 2 غرام من النيبيدازول بالنعم كجرعة مفردة في علاجه مماثلة لفعالية مقرر علاجي من الميترونيدازول.

مضادات العكروبيات الصغرى

MINOR ANTIMICROBIALS

ويجري تصنيفها لأنها فعالة موضعياً بدون اختطار شديد من حيث الأرجية، مع أن سميتها أو عدم ثباتها الكيميائي يُحد من استعمالها الجموعي أو بعولها.

الموبروسين *Mupirocin* يُعدّ فعّالاً ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام بما فيها التوصاحية منها مع عدوى الجلد الشائعة. يتوفر هذا الدواء كمرهم للاستخدام، مثلاً في التهاب الجريبات *folliculitis* والثوباء *impetigo*، والاستئصال

- Piddock L J 1994 New quinolones and Gram-positive bacteria. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 38: 163-169
- Walker R C 1999 The fluoroquinolones. *Mayo Clinic Proceedings* 74: 1030-1037
- Zopf D, Roth S 1996 Oligosaccharide anti-infective agents. *Lancet* 347: 1017-1021
- Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. *Lancet* 354: 2012-2013
- Kelkar P S, Li J T-C 2001 Cephalosporin allergy. *New England Journal of Medicine* 345: 804-809
- Moellering R C 1998 Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Infectious Diseases* 26: 1196-1199

المعالجة الكيميائية للعدوى الجرثومية

Chemotherapy of bacterial infections

عدوى الدم Infection of the blood

الإنتان الدموي Septicæmia تُعدُّ طارئةً طبيةً. ويصعب التشخيص الميكروبيولوجي الصحيح بالأهمية الأولى وينبغي زرع الدم قبل بدء المعالجة المضادة للمكروب، وعالماً ما لا يُعرف الكائن الحي organism المُعدّي في زمن مجيء نصاب ويجب القيام بالمعالجة على أُسس "التخمين الأفضل". وقد تُوفَّر الظروف السريرية بعض المفاتيح. فقد يحتاج المرضى الذين سبق لهم الإقامة في المستشفى بعض الوقت قبل تجلّي الإصابة بإنتان الدموي إلى تدابير المضادات الحيوية التي توفر تغطية أكثر مُعزّلة من أجل المُمرضات المتعادلة المقاومة multiply *resistant pathogens* وتوجد الأمثلة عن الخيارات المتلائمة في القائمة التالية بين هلالين.

• عندما يكون الإنتان الدموي ذالّ الجراحة السنن المُعدّي المعوي أو التناسلي، تميلُ المُمرضات لأن تكون من الإمبريكية القمريزية *Escherichia coli* (أو سرائيم أخرى سلبية الغرام Gram-negative)، أو الجراثيم اللاهوائية *anaerobic*، ومثال ذلك *Bacteroides* وانعديّات streptococci أو المكورات المعوية اللاهوائية enterococci. وتُعدُّ التوليفات التالية فعّالة: السيفتروكسيم cefuroxime مع الميترونيدازول metronidazole أو الجنتاميسين gentamicin مع البنزيل البنسلين benzylpenicillin مع البنترونيذول (المروينيم meropenem مع الفانكوميسين vancomycin).

المنشئ

نحن نعيش في عالم ملوث جداً بالمكروبات المُعدّنة التوزع، وتوجد معظم هذه الميكروبات في بيئتنا الخارجية، ولكن تقع أصناف محدّدة منها ضمن أجسامنا، وتُستعمر المسطوح المخاطية على نحو خاص. ويمكن أن يتسبب المرض للمعدّي infectious من الكائنات الحية organisms للخارجية المنشأ exogenously لمُدخلية المنشأ endogenously، وعادةً ما تُوفَّر معرفة المُمرضات pathogens للشائعة في مفرّات نوعية. أمثالاً جيدة للمتابعة هيئة الرشيدة.

بهذه الطريقة يمكن للجراثيم التي تسبب المرض في أجهزة الجسم الإفرادية والأورة المستعملة لأغراضها وطريقة اتصال هذه الأوبئة على النحو الأفضل. ويتأبّن هذا لفصل العدوى في:

- الخبيبات المجاورة للأُف paranasal sinuses والأنف.
 - الحلق throat.
 - القصبات bronchi، والرئتين وللحُبة pleura.
 - الشغاف endocardium.
 - السحايا meninges.
 - الأمعاء intestines.
 - السبيل البولي urinary tract.
 - السبيل التناسلي (genital) tract.
 - العظام والمفاصل bones and joints.
 - العين eye.
 - والمتطوّرات mycobacteria أيضاً التي تُعدّي الحديد من المفرّات.
- ويُعدُّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً لهذا الفصل.

الحافكي للوذى sympathomimetic vasoconstrictor مثل قطرات الأنف الأفيج aphedrine الأنفية، الخطرة المنظفة الأولى، لأن ودم الغشاء المخاطي تعيق نضح القيح pus. وتُنصح بمعالجة المضاد الحيوي antibiotics منفعلة سريعة وإضافة محدودة، أما الكائنات الحية للعدية الشائعة فهي العقديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae*، والمستندة النورثية *Haemophilus influenzae* والعقدية النقيحة *Streptococcus pyogenes*، والموراكسيلا *Moraxella catarrhalis* (البرهانميلة) *Branhamella* النورثية *catarrhalis* وعالياً ما نستجيب للأموكسيسلين قموياً (مع حمض الكلوفولانيلك أو بدونه clavulanic acid) أو للدوكسي سيكلين *doxycycline*، عندما تكون الحالة وخيمة بما يكفي لتبرير المعالجة بالمضاد الحيوي.

يُعدّ تصحيح التشوهات التشريحية (الأسلائل *polypi*)، إخراج الحاحز الأنفي) هالماً عادةً في التهاب الجيوب المزمن، ويستوطن العديد من الكائنات الحية المتنوعة جداً السبيل التنفسي العلوي، ويمكن زرعها مثل المكورات العقديّة اللاهوائية *Bacteroides anaerobic streptococci*، وأنواع العنقودية *Bacteroides* *sp.* وتتعلّق أحكم على ما إذا كان أي من هذه الكائنات الحية تعمل كممرض على نحو خاص، ينبغي الاستدلال في اختيار المضاد الحيوي من خلال الزرع *culture* واختبار الحساسية *sensitivity testing*، وقد نحتاج إلى معالجة متوتّرة.

التهاب الأذن الوسطى **OTITIS MEDIA**

عادةً ما نرى الحالات الخفيفة المُتميّزة بالحرار أو عدوى غشاء الطبل (الطبلّة) *eardrum* عموماً ونحتاج فقط إلى التسيكين *analgesia* والمراقبة. وعادةً ما تكون فيروسية. ونشتر أنفلة انتفحة والمثبهة إلى التهاب الأذن الوسطى الجرثومي، وغالباً بسبب العقديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae*، أو المستندية النورثية *Haemophilus influenzae* أو الموراكسيلا النورثية *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* أو العقديّة النقيحة *Streptococcus pyogenes* (المجموعة A) أو العقديّة الذهبية *Staphylococcus aureus*. وتُعدّ الأموكسيسلين أو كواموكسيسكللاف *co-amoxiclav* مريضاً،

• غالباً ما يكشف الإنتان الدموي للمتلّق عدوى السبيل الرئي، الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (أو جرثوبه أخرى سلبية الغرام)، والمكورات للعوية *enterococci* المتناسين مع البسريل البسليين أو البسريتاكسيم *cefotaxime* وحيداً (البسروفلوكساسين *ciprofloxacin* مع الفانكوميسين).

• غالباً ما تكون العقديّات *streptococci* أو الفولونيات *coliforms* سبباً في إنتان الدم الوليدي *neonatal septicemia*؛ البنزبل البسليين مع اجنتاميسين.

• عند يُشبهه بالإنتان الدموي بالمكورات العنقودية *staphylococcal* عند وجود خراج *abscess* في العظم *bone* أو الرئة، مثلاً، أو مع التهاب الشغاف الفسولي الخاد أو عدوى القناطر *catheters* داخل الرئود: تُستطبّ الجرعة المرتفعة من الفلوروكوالين *flucloxacillin* (فانكوميسين *vancomycin*).

• تحدث متلازمة الصدمة السامة *toxic shock syndrome* في أحوال تنضّس نساء سليبات تستعمل الذكّات *tampons* المهبلية، أو في الإجهاض أو الولادة، أو موصفاً مع عدوى الجلد والنسج الرخوة. وتُعدّ التأثيرات الجموعية للدهانات *toxins* المنتجة بواسطة المكورات العنقودية سبباً خلفه المشككة السريرية: يستخدم الفلوروكوالين *flucloxacillin* لإزالة المصدر في حين لا تُعدّ هذه المشكلة بالها عدوى الدم بشفة. وتُعدّ إزالة المصدر بواسطة نزع الذكّة *tampon* ونزع *drainage* الخراجات، ودعم الدوران هامةً أيضاً.

ينبغي إعطاء مضادات البكتريودات في الوريد منذ البداية في الإنتان الدموي.

عدوى الجيوب المجاورة للأذن والأنف

Infection of paranasal sinuses and ears

التهاب الجيوب **SINUSITIS**

تُسبب عدوى الخادّة للجيوب المجاورة للأذن مرضاً *morbidity* بالغة. وتُعدّ فتح الممرّ بالبسود مصعباً. لأوعية

ولكن المفعلة السريرية للمعالجة بالمضاد الحيوي تُعدُّ صغيرة جداً عند اختبارها بالتحارب ذات انشاهد controlled trials. ولم تُلقِ للعلاج الكيميائي الحاجة إلى قطع الطيبة myringotomy عندما يكون الألم وحيداً ومن أجل الحالات المتأخره، حيث لا يمكن امتصاص الفتح العقيم sterilized pus على نحو كامل، وقد يترك البكتيريا لمُحِبِّ بالسمع، وتُشكِّل العدوى للزمنة مشكلة مشابهة لعدوى الجيوب للزمنة السابقة.

عدوى الحلق Infection of the throat

غالباً ما يكون التهاب البلعوم pharyngitis فيروسيًا ولكن قد تحدث الحالات البكتيرية بواسطة العقديبة العقيدة العقيدة Streptococcus pyogenes (المجموعة A) التي تُعدُّ حساسة دائماً لبينزبل البنسلين benzylpenicillin، ولا يمكن للأسف تعريض التهاب الحلق بالعقديات streptococcal عن غير العقديبات بأي طريقة مؤكدة، وتُعدُّ الوقاية من المضاعفات أكثر أهمية من تفريغ الأعراض التي قلما تستمر طويلاً. ولا يوجد اتفاق عام عما إذا كان ينبغي استعمال المعالجة الكيميائية في التهاب الحلق الفردي الخفيف، وتُعدُّ مراجعة الخبرة في هذا الموضوع الاختلاف الناتج من المراجعات السريرية^{1,2,3}. وغالباً ما يختفي المرض في بضعة أيام، ولا تُعدُّ المضاعفات الإلتهابية septic شائعة وتنادراً ما يعيق المرض حتى الروماتيزم rheumatic fever. ويُعدُّ تبع البنسلين معقولاً ما لم تُزرع العقديبات streptococci أو أن يُطوَّر المريض حتى شديدة. يحل التهاب الحلق الفردي الوحيد أو الوبائي epidemic لأن يكون عقدياً streptococcal فينبغي إعطاء الفينوكسي ميثيل البنسلين phenoxymethylpenicillin

بالنعم (أو الإريثروميسين erythromycin، أو الكلاريثروميسين clarithromycin أو السيفالوسبورين الفموي عند المُتَوَجِّع allergic من البنسلين) للوقاية من هذه المضاعفات. وينبغي استمرار العلاج 10 أيام على نحو مثالي، ولكن يصبح الامتثال compliance سيئاً بعد اختفاء الأعراض لذا ينبغي أن يكون الهدف الأدنى للعلاج 5 أيام. ويجب عدم استخدام الأموكسيسيلين عند تفريغ حدوث التهاب البلعوم بسبب كثرة الوجدات mononucleosis الغشائية infectious حيث كثيراً ما يميل المريض أخذ لظهور الطفح rash. ويمكن اتباع الوقاية الكيميائية chemoprophylaxis للأشخاص غير المتصابين في المجتمع للوقاية لإيقاف الوباء. وذلك بإعطاء الفينوكسي ميثيل بنسلين 125 مللي جرام كل 12 ساعة فمويًا ولمدة تعتمد على مساق الوباء epidemic.

تعد العدوى عقديبة streptococcal حلي نحو تات (المجموعة A) في الحصى القرمزية Scarlat fever والخمرة erysipelas وينبغي استخدام بنزبل البنسلين حتى في الحالات الخفيفة، للوقاية من حمى الروماتيزم والتهاب الكلية nephritis.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

ينبغي أن تتبع الوقاية الكيميائية من عدوى العقديبات (المجموعة A) بالفينوكسي ميثيل بنسلين للمرضى المتصابين سابقاً بحمى واحدة من حمى الروماتيزم. وتُستمر هذه الوقاية 5 سنوات علم الأظفار، أو حتى بلوغ 20 عاماً من العمر، وتُتبع المدة الأطول بينهما (مع أن بعضهم يرى أنه ينبغي الاستمرار مدى الحياة، لأن النداسة ايميتولوجية للممرات الأذنية تُظهر إمكانية تقديم الأوقات القليلة على الرغم من غياب النشاط السريري). وينبغي الاستمرار بالوقاية الكيميائية مدى الحياة بعق العقديبات الثانية من حمى الروماتيزم. ولا تُعدُّ للحمى المفردة من التهاب الكلية دخاء دائماً لاستعمال الوقاية الكيميائية، ولكن ينبغي استخدام الوقاية الكيميائية في الحالات النادرة من التهاب الكلية التي تحدث فيها ولاء دموية راجعة recurrent haematuria عند التهاب الحلق sore throat. وينبغي استمرار الوقاية الكيميائية بصورة عالية أثناء التمام

¹ Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al 2001 Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults.

background. Annals of Internal Medicine 134: 506

² Del Mar CB, Glasziou PJ, Spinks AB 2001 Antibiotics for sore throat (Cochrane Review) The Cochrane Library 2.Oxford: Update Software

³ Thomas M, Del Mar C, Glasziou P 2000 How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? British Journal of General Practice 50: 817

وتنكح عندما يكره المريض الخضوع لهذا الوقاية فينبغي عندئذ تعطيه الشهر التالي بعد ذلك.

الأثار الضارة Adverse effects لا تُعدّ شائعة ويعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين للوقاية لوجود اعتقادات المُخَضَّرَة viridans المقاومة للبنسلين في مهمم؛ لذلك يوجد احتظار من تحريم الدم bacteremia حتى أثناء الطيابة السبية الضعوى مثل التقيح scaling؛ لذا يحدث التهاب الشغاف endocarditis بالكائنات الحية المقاومة للبنسلين عند المصابين بأي نقابة لآفة قلبية روماتيزمية وينطق الاحتظار نفسه على الجرعة البولية والبطبية والصدية؛ ويحتاج المرضى إلى وقاية كيميائية خاصة (زرارح التهاب الشغاف endocarditis). ويعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين أيضاً لحمل المكورات العنقودية staphylococci والمكورات الرئوية pneumococci المتأخرة.

الأسباب الأخرى لالتهاب البلعوم

Other causes of pharyngitis

عشوى فمسان Vincent's infection (معقد ميكروبيولوجي، تتضمن اللاهراثيات anaerobes، والنتريات spirachaetes) سرعان ما تسبب ليمزلي البنسلين؛ تكفي جرعة مفردة قدرها 600 ملي غرام في العضل im لاستثناء حالة الفم الذي يحتاج إلى معالجة منية حيث يعقب ذلك حدوث انكس relapse، ربعاً البنزوليدازول 200 ملي غرام كل 8 ساعات يومياً لثلاثة أيام فعلاً أيضاً.

الحنثاق Diphtheria (الوتدية الحنثاقية Corynebacterium

diphtheriae). يعطى مضاد الذيفان 100000-10000 وحدة units في الوريد i.v. على جرعتين مقسومتين بفصل بينهما 2-3 ساعات، لاستبدال الذيفان للتشكل سابقاً وفقاً لوتدامة المرض. ويستخدم الإريثروميسين أو سزيلي البنسلين أيضاً؛ للوقاية من الإحاج الإصابي للذيفان؛ بواسطة تحطيمها للمحراثيم.

الشاهوق (السعال الديكي) Whooping-cough

(البوردجيلة الشاهوقية Bordetella pertussis). يحتاج إلى المعالجة الكيميائية عند الأطفال الضعفاء، الذين تأذت رئاهم

أو تحت عمر 3 سنوات. وغالباً ما يوصى بالإريثروميسين في المرحلة النزلية catarrhal وينبغي الاستمرار به 14 يوماً (وكوقاية أيضاً في الحالات ذات الاحتياج الخاص). وقد يُعَصَّر من المحمة attack عندما يعطى باكراً جداً (قبل بدء الانتباهاات paroxysms) لكنه لا يعدّ فعلاً بصورة مثيرة وهو يُعَصَّر عدوى الآخرين. وقد يُساعد الكورتيكوستيرويد corticosteroid، والسالبوتامول salbutamol والمعالجة الفيزيائية في تفريغ الأخرض؛ ولكن ذلك يفقد إلى اليتة المعوثة على النجاعة.

عدوى القصبات والرئتين والجنبة

Infection of the bronchi, lungs and pleura

التهاب القصبات BRONCHITIS

إن معظم حالات التهابات القصبات الحادة فيروسية؛ عندما تكون الجرثام مسؤولة فإن المُمرضات هي العقديات الرئوية Streptococcus pneumoniae و/أو المكسقية النزلية Haemophilus influenzae. وثمة تساؤل عن دور مضادات المكروبات في التهابات القصبات الحادة عبر المصحوب بمضاعفات ولكن الأموكسيلين، أو القراسيكلين أو تريثيوبريم trimethoprim تُعدّ ملائمة عندما تكون المعالجة ضرورية.

في التهابات القصبات المزمنة chronic bronchitis، تحتاج عسراً للمعالجة الكيميائية الكثيفة في ملال انتشار الوباء فقط (أو للبزدة حاداً في المناطق المعتدلة) وقد ترافق عند المسابن بأمرس القصور الرئوي، وانتثرات الخامة الراسبة recurrent أو عند وجود اليلغم القيجي الدائم. ويُعدّ الأموكسيلين أو تريثيوبريم مناسباً للمعالجة.

للمعالجة المتقطعة Intermittent therapy يُزود المريض بالدواء ويُطلب منه تناول الدواء بجرعة كاملة عند العلامة الأولى على التزقة "الصدية"، مثل اليلغم القيجي، وأن يوافق تناول الدواء بعد 3 أيام إذا ما حصل محسن سريع. والآ ينبغي على المريض الاستمرار في تناول الدواء حتى الشفاء.

ولم حاجة لإعادة التفيم السريري عندما تقوم انزودة أكثر من 10 أيام.

التهابات الرئة PNEUMONIAS

بعد نوضع السريري دليل مفيد إلى الكائن الحي المُسبب وبالتالي إلى "التخمين الأفضل" للاختبار الجذر [مضاد الميكروبات، على الرغم من وجود تضمين التغطية لكل من المُمرضات "المحتمية" و"اللائحة" عند البداية عند المرضي المُعتلى الوخيمير. ولا يمكن التحويل في التفريق بين التهابات الرئة الحادة بالممرضات "المعدوية" وتلك "اللائحة" على الحفظة السريرية وحدها.

التهاب الرئة عند الأشخاص الأصحاء سابقاً

Pneumonia in previously healthy people

(اكتسب من المجتمع)

التهاب الرئة القطعي أو الفصّي Disease that is segmental or lobar

عادةً ما يحدث من حيث توزعه بواسطة العقديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae* (المكورة الرئوية pneumococcus). وتُعدّ المتعدية النزلية *Haemophilus influenzae* سبباً نادراً في هذه المجموعة، مع أنها غالباً جداً ما تؤدي إلى سوّرات من التهابات الغضبات المزمن وتسبب التهاب الرئة عند المرضي المُعدين بفيروس العوز المناعي البشري HIV. أما نسريل البنسلين بالوريد أو أموكسيسلين بالقم p.o فهما دوايا الاختيار عندما يكون التهاب الرئة بالمكورات الرئوية مُشبهاً جداً! على نحو بديل، استعمل الإريثروميسين/الكلازيتروميسين عند المرضي المُتأرجح من السيلين. أما المرضي المُعتلى الوخيمير فيفضل إعطائهم نسريل البنسلين (لشظية المكورة الرئوية pneumococcus) مع السجودوفلوكساسين (لشظية السندمية *Haemophilus* والمُمرضات "اللائحة"). ويُعدّ السيفوتاكسيم cefotaxime الخيار المفضل "الأفضل تخميناً" في أماكن انتشار المكورات الرئوية المقاومة للسلول.

التهاب الرئة بعد الأفلوزا Pneumonia following influenza

عالياً ما يحدث بواسطة الفيروسية الخفية

Staphylococcus aureus، وتُحزّ المعالجة "الأفضل تخميناً" عادةً بإصافه فلوكلوكساسولين (Clindamycin) إلى أحد التداير المذكورة سابقاً. وينبغي استخدام بوليصة من فوسيدات لصوديوم sodium fusidate قمواً p.o مع فلوكلوكساسولين بالوريد عندما يُؤخّر على التهاب الرئة العقودية.

الحالات "اللائحة" Atypical cases يمكن أن تحدث

سبب التهاب الرئة بواسطة المفعورة الرئوية *Mycoplasma pneumoniae* التي قد تكون وبائية epidemic، أو تُحدث في حالات نادرة بالندرة الرئوية *Chlamydia pneumoniae* أو المندثرة البغالية *Chlamydia psittaci* (والداء البغالي psittacosis /داء الطيور ornithosis)، أو الفيقية المستوحجة *Legionella pneumophila* أو الكوكسيلا الرئوية *Coxiella burnetii* (حمى كيو Q fever) وينبغي إعطاء التتراسيكلين tetracycline أو الإريثروميسين erythromycin/الكلازيتروميسين بالقلم. وينبغي الاستمرار في معالجة داء الطيور مدة 10 أيام بعد استقرار الحمى وقد تحتاج إلى معالجة لحوالي 3 أسابيع لمنع التكرار، relapse في المفعورة الرئوية وحمى كيو

ينبغي في المرحلة التي يرجح أنها باكورة At the earliest possible stage

تحويل إعطاء المضادات الحيوية الوريدية البدئية إلى الإعطاء بالقلم حالما يلاحظ التحسن السريري.

التهاب الرئة المكتسب في المستشفى

pneumonia acquired in hospital

عادةً ما يُعرف التهاب الرئة بكونه من امراض

المستشفيات Pneumonia is usually defined as being nosocomial

(بالإغريقية: مستشفى nosocomial) عندما توحد بعد يومين على الأقل من الإقامة بالمستشفى. وتحدث على نحو رئيسي بين المرضي المقبولين بمشكلات طبية أو الناقهين من الجراحة البطنية أو الصدرية أو على المُنصّات ventilators ميكانيكية. أما المُمرضات pathogens الشائعة فهي العقودية النهمية *Staphylococcus aureus*، والأمعاليات *Enterobacteriaceae*، والعقدية الرئوية *Streptococcus*

(الإيدز AIDS) مثلاً أو المرضى الذين يتناولون الأدوية الكابتة للمناعة.

قد تكون الجراثيم الممرضة ناشئة المسؤولة هي: (العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*)، العقدة الرئوية (*Streptococcus pneumoniae*)، ولكن غالباً ما تُعدّ للكائنات اأخر ذات القُوَّة الطبيعية المنخفضة (الأمعونات *Enterobacteriaceae*، العورسات، الفطريات) سبباً أيضاً، ونعني بذلك جهود شاقة لاستمرار الميكروب وتتضمن ذلك الغسولات washing التعصية أو اختزاع biopsy الرئة عندما يُتَّذ ذلك -لجراً.

• ينبغي أن يتناول المريض معالجة بمضاد ميكروب واسع النطاق، كماند الأمينوغليكوزيدات مع السيفتازيم، ceftazidime بانتظار معرفة الممرض pathogen.

• تُعدّ تعصبات اأخرية السلبية اأخرام، ومثال ذلك، (الأمعونات *Enterobacteriaceae*)، وأنواع الكلبيلة *Klebsiella spp.*، مُعرضات في نصف الحالات، ولاسيما عند المرضى القليلي العدلات neutropenic الذين يستعملون المسهلات كـ cefotaxime أو السيفتازيم ceftazidime. وقد تسبب الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* الالتهاب الرئوي أيضاً عند هؤلاء المرضى؛ راجع للمعطيات المرجعية حول أدوية الاختبار المضادة للميكروبات، في (الجدول 1.11)، من أجل المعالجة.

• يُعدّ فطر المتكيسة الرئوية الجعجعية *Pneumocystis carinii* ممرضاً تنفسياً هاماً عند المرضى المنقوصي المناعة المتوسطة والحالات؛ وينبغي معالجتهم بالكوتريموكسازول co-trimoxazole 120 ملّي غرام/أكتنو غرام/يوم بالفم أو بالوريد في 2 - 4 جرعات مقسومة لمدة 4 يوماً، أو مع البنتاميدين pentamidine.

داء الليغونيللا Legionnaires' disease

تسبب الليغونيللا المستوحاة *Legionella pneumophila* إلى الإريثروميسين erythromycin 4-2 غرام/يوم بالوريد في جرعات مُقسَّمة، ولكن قد يُضاف الريفايسين rifampicin في العداوى الوحيدة ويُعدّ السيفروفلوكساسين فعالاً أيضاً.

Pseudomonas aeruginosa والزائفة الزنجارية *Haemophilus influenzae* والمستعمية النزلية ومن المعقول بدء العلاج بالسيفروفلوكساسين ciprofloxacin والميروبين meropenem أو السيفتازيم ceftazidime (مع الفانكوميسين vancomycin عندما يكون الانتشار الموضعي للمقاومة MRSA مرتفعاً) إلى أن تُعرف نتائج زرع النغم واختبارات حساسية مضادات الميكروبات.

التهاب الرئة عند المصابين بمرضى مزمن

Pneumonia in people with chronic lung disease

المُطاعيمات الطمعة Normal commensals للسبيل التنفسي العلوي تتكاثر في الرئتين للضمرتين خاصة عقب العدوى الفيروسية، والإحتقان الرئوي أو الفشل الرئوي. لذا تُعدّ العدوى المحتلطة شائعة، ولما كانت المستعمية النزلية *Haemophilus influenzae* والسلبية الرئوية *Streptococcus pneumoniae* هي الممرضات غالباً، فإن الأموكسيسيلين أو المريترونيم هما الخياران المعقولان، وينبغي امتدادهما بإعتناء كـ أموكسيسكلاف co-amoxiclav أو الكينولون quinolone عندما تكون الاستجابة غير كافية.

(الكلبيلة الرئوية *Klebsiella pneumoniae* نادراً ما تسبب عدوى رئوية) التهاب رئوي تعصبات فريدلاندر *Friedlander's pneumonia* عند الكحوليين alcoholic والمسنين المُضعفين. وقد تتشكّل مجرأحات، ولاسيما في الفصوص lobes العلوية وعندها يوصى بالسفوناكسيم cefotaxime وربما مع الأمينوغليكوزيد.

الموراكسيَّة السزلية *Moraxella catarrhalis* (البرافاميلية *Branhamella* سابقاً) المُطاعمة commensal للبلعوم النعوي oropharynx قد تكون مُمرضة عند المصابين بالتهاب العنق المزمّن؛ وينبغي استعمال كـ أموكسيسكلاف co-amoxiclav أو الإريثروميسين erythromycin/الكلازيتروميسين لأن العديد من البذاري strains تنتج البيتا لاكتاماز β -lactamase

التهاب الرئة عند المرضى المنقوصي المناعة

Pneumonia in immunocompromised patients

يُعدّ التهاب الرئة ناشئاً في متلازمة حوز المناعة المكتسب

لتهاب الرئة بسبب الميكروبات اللاهوائية

Pneumonia due to anaerobic microorganisms

عائياً ما يحتم الالتهاب الرئوي من زشف اللواد من البلعوم الفموي oropharynx أو بسبب وجود باثولوجيا رئوية أخرى كالأحتشاء الرئوي pulmonary infarction أو السرطانة القصية نشأ bronchogenic carcinoma وكذلك الأسباب البكروية التقليدية، وتتضمن الممرضات العفدييات اللاهوائية والمهوائية، وأنواع المصراوية *Bacteroides spp.* والمغزلية *Musobacterium* وقد يفتبع التشخيص ما تم تحجر المزرع اللاهوائية من مواد طازجة. قد محتاج إلى المعالجة بضعمة أسابيع بالسيغوروكسيم مع المثرينيدازول للوقاية من التكرس relapse.

المخراج الرئوي pulmonary abscess يُعالج بتسب الكائن الحي المستعزف وبالجراحة عند الضرورة. الدبيلة Empyema وتُعالج وفقاً بمسبب الكائن الحي المزعور وبالشفط aspiration والشرح drainage.

التهاب الشغاف Endocarditis

يفني أخذ ثلاث مزارع دموية على مدى ساعات ليلة والبء بالمعالجة للضادة للمكروب عندما يكون التنتك كبيراً بدرجة كافية! ويمكن التضييط لاحقاً على ضوء النتائج. يعرض التاحيل في العلاج المريض إلى احتظار ضرر القلب التوحيم أو إلى زتصمام embolism محمري. وتتسبب العفدييات، والمكورات المعوية enterococci والعفودية staphylococci بحوالي 80% من الحالات، مع مجموعة العفدييات للمخضرة viridans streptococci وهي الممرضات الأشيع. وتعد العفودية الذهبية *Staphylococcus aureus* الكائن الحي الأكثر ميلاً لهذا المرض. عادة ما يرجع مسبب سلبية الزرع في التهاب الشغاف إلى المعالجة المُستعفة للضادة للمكروبات أو إلى التفتبات الرزعية الخاصة للمكروب؛ ويُفضل أن يُرد المسبب إلى العفدييات وأن يُعالج وفقاً لهذا.

مبادئ للمعالجة PRINCIPLE FOR TREATMENT

• يُحتاج إلى جرعات كبيرة من الأوية القاتلة للحراثيم

bactericidal بسبب صعوبة الإتاحة على التكتائات الحية في الشرايد. الازعالية avascular vegetation على الصمامات valves وتكون التفاعل الدفاعي للرئوي host مُهتلاً. • يعني إعطاء الأوية حقناً في البداية على أقل تدمير ويُحتد حقن بلعة bolus بالوريد لتُحجر تركيزاً ضرورياً مرتفع المروية للمغاضة إلى الشرايد العفدية الأوية بسية.

• يعني قحص مقر التسريب infusion وبعياً وتبدليه بانتظام للوقاية من العنوى الإتهازية، التي تُعدت تهديدية مع العفوديات السببية المُعخرة coagulase وكذلك مع الفطريات fungi. وعنى نحو تدبيل، يمكن استخدام قنطار الوريد المركزي تحت الفروية central subclavian venous الموضوع بانتباه شديد الدقة لأجل التقنية النظاهرة aseptic. • يُحتاج إلى معالجة مطوثة لمدة أربعة أسابيع عادةً، وفي حالة الصمامات البدينة المصابة بالعلوى، محتاج إلى 6 أسابيع على الأقل. وينبغي مراجعة المريض بعد شهر واحد من إكمال المعالجة للضادة للمكروبات. وقد محتاج إلى استبدال الصمام في أي وقت أثناء المعالجة بالضاد الحيوي وبعدها إذا ما تدهورت الوظيفة القلبية الوعائية، أو إذا برهقت العلوى على استحالة السيطرة عليها.

• يجب ضبط مقدار الجرعات وفقاً لحساسية الكائن الحي المُعدني. ويُحتز ذلك بوساطة اختبار التركيز المشط الأصغري «Minimum Inhibitory Concentration» كشر من اختبار تخفيفات مصل المريض ضد الكائن الحي (الجار للفصلي القاتل للحراثيم Serum bactericidal titre الموصى به سابقاً، ولكنه لم تُرهن على فائدته).

نظم الجرعات DOSE REGIMENS

يوصى بالنظم التالية:

1. يعني أن تتضمن المعالجة البدينة (التحسين الأفضل) بنزبل البنسيلين benzylpenicillin 1.2 - 2.4 غرام كل 4 ساعات، مع الجنتاميسين بجرعة منخفضة، ومثال ذلك، 80 ملي غرام كل 12 ساعة، حقناً بالوريد (يُستخ التآزر synergy لمدة الجرعة من الجنتاميسين بقليل اختطار الآثار

انقلب الواطنة (native) ينبغي تدويرها جميعها مثل تدوير
 المتعددية انضغية عندما يكون الكائن الحي حساساً.
 وعلى كل حال، فإن هذه الكائنات الحية وتُعالج
 بالصمامات البديلة prosthetic فينهي معالجته مثل هذه
 الحالات بالفانكوميسين vancomycin مع الريفاميسين
 rifampicin لمدة 6 أسابيع على الأقل مع الريفاميسين في
 الأسبوعين الأولين.

- الكروكيتة *coxiella* أو المتثرتة *Chlamydia*:
 تتراسيكلون بالفم لمدة 6-4 أسابيع على الأقل. ويُصح
 باستبدال الصمام في معظم الحالات، ولكن قد يستمر
 بعض المرضى على التتراسيكلين إلى مدى لا نهائي.
- التهاب الشغاف بالفطريات *Fungal endocarditis*:
 يُستخدم الأمفوترينين amphotericin مع الفلوستوزون
 flucytosine، وعادةً ما يُعقد استبدال الصمام ضرورياً.
- التهاب الشغاف السلسي الزرع *Culture negative*
endocarditis: يُعطي نيزيل النيسلين مع الريفاميسين
 بالوريد لمدة 6-4 أسابيع.

الوقاية PROPHYLAXIS

يحدث تجرثم ندم bacteremia العابر بسبب الإجراءات
 السنية، والبضع الجراحي للجلد، واستخدام الأدوات في
 السبل البولي، ولولادة parturition، وحسب النشاطات
 الريفية ظاهرياً مثل تسويك الأسنان أو مضغ الخلود القاسية
 الدقة coffee، وتطهير الحرة أن المصابين بالعيوب القلبية
 المكتسبة أو الخلقية congenital عنظرون من تجرثم الدم ويمكن
 حمايتهم بمضادات البكتريات المستخدمة وقتياً (على الرغم من
 عدم وجود برهان علمي على الحاجة لذلك). تغطي الأدوية
 بمسك قصور في جرعة كبيرة في زمن الإجراء procedure
 ليتوافق مع تجرثم الدم bacteremia وتُحسب طارئة الكائنات
 الحية المتقلبة، وما يلي هو توصيات⁶⁵⁴ عامة حول الوقاية

الضائرة إلى حدها الأدنى). تُخذ المراقبة المنتظمة
 للحماتامين انضغية حيوية: ينبغي أن تكون تراكيز الألفونز
 trough دون 1 مقي غرام/لتر وتراكيز الذرى peak حوالي
 3 مقي غرام/لتر؛ وينبغي استخدام جرعة كبيرة من
 الفلوكلوكساسولين fluocloxacillin مع الريفاميسين أو
 فوسيدات الصوديوم sodium fusidate عندما يُشتبه
 بالعدوية الذهبية *Staphylococcus aureus*. وينبغي معالجة
 المرضى الخارجين allergic للنيسلين باستخدام الفانكوميسين
 vancomycin.

2. عندما يُستعرف الكائن الحي ويُعبر حساسيته للأدوية:

- مجموعة العقديات المحفزة *Viridans group*
streptococci: نيزيل النيسلين مع الريفاميسين بالوريد
 لمدة 4 أسابيع على الأقل أو لمدة أسبوعين متبوعاً
 بالأموكسيسيلين بالفم لمدة أسبوعين عندما يكون الكائن
 الحي حساساً جداً. ويمكن تدبير بعض المرضى بالتهاب
 الشغاف غير المصحوب بمضاعفات والمُعثلت بواسطة
 الذراري الحساسة جداً كمرضى خارجيين sourpatients
 وقد يكون السيفترهاكسون ceftriaxone ملائماً للملاء
 المرضى، مع عمره القصوى أنظرون الملائم لإعطائه مرة
 واحدة يومياً.

- المتكورة النوية الخاطئة *Enterococcus faecalis*
 (المجموعة D Group): مسرل النيسلين 1.8-3 غرام كل
 4 ساعات مع الريفاميسين بالوريد لمدة 6-4 أسابيع.
 يُحسب الإعضاء أنظرون للحماتامين احتفظوا هاماً
 للفاعلات الدوائية، والضائرة، لكنه أساسي لتأكيد القضاء
 على العدوى.

- العقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*:
 الفلوكلوكساسولين fluocloxacillin 2 غرام كل 4
 ساعات حقناً بالوريد 4 أسابيع على الأقل مع الريفاميسين
 حقناً بالوريد أو مع فوسيدات الصوديوم sodium
 fusidate بالفم في الأسبوع 2-3 الأولي.

- العقودية البشروية *Staphylococcus epidermidis* وبقية
 العقديات السلبية المتكورة *coagulase* السلبية تصمامات

⁶⁵⁴ Simmonds N A 1993 Recommendation for endocarditis
 prophylaxis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 31:
 437.

⁶⁵⁵ Littler W A, McGowan D A, Shanson D C 1997 Changes in
 recommendations about amoxycillin prophylaxis for

معدنات الكرومات؛ لا تغطي أي طائفة لأنه قد يلزم لتوقاية من أجل المصابين بالعيوب انقلية حينما يُباشَر باستخدام الأوت في نسج مُستَعمَر colonized أو مصاب بالعدوى الشديدة، ومثال ذلك، في الجراحة أو استعمال الأدوات في السيلين التنفسي العلوي والتناسلي البولي، أو في الإجراءات التوليدية obstetric، وطب النساء gynaecological أو الإجراءات المُعدَّية المعوية. وقد أوصت الأطراف الوطنية العاملة المختلفة بتعريف الإجراءات الوقائية⁵⁴، وينبغي على الطبيب استشارة المصادر الخاصة وأن يُمارس حكماً سريعاً بماق بالحدود. إيراداً، وينبغي تناول جميع الأدوية النسوة تحت الإشراف الطبي.

الإجراءات السنوية Dental procedures

تحت التخدير الموضعي أو من دونه Under local or no

anesthesia

• ينبغي على البالغين غير المُتَّرجحين لتبسيطات والذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر السابق (ويشتمل ذوي الصمام البدلي، الذين لم يكن لديهم التهاب شعاف في الماضي) أن يتناولوا الأموكسيسيلين amoxicillin 3 غرام بالقم قبل الإجراء ساعة واحدة.

• ينبغي على المرضى المُتَّرجحين من البنسلينات أو الذين تناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الكلينداميسين clindamycin 600 ممي غرام بالقم قبل الإجراء ساعة واحدة.

تحت التخدير العام Under general anesthesia

• ينبغي للمرضى غير المُتَّرجحين not allergic من البنسلينات الذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضم أو بالوريد عند التعرض متوَعاً بمقدار 0.5 غرام بالقم بعد 6 ساعات، ويمكنهم عني نحو بديل أن يتناولوا الأموكسيسيلين 3 غرام

بالقم مع البروبينسيد probenecid 1 غرام بالقم قبل 4 ساعات من الإجراء (يُوجَل البروبينسيد الإطراح الكلوي للأموكسيسيلين ولذا يحافظ على تركيزه الدموي المرتفع)، أو 3 غرام من الأموكسيسيلين النسي تتبع بجرعة 3 غرام أخرى بقدر الإمكان بعد الإجراء.

• ينبغي للمرضى ذوي الاختطار الخاص Special risk، أي ذوي الصمامات البدلية أو المصابين بالتهاب الشعاف السابق، أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضم أو بالوريد، والكلينداميسين 120 ممي غرام عند التحريض induction، متوَعاً بالأموكسيسيلين 0.5 غرام بالقم بعد 6 ساعات. وينبغي للمرضى المُتَّرجحين من البنسلين أو الذين تناولوا بنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الفانكوميسين vancomycin 1 غرام بالوريد، على مدى 100 دقيقة ثم الجنتاميسين gentamycin 120 ممي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء بربع ساعة؛ أو التيكوبلاتين 120 ممي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء بربع ساعة؛ أو الكلينداميسين clindamycin 300 ممي غرام على مدى 10 دقائق عني الأقل عند التحريض أو قبل الإجراء procedure بربع ساعة ثم الكلينداميسين 150 ممي غرام بالوريد أو بالقم بعد 6 ساعات.

ينبغي استشارة المصادر الخاصة من أجل التدابير الوقائية الموصى بها للأطفال ومن أجل الإجراءات الأخرى، مثل استعمال أدوات السلون البولي التناسلي أو انعمدي المعوي.

التهاب السحايا Meningitis

إن سرعة بدء المعالجة والتنشخيص البايكروبولوجي الصحيح من العوامل الرئيسية النسي تحدد مصير المريض، وينبغي بدء المعالجة ينسزيل البنسلون benzylpenicillin بواسطة الممارس العام قبل النقل إلى المستشفى؛ عندما يُشتبه بمرض الكوروت السحايا meningococcal (ما لم يسبق للمريض الإصابة بتأق البنسلين)؛ فترجح منفعة المريض على الحظ العائر في استعريف الكائن الحي المُسبب وتكثمن الطرائق التنشخيصية المُتَّبعة حديثاً كتفاعل سلسلة البوليمراز Polymerase Chain

prevention of endocarditis. Lancet 350: 1101

Dajani A S, Taubert K A, Wilson W et al 1997 Prevention of bacterial endocarditis Recommendations by the American Heart Association. Journal of the American Medical Association 277: 1794

Reaction (PCR) كذلك، الجرثومي bacterial DNA في السائل النخاعي CSF أو في الدم من التشخيص. التدقيق والسرعة حتى بعد لحظم الكائنات الحوية أُنسببة بواسطة المضادات الحوية.

يجب إعطاء الأدوية بالوريد بجرعة عالية Drugs must be given i.v. in high dose ولو فر، تدابير العلاجية للاسفة المعالجة الموصى بها؛ مع البدائل للمرضى المتأرجحين بالاختيارات الأولى. ولا تُعدّ علاجه داخل القرب Intrahecal ضرورية الآن، ويمكن أن تكون خطورة كاعتلال الدماغ encephalopathy مع البنسلين على سبيل المثال.

المعالجة البخنية INITIAL THERAPY

ينبغي أن تكون المعالجة البدينية كافية لتقتل جميع الممرضات pathogens، ويجب لأن تكون:

لجميع الأعمار فوق 5 سنوات All ages over 5 years

ينبغي إعطاء بنزليل البنسلين 2 - 4 غرام كل 4 - 6 ساعات لليسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* والعقدية الرئوية *Streptococcus pneumoniae* متنوعة في حالة الیسيرية السحائية ياتريفاميسين لمدة يومين قبيل التخريج من المستشفى (للقضاء على الكائنات الحية للمستعمر). ويُحدّد بعضهم استخدام السيفوتاكسيم 3-2 غرام كل 6-8 ساعات لجميع الحالات حتى معرفة نتائج اختبارات الحساسية، ولا يكون هذا الخيار محبذاً عموماً عندما يزداد انتشار مقاومة البسلين في المكورات الرئوية pneumococci والسحائية meningococci. وقد تشكل المعالجة المثالية لالتهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاومة لپنسلين السيفوتاكسيم 3-2 غرام كل 6-8 ساعات مع الفانكوميسين 1 غرام كل 12 ساعة والريفاميسين 600 ملي غرام كل 12 ساعة

للأطفال دون 5 سنوات Children under 5 years

إن الیسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* هي الأشنع الآن، ولكن يندر أن تدول الأكد المتلعية النزلية، وهي الممرض المتواتر سابقاً، (كشيحة نورمخ التمسج). ويُعدّ وجود

العقدية الرئوية أقل شيوعاً أيضاً مقارنةً مع المرضي الأكبر عمراً.

يعطى السيفالوسبورين مثل السيفوتاكسيم. وعندما تُعزل المسدمة النسرية يعطى الريفاميسين لمدة 4 أيام قبل التخريج من المستشفى لتظهر النقل الباعومي الأنفي.

للولدين Neonates

للإشريكية القولونية: يعطى السيفوتاكسيم أو السيفتاريديم وويما مع الجنتاميسين. ويعطى بـرين البنسلين مع الجنتاميسين للعقديات من المجموعة B. واستشر مرجعاً اختصاصياً لتفاصيل جرعات الولدان.

يجب إضافة البنسلين عند الإشتباه بالیسيرية المستوحدة *Listeria monocytogenes*.

يلو أن إعطاء الديكسامينازون dexamethasone في الوريد باكراً، يُفصّل العقابيل العصبية الضويلة الأمد، ولاسيما التصميم الحسي العصبي sensorineural deafness عند الرضع infants والأطفال. ولكن لا توجد موافقة عامة على استخدام الديكسامينازون لالتهاب السحايا عند البالغين.

يبقى الكلورامفينيكول chloramphenicol بديلاً حيناً في المعالجة "تلمّمة" blind therapy عند من سبق له الإصابة بتأق ثيبنا لاكتام β -lactam anaphylaxis.

المعالجة اللاحقة SUBSEQUENT THERAPY

عندما يُستقرّف الكائن الحي المُعدّي، تُختار المعالجة النوعية كما يلي: ينبغي استمرار الإعطاء بالوريد إلى أن يستطيع المريض تناول الدواء بالفم، وتُعدّ مسألة استمرار المعالجة بالفم أم بالوريد مسألة جدلية. تدخل مضادات الكرويات (بمستثناء الأمتوغليكوزيدات) حليلاً إلى السائل النخاعي CSF عندما تكون السحايا ملتهمة وقد يرجع سبب النكس relapse إلى ترميم العائق بين الدم والسائل النخاعي blood-CSF barrier أثناء ناقص الالتهاب. ويوصى بجرعات البالغين التالية:

الیسيرية السحائية *Neisseria meningitidis*: يُعطى بنزليل بنسلين 2.4 غرام كل 4 - 6 ساعات أو

السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات. ويبني استمرار المعالجة لمدة 5 أيام كحدّ أدنى.

العقديّة الرئوية Streptococcus pneumoniae: يُعطى السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات أو بنزليل البنسلين 2.4 غرام كل 4 - 6 ساعات إذا كان الكثر الحر حساساً للبنسلين. وينبغي الاستمرار لمدة 10 أيام بعد أن يشفى المريض من الحمى، وهكذا ينبغي أن يكون الطب واهياً لاحتمال التكرار.

التهاب السحايا البكتيري Haemophilus influenzae: يعطى السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات أو الكلورامفينيكون 100 ملي غرام/كيلو غرام يومياً. وينبغي استمرار المعالجة 10 أيام بعد استقرار درجة الحرارة. وعادةً ما تُعدّ الأيبنة تحت الجافية subdural empyema المُتَشَكِّة بالحمى المستديرة شائعة نسبياً بعد التهاب السحايا بالمستديمة السرية.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

تنتشر المُعْرِضات الشائعة الثلاثة (أدناه) بالإفرازات التنفسية. وقلماً يُطَوَّر حمة المُعْرِض النعومي الإنمسي اللاعراضين asymptomatic التهاباً سحائياً؛ لكنهم قد يحملون المُعْرِضات pathogens إلى الأشخاص الوثيقين الضام معهم. وبعد الريفامبيسين rifampicin بالعم فعدلاً في تخفيف معدلات النقل carriage المُخففة.

المكورات السحائية Meningococcal meningitis غالباً ما يحدث التهاب السحايا كأوبئة epidemics في المجتمعات المغلقة، لكن أيضاً كحالات معزولة. ينبغي أن يتناول المحافظون للمصابين اثريفامبيسين فموياً 600 ملي غرام كل 12 ساعة لمدة يومين. وتُعدّ الجرعات المفردة من السيفورولو كسامين الفموي (300 ملي غرام) أو السيفترايكون بالعضل (2 غرام) بديلاً، والأخير قيمة حصرية للمرأة الحامل.

المستديمة السرية Haemophilus influenzae من النمط 1b تلك عدوى مشابهة للمكورة السحائية meningococcus. وينبغي إعطاء الريفامبيسين 600 ملي غرام يومياً لمدة 4 أيام.

التهاب السحايا بالمكورات التوتوية Pneumococcal meningitis يميل للحوث في حالات معزولة ولا يوصى بالوقاية الكيميائية في حالات المحافظة contacts.

www.elsevier.com/locate/bsc

عدوى الأمعاء Infection of the intestines

(راجع الفصل 31 من أجل التلمذة البويبة Helicobacter pylori) ينبغي إظهار اهتماماً عظماءت. المكروبات لعاملات حالات نوعية من مُعْرِضات مستعرة حيثما يلاحظ فيها تنفكاً، لا تكون جميع الإسهالات الحادة مُعدية إذ يُمكن أن تحدث بالدهانات الجرثومية في الغذاء، وخصائفات المُظَم الغذائية، والفنقن وبوساطة الأدوية. وخصى عندما يُعدّ الإسهال مُعدياً، فقط يكون سبه الفيروسات، أو قد يكون الإسهال جرثومياً ولا تستطيع العوامل المضادة للمكروبات أن تُقصي مُعد الأعماض، بل قد تُفاقم الحالة بِسماحها بالعدوى الانتهازية وتشجيع الطلية العميرة Clostridium difficile المرافقة مع الإسهال. إن المحافظة على توازن الماء والكهربال electrolyte، إما سرياً وريدياً أو بالعم لمحلول علكوزي كهرلي glucose-electrolyt solution مع نواه مضاد للحركية antimotility (بامستناء الأطفال الصغار) تُعدّ من التداعيات الأساسية للمعالجة في مثل هذه الحالات (راجع لمعالجة بالإسهال الفموي Oral rehydration therapy، الفصل 31).

وتتفع بعض العدوى المعوية النوعية من المعالجة الكيماوية:

العظيمة الصائمة Campylobacter jejuni يُزِيل الإمبروميسين أو سيفورولو كسامين عن طريق الفم الكائن اعى من الورا، ويُعدّ المساق العلاجي لمدة 5 أيام مشراً بهنطاته في بداية العلة عندما تكون وخيمة.

الشيجيلة Shigella. لا يتنظف المرض الخفيف معالجة نوعية مضادة للمكروب ولكن ينبغي علاج داء التيفلات shigellosis للمساخ المرتفع الحرارة بالسيفورولو كسامين أو الأموكسيسيلين بالعم.

السالمونلا Salmonella. ينبغي استخدام مضاد المكروب للتهاب العنفة والأمعاء الرخيم بالسالمونفيل، أو لجرثم اندم أو

التهاب الأمعاء، بالسالمونيلا عند المريض المقوص الماعة. ويستد الاستيار بين السيروفلوكساسولين، أو الأموكسيسيلين أو الكونتريموكسازول، co-trimoxazole، بحسب حساسية العامل المُعرض.

الحصى التيفية typhoid fever. هي عدوى مُعتمة وتتطلب معالجة بالسيروهو كساسين. في حين يُعدّ الكلورامفينيكول، أو الأموكسيسيلين أو كتريموكسازول بدائل أقل فعالية. وينبغي استخدام الطريق الوريدي بدلاً من الفم، خصوصاً بالإعطاء الفموي. وقد تُطلب فترة أطول من المعالجة للمرضى الذين يتطورون مضاعفات كالتهاب العظم والتهن osteomyelitis أو الخراج abscess.

وقد تظهر حالة حامل المرض carrier state عند بعض الأفراد الذي لا توجد لديهم أعراض المرض والذين يمكنهم إعداء الآخرين. وتبقى الكائنات الحية في المسيلين انصغراوي أو البولي. وقد يكون السيروهو كساسين ناجحاً بحرصة عالية بالفم لمدة 3 - 6 شهور وقد يكون مشكلةً صحيةً جدياً. وقد تحتاج إلى استئصال المرارة cholecystectomy أو استئصال شذوذات السبل البولي.

الإشريكية القولونية *Escherichia coli* هي واطئة طبيعية في الأمعاء bowel ولكن بعض التدراري المنتجة للديفان المعوي enterotoxigenic تُعدّ مُمرضةً وكثيراً ما تسبب إسهال المسافرين ولُعدّ الكوليرا، مثل السيروفلوكساسين ciprofloxacin، الدواء المختار للحمية الوحيدة في معظم أجزاء العالم المرتفعة الاحتطار (راجع إسهال المسافرين، الفصل 31). لا تغطي مضادات المكروبات عموماً للوقاية، ولكن ينبغي استخدام الكينولون quinolon عندما تُستَطلب الوقاية.

الإشريكية القولونية السامة حثاً (VTEC)، (H157) verotoxin *Escherichia coli* قد تسبب الإسهال المُدمني

7 كانت ماري مالون Mary Mallon ('ثيفة ماري' Typhoid Mary) أشهر حامل للمرض carrier، والتي عملت كطاهية (ب. سوبرك، في الولايات المتحدة الأمريكية، واستعملت اسماء زائفة لسوءة وانتقلت بين أمم عديدة مختلفة. وشنت 40 فاشيات عنى الأقل مع 51 حالة حثت بها و3 وفيات وقد وُجِدت في الحشر delectable 23 عاماً بعد شفائها منى.

الوحيم والتأثيرات الخموعية كمتلازمة انحلال الدم اليوريمية haemolytic uraemic syndrome (HUS)؛ وقد أظهرت بعض التقارير أن للمعالجة بالمضاد الحيوي أسأت إلى التال prognosis، ربما أكثر من ديفان الجراثيم المية. لذا ينبغي تجنب مضاد المكروب عموماً للإسهال المُدمني ما لم يتفق التشخيص البايكربولوجي من نفي VTEC.

ضمته الكوليرا *Vibrio cholerae*. تُعدّ فقدان الكهارل والسائل في البراز سبباً للوفاة من الكوليرا وقد يتعدى هذا الفقدان 1 لتر/ساعة. فالعامة الأهم في المعالجة هي التعويض السريع للماء والكهارل والحفاظ عليه بأعمال الكهرلية القوية والورجدة. ويُقصد إعطاء الدوكسيسيلين doxycycline باكراً من مقلد الإسهال ومدته عنى نحو 6م ويزيل الكائن الحي من البراز (وهكذا يفص تلوث البيئة). ويمكن معالجة حملة المرض carriers بالدوكسيسيلين doxycycline بالمجرع مرتفعة لمدة 3 أيام. وقد يُعطي السيروفلوكساسين للكائنات الحية المقاومة.

النيت المعوي *Suppression of bowel flora* يتعد بعضهم أن كتبه مفيد في اعتلال الدماغ الكبدي hepatic encephalopathy. وهنا يؤدي استئصال منتجات الشحظيم الجبرنومي للبروتين (أمونيوم ammonium، الأمينات amines) في العن إلى أعراض دماغية وحسى السبات coma. وينبغي إعطاء النيوميسين neomycin 6 غرام/يوم بأثوب معدني في السبات الخاد؛ ويمكن للوقاية بإعطاء 4 غرام/يوم للمصابين بعدم تحمل البروتين الذين يغشلون في الاستجابة لتفهد النظام الغذائي للبروتين (راجع أيضاً اللاكتولوز lactulose، الفصل 31).

إزالة التلوث الانتقائي Selective decontamination of the gut من المعى تنقص من احتطار عدوى المستشفيات nosocomial من الكائنات الحية المعوية (تضمن الفطريات) عند المرصق المقوصين الماعة أو الحاضرين للعناية المكثفة (التعوية الميكانيكية). ويكتف التدبير العلاجي الأشيع توليفات من مضادات المكروبات (أي الفراميسيتين fram-tycetin، والكولستيم colistin، وأستانتين، والأمفوتريوس).

عدوى مجموعة. يجري تسريع إزالته العلوي بواسطة حجم البول (أكثر من 1.5 لتر/يوم) وبالتالي لتكثُر.
نفع المعالجة الدورية عدوى السبل البول في تصبغات عديدة هي:

عدوى السبل البول السفلي

Lower urinary tract infection

عادةً ما تكون المعالجة البنيةية بالتسيفلوتوسيرين الفعوي مثل سيسفانكسين، أو التريميثوبريم، أو أموكسيسيلين أو كواموكسيكللاف مُرضية؛ مع أن معدلات المقاومة الحالية 20 - 50% بين المُمرضات الشائعة تجاه التريميثوبريم والأموكسيسيلين مما يقلل من قيمتها في المعالجة التجريبية empirical. وعادةً ما ينبغي استمرار المعالجة لمدة 3 أيام وقد تحتاج للتعديل بعد معرفة نتائج الحساسية الجرثومية.

عدوى السبل البول العلوي

Upper urinary tract infection

قد يترافق التهاب الحويضة والكلية pyelonephritis الخاد مع إنان الدم septicaemia ويُصحح بالبدء بالختاميسين مع الأموكسيسيلين وزيدياً أو السيفوتاكسيم بالوريد، وحيناً كبدلي، ويوصى بالسيفوفلوكساسين أو النورفلوكساسين norflaxacin لمدة أسبوعين عندما تُعد المعالجة بالنم مناسبة. إذ هذه عدوى بالمادة الكلوية ولذا تحتاج إلى تراكيز دموية وبولية كافية.

العدوى المتكررة للسبل البول

Recurrent urinary tract infection

الحمضات التي تحدث سريعاً مع الكائن الحي نفسه قد تنكس مما يشير إلى فشل إزالة العدوى الأصلية. أما الحمضات التي تحدث في فواصل زمنية أطول والشائج عن المناطق حثوية مختلفة فيمكن اعتبارها عودة العدوى (reinfection) وعالماً جداً ما تكون عدوى واردة من الخلد المعانسي perineal. وينبغي أن تغلب المسافات القصيرة المتكررة من مضادات المكروبات على معظم العدوى المتكررة (recurrent) وعندما تفشل هذه المسافات، تُعطي معالجة جرعة عالية لمدة 7-14 يوم، وقد يلزم الأمر لحاقها بجرعة وفائية منخفضة ومستمرة.

غير القابلة للانصاف (السيفوتاكسيم) بالوريد لإنفاص عدد العصيات السلية الخرام والخمائر yeasts مع الإبقاء على الببت اللاهوائي الطبيعي. والبديل هو إعطاء السيفوفلوكساسين مفرداً.

التهاب الصفاق peritonitis هو عدوى مختلطة عادةً ويجب أن يُصح اختيار مضاد المكروب في الحباب الفولوتيات، واللاهوائيات والتغذيات؛ وإن توليفة الختاميسين وبسزول البنلون مع البترينيدازول، أو المروبيتم meropenem مفرداً، تُعد ملائمة عادةً. وقد يُطلب استزاح الجراحي للحمضات الصفاقية والخراجات عادةً.

التوقاة الكبيالية في الجراحة: راجع الفصل 11.

التهاب القولون المُرتبط للعصادات الخيرية. الفصل 11.

عدوى السبل البول

Infection of the urinary tract

(باستعداد العدوى للمقولة حسياً)

تنضن المُمرضات الشائعة:

- الإشريكية القولونية (الأشجع في جميع مجموعات المرضى).
- أنواع العنقبة *Protons spp*.
- أنواع الكليسيلا *Klebsiella spp*.
- الإسميات *Enterobacteriaceae* الأخرى.
- المرافعة الزمخارية *Pseudomonas aeruginosa*.
- أنواع المكورة العفوية *Enterococcus spp*.
- العفوية السُرمائية *Staphylococcus saprophyticus*.

سبل المصابون بشذوذ السبل البول الشاذ (ومثال ذلك، إحصيات الكلوية، ضخامة البروستاتة، إكمان indwelling القشاطر البولية) إلى العدوى بأكثر أنواع الببت المكروبي مقاوم لمضادات المكروب. ويُعد استعراف الكائن الحي النسب وحساسيته للأدوية هامة سبب وجود مجال من الكائنات الحية وانتشار الفوارى المقاومة.

قد تكون الجرعة للتخفيف فعالة لعدوى السبل البول السفلي، حيث يتركز الكثر من مضادات المكروب في البول. أما عدوى المادة الكلوية فتتطلب الجرعات اللازمة لأي

العدوى اللااعراضية (البيلة الجرثومية اللااعراضية)

Asymptomatic infection ("asymptomatic bacteriuria")

قد توجد هذه العدوى في الاحياز الرئيسي للبول عند المرأة لامل لر عند المصابين بالشفوطات البولية المعروفة في السبيل البولي. وتوضّح مثل هذه العدوى تكرار التبول أو سلسه عند المسنين. ويهيئ إعطاء مضاد الميكروب المتلازم، الذي غنّاه على أساس اختبارات الحساسية، لمدة 7 - 10 أيام على نحو طبعي. ويُخذ الأموكسيسيلين أو السيفالوسبورين في الحبل، على الرغم من إمكانية استخدام النتروفورانتوين nitrofurantoin عندما لا تكون الولادة وشيكة.

التهاب البروستاتا Prostatitis

تُعدّ العميات bacilli الهوائية السلبية الغرام من العوامل الإمرضية الأشيع هنا، على الرغم من إمكانية اكتشاف المتثرة Chlamydia. وكثيراً ما يتقدم الكينولون مثل السبروفلوكساسين، مع أن التريميثوبريم أو الاريتروميسين فعالان أيضاً. تعدّ هذه الأدوية إلى البروستاتا تركيز كاف لأنها ذوية في الشحم؛ قد يكون توليفها مقيداً. وغالباً ما تكون الانتحابة لساق قصير وممرّد جيلة، ولكن الرحة recurrence شائعة، ويعدّ المريض شافياً فقط عندما يحرر من الأعراض بدون اللجوء إلى مضادات الميكروبات لمدة عام. وعالماً ما تعطى معالجة بالتعب لمدة أربع أسابيع من أجل المحمات المعالفة.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

كثيراً ما يُباشَر بالوقاية الكيميائية عند المرضى المؤهين للبيات الراحة أو السورات الحادة من العدوى المتعدّرة الاستصان. وقد بقي هذا من الضرر الكئوي المتقدم عند الأطفال الذين يوجد لديهم بيلة جرثومية لااعراضية أثناء التحرك الروتيني. ويُعدّ النتروفورانتوين (50 - 100 ملي غرام/يوم)، أو حمض الناليديكسينك nalidixic acid (1.0 - 0.5 غرام/يوم) أو التريميثوبريم (100 ملي غرام/يوم) مُرضياً. وينضبل إعطاء الأثرية كجرعة موية مفرّدة مساءً.

سبل السبيل التناسلي البولي Tuberculosis of the genitourinary tract يُعالج وفقاً للمبادئ الموصوفة للعدوى

الرتوية.

الأنوية لتخاضة بعداوى السبيل البولي

SPECIAL DRUGS FOR URINARY TRACT INFECTIONS

تُستخدَم مضادات الميكروبات العامة لعدوى السبيل البولي وهي موصوفة في مكان آخر. وتُستخدَم بضعة عوامل خصوصية لعدوى السبيل البولي:

النتروفورانتوين Nitrofurantoin هو مضاد ميكروبات تخليقي وفَعَال ضد معظم المُمرضات البولية باستثناء الزوائف pseudomonas. ويمنس ١١٠ من ١٠٠٠ من السبيل المئدي القوي ويتركز في البول (العمر النصفى ١ ساعة) ولكن تركيزه البلازما منخفض جداً. له مائة عدوى الشج الكئوي. ويُفصّل بإطراحه بوجود القصور الكئوي، مما يجعل اللواء أكبر سمةً وثقل فعالية. إن الاستخدام الرئيسي للنتروفورانتوين الآن هو للوقاية. وتتضمن آثاره الحابية الغثيان والتقيء (وتتعضض سماً مع المتحضر البولي الكئوي، macrom-crystalline) والإسهال. ويحدث الاعتلال العصبى المحيطى ولاسيما عند مرضى الاحتلال الكئوي الحام، حيث تُعدّ اللواء مضاد استطباب لديهم. تتضمن التفاعلات الأرجية الطنح anches والشرى urticaria المُعَمَّم والارتشاح الرئوي pulmonary infiltration مع التصدّد consolidation الرئوي أو الانصباب الحسى pleural effusion. ويُعدّ مأموناً أثناء الحمل، باستثناء الفترة المحيطة بالولادة حيث قد يُسبب انحلال دم عند الولدان، ويجب تجنّبه عند المصابين بقور نازعة هيدروجين الفلوكوز 6- فمفات أي عوز G6 PD (راجع الفصل 7).

حمض ناليديكسينك Nitidixic acid: راجع الفصل 12.

عداوى السبيل التناسلي

Genital tract infections

يُعطى الوصف العام بالشرات التفلينية فيما بعد، ولكن تُعدّ المعالجة امتيازاً على نحو متزايد للمختصين، الذين يعطون النتائج الأفضل، كما هي الحال عادةً. ويُصحّ القراء المهتمين بالعودة إلى تفرس من مستعملة specialist texts. العداوى

الثقولة نسبياً هي متعددة وشائعة. ويقوم التحري عن المخالطين contacts بدور حيوي في السيطرة على الانتشار وإيقاف عودة العدوى.

داء الميكلان GONORRHOEA

تزايد الآن أشكال متغايرة اليميرية البنية *Neisseria gonorrhoeae* مركبات بيتا لكتام B-lactam ولنكيتونون quinolone، وسيعتمد اختيار الدواء الخاص على اختبار الحساسية ومعرفة طرز المقاومة في التوضعات الجغرافية المختلفة. وتختلف معالجة العدوى تعريض الكائن الحي لفترة وجيزة زلي تركيز مرتفع من الدواء. إن التدايب العلاجية بالجرعة المتفرقة عملية وهي مرغوبة بوضوح لأسباب اجتماعية، وتتضمن الامثال والمطوعة compliance. والمناهج العلاجية التالية فعالة:

العدوى الشرجية التناسلية غير المصحوبة بمضاعفات **Uncomplicated anogenital infections**، الأموكسيسيلين مع البرويسيد بالفم ويمكن استخدام السبكتومييسين spectinomycin بالوريد، والسيفوتاكسيم بالفصل، أو الميروفلو كسامين بالفم من أجل المرضى المتأخرين بالسيلين.

داء السيلان البلعومي **Pharyngeal gonorrhoea** يستجيب على نحو أفضل مع دواء. وجرسي بالنيقوناكسيم cefotaxime في العضل.

العدوى المتعلقة **Coexistent infection** كثيراً ما توجد للعدوى *Chlamydia trachomatis* مع اليميرية البنية *Neisseria gonorrhoea*، وبماخ التهاب الإحليل بالمتأثرة بالترسيكين فسيو لمدة 7 أيام أو الجرعة الفموية المتفرقة من الأزيتروميسين azithromycin 1 غرام

التهاب الإحليل غير المكوربت البنية

Nongonococcal urethritis تنجم معظم من حالات التهاب الإحليل الفهجي الخاني من المكورات البنية عن شمرضات المنقولة جنسياً، وهي عادةً للعدوى *Chlamydia trachomatis* وكتراً ما تكون متورقة الخانة لليريبيا *Ureaplasma urealyticum*. ويُعد

الترسيكلين أو الأزيتروميسين azithromycin بالفم فعلاً.

مرض الإنتهلي للحوض

Pelvic inflammatory disease

تكتنف بصع شمرضات تنصص المتأثرة الخثرية، واليميرية البنية والمفتورة البشرية *Mycoplasma hominis*. وقد توجد عدوى إضافية **superinfection** بجراتيم المعى وجراتيم أخرى في السيل البولي التناسلي urogenital. وعادةً ما تتطلب تويماً من مضادات المكروبات مثل: الفرونيدازول مع الدوكسيسيكلين doxycycline بالفم.

الزهرى (الزهرنجى) SYPHILIS

تُعرف القولية الشاحبة *Treponema pallidum* بأنها حساسة لنبتين بلرحة متعاونة.

يُعالج الزهرى الأوئي والثانوي primary and secondary syphilis على نحو فعال بواسطة بنسزين اليميلين أو يروكائين اليميلين procaine penicillin بالعضل، يومياً لمدة 10 - 21 يوم. ويمكن استخدام التراسيكلين أو الأزيتروميسين عموياً للمرضى المتأخرين من البنسلين.

ينبغي أن يتلقى الزهرى الثاني *Tertiary syphilis* المعالجة نفسها مع التأكيد على استمرارها لمدة 3 أسابيع.

وينبغي معالجة الزهرى الخلقى *Congenital syphilis* عند التولدان بنسزيل اليميلين 10 أيام على الأقل. وعلاوة بعضهم معالجة المرأة الحامل المتصابة بالزهرى مثل معالجة الزهرى الأوئي primary؛ في كل حمل، للمرأة جميع المضاعف عن الأطفال. ويفضل إعطاء المعالجة من الشهر الثالث والسادس؛ إذ ثمة اختطار الإجهاض إذا ما أعطيت لاحقاً.

نتائج معالجة **Results of treatment** الزهرى بالبنسلين متفردة. ولا بدأ من متابعة جميع الحالات لمدة 5 سنوات إن لم يكن.

يمكن حدوث تفاعل هركسهايمر *Herxheimer reaction* (أو تفاعل باريس - هركسهايمر Jarisch-Herxheimer) بواسطة السيتوكسين cytoxine (عامل نخر الورم tumor necrosis factor على نحو رئيسي) المنطوق عقب الغنن الجسم

الموضعي الذي يقدم البديل.

التهاب المهبل بالمبيض *Candida vaginitis*، والتهاب المهبل بالشمعرات *Trichomonas vaginitis*؛ راجعهما في الفصل 14.

عدوى العظام والمفاصل

Infection of bones and joints

التهاب العظم والنقي Osteomyelitis قد يكون حاداً أو مزماً وتأتي الحزازيم المُسببة من مجرى الدم أو تُغرس مباشرة (مر خلال الكسر المفتوح، أو العدوى الموضعية المزمعة في نسيج موضعي، أو العملية الجراحية). وتُعد العنقودية الذهبية الممرثوم المزعززع الأشيع عند جميع مجموعات المرضى ولكن الالتهابية البكتيرية كثيراً ما تُشاهد عند الأطفال (نقصت كلاً إلا أن بوساطة لقاح الستيرويدية البكتيرية غطت Hib vaccine B) وأنواع السلوكية في المناطق المدارية tropics، وكثيراً ما يُكتشف التهاب العظم والنقي في الأطراف السفلى (ولاسيما عندما توجد عدوى جلدية مزمنة مستترة لدى المسنين) اللاهوائيات المُعشرة (كأنواع البصرياتية *Bacteroides* والقولونيات *coliforms*).

يعني نذل جهود شاقة للحصول على العظم من أجل الزرع لأن المزرع السطحية واجبية sinus ضعيفة، يشبهت Dara المستبطن، ويطلب التهاب العظم والنقي المزمن معالجة مطولة (عادةً لمدة 6-8 أسابيع، وكثيراً ما تكون أطول). وتحسّن نتيجته التهاب العظم النقي المزمن عندما يمكن إزالة العظم الميت جراحياً.

يُستخدَم حصى تحديد للعلاج من نتائج الزرع ولكن ننضمّن التدابير العلاجية الشائعة، لاستخدام الفلوروكلوكساسولين flucloxacillin مع حمض الفوسيديك أو بيمونه fusidic acid (الحمضوية الذهبية)، أو البسفوناكسيم أو كوكسيفلاف co-amoxiclav (عند الأطفال)، والسيبروفلوكساسين (للقولونيات). وقد تُبقي المسافات العلاجية القصيرة (3 أسابيع) لالتهاب العظم والنقي الحاد.

التهاب المفاصل الالتهابي Septic arthritis يُعدّ حاداً

massive للمشروبات spirochaetes. ويتشخص هذا التفاعل بالسحونة pyrexia وتُعدّ شائعاً في خلال الساعات القليلة للتحق الأول لتسليخ، وتضمّن الملامح الأخرى لتفاعل تسرع القلب، والصداع، والألم المصلي myalgia، والرمكة malaise وتلبؤ لبؤم تقريباً. ولا يمكن تجنب هذا التفاعل بإعطاء جرعات تدريجية من الستيرويد. قد بقي الريدنيرون prednisolone من هذا التفاعل وربما بسفي إعطاؤه عندما يكون للتفاعل خطراً كما يكون المريض حساساً بالتهاب الأبر الرهري مثلاً syphilitic boritis.

الفرج CHANCROID

يسبب العامل المسبب، وهو المستدمية المبركوبية *Haemophilus ducreyi*، طليحاً للإبره وحاميين لمدة 7 أيام أو لجرعة معددة من السيفتروكسون أو الأرتروميسين *azithromycin*.

الورم للحبيبي الأربي GRANULOMA INGUINALE

تُعدّ عدوى العنقودية المبركوبية بالأمهيبيلين أو كوتريجو كسازول أو الفتراسيكلين لمدة أسبوعين.

التهاب المهبل الجرثومي (التهاب المهبل الجرثومي،

التهاب المهبل اللاهوائي)

BACTERIAL VAGINOSIS (BACTERIAL VAGINITIS, ANAEROBIC VAGINOSIS)

يعد التهاب المهبل الجرثومي شكلاً شائعاً من الالتهاب المهلي الذي لا يمكن عزله المُعشرة المهلية *Trichomonas vaginalis* ولا عرل المُبيض البيضاء *Candida albicans* منه ولا توجد فيه خلايا التهابية. توجد بنية على ترابط الحالة مع النمو الرائد لضغ مُطاعيمات commensals في المهبل تتضمن الغاردنريّة المهلية *Gardnerella vaginalis*، وهي عصيات مفتوحة سلبية الغرام، والكائنات الحية اللاهوائية، ولاسيما جنس البصرياتية *Bacteroides* genus، وتكون الأحيوة مسؤولة عن الرتبة البكتيرية المُتغيرة للمفرغات المهلية. تستجيب هذه الحالة حيناً إلى جرعة فعوية مفردة مقدارها 2 غرام من الكلينداميسين clindamycin مع الكلينداميسين

كلا الخانين. وقد تُعطى المرأة الحامل أو المرضعة الإريثروميسين المجموعي، وينبغي معالجة زُملد ophthalmia الوليد بالإريثروميسين المجموعي والتتراسيكلين موضعياً. التهاب القرنية الخفائي *Herpes keratitis* (راجع الفصل 14)، يجب تجنب وضع الكورتيكوستيرويد على العين؛ إذ يُستتار المرض ويمكن أن يتسبب العمى الدائم.

العداوى المتلطفية

Mycobacterial infections

للسُّم الرئوي PULMONARY TUBERCULOSIS

حوّلت للمعالجة الكيميائية السُّمّ (التشرن) من مرض محدث للبحر وقاتل غالباً إلى مرض يحصل فيه الشفاء 100% تقريباً؛ مع أنّ الطائفة الخديفة لدراري التنفُّطية المسببة *Mycobacterium tuberculosis* للقائمة لتعيد الأدوية (MDRTR) في الدول النامية تشوُّت هذه الرؤية مثالية. كانت المعالجة الكيميائية منبذة سابقاً، ولكن الفهم الأفضل لظُرر نيل الأذية المضادة لتسلُّل أُمتب تطوير شداير تجريبية فسّاة لصيرة الأمد.

مبادئ المعالجة المضادة للسُّمّ

principles of antituberculosis therapy

- يجب قتل العدد الضخم من العصيات bacilli المتكاثرة بنشاط: يرتقوم الأيزونيازيد isoniazid بإحراز ذلك.
- علاج الصّوابد persists، أي، السميت ذات السيادة الجزئية serodormant التي تستقُتب على نحو بطيء أو حقلطح: تُعد الريفامبيسين rifampicin والسيفازيمييد pyrazinamide، الأكثر فعالية.
- اصبح طائفة مقاومة الدواء بالمعالجة المتعددة لكيك طوطر mutants مقاومة الدواء المفرد التي قد توحد حديثاً أو قُبعت أثناء المعالجة من جميع المجتمعات الجرثومية الضخمة؛ بعضُ كُر من الأيزونيازيد والريفامبيسين.
- تُستعمل تركيبات توليفية لتأكيد عدم حدوث الامتثال انضعف، التي تتلها المقاومة الدوائية في المعالجة الأحادية.

طبية إذا ما أردنا المحافظة على وظيفة جيدة للفصل. وتُعدّ المعنودية الذهبية المُمرض الأشبح، ولكن قد يُكتشف مجازاً عريضاً جداً من الجراثيم أيضاً يتضمن القوتونيات العقدية والسرية. يسمح شفط للفصل تشخيص جُكرو بيولوجي نوعي، وبانفريق عن الأسباب الالعدوائية كالتهاب الزليل اللوري crystal synovitis، وله مفعلة علاجية تفصل الورك مثلاً حيث يوصى بالنسرح drainage المصحّي. أما المعالجة البدئية فهي مثل التهاب المصلم والقي المزمن.

عداوى العين Eye infections

العداوى السطحية Superficial infections، نتأجج الناجمة عن أنواع من المكائات الحية بالكتنواغنيكول، وحمض الفوسيدك، والفراميسين framycetin، والجنتاميسين، وثيروفلوكساسون، أو الأوفلوكساسون ofloxacin أو السوميسين في قطرات أو مراهم. يستخدم السيروفلوكساسين، أو الأوفلوكساسين، أو اجناتاميسين أو الترياميسين tobramycin لفروائف الزبحارية *Pseudomonas aeruginosa* وحمض الفوسيدك للمعدومة النحية على نحو رئيسي، وغالباً ما تحتوي المستحضرات الفيدروكورتونون أو الريميترونون، ولكن الستيرويد يُقتح تقلم العلوى، وينبغي تطهيره مع مضاد المكروبات، وقد يسوء المرض بالنسبة للكائن الحي للقوام (جرثومة أو فيروس) بكيت الالتهاب النفاخي. تُستعمل الوفاة الكيميائية بدون الكورنيكوسترويد للوقاية من العلوى الجرثومية الثانوية في التهاب اللتحمة conjunctivitis اندروسى. وقد يُطلب نوع من المضادات الحوية حذراً مباشراً في غرف chambers العين لمعالجة التهاب باطن للقلة endophthalmitis الجرثومي.

التهاب اللتحمة المتلطفية المتلطفية Chlamydial conjunctivitis

تُعدّ الأنماط انصلية التاسية (K-D) genital serotypes لتكائن الحي، في العالم المُتطوّر، مسؤولة ويُحافظ على المستودح reservoir ونقل العلوى من خلال التماس الجنسي، غالباً ما يتسبب الحُر trachoma البوماني في الدول النامية بالأنماط المنصلية B, A, وC. وتُعدّ التتراسيكلين بالفم مثلاً في

تستعمل معظم التدايم الحديثة طويلاً بدلاً من إعطاء ثلاث أدوية على الأقل لإنفاص العبء الجرثومي بالسرعة الممكنة (ثلاثة شهورين عادة)، متبوعة بطور الاستمرار بإعطاء دواوين عادةً ولمدة 4 شهور.

تتضمن جميع نظم التحريج القصيرة الأمد short-course regimens الأيزونيازيد، والريفايناميد، والريفاميسين. ولقد وجد بعد التحارب السريرية المكثفة أن الأمور الثلاثة التالية مُرضية:

1- التدايم بدون إشراف للتحريج اليومي الذي يتضمن الأيزونيازيد والريفاميسين لمدة 6 شهور، مع المديازيناميد في الشهرين الأولين.

2- الصبر تحت الإشراف اليومي (مرافقة مباشرة) للمرضى الذين لا يمكن التحويل عليهم في مطاوعة المعالجة والامتثال. هذا النسي يتضمن تحريج الأيزونيازيد والريفاميسين ثلاث مرات أسبوعياً لمدة 6 شهور، مع المديازيناميد في الشهرين الأولين (يعطى الأيزونيازيد والمديازيناميد بجرعة أكبر من حانة التدبير بدون إشراف).

يتبعي إضافة الإيثامبوتول ethambutol بالنعم أو لسببوميسين بالعسل أثناء الشهرين الأولين عندما يرجح وجود كائنات حية مقاومة للدواء أو عندما يكون المريض مُعتاداً على نحو وخبير مع آفات ناشطة وشاملة.

3- التدبير الأرحس الذي ما زال فعالاً ومُعتاداً في بعض الدول، يتضمن إعطاء يوماً تحت الإشراف للأيزونيازيد، والريفاميسين، إما مع الإيثامبوتول أو مع الستربتوميسين لمدة شهرين متبوعةً بستة شهور من الإعطاء اليومي بدون إشراف للأيزونيازيد والثياسازون thiacetazone.

تُعد جميع التدايم فعالةً بدرجة مرتفعة، وتبلغ معدلات الانكسار 1-2% عند من يستمرون لمدة 6 شهوراً حتى عند المرضى الذين يعانون هذه التدايم بعد 4 شهور؛ يمكن توقع معاودة السبل لديهم بنسبة 10-15% فقط. وقلماً تنشأ مقاومة حوائية مع أي من هذه التدايم.

على الرغم من كون الامتثال compliance مُعقياً عالياً بالمعالجة التداوية المتعددة النسي تُعطي للنتائج طويلة.

ولاسيما في العالم النامي، فلم تُرهِن المعالجة بالإشراف المباشر (DOT) directly observed therapy بأنها تُحسّن معدلات التكرار relapse في كثير من التحارب، وهذا مدعاة للدهشة. يُفترض بالمعالجة التداوية أن تُحسّن الإمتثال وتقلل من تتضمن بعض التوليفات المستخدمة Rifater (الريفاميسين، والأيزونيازيد، والمديازيناميد)، Rifinah أو Rimactazid (الريفاميسين مع الأيزونيازيد).

مشكلات الخاصة Special problems

الكائنات الحية المقاومة Resistant organisms تحدث مقاومة بديلة عند حوالي 10% من الكائنات المعزولة isolated في المملكة المتحدة، وعادةً تجاه الأيزونيازيد. يعني معالجة النسل المقاوم لتعدد الأدوية، أي اللقاوم للريفاميسين والأيزونيازيد على الأقل، بثلاث أدوية أو أربعة من النسي تُعد الكائنات الحية حساسة طاه، وببني أيضاً أن تستغرق المعالجة مدة 12 - 24 شهراً بعد أن تصبح المزارع سلبية. وتتطلب معالجة مثل هذه الحالات تدبيراً علاجياً ماهرراً. غالباً ما تُعدّ المتفطرة التلاموزجية مقاومة للأدوية المتعارفة؛ وعند نوعها virulence وطبيعة ولكن يمكنها إحداث عثرى خطيرة عند المرضى المنفوسى الماعة الذين قد يستجيبون على الكلاريثروميسين clarithromycin أو الكينولون مثلاً. وغالباً شوليفة منها.

قد تكون الوفاة الكيميائية إحدى التين:

• أولية primary، أي إعطاء الأدوية المضادة للسبل للأفراد غير المنعدين ولكنهم مُعرّضون، وقبلاً تكون مُرثرة، أو

• ثانوية secondary، وهي معالجة الأفراد المنعدين ولكنهم بدون أعراض symptoms، مثل المتحاطبين المنعدين للمرضى والذين يُظهِرون تفاعل السبلين الإلحاسي. وقد تور الوفاة الكيميائية الثانوية عند الأطفال دون عمر 3 سنوات لأن لديهم انتشار مرتفع للمرض المُشتَر disseminated وقد يُستحلّم الأيزونيازيد منفرداً لمدة 6 شهور بسبب وجود اختطار قليل من طارية الكائنات الحية المتفطرة حيث يكون عبء الكائن الحي وضعياً.

الحمل Pregnancy. لا يجب قطع المعالجة للتداوية أو

تعرضهم، وتكتسب عدواهم عادةً أعداداً ضخمة من العصيات
 الترفية (tubercle bacilli) (الداء العنيد العصيات)، ومصنوبون
 بالإيدز AIDS أكثر ميلاً للعدوى بالذرياري المقاومة
 للمضادات الحيوية، وعادةً ما يُبدأ بأربع أدوية عنى: الألفا،
 ويُعزل المرضى حتى الحصول على النتائج الماكروبونوجية
 وعند إظهارهم تحسناً سريريًا. وعندما تُوهن العدوى على
 اكتشاف متفطرات حساسة للمضادات الحيوية، يمكن استمرار
 للعلاج بالتدبير الملائم لمدة 6 شهور مع المتابعة الحريصة. قد
 تحدث مشاكل خصوصية من الآثار المتعددة الأدوية أثناء
 المعالجة بمضادات السل لدى المرضى الذين يعالجون بمضادات
 الفيروس القهقري antiretroviral.

الأدوية المضادة للسل

ANTITUBERCULOSIS DRUGS

الإيزونيازيد Isoniazid

يُعدّ الإيزونيازيد (INH, Isoniazid)، هيدرازيد حمض
 الإزونيكتريك (isonicotinic acid hydrazide) فداً على
 نحو سنتاني ضد المتفطرة السلية لأنه يمنع تخليق المكونات
 الغريبة للمحدران الخلوية للمتفطرة، ولذا فهو جيد جرثوم
 bactericidal ضد العصيات الفعالة المتعددة الأدوار (سواءً
 ضمن الملائم macrophages أم في المقرات خارج الخلوية)
 ولكنه كاسح جرثوم bacteriostatic ضد العصيات
 اللامتقسمة، ويملك فعالية قليلة ضد جرثوم الأخرى أو لا
 يمتلك أي فعالية. يُمتص الإيزونيازيد جيداً من السبيل الهضمي
 ويُوزع خلال ماء الجسم، عابراً الحوائج barriers الطبيعية
 بسرعة ويدخل إلى السائل النخاعي. وينبغي إعطاؤه دائماً في
 حالات وجود اضطراب حاد من التهابات السحايا والسل
 الشخشي military tuberculosis والعدوى الأولية. تُزال
 فعالية الإيزونيازيد مع مجموعة الأمينيل وتُوزع معدل عند
 التفاعل على نحو ثنائي الدارج bimodally (راجع علم الوراثة
 الدوائي Pharmacogenetics)، إن العمر التصفي ساعة واحدة
 عند سرعته الأستهة 4 ساعات لدى القطبين؛ وتُعدّ التركيز
 التيلازمي حالة الثبات عند سرعته الأستهة ثلث من نصف ما
 هو عليه بغيره الأستهة؛ ولكن الجرعات القوية المعيارية

تأخيرها أثناء الحمل. بناءً على المبدأ العام لتقبل تعرض الحنين،
 يُعدّ المساق العلاجي لثلاث أدوية معيارية، ولمدة 6 شهور
 (رقم 1 أعلاه) هو الأفضل، ينبغي استبعاد الستربتوميسين من
 أي تدبير (خطر تضرر العصب القحفي الثامن للحنين).

السل اللاتنفسي Nonrespiratory tuberculosis. إن
 سادى المعالجة، أي اتباع المعالجة المتعددة والمطوّلة، مشابهة
 لمعالجة السل التنفسي. ولكن تكوّن، لمعالجة ضرورية، لأن في
 حالات قليلة فقط. ويبقى في هذه الحالات الطفلة، أثناء
 المراجعة أولاً ثم تبينها الزيادة الكيافية، قد لا تحتاج الأدوية
 للكثير من آفات السل المزمن نسبياً كشيخة لعدم توعية
 avascularity النسيج المهيضة؛ كثيراً ما ينبغي أن تكون المعالجة
 مطوّلة والجرعات عالية high، لاسيما مع عدم إمكانية إزالة
 النسيج المتضرر بالجرعة، مثل سُل العظام.

سل السحايا Meningeal tuberculosis. لا يبدأ من
 استعمال الإيزونيازيد والبيرازيناميد اللذين ينبغي أن يبدأ إلى
 السائل النخاعي CSF يدخل الريفاميسين كثيراً إلى السحايا
 المنتهية، لكن نفاذيته إلى السحايا غير المنهية تكون أقل من
 ذلك، والتدبير الفعال هو الأيزونيازيد، والريفاميسين،
 والبيرازيناميد، والستربتوميسين. قد تحتاج المعالجة الاستمرار
 فدى أطول بكثير من المقرر العلاجي القصير الأمد الحديث
 لخاص السل الرئوي.

الستيرويد الكظري والسل Adrenal steroid and tuberculosis.
 قد تُعطى الكورتيكوستيرويد في السل الرئوي
 للمرضى، المعلنين على الحور وغيره. فهو يُقيّم تماس الإصابة في
 الجسم بخاء البروتين السلي tuberculo-protein ويؤخر الوقت
 للمعالجة الكيميائية في ممارسة التأثر. ويحمل للمرضى بشر
 تحسناً سريعاً جداً. وفي غياب المعالجة الكيميائية الفعالة، فإن
 الستيرويد الكظري يسبب إسهال السل، فما ينبغي استخدامه
 مفرداً أبداً، يُعرض آخر مثلاً، عندما يُشكّبه بالسل.

السل عند المنصوص الخاضعة Tuberculosis in the immunocompromised.
 يتطلب المصابون بقص المناعة
 تدابير خاصة بسبب إمكانية عدوهم على نحو أسرع عند

(300 ملي غرام/يوم) في التناوب العلاجية اليومية تعطي تراكمز قاتلة للمنظرة كافية في كلا الجانبين.

الآثار الضارة Adverse effects. إن الإيزونيازيد جيد التحمل. وإن ضرر الكبد الأثر الضائر الأوسع الذي يترافح من ارتفاع متوسط في إنزيمات الكبد إلى التهاب الكبد الوبحي والوفاء. وقد يحدث بالمسقبل (انسقببات) المتفاحن كتهباتها، ومثال ذلك، أسيتيل هينرازين acetyl hydrazine. نشأ معظم اخلالات في خلال الأسابيع الثمانية الأولى من العلاج وينبغي رصد اختبارات وظائف الكبد شهرياً أثناء هذه الفترة على الأقل.

يُعد الأيزونيازيد مضاعفاً سيوياً لسريدوكسين pyridoxine ويُترج أطراحة، والنتيجة الرئيسية لذلك هو اعتلال الأعصاب المحيطي مع اهدرار numbness والحرق tingling القدم، ويكون الاكتشاف الحركي كمن شوجحاً. ويُعد الاعتلال العصبي أكثر تواتراً عند بعيني الأسئلة، وسببي التغذية، وانسقبين والمتباين بعدي فروس نقص المناعة البشري HIV، ومرض الكبد والكحولية alcoholism. وينبغي أن يتناول هؤلاء الأشخاص ثيريدوكسين 10 ميلي غرام/يوم بالقم، الذي يفي من اعتلال الأعصاب ولا يتداخل مع التأثير العلاجي؛ ويُفضّل بعضهم إعطاء الثيريدوكسين لجميع المرضى. تتضمن الآثار الضارة الأخرى الاضطرابات النفسية، وعدم التنسيق incoordination، والتهاب العصب البصري والاختلاجات.

يبط الأيزونيازيد استقلاب الفينيتوين phenytoin والكربامازين carbamazepine والاثوسكسما ethosuximide، فزيد من تأثيرها.

الريفامبيسين Rifampicin

لريفامبيسين فعالية جيدة للجراثيم ضد العصية السلية، مقارنةً مع الإيزونيازيد. ويستخدم أيضاً لعلاج الجدام.

يعمل تثبيط تخليق الرنا RNA، وتكون الجراثيم حساسة لها لتأثير شراكمز احمض بكمز من حساسة اخلالا البديهة؛ ويُعدّ فعالاً ولاسيما ضد المتطفرة النسي يوجد نصفها ضمن اخلالا. وللريفامبيسين مجال عرض من التفاعلية انضادة

للمكروب. وتتضمن الاستخدامات الأخرى اجدام leprosy وداء القبالة Legionnaires' disease الوبحي (مع الإيزونيازيد أو السبروفلوكساسين)، وفي الوقاية انكبيائية من التهاب السحايا بالذكورة السحابة، والعدوى الطفوية بالعدوية (مع الفلوكنو كفساسيلين أو الفانكوسيسين).

يُخصّص الريفامبيسون جيداً من السيل للصدى البصري. وينتج جيداً إلى معظم النسخ. ويُعدّ دخوله إلى السائل النخاعي CSF كافياً للمحافظة على تراكمز علاجية بالجرعات الطفوية الطبيعية عندما تكون السحايا ملتهبة، ويخفي هذا الدخول مع احتفاء بالتهاب في خلال شهر أو شهرين.

تأخذ عودة الدوران الطفوية الكبدية دورها، ويُزال حوالي 60% من الجرعة المفردة فوياً مع التراز؛ ويحدث إخراج بولي للدواء غير المتبدل unchanged أيضاً. يبلغ العمر النصفي 4 ساعات بعد الجرعة البديهة، ولكنه يُفصّر مع إعادة التجرع لأن الريفامبيسين مُخرّض إنزيمي فعال جيداً ويزيد استقلاب ذاته (واستقلاب العديد من الأدوية الأخرى، راجع ما سيأتي).

الطفاعلات الضارة Adverse reactions. نادراً ما يسبب الريفامبيسون أي سمية خطيرة. تتضمن التفاعلات الضارة الاحمرار والحكة مع طفح rash أو بذرته، ونقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia. وقد يحدث ارتفاع في البيليروبين اللازمي والإنزيمات الكبدية عند بدء المعالجة وغالباً ما تكون عابرة ولا تدعو لإيقاف الدواء؛ ومع ذلك فقد حدث التهاب كبد قاتل. ويجب فحص وظيفة الكبد قبل بدء المعالجة وأثناء الشهور القليلة الأولى من المعالجة على الأقل. وإن التجرع المتقطع أي الأقل من مرتين أسبوعياً، إما كحمز من الصدور أو بسبب الامتثال الضعيف، يُقرّر حدوث تأثيرات مُعجبة ربما تمتلك أساساً مناعياً، وهي، المتلازمة المشابهة للسرلة الوافدة influenza-like syndrome (الوهكة inulainc)، انصاع والحصى، وفحص النفس والأذير wheezing)، وفقر الدم الاخلالي الحاد ونقص الصفيحات الدموية وتغسل الكلوي الحاد مع انحلال الدم في كثير من الأحيان. يُعدّ تصبغ البول بالأحمر وكذلك الدموع والبلغم، مشعراً مفيداً على

تناول المريض للدواء. ويمكن للريفامبيسون أيضاً أن يسبب تصعباً يرتقياً للعدسات اللاصقة اللينة (soft contact lenses).

التأثيرات Interactions. يُعدُّ الريفامبيسون مُعرَّضاً إزيمياً قوياً ويسرِّع استقلاب أدوية كثيرة جداً، تتضمن التوفازارين (warfarin) ومضادات الحُمْل المُستروبيدية، ونسكُنات المُتومة (narotic analgesics) والعوامل المضادة للسكري (القموية)، والتغيتوبين (plicytoin) وانداهسون (dapson). وقد تُطلَب زيادة مناسبة في مقدار الجرعات (dosage) وطرائق بدلية لتبج الحُمْل (contraception) تعويض زيادة استقلاب الدواء. (راجع أيضاً فرط جرعة الباراسيتامول، الفصل 15)

لريفامبرتين (Rifabutin) (العمر النصفي 36 ساعة) فعالية متناهية وكذا التأثيرات المضادة، ويستخدم للوقاية من عدوى المنغفرة النضوية *Mycobacterium avium* عند مرضى الإيدز، ولعلاج العدوى المنغفرة النضوية وغير المسببة بالتوليف مع الأدوية الأخرى.

البيرازيناميد Pyrazinamide

يشق البيرازيناميد من النيكوتيناميد (nicotinamide) ويُصنَّف في نفاير توليفات الاختيار الأول لقدرته على إبادة الجرثيم المثبِّمة داخل الخلية، في المنغفرات المسرمة الانقسام أو نصف نفاحة (semidormant)، وغالباً ضمن الخلايا. ويعتمد عمله على نشاط البيرازيناميداز (pyrazinamidase) داخل الجرثيم النسي تحوُّل البيرازيناميد، إلى حمض البيرازينويك (pyrazinoic acid) القعالي؛ ويُعدُّ هذا الإنزيم أكثر فعالية في البيئة الحمضية مثل داخل الخلايا. والدواء غير فعَّال ضد المنغفرة النضوية *Mycobacterium tuberculosis*. يُمتص البيرازيناميد حيناً من السبيل القعني القوي ويُستقلب في الكبد؛ ويظهر القليل جداً من الدواء بدون تبدل (unchanged) في البول (العمر النصفي 9 ساعات). وتُعدُّ تراكمه في السائل النخاعي CSF متطابقة تقريباً مع تراكيزه في الدم، ولذا فاللدواء ذو قيمة في التهاب انسحاب النسي. وتشر الحبرة في دول عديدة إلى أن البيرازيناميد آمن للاستخدام أثناء الحُمْل.

الأثار الضائرة Adverse effects. تتضمن فرط حمض يوريك (hyperuricaemia) والألم المفصلي (arthritis).

وهي متواترة نسبياً مع التحريج اليومي، ولكنها أقل بالتحريج المتقطع وعلى سلاسل انقراض gout تصيب كلاً من المفصل الكبيرة والصغيرة. يتبط حمض اليورينويك (pyrazinoic acid) وهو المستقلب الرئيسي للبيرازيناميد الإهراز انببسي الككثوي لليورات. وعالماً ما تُعدُّ المعالجة الأعراضية بمضادات الالتهاب غير الستيروبيدية كافية، وأحياناً مصطر إلى قطع ساول البيرازيناميد بسبب الألم المفصلي ولا يُعدُّ التهاب الكبد التربط بالجرعات العالية عمن هو خاص مشكَّلة مع انقررات العلاجية القصيرة الحذبة. ويحدث أيضاً فقر الدم الحندي الأرومات (sideroblastic anaemia) وانشري (urticaria).

الإيثامبوتول Ethambutol

لُعد الإيثامبوتول كائماً للجرثيم (bacteriostatic) يستخدم بالتزامن مع الأدوية الأخرى المضادة لتسل لتأجيل طئونة انعصبات المقاومة أو معها. يُمتص جيداً في السيل القعني القوي وتحدث تراكم فعالة في معظم أنسجة الجسم وتتضمن الرئة؛ يمكن أن تصل إلى السائل النخاعي CSF. كما يكفي لتشط عم المنغفرات في التهاب انسحاب النسي لكن لا تدر كميات كافية إلى السائل النخاعي عندما لا تكون انسحابها متبته. طرح على نمر رئيسي بطريق الكلية وبالإنفراز النببسي وكذلك بالترشح الكمسي (العمر النصفي 4 ساعات)؛ يبني بنفس الجرعة عندما تكون وظيفه الكلية مُختَّلة.

الأثار الضائرة Adverse effects. إن الإيثامبوتول غير سام نسبياً بالجرعات القموية الموصى بها (15 ملي غرام/ كيلوغرام/ يوم) (مع مراعاة الوظيفة الكلوية المنقوصة). يُعدُّ التهاب العصب البعصري (optic neuritis) (الوحيد الجانب unilateral أو الثنائي bilateral) مشكَّلة رئيسية مسببة لفصان حدة البصر، والتعدت المركزية (central scotomata) وفصان الرؤية المحيطة الأحيانية أيضاً وعمى الأنوان بين الأحمر والأخضر. وتنعكس هذه التبدلات مع يقاب المعالجة الفعالي؛ وقد يصير المريض أعمن إذا لم توقع المعالجة. ومن الحكمة ملاحظة أي قصة مرضية عينية وإجراء الاختبارات الأساسية لبعض قبل الشروع بالمعالجة بالإيثامبوتول. ينبغي

الجذام LEPROSY

إنّ معالجة العمالة للجدام معقّنة وتطلّب حبرة كبيرة للحصول على أفضل النتائج. وتطلّب مشكلات الجدام لقنوم الآن استخدام معالجة ذرية متعدّدة وتكتيف ما يلي:

- للمرض للقيل العصيات *peracitbacillary* الدابسون dapsone والريفامبيسين لمدة 6 شهور.
- للمرض لمتعدد العصيات *multibacillary* الدابسون، والريفامبيسين، والكوفازيمين clofazimine لمدة سنتين. وقد تكون لتابعة لمدة 4-8 سنوات ضرورية.

الدابسون Dapsone. سلفون sulphone كايح للحراثيم bacteriostatic (مشلن بالسلفوناميدات، ويعمل بالألة نفسها، راجع الفصل 12)، ويُعدّ منذ سنوات عديدة لنواء للبياري لمعالجة جميع أشكال الجدام. تسخّح المعالجة غير المنتظمة وفترتها غير الكافية بالنداء المرء بطارلة انقنومة، الأوية والثانوية، تصير مشكلة رئيسية. ويستخدم الدابسون أيضاً لعلاج التهاب الجلد المرسي المشكل dermatitis herpetiformis، ويُعطى من أجل التكتيسة لرتوبه المتجويه *Pneumocystis carinii* (والبيريميثامين pyrimethamine) للوقاية من الملاريا. يبلغ عمره النصفى 27 ساعة. وفترتوح الأثار الضائرة من أعراض معدية معوية إلى نثرة الهيبات agranulocytosis وفقر الدم الإعلالي والفاعلات الأرحية المعتمّة النسي تنضض التهاب الجلد القشري exfoliative dermatitis.

الريفامبيسين Rifampicin يُعدّ كايحاً للحراثيم (أنظر سابقاً) ومأموناً وفعالاً عند إعطائه مرة شهرياً. إن هذا الفاصل الطويل يجعل المراقبة المباشرة لإعطاء الريفامبيسين معقولة، وهذا ما تنظله التدبير العلاجية السابقة.

الكولوفازيمين Clofazimine يمتلك فعلاً كايحاً للجدام leprostatic وتأثيراً مضاداً للالتهاب مما يقي من الحمامي التقدمية الجذامية erythema nodosum leprosum. وبسبب أعراضاً معدية معوية. ويحدث أيضاً تصبغ مُحجّر في الجلد وفترات جلدية أسرع، وقد تسبب شهوراً بين إعطاف تناون

عدم إعطاء الدواء للمرضى المفوضي الرؤية أو لمن لا يلاحظون أي تدهور إصابي صعب. ينهي إخبار المرضى أن يتجهوا إلى قرابة الطباعة الصغيرة في الجرائد (يكن عين عنى حدة) وإيقاف الدواء حالاً عند أي تدهور والسعي إلى المشورة. وببني إعطاء المرضى الذين لا يمكنهم فهم ذلك وتطبيقه ولاسيما الأطفال معالجة بديلة إن أمكن. وكعد الحاجة إلى الرصد المنتسى المتخصص المتكرر موضوعاً خلافياً. ويحدث التهاب أعصاب محيطي لكنه نادر. الستريروميسين: راجع ما سبق.

الثياستيازون Thiacetazone

يُعدّ الثياستيازون كايحاً للسلّ tuberculostatic ويستخدم مع الإيزونيازيد لتثبيت طارلة المقاومة للدواء الأخير. يُعطى في السيل المعدي المعوي، ويستقلب جزئياً ويخرج جزئياً في البول أيضاً (العمر النصفى 13 ساعة).

التفاعلات الضائرة adverse reactions تنضض أعراضاً معدية معوية، والتهاب للتحمة والثوار verigo. أما التأثيرات الأخطر فهي الحمامي المتعددة الأشكال erythema multiforme وفقر الدم الإعلالي، ونثرة الخبيات agranulocytosis والهزيمة الخبيّة والتهاب الكبد.

الأوية البديلة أو المُدخّرة Alternative or reserve drugs

تُستعمل حيث توجد مشكلات عدم تحمّل لنواء والمقاومة الجرثومية. وهي موجودة في هذا الصنف بسبب سميتها الأعلى أو نجاعتها الأقل وتتضمن: الإيجوناميد ethionamide (عجج معدني معوي، تفاعلات أرحية)، والكارباموسين capreomycin (سام لتكليه nephrotoxic) والميكليسومين cycloserine (فعال لكنه سام للعصب neurotoxic). وللمضادات المكاروية الكينوتونية مثل نيسيروفلوركساسين ciprofloxacin والذاكروليدات المدخلة حديثاً حثاً مثل الكلاريثروميسين clarithromycin والأزيثروميسين azithromycin فعالية مقبلة أيضاً عند المتفطرات.

النساء. يبلغ العمر التصفي 70 يوماً.

مضادات الجفام الأخرى **Other antileprotics** تتضمن الإيثيوناميد **ethionamide** والبرونيرناميد **prothionamide**. وعلى الرغم من أناسي السخ السمعة للثاليدوميد **thalidomide** فلا يزال يجد استخداماً مع الكورتيكوستيرويد في السيطرة على التفاعلات الجلدية الأخرى.

العداوى الجرثومية الأخرى

OTHER BACTERIAL INFECTIONS

الحروق Burns. يمكن إتصاص العدوى منطيق كرم سلفاديازين الفضة **silver sulphadiazine**. قد يحدث امتصاص كبير من أي سطح خام **raw** فيمكن أن يسبب استخدام الأميوغليكوزيدات، مثل مستحضرات النيريميسين سمية سمعة **ototoxicity**.

التهوية الغازية Gas gangrene. ينشأ الخلد بين الحمار **hoise** والركبتين **knees** على نمر طبيعي بالكدمات الحبة اللاهوائية العنطية. على كل حال فإن المواقفة على المسحمرات للبلدية من أجل عمليات جراحة نقرم العظام **orthopaedic** أو بتر الخلد، لن تقتل جميع الأبراع **spores** أو تزديها. وإن الجراحة الجراحة بسبب القصور الوعائي عندما تكون أكسجة النسيج ضعيفة ربما تعقبها العدوى. وقد تحدث التهوية الغازية (الطية الخاطمة **clostridium perfringens**) ويمكن الوقاية منها ببنزويل البستين أو للثرويدزول...

الجروح Wounds. تُعد الوقاية الكيميائية المجموعة ضرورةً لبعده أيام على أقل تقدير في الجروح الملوثة حين تُترك الخيوط تحت الخلد، وفي الجروح النافذة إلى تجاريف الجسم. ربما يُعد الفلوكلوكساسيلين **floxloxacillin** الأفضل، ولكن ينبغي إضافة الثرونيديازول بحالة الجروح البنية النافذة، ويجب مراعاة إضافة عامل فعال ضد الجرثام المواقفة السلبية المفرد مثل الجنتاميسين (راجع الكُرَّز **tetanus** أيضاً).

الجراحات Abscesses والعداوى في العظم والتعاويص المنصبة تُعالج وفقاً لحساسية الكائن الحي تجاه مضادات

التهوية ولكنها تتطلب جرعات عالية بسبب المنفاة الضعيفة. وقد نحتاج إلى التسيل **instillation** الموضعي للنساء. داء الشعيات **Actinomycosis**. تُعد السخية الإسرائيلية **Actinomyces israelii** اللاهوائية حاسةً لأدوية عديدة، ولكن ليس للثرونيديازول، وتُعد الإناحة ضعيفة بسبب اللطف الورسي الحليسي **granulomatous fibrosis**. تُعطى جرعات عالية من سزويل البنسلين أو الأموكسيسيلين لأسابيع بددة، وغالباً ما تكون العداوى تُحتفظ مع جرثام لاهوائية أخرى ولذا غالباً ما يعطى الثرونيديازول بالإضافة لتأخذ المعالجة ضد جميع مكوّنات الخليط الجرثومي. قد يكون انكو أمركسيكللاف **co-amoxiclav** بديلاً ملائماً. وقد تُطلب الجراحة.

داء البرييات Leptospirosis. ينبغي بدء المعالجة الكيميائية في خلال 4 أيام من بداية الأعراض كي تكون بأعظم الفعالية. يوصى ببنزويل البستين؛ وقد تُعرض تفاعل هرِكسهايمر **Herxheimer** (أنظر الزهري **Syphilis**). وتُعدّ التدبير العلاجي الداعم هاماً، ويتضمن الانتهاء إلى توازن السوائل ومراقبة أعراض النفس الكيدي أو الكوي أو القلبي.

داء لايح Lyme disease. إن حفظ الجلد منطيق واستخدام مُضمرات الحشرات **insect repellants** بعدد فعالاً في الوقاية من لدغات القراد **tick bites** وإن الإزالة المبرية للقراد بعد الشمس (في خلال 24 ساعة) تمنع حدوث العدوى. تسحب البورنات البيورحوروربه **Borrelia burgdorferi** في معظم مخبات المرض للأموكسيسيلين أو اللوتوكسيسيلين **doxycycline** فموياً بددة تصل حتى 21 يوماً، ولكن ينبغي إعطاء جرعات ضعة من السيفوناكسيم **ceftriaxime** بالورود لمدة 14 يوماً عندما تعزو هذه الجرثام الجهاز العصبي المركزي.

تليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Adachi J A, Ostrosky-Zeichner I., DuPont H L, Ericsson C D 2000 Empirical antimicrobial therapy

- Lew D P, Waktvogel P A 1997 Osteomyelitis. *New England Journal of Medicine* 336: 999–1007
- Marik F B 2001 Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *New England Journal of Medicine* 344: 665–671
- Mead P S, Griffin P M 1998 *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet* 352: 1207–1212
- Mylonakis E, Calderwood S B 2001 Infective endocarditis in adults. *New England Journal of Medicine* 345: 1318–1330
- Nicolle L E 2000 Asymptomatic bacteriuria—important or not? *New England Journal of Medicine* 343: 1037–1039
- Rosenstein N E et al 2001 Meningococcal disease. *New England Journal of Medicine* 344: 1378–1388
- Sobel J D 1997 Vaginitis. *New England Journal of Medicine* 337: 1896–1903
- Steere A C 2001 Lyme disease. *New England Journal of Medicine* 345: 115–125
- Whitty C J 1999 Erasmus, syphilis, and the abuse of stigma. *Lancet* 354: 2147–2148
- Working Party 1996 Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *British Medical Journal* 312: 430
- for traveler's diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1079–1083
- Arnold B, Knealy T 2001 Antibiotics for acute bronchitis. *British Medical Journal* 322: 939–940
- Bisno A L 2001 Acute pharyngitis. *New England Journal of Medicine* 344: 205
- Brown P D, Lerner S A 1998 Community-acquired pneumonia. *Lancet* 352: 1295–1302
- Campion E W 1999 Liberty and the control of tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 340: 385–386
- Del Mar C et al 1997 Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *British Medical Journal* 314: 1526–1529
- Dixon T C et al 1999 Arthritis. *New England Journal of Medicine* 341: 815–826
- Goldenberg D L 1998 Septic arthritis. *Lancet* 351: 197–202
- Gorbach S L 1999 Antibiotics and *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine* 341: 1690–1691
- Jacobson R R, Krahenbuhl J L 1999 Leprosy. *Lancet* 353: 655–660
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 1998 Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. *Thorax* 53: 536

العداوى الفيروسية والفطرية والأولية والدودية

Viral, fungal, protozoal and helminthic infections

أفضل. وتكمن الصعوبة الهامة في المقدار للموس للتضاعف. الفيروسى الذي يقوم بدوره غالباً قبل حدوث الأضرار. وبعيداً عن المدى الأخرى، تُعدّ الحمل الفيروسية تالية لاستنشاق reactivation الفيروس الخالي latent في الجسم. وقد يعاني المرضى المقوصو مناعة على نحو خاص من خللٌ وحيمة في كلا الحالتين. نستطيع الفيروسات تطوير مقاومة تجاه الأدوية المضادة للمكروبات، بخصائص متناهية من أجل المرض، والتهتم وتطور الدواء. ويظهر (الجدول 1.14). المراجعة العامة للأدوية ذات الفعالية المبرهنة ضد الأمراض الفيروسية.

الحلأ (الهربس) البسيط والحماق النطاقي

Herpes simplex and varicella-zoster

الأسيكلوفير ACICLOVIR

يُبطئ الأسيكلوفير تخليق الدنا الفيروسى viral DNA فقط بعد فسلفته بواسطة كيناز الثيميدين thymidine kinase الفيروسية النوعية، فهي المسؤولة عن منسبه العلاجي العالي. ويثبط الأسيكلوفير المُفسَّر بوليمراز الدنا DNA polymerase مما يمنع تشكيل الدنا الفيروسى.

ويُعالج عن نحو فعال الفيروسات الخلية (الهربسة) الحساسة عندما يُعطى في سياق العدوى مكرراً، ولكنه لا يستأصل العدوى المستدعة. ويُمنح بإعطائه فمياً حوالي 20% منه من المعى، ولكن يُعدّ هذا كافياً للعلاج المبرهنة

الملخص

• الفيروسات تُنشئ مشكلةً للمعالجة الكيميائية أصعب من تلك التي لتكتات عدية الأخرى كالجراثيم، لأنها طغيبات داخل الخلايا تستعمل استقلاب خلايا المضيف host. لذا تُعدّ للسمية الانتقائية قلبية أصعب على الإنجاز. وقد أدى استعراض العروق بين الاستقلاب الفيروسى والبشري إلى تطوير عوامل معالجة مضادة للفيروسات. التي ازدادت كتحفة الجيدة لأدوارها.

• عدوى الفطريات تتراوح من حالات جلدية غير ملائمة إلى أمراض مجموعة مهددة للحياة؛ أصبحت هذه الأخيرة أكثر تواتراً كعدوى انتهازية عند تعرضى المنقوصى المناعة بفعل الأنوية أو الإيدز AIDS، أو لتعرضين لعدخلات طبية وجراحية مكثفة في وحدات العناية مركزة ICUs

• عدوى الأولي Protozoal infections تُعدّ الملاريا للمرضى لطيفي الرئيسي تساري في العالم. ونُصِف في هذا الفصل دورة حياة المتصورة plasmodium الوثيقة الصلة بالوقاية والمعالجة. وتُعدّ المقاومة الدوائية مشكلةً متزايدة وتختلف بحسب التوزيع الجغرافي، وأنواع المتصورة.

• الاحتشال بالديدان helminthic infestations. يعيب مراضة لا يأتى بها. ويتخصص في هذا الفصل الأنوية الفعلة ضد هذه تكتات لعية.

العداوى الفيروسية Viral infections

إن شغل المضادة للفيروسات أكثر ضائقة أثناء تكرار الفيروسات. وكلما أعطيت المعالجة باكراً كانت النتيجة

يزول مع إيقاف الدواء. قد يسبب الاستخدام بالغم أو بالوريد أعراضاً معدية، والصداع والتفاعلات العصبية العسية. ويسبب التسرب بسبب الاستخدام الوريدي التهاباً موضعياً وحبساً.

الفالاسيكلوفير *Valaciclovir* هو طليعة دواء prodrug (إستر) للأسيكلوفير، أي، يحرر الأسيكلوفير الأم بعد الإعطاء بالغم. ويسخّج التوافر البيولوجي الأعلى للفالاسيكلوفير (حوالي 60%) بالتصريح كل 8 ساعات فقط. يستعمل لمعالجة عدوى الحلاّ النطاقي وعدوى الحلاّ البسيط لتجلد والأغشية المخاطية.

الفامسيكلوفير *Famciclovir* هو طليعة دواء للهنسيكلوفير penciclovir الذي يشبه الأسيكلوفير؛ يستعمل لعدوى الحلاّ النطاقي والحلاّ البسيط التناسلي genital herpes simplex وبتحاج لإعطائه كل 8 ساعات فقط. ويتاح الهنسيكلوفير أيضاً على شكل كريم لمعالجة الحلاّ البسيط الشفوي labial.

الإدوكسوريلين *Idoxuridine* كان مصاد الفيروسات الأول لتستعمل على نطاق واسع. حلّ محلّه الأسيكلوفير وهو فعال موضعياً بمرحات مختلفة للحلاّ (الهربس) البسيط النعسي والجلدي مع تفاعلات ضارّة قليلة.

فيروس العوزّ العفاعي البشري

Human Immunodeficiency virus (HIV)

مبادئ عامة GENERAL PRINCIPLES

• لا تُزِيل العوامل الحاملة المضادة للفيروسات أو توليفاتها عدوى HIV، ولكن تحدث التوليفات الأكثر فعالية (تُدعى المعالجة المضادة لفيروس القهقري العالية الفعالية highly active antiretroviral therapy, HAART) كبتاً شديداً لتكرّر viral replication عند العديد من المرضى مما يتسبب في استنشاء reconstitution الجهاز المناعي. ويمكّر قياس ذلك بمحوط التحميل الفيروسي viral load اليلازمي وزيادة أعداد الخلايا التائية السامة للعلايا cytotoxic Th1-pentat- cells (تعداد CD4) في بلازما المرضى. تُنقص معدلات

العدوى الانتهازية كالتهاب الرئة فائقية الرئوية الجرجوية *Pneumocystis carinii* والتهاب الشبكية بالفيروسه المُضخمة للحلايا CMV retinitis عند المرضى الذين تحس لديهم تعداد CD4. ونلاحظ زيادة مأمول العمر لديهم. وعلى كل حال يجب موازنة فحاعة كبت الفيروسات بجمه استقطارات التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن استخدام أدوية متعددة. تُنقص المعالجة التوليفية استقطارات طارئة مفتومة بجمه الأدرية المضادة لفيروس القهقري، والتي تتردد في الرفع حتى عند مرضى HIV المُشخص حديثاً.

• تشمل المعالجة المضادة للفيروس القهقري العالية المعالجة HAART مشطبات لمتسخة العكسية نلتوكسيزيد nucleoside reverse transcriptase inhibitors التي نستخدم مع مشطب للمتنسخة العكسية للانوكسيزيد non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor أو واحد أو اثنين من مشطبات البروتياز Protease inhibitors.

• يستند قرار البدء بالمعالجة المضادة للفيروس القهقري إلى تعداد الخلايا CD4، والتحميل viral الفيروسي اليلازمي وشدة الأعراض السريرية للمريض. وتحوّل المعالجة إلى التوليفات البديلة عندما تدهور هذه المتغيرات. وتراكم المعلومات المتاحة عن الأدوية والتوليفات شهرياً وتفضّل اختيار العوامل بعد الرجوع إلى نصيحة الخبرة المعاصرة.

• يُقدّم الحمل والإرضاع من الثدي مشكل خاصة؛ وغاية المعالجة في هذه الفترة تصغو السمة على الحين إلى الحد الأدنى أثناء إنقاص التحميل الفيروسي الأمومي وكذلك النتائج الإنكازية من نقل HIV للموليد neonate. وتُعدّ الوقاية من انتقال الأمومي - الجنيني، والأمومي - الرضيعي الطريقة الأكثر فعالية وتكلفة في استخدام الأدوية المضادة للفيروس القهقري antiretroviral drugs في الدول الأقل تطوراً.

• تترابط المعالجة التوليفية المضادة للفيروس القهقري مع إعادة توزيع دهون الجسم عند بعض المرضى ("متلازمة الحثل الشحي lipodystrophy syndrome")، وقد تسبب

مبطلات الفيروسات؛ اضطراب استقلاب الشحوم والفركتوز. ويشفي إيمز الابعبارات المنزوعة بالنسبة لرصد هذه التأثيرات.

• نُدخ المناعمة المُختلّة للتواصلَة بالخلايا المُضيفِ host فريسةً للمساوي الكثرة المُسي تتضمّن: داء المبيضات candidiasis والفطار انكروانسي cryptocidomycosis، وداء سَفِيّات الأبراغ cryptosporidiosis، وداء الفيروس المُضخّم للخلايا cytomegalovirus، والحلأ السيط، وداء التوسجات histoplasmosis، والتهاب الرئة بالمكيسة الرئوية الجوجوية Pneumocystis carinii، داء اللقوسات toxoplasmosis والسّل (بالتكاثرات الحية المقاومة للعديد من الأدوية). ويُشار إلى معالجة هذه الحالات في مكان آخر في هذا من النص؛ وللمراجعة الشاملة للتوقية المضادة للمكروبات من العدوى الانتهازية عند المسافرين عدوى فيروس العوز المناعي البشري HIV، نعمل القراء إلى Kovac and Masur 2000 New England Journal of Medicine 342: 1416.

قد تستخدم الأدوية المضادة للفيروس الفهقري الإصابات بالتليف لإنقاص اضطرابات اكتساب HIV من الإصابات منقذة لوجع الأدوات الحادة للوقاية كالأبر needles. ويشفي نخذ القرار بتقليم هذه الوقاية التالية للتعرض، وكذلك التليف الأهل من الأدوية المسمنة، وسائلة الحبر، ويجب بدء إعطاء الأدوية سريعاً (في خلال بضعة ساعات من الإصابة).

مبطلات المنتسخة العكسية لتوكليوزيد

NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

زيدوفوفين (Zidovudine (Retrovir

يتضاعف فيروس العوز المناعي البشري بتحويل طاق الرنا المُفرد single-stranded RAN إلى الدنا المزدوج الطاق double stranded DNA الذي يُخضن في دنا المُضيف (التوي) host DNA ويُخز هذا التحوّل الحاسم، والمُتأكس للانتساخ لتوي الطبيعي لتحوض التوي، وساطة إيزم المنتسخة العكسية reverse transcriptase. كان الزيدوفوفين، ككلامي

المسعات، كول جواء يُدخّل كمضاد للفيروس HIV ويمتدك إفة عالية للمُنتسخة العكسية. ويندمج هذا الإيزم مع مسلة الدنا الفيروسية viral DNA chain، مسبباً سلسلة هامة مُتسرة. ويجب إتاحة الدواء باستمرار لِمَنع التبدل الفيروسي لِدنا للمضيف host DNA، الذي يُعدّ مستهدفاً إن حدثت.

المطواك الهوائية Pharmacokinetics. يمتص الزيدوفوفين جيداً من السبل المعدي المعوي (النجاح كمحافظ capsules وشراب) ويخري تصعيته سريعاً من البلازما (العمر النصفي 1 ساعة)؛ وتبلغ تراكمه في السائل النخاعي CSF نصف تراكمه في البلازما تقريباً. وينجح وريدياً أيضاً للمرضى العاصرين عن تناول الأدوية الفموية أحياناً. تُزال فعالية الدواء استقلابياً على نحو رئيسي، وتُطرح 20% منه بدون تبدل بالكلى.

الاستعمالات Uses. يُستطب الزيدوفوفين للمظاهر الخطيرة من عدوى فيروس HIV عند مرضى متلازمة العوز المناعي المُكسب (الإيدز AIDS) أو المُعقد المرتبط بالإيدز، أي، لصابون بالعدوى الانتهازية، والأعراض البتوية أو العصبية، أو المرضى الذين انخفض تعداد CD4 لديهم؛ ونقص المعالجة تواتر العدوى الانتهازية وتُطيل البقاء عندما يستخدم في توليفات فعالة. ويُستطب أيضاً متفرقاً للسنة الحوامل ولأنسائهن للوقاية من نقل فيروس HIV الأمومي الجنسي.

الفاعلات الضائرة Adverse reactions قد تتضمّن الباكرة في المعالجة، القهم anorexia، والغثيان، والقهي، والصداع، والدوخة dizziness، والرعكة malaise والألم العصبي myalgia، ولكن يتضرر شمل هذه الأعراض وعادة ما لا تحتاج الجرعة إلى تبدل. أما الأخطر فهي فقر الدم وقلة العدلات neutropenia. تتسي كثيراً ما تحدث مع الجرعة المرتفعة high، ومع المرض المُتقدم. وقد ينشأ اعتلال عضلي سمي toxic myopathy (غير قابل لتمييز بسهولة عن الاعتلال العضلي المترابط مع HIV) مع الاستعمال الطويل الأمد. ونادراً ما تحدث متلازمة الشغ الكيدي مع الحماض اللبني (اللاكتيكي) lactic acidosis باستخدام الزيدوفوفين (وغيره من مبطلات المنتسخة العكسية).

العلاجية.

السفوفونين Stavudine (المسر النصفى 1 ساعة) يُنَجَّعُ عن حمية كبدية والتهاب البنكرياس، وقد يحدث اعتلال عصبي شيطاني شملق بالجرعة.

مثبطات البروتياز **PROTEASE INHIBITORS**

تُكوِّنُ مثبطات البروتياز صِفاً جديداً من العوامل المصادة لعنوى فيروس HIV يُنتِجُ فيروس HIV في عملية تضاعفه (تكرار) replication بروتيناً. البروتياز تَمَلِّجُ هذا البروتين إلى أجزاء المَكْرُوبَةِ التي لا تملك أن تُعاد تصنيعها في حسيمات الفيروس؛ تُسَبِّبُ مثبطات البروتياز اضطراباً هذه العملية الأسيدي.

أظهرت مثبطات البروتياز أنها تُنقص تركيز الرنا الفيروسي viral RNA ("التحميل الفيروسي viral load")، وتزيد تعداد CD4 وتُحسِّنُ البُعا survival عندما تستخدم بالتوفيق مع عوامل أخرى وبتفاعله مع اللعقل placebo. تُستَقَلُّ بشدة بظائر إنزيمات isoenzymes منظومة السيتروكروم P450، وكذلك باستركروم CYP3A4 المُكْتَنَةِ في استقلاب أدوية كثيرة ويُبلِغُ العمر التنصفي لهذه اللبظات حوالي 2 - 4 ساعات. وهذه الأدوية تَأْتِرات علاجية منشاهة كثيراً وتتنضم:

الأسيديتظير، والإيديتظير، والتوريتظير، والتلفيتظير،

والرنتونظير والسيلونيتظير

Amprenavir, Indinavir, Isopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir

الآثار الضائرة **Adverse effects**. ترتبط أنواع من التأثيرات مع هذه العوامل، وتنضم الاضطراب المعدي المعوي، والصداع، والذوخة، واضطراب النوم، وزيادة إنزيمات الكبد، وقلة العدلات neutropenia، والتهاب البنكرياس، والطفح rash.

التأثرات **Interactions**. يُؤَمَّرُ كُتبايف مثبطات البروتياز مع منظومة السيتروكروم P450 نطاقاً من التأثيرات مع مواد كثيرة جداً. فالعوامل التي تُخَرِّضُ إنزيمات السيتروكروم P450 (مثل: الريفامبين، أو عشبة العديس جون St

الديدانوزين Didanosine (DDI) تملك أيضاً أطرل يكتر داخل الخلايا من الزيدوفودين، أي فعالية مطوَّلة مضادة لفيروس القهقري، ويُمتص الديدانوزين سريعاً ولكن على نحو غير كامل من السبل المعدي المعوي ويُوزَّع على نحو واسع في ماء الجسم؛ يُطرح 30 - 65% منه في البول بدون تغير unchanged حيث يدخل الترشيح الكبيبي والافراز الأتيوسي (العمر النصفى 1 ساعة). قد يسبب الديدانوزين التهاب البنكرياس بنسبة وقرع 67% مع الجرعة 500 ملي غرام/يوم؛ يمكن تحمُّل الجرعة المنقوصة بعد روال الأعراض. وتنضم الآثار الضائرة الأسيدي اعتلال الأعصاب العيوية، وفرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia والإسهال، وقد عصفي كتل منها سبباً لانقص الجرعة أو عدم الاستمرار بالنواء. وينقص الخوصصة المتعددة، مما يُحَلُّ بامتصاص عدد من الأدوية للمتحددة كثيراً عند انصافين بالإيدز وتنضم الدياتون، والكيتوكونازول ketoconazole، والكيتولونات والإندينافر indinavir.

الزالميتابين **Zalcitabine (DDC)** (العمر النصفى 1 ساعة) يُعَدُّ مشاهداً لما سبق. تنضم الآثار الضائرة اعتلال الأعصاب المخيطة، والتهاب الكبد والبنكرياس الذي يُعَدُّ سبباً لعدم الاستمرار بالنواء. وقد جرى التبليغ أيضاً عن الفرج المعوي، والأعراض المتعددة المعوية ركبت نقي العظم.

اللاميفودين **Lamivudine (3TC)** مُنَبِّطٌ للبتسخنة العكسة revers transcriptase مع عمر نصفى طويل نسبياً داخل الخلايا (14 ساعة؛ وفي اللازما 6 ساعات). يخو أن اللاميفودين يتولده مع الزيدوفودين يُنقص الاستبول الفيروسي لهذا viral على نحو فعال ويمكن تحمُّله جيداً، رغم إمكانية إحداثه نكت نقي العظم. ونسباً ما يحدث التهاب البنكرياس. ويستخدم اللاميفودين أيضاً لعلاج عدوى التهاب الكبد المرس ولكن تُنَجَّعُ عن فراري مقاومة من الفيروس.

الأباكافير **Abacavir** (العمر النصفى 2 ساعة) قد يُنَبِّطُ البتسخنة العكسية الأكثر قوة. وعادة ما يكون مُنَحْمَلًا، ولكن قد تنضم الآثار الضائرة تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity ولاسيما في خلال الأسابيع الستة الأولى من

الغزلة الوافدة A Influenza

الأمانتادين Amantadine

يُعد الأمانتادين فعالاً فقط ضد الغزلة الوافدة A، ويعمل بالتداخل مع الجين الفيروسي viral genome عبر انشغاق وإطلاقه في خلية المضيف host. يتصرف جيداً من السبيل التنفسي العلوي ويُعالج في اليوم (العمر النصف 3 ساعات). يمكن استئصال الأمانتادين فورياً للوقاية من العدوى بفيروس الغزلة الوافدة A، ولعلاجها (ولكن ليس الغزلة الوافدة B). ويتضمن الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع في أكثر المضاعفات المصاحبة بالتعوق النفسي والأشخاص الذين يعيشون في شروط مزدحمة، ولاسيما أثناء وباء الغزلة الوافدة

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن الصداع، والتهاب، وخمسة الرأس light-headedness والأرق insomnia وقد يحدث الغمغمة drowsiness والهلوسات والتغيب dilirium والقياسات coma عند المصابين باختلال الوظيفة الكبدية. قد تُعرض للاختلاجات، وينبغي تجنب الأمانتادين عند المرضى المصابين بالصرع epileptic. الأمانتادين يُعالج باركنسون: أنظر الفصل 14.

الزناميفير (Relenza) Zanamivir

يُعطى الزناميفير النورامينيداز neuraminidase مفعلاً بمصر دخول فيروسات الغزلة الوافدة A و B إلى الخلايا الهدف وإطلاقها. تُعطى 5 ملي غرام من المسحوق الجاف مرتين يومياً في مساقٍ علاجي من 5 أيام بواسطة مُنشق inhaler حاسي. قد تظهر ردود الحساسية ذات الشاهد إذا أُخذ الأعماس يتعافى من حوالي 6 إلى 5 أيام، مع الإنعاش القليل في متوسط زمن التعافى لسوءة إلى التساليات الطبيعية. ويكون إنعاش مدة الأعراض أكثر قليلاً في مجموعات الاختطار المرتفعة high، فيصبح عدد المرضى الحساسين للمضاعفات الحيوية أقل.

كان الزناميفير أحد الأدوية الأولى التي تخضع للتقييم التكنولوجي في المعهد الوطني للاختيار السريري National Institute for Clinical Excellence (NICE) في المملكة المتحدة، وتوصي NICE بإدخاله من أجل: المرضى ذوي

(John'wort) تُسرّع استقلابها، وتنبص تركيزها البلازمي، أما مضطبات الإذع (مثل الكيتوكونازول، والميسيتيدز cimetidine) فتزيد تركيزها البلازمي، ويمكن تجنبها مع الأدوية الأخرى على إنزيمات السيستوكروم أن يؤدي إلى نتائج متشابهة. يُعد الرينونافير ritonavir نفسه مضطراً قوياً للسيستوكروم CYP3A4 و CYP2D6. وتعمل هذا التأثير عند توليف الرينونافير بكمية صغيرة (في حبات capsules) مع اللوبينافير لتبسط استقلابه وزيادة نجاحه العلاجي. وينبغي أن يكون هذا الحساب كافياً لتحذير الطبيب، والمريض من بعد ذلك، لافتقار الخطأ الخاصة عند السعي لإعطاء أي دواء بالمشاركة مع مثبط للبروتياز.

مثبطات المنتسخة لعصبية ثلاثوكليوزيد

NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

الإلافيرينز Efavirenz يمتلك تأثيراً طويلاً الأمد ويتطلب الاستعمال مرة واحدة في اليوم فقط (العمر النصف 52 ساعة). يُعد الطفح rash شائعاً نسبياً أثناء الأسبوعين الأولين من المعالجة، ولكن عادة ما يحدث الرّء بعد أسبوعين إضافيين، وينبغي إيقاف الدواء عندما يُعد الطفح رعباً أو عند وجود بثورات blisters، وتورّف desquamation، واكتئاب المحاطية أو الحسي. وتحدث تفاعلات ضائرة عصبية يمكن أن تنقص مع تناول الدواء، وقد بلغ أيضاً عن تأثيرات جانبية معدية معوية، والتهاب الكبد والبنكرياس.

النيفيرابين Nevirapine يستعمل بالتوليف مع دوائين على الأقل من الأدوية الأخرى المضادة للفيروس. نكهته، عادةً لعدوى HIV المُتقدّمة، مع أنه يبدو فعالاً أيضاً في الحمل. يقد إلى السائل الشداعي جيباً، ويخضع للاستقلاب الكبدية (العمر النصف 28 ساعة). يؤخذ مرة يومياً، يُرداد إلى مرتين يومياً إذا لم يُشاهد الملاح rash. يُعد الطفح والتهاب الكبد من التأثيرات الجانبية الأشيع.

تُعد الأدوية المضادة لفيروس HIV موضع بحث وتطوير مكثف، وتُرفع إيجاد عوامل جديدة تنتمي إلى واحد أو أكثر من الأصناف السابقة.

الاحتجاز (المصابين بالمرض التسمي المزمن أو القلبي النوعي، أو الكبت الشاعي أو الداء السكري، أو لمن تجاوز 65 عاماً من عمره)؛ وعندما يوضح الترخّص الفيروسي في المضع أن فيروس السزلة شواقة يكون في الدم؛ فقط للمرضى الذين يحضرون في خلال 48 ساعة. من بدء الأعراض الشبيهة بالسزلة الشواقة.

لا تُعدّ التأثيرات غير المرغوبة **Unwanted effects** شائعة، ولكن قد تُورث الشح القلبي عند التبريد **asthmatics** ويُلاحظ الاضطراب المعدى المعوي والطفح **rash** من حيناً.

الفيروس المُنضمّ للخلايا Cytomegalovirus

الغانسيكلوفير Ganciclovir

يُعدّ الغانسيكلوفير مشابهاً للأسيكلوفير في طوّز فعله، ولكنه أكبر سميّةً بكثير. يعطى بالوريد أو بالعم ويُزال في البول، دون أن يتبدّل معظمه (العمر التصني 4 ساعات). ويُعدّ الغانسيكلوفير فعالاً ضد أنماط عديدة من الفيروسات، ولكن سميته جعلت استخدامه بالوريد مُحدّداً لعدوى الفيروس المُصنّف للخلايا للهددة للحياة أو البصر عند المرضى المنفرصين المتاع، و(بالعم) للمحافظة على المتابعة الكافية لالتهاب شبكية **retinitis** عند المصابين بالإيدز، والرعاية من مرض الفيروس المنضمّ للخلايا **CMV** عند المرضى الذين يتناولون بالأوعية الكابتة للساعة عتبه روح الأعضاء (ولاسيّما زرع الكبد). وقد يُبلّغ عن عزل الفيروس المنضمّ للخلايا المقارم للمنسيكلوفير.

التفاعلات الضالفة **Adverse reactions** تتضمن قلة العدلات **neutropenia** ونقص الصفائح النسي عادةً وليس دائماً ما تكون عكوسة بعد سحب الدواء. ينبغي تجنب مشاركة هذا الدواء مع الأدوية القوية المُخنّمة للنفث، ومثال ذلك، الكوريموكسازون **cotrimoxazole**، والأمعوتريسين **AT**، والريدبيريدين. أما التفاعلات الأخرى فهي الحمى، والطفح، والأعراض المعوية المعوية، والتهطيط **confusio** والشوبة **seizure** (وتحدث الأخيرة ولاسيما عندما يعطى بالمشاركة مع

الإمبيسيم **imipenem**).

الغوسكاريت **Foscarnet** يستعمل بالوريد. لالتهاب الشبكية **retinitis** بسبب الفيروس المنضمّ للخلايا **CMV** للمصابين بعلوى الفيروس **HIV** عندما يكون الغانسيكلوفير **ganciclovir** مصاد استطباباً؛ ويستخدم أيضاً لعلاج عدوى الفيروس الحلقي البسيط المقاومة للأسيكلوفير (انظر الفصل 14). وبسبب آثاراً ضائرة كبيرة حدّاً تتضمن السمية الكلوية، والعيان، والقيء، والتفاعلات العصبية وكبتاً للنفث.

السيدوفوفير **Cidofovir** يعطى سرياً وريدياً (كل 2 - 1 أسبوعاً عادةً) لالتهاب الشبكية بفيروس **CMV** عند المصابين بالإيدز عندما لا تكون الأدوية الأخرى مناسبة. تُعدّ السمية الكلوية شائعة، لكنها تنقص بالإماعة **hydration** بالسوائل الوريدية قبل كل جرعة والإعطاء المُشارَك مع البروبيسيد **probenecid** وقد يُبلّغ عن أنواع من التأثيرات الجانبية الأخرى، التي تتضمن كبت نفث العظم، العيان والقيء، والتهاب القرحية **iritis** والعيّة **uveitis**.

الفيروس المخلوي التنفسي

Respiratory syncytial virus (RSV)

الريبافيرين **Ribavirin (Trihavirin)** هو أحد التوكاليزونات التحلّقة النسي يمكن إيظافها للاستنشاق **inhalation** من مُنقّة **ventilator** لالتهاب القصيبات **bronchiolitis** فيروس **RSV** عند ترشّح **infants** والأطفال **children**. وتُعدّ جماعة هذا الاستعمال موضع خلاف، وعادةً ما يُدخّر للحالات الأوجم، والحالات المتصاحبة لعلل موجودة، مثل كبت المتاع. يُعدّ الامتصاص الجموعي **systemic** عن طريق الاستنشاق مهملًا. وهو فعّال بالعم (العمر التصني 45 ساعة) لعلاج حمى **Lassa fever** وبترليفه مع الإنترفيرون ألفا-2 **alpha-2b** **interferon** لعلوى التهاب الكبد **C** المزمنة (انظر لاحقاً). يُعدّ الريبافيرين الجموعي **systemic** ماسخاً **teratogen** هاماً، وقد يسبب تأثيرات ضارية قلبية ودعوية ومعدية معوية وعصبية.

أبالبيرزوما **Palivizumab** يمكن إعطائه شهرياً

مانضل in. في الشتاء وبداية الربيع للرضع المعتدلين لعنوى فيروس RSV. كوحفكت الحمى العنبرة والتفاعلات الموضوعية في مقر الحرقن، ونادراً لاضطرابات العنوية المعوية، وقد تحدث قلة الكريات البيض Leucopenia واضطراب وظيفة الكبد.

الأدوية التي تُعزّز الجهاز المناعي للمضيف

Drugs that modulate the host immune system

الإنترفيرونات Interferons

تنبه العنوى الفيروسية إنتاج الهرمونات السكرية glycoproteins الدفاعية (الإنترفيرونات) التي تعمل: (1) سامرة على خلايا غير المعرضة للعنوى لتحريرها للإصابة التي تُدرّك الرنا الفيروسي (viral RNA) (2) على نحو غير مباشر بتبني الجهاز المناعي، وتُخوّر الإنترفيرونات أيضاً الآليات المنظمة للحلية وتُثبّت النمو الورمي neoplastic. وتُعطى بصورة ألفا (alfa) أو بيتا (beta) أو غاما (gamma) وفقاً لخصائصها المستهدفة antigenic والقيمية. إن الإنترفيرونات ألفا (مصنّعة فرعياً إلى 2a، 2b، و-N1-) فعالة ضد حالات تتضمن أيضاً خلايا المشتعرة hairy cell leukaemia، والابيضاض العنوي myelogenous leukaemia المزمن، وسرطانة carcinoma خلايا الكوية الراجعة recurrent أو الغيلية metastatic وساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma عند المصابين بالإيدز (قد يكون هذا التأثير جزئياً بسبب فعاليته ضد فيروس HIV) وللأورام القلبية condylomata المؤتمنة acuminata (الثآليل التناسلية genital warts).

تُحسّن إنترفيرون ألفا 2a-2b interferon ألفا 2b من مظاهر التهاب الكبد الفيروسي أيضاً، ولكن تحتلب الاستجابات وفقاً للعامل المعدي (أنظر الفصل 26). وفي حين قد يستحب للمصابين بالتهاب الكبد B وC إلى الإنترفيرون ألفا، فإن لدى المصابين بالتهاب الكبد C معدلات أعلى higher في النكس relaps وقد يحتاجون معالجة مطوّلة. يستخدم الإنترفيرون ألفا 2b بالتوليف مع الريسفيرين ribavirin لعدي التهاب الكبد C المزمن المتوسط إلى

الوحييم، ولكن ليس عند المرضى الذين يشربون الكحول بكثرة بسبب اختطار ضرر الكبد. وتُشجّج المعالجة الناجحة عندما لا يكون التركيز اللصلي للرنا الفيروسي viral RNA قابلاً للشحري بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز polymerase chain reaction (PCR) يتطلّب التهاب الكبد D جرعة إنترفيرون أكبر يحكم للحصول على الاستجابة وحتى الآن قد يحدث النكس relapse عندما يسحب الدواء.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions شائعة وتضمّن متلازمة شبيهة بالنزلة الوافدة (قد يسبب الإنترفيرون ألمّح طبيعياً أعراضاً في العنوى الطبيعية للشحنة الواحدة)، والتعب fatigue والاكنتاب، تستعيب لخفض الجرعة. أما التأثيرات الأخرى فهي القهم anorexia (الكافي شحريض انخفاض الوزن)، والاختناجات، ونقص ضغط الدم، وفرط ضغط الدم، والاضطرابات في نظم القلب، وحمود نقي العظم. وتثبّت الإنترفيرونات استقلاب الثيوفيلين فزيد تأثيره.

الإينوزين برقوبكس Inosine pranoxel

أظهرت النتائج أن هذا الدواء يبه الاستجابة المناعية للمضيف host تجاه العنوى الفيروسية ويستخدم للهربس البسط، المحاطي الجلدي، والثآليل warts التناسلية (نكس الأسبكلونز بقرته). يُعطى بالنعم ويُستقلّب إلى حمض اليوريك، لذا يستعمل بحذر عند المصابين بمرط بوريدك الدم hyperuricaemia أو النقرس gout.

العداوى الفطرية Fungal infections

نسيم الاستعمال الواسع للمعالجة الكيماوية الكاوية للمناعة وطائرة الإيدز في زيادة وقوع العنوى الانتهازية التي تتراوح بين العداوى الجلدية الناجمة إلى المرض المجموعي الذي يتطلّب معالجة مطوّلة عوامل سامة بشدة. وتترنّبت عداوى المبيضّة candida في نُسشتفيات أكثر من 10 أصناف على مدى العقد الماضي، وتترنّبت مع تزايد استخدام الأدوية المضادة للفطور بوضوح.

الفطريات السطحية Superficial mycoses

عدوى الفطر الجلدي

DERMATOPHYTE INFECTIONS

(السَّعْفَة (tinea, ringworm)

لا تزال العلاجات القديمة العهد مثل مرهم حمض النيتروتيك المُركَّب (مرهم وثيبلد Whitfield's ointment) مقبولة للعدوى الخفيفة ولكن مركبات الإيميدازول الموضعية (كلوتريمازول clotrimazole) والإكونازول (econazole) وانيكونازول (miconazole) والسولكونازول (sulconazole) فعالة أيضاً ضد المبيضنة candida، وتُعدّ مفضلة الآن. إن الشيوكونازول tioconazole فعال موضعياً لعدوى الفطر nail. ويستخدم الإتراكونازول itraconazole أو التريتامين terbinafine قسوياً عند إصابة مناطق متعددة ولاسيما إذا تضرَّبت القروة scalp والأظفار nails. وعندما تقتل بالمعالجة الموضعية يمكن استعمال الإيتراكونازول قسوياً أو التريتامين. ولقد بطل استخدام الفريزيفولفين griseofulvin هذه الاستعمالات إلى حد كبير.

عدوى المبيضنة CANDIDA INFECTIONS

عادة ما تُعالج العدوى الجلدية موضعياً بالأموغوتريسين amphotericin أو الكلوتريمازول أو الإكونازول، أو الميكونازول أو النيسيتون. وتُعدّ النظافة الموضعية هامة أيضاً. وينبغي التنصير في مرضٍ مُستعظماً عندما يمتثل المريض في الاستجابة لهذه التدابير، ومثان ذلك، الغذاء السكري، واستخدام المضاد الحيوي الواسع الطيف أو الأخرية الكاثية لشناعة.

يسبب داء المبيضات candidiasis في مخاطية المسيل المحضي إلى الأموتريسين، أو الفلوكونازول (fluconazole)، أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول أو النيسيتون على شكل أقراص للمص Inzenges (تُمنح عند عدوى الفم) أو هلامه (تُحفظ في الفم قبل بلعها)، أو مستعلق suspension أو أقراص tables.

ويعالج داء المبيضات النهلي بالكنوتريمازول، أو

الإيكونازول، أو الأيزوكانازول isaconazole أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول، أو النيسيتون على شكل فُرَاج pessaries أو الأقراص للهبية أو الكريجات التي تُعزَّر مرة أو اثنتين في اليوم مع انكريم أو انوم على الجلد المخط. قد يكون مسب الفش وجود عدوى معوية مترافقة مسببة عودة العدوى reinfection وقد تعطى أقراص النيسيتون بالغم كل 8 ساعات مع المعالجة الموضعية. وقد تستخدم المعالجة بالفلوكونازول قسوياً على نحو يشبه، ويقترح هذا الآن بدون وصفة (دواء بدون وصفة) في المملكة المتحدة. ويمكن أن يستخدم القرين الجنسي الذكر مرهماً مُشابهاً مضاداً للفطور لمنعه ومنعها (عودة العدوى reinfection).

عادة ما يُعطى الفلوكونازول قسوياً أو مانوريد للمرضى المنفوصي المناعة جداً (أثناء فترات فلة أحيات granulocytopenia انشديدة على سبيل المثال) وللمرضى المعانين على نحو وحم في وحدات العناية المركزة لإنفاص ومرح داء تلييضات المجموعي.

الفطريات المجموعية Systemic mycoses

يخص (الجدول 2.14) خيارات المعالجة الرئيسية:

داء التكبسات الرئوية Pneumocystosis الذي يسبب عن المكيسة الرئوية الجذولية *Pneumocystis carinii* (النسفة الآن كقطريات) هو سبب هام لانتهاج الرئة القاتل على نحو كبير عند منقوصي المناعة. ويُعالج بالكو تريموكسازول co-trimoxazole بجرعة مرتفعة (1200 ملي غرام/كيلو غرام يومياً في 2-4 جرعات منسمة على مدى 14 يوماً بالفم أو تسرياً وريدياً). وقد تنفع جلسات عدم التحمل أو للفرامة، من البنتاميدين pentamidine، والجلسات الخفيفة إلى المتوسطة، من الأتوفاكون atovaquone أو القريميتريكسيميت trimetrexate (الذي يعطى مع فولينات الكالسيوم calcium folinate). ويستخدم الكو تريموكسازول بالفم أو البنتاميدين pentamidine إنشاقاً متقطعاً لشفاة عند مرضى الإيدز.

العدوى	الدواء ذو الاختيار الأول	البديل
داء الرشاشيات Aspergillus	الأمفوتريسين	إيتراكونزول
فُطْر العرسي Blastomycosis ¹	الإتراكونزول أو الأمفوتريسين	فكيكوكونازول ² لم
داء المبيضات Candidiasis		
للخاطي mucosal	الفلوكونازول أو الأمفوتريسين	إيتراكونزول أو فكيكوكونازول
العمومي systemic	الأمفوتريسين أو فملازيترون	لم
فُطْر الكرواني Coccidioidomycosis ¹	الفلوكونازول أو الأمفوتريسين	إيتراكونزول أو الكنتوكونازول ² أو إيسوتريازول
داء المستعصيات Cryptococcosis	الأمفوتريسين ¹	الفلوكونازول أو إيتراكونزول
المسبب المزمن chronic suppression	الفلوكونازول أو إيتراكونزول (أسرعاً)	الأمفوتريسين
داء المشيمة Histoplasmosis	الأمفوتريسين	إيتراكونزول
الكبت المزمن ³ chronic suppression	إيتراكونزول	الأمفوتريسين
الفطار الجنائسي Mucormycosis	الأمفوتريسين	لا يوجد بديل قابل للاعتماد
الفطار نظير الكرواني Paracoccidioidomycosis	الإيتراكونزول أو الأمفوتريسين	الكنتوكونازول ²
داء المشككة الكاذب pseudallescheriasis	فكيكوكونازول أو الإيتراكونزول	لم
داء الشعيرات المبرومة Sporotrichosis	الإيتراكونزول	بوديد البوتاسيوم
الجلدي cutaneous	الأمفوتريسين	polysium iodide
العيبي occip		إيتراكونزول لم الفلوكونازول

• الأدوية التي تسمى مثاق الفخري للخلوي الفطري.
بوليينات polyenes مثل: الأمفوتريسين amphotericin
الأزولات azoles: الإيميدازولات dimidazoles مثلاً، الفيتوكونازول.
تريبازولات triazoles، مثل الفلوكونازول fluconazole.
الإيكليامين allylamine: الفيربافين terbinafine.
• الدواء المثبط للانقسام الخلوي mitosis: الفريزيوفونين.
• الدواء للمشط لتخليق لدنا DNA: الفلويسيتوزين.

الأدوية التي تعرق الفشاء الخلوي الفطري

Drugs that disrupt the fungal cell membrane

المضادات الحيوية البوليينية

POLYENE ANTIBIOTICS

تعمل هذه الأدوية بارتباطها على نحو مُحكَّم بالستيرولات sterols الموجودة في الأغشية الخلوية، ويسمح التشوه الناتج في الفشاء بتسرُّب الأيونات داخل الخلية وإلتهبات، مما يسبب موت الخلية. ترتبط هذه البوليينات polyenes بالآرغوسستيرول ergosterol، وهو الستيرول الأهم في الجدران الخلية الفطرية (وليس الثديية mammalian).

الأمفوتريسين (amphotericin B) Amphotericin

قلماً يُستصنَّ الأمفوتريسين من المعى gut وبحب إعطاؤه بالتسريب الوريدي للعدوى الجموعية؛ يبقى حوالي 10% في الدم ولا يُعرف مصدر النسبة الأخرى الباقية ولكن يرجح أن ترتبط مع النسيج. يتفح العمر النصفي 13 يوماً؛ أي يستمر الدواء بعد إيقاف المعالجة في الجسم لأسابيع عديدة.

تعدَّ الأمفوتريسين الآن دواء الاختيار لمعظم العدوى الفطرية الجموعية (انظر الجدول 2.14). وينبغي إنجاز تشخيص العدوى الجموعية على نحو مُحكَّم قدر الإمكان لأن السمية من الأمفوتريسين التقليدية هائلة وإن استخدمت للريضة بالمشحم lipid-associated formulations باهظة الثمن جداً؛ وقد يكون اختراع المسحوق والنزوع ضرورياً، إن طرق التشخيص الجزيئي الجديدة المستندة إلى تفاعل سلسلة

1. ينبغي أن يتلوه الفطارون بالانتفاخات الموحدة على الفئات المشابهة أو الأيدي AIDS لمعظم الحالات الأخرى من حيث المناعة الأمفوتريسين.

2. تشير الملاحظة على 6-17 شهراً.

3. لشخصين بالإيدز AIDS.

نفس هذا الجدول من رسالة طبية من الأدوية ولدولة Medical letter on Drugs and Therapeutics (2001, USA) ومن مصدر رئيس حبة الفطر للنسج سنة 2001 (MIB) (PNBM).

البوليمراز في تحزيم الـ DNA الـرشاشية *Aspergillus* قد تُقرب في الحال التدبير العلاجي لتعدوى الفطرية. وبدوم انقرر العلاجي التقليدي لمعالجة عدوى الفطر الخيطي 6 - 12 Filamentous أسبوعاً جفافاً (عطاء 2 غرام على الأقل من الأمفوتريسين (1 ميلي غرام/كيلو غرام/يوم عادةً)، ولكن، تستخدم جرعات (جالية ويرية أضعف (أي، 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام) لتعدوى الفطرية *Candida* وتتناسب مع معدلات أضعف في تصاعلات السواء المضارة.

تُقدّم مستحضرات الأمفوتريسين لترابط مع الشحم متبناً في نقص اختطار السمية مع الاحتفاظ بالثمناعة العلاجية. يُشكّل الشحم ذر الخواص المسترطبة hydrophilic والكارهة للماء hydrophobic في الوسط المائي حويصلات vesicles (حسيمات شحمية liposomes) شاملاً بطبقة شحمية مصاعفة خارجية محيطاً بمرکز مائي، يختص مستحضر AmBisome الأمفوتريسين لطبقة شحمية مصاعفة (تطرها أيضاً كمعدقات أخرى مصحوبة بالشحم lipid-associated complexes، ومثال ذلك، Ablect (معدن شحمي للأمفوتريسين B)، و Amphocil (مبهر خرواني للأمفوتريسين B).

وتتمو الخبرة هذه المستحضرات باستمررا! يُعد الـ AmBisome للمستحضر الأكثر رسوخية، وهو أقل سمية بدرجة هامة لكنه أغلى بكثير حناً من الأمفوتريسين التقليدي. وقد يكون أكثر فعالية لبعض الاستعمالات، ربما بسبب الجرعات المرتفعة التي يمكن إعطاؤها سريعاً حناً وعلى نحو متون (ومثال ذلك، 3 ملي غرام/كيلو غرام/يوم). وتعد الخيار الأول للمرضى ذوي الوظيفة الكلوية المختلفة، ولكن غالباً ما تبدأ المعالجة بالمستحضر التقليدي عند التسليم من الناحية الكلوية، ويمكن نقل المعالجة إلى AmBisome عندما تتدهور وظيفة كلية المريض ويحتاج إلى تجارب سريرية إضافية لتحقق معرفة أفضل الطرق السريرية فعالية وتكلفة في استعمال هذه الأدوية.

المفاعلات المضارة Adverse reactions. يحدّد التسديد

التدريجي للجرعة من التأثيرات السامة ولكن يجب قبول هذه التأثيرات في الصوى للهددة للحياة عندما يستعمل الأمفوتريسين التقليدي. يُعدّ التحلل الكلوي ثانياً، ومع إنقاصه بالإماعة hydration الكافية فلا توجد حاجة لإيقاف الأمفوتريسين إلى أن يرتفع كرياتينين المصل إلى 180 - 200 ميكرومول/لتر؛ ثم يمكن استئناف الجرعة نفسها بعد 3 - 5 أيام. وتعدّ السمية الكلوية للأمفوتريسين عكوسة في مراحلها المبكرة على الأقل. قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia (بسبب المُناسّ الشبكي الكلوي ثقاصي) إلى ضرورة المعالجة بالإماعة replacement therapy. وتتضمن الآثار المضارة الأخرى: القهم anorexia، والغثيان، والقيء، والرعكة malaise، والالام الطنية والعضلية والمفصالية، ونقصان الوزن، وفقر الدم، ونقص مغنيزيوم الدم، وإحتمى. وقد يُضعف الأسبرين، ومضاد الجيستاتين (على المُستقبلة H₂) أو مضاد القيء antiemetic هذه الأعراض. وتفرّج التفاعلات الحموئية الرخيمة بالهيدروكورتون 50 - 25 ملي غرام قبل كل تسريب. فُتأ تصاحب المستحضرات المُصافّة بالشحم lipid-formulated preparations مع شفاعلات المضارة، ولكن يُبلغ عن التفضات chills والغثيان، والقيء، والسمية الكلوية، واضطراب الكهارل وتسمية الكبدية الموسمية.

النيسيتين Nystatin

(سُمّي هذا الاسم من قبل مقر صحة ولاية نيويورك New York State Health Laboratory).

حد اليتاتين ساماً حداً بالاستخدام المحرعي. و لا يُقتصر من القناة اضمعية ويستخدم للوقاية أو لمعالجة الياضات candidiasis السطحي في الفم، والمريء أو السبيل المعوي (كمستعلق، أو كإفراص أو كحصائص pastilles)، ونداء شياضات نهيلي (فرازج passaris) والعدوى الخشبية (كريم، أو مرهم، أو مسحوق).

الأزولات AZOLES

وصفت مضادات اجراثيم، ومضادات الأوالي، ومضادات

الدينان من هذه المجموعة في الأقسام المناسبة من هذا الكتاب.
تتميز الأزولات المضافة للعطريات ما يلي:

- الإيميدازولات *imidazoles* (الكيتوكونازول، الميكونازول، الفسيكونازول *feniconazole*، الكلوترينازول *clotrimazole*، الأيزوكونازول *isokonazole*، التيركونازول *terconazole*) تتداخل مع الإنزيمات الأكسدية الفطرية لتسبب تراكماً مبنياً من بروكسيد الهيدروجين! تُنقى أيضاً تتكثف الإرعوسيتول، وهو المكون الهام للمحدر الخلوي الفطري ولذا يصبح نموذجاً للمكونات داخل الخلية. يؤدي نقص الاتقائية في هذه الأفعال إلى آثار ضارة هامة.
- التريازولات *triazoles* (الفلوكونازول، الإتراكونازول) تصرف بالبناء الخلوي الفطري تثبط الإنزيمات النازعة للميثيل *demethylase* وتلك تنقائية أكبر ضد الفطريات، وندائية أفضل للمحار العصبي المركزي CNS، وهي مقاومة لتثريك وإفك تسيباً للاضطراب المتساوي *endocrine* من الإيميدازولات *imidazoles*.

الكيتوكونازول *Ketoconazole*

يُمنع الكيتوكونازول جيداً من الدم (ويكون الامتصاص طفيفاً في أماكن وجود نفس المجموعة المضادة، واسع أمانه)؛ يُوزع على نحو واسع في النسيج ولكن تراكمه في السائل المخاعي CSF والبول منخفضة؛ يُنهي فعلة بالاستقلاب بالسيستوكروم 3A *P450* (CYP3A) (العمر الصفي 8 ساعات). يُعد الكيتوكونازول فعالاً بالدم للفطريات الجهازية (انظر الجدول 2.14) ولكن الفلوكونازول والإتراكونازول يتفوقان عليه في كثير من جوانب الاستعمال على خصائص حرانكهما الدوائية المنخفضة، وشاكلة *profile* التأثير غير المرغوب والسامة. لقد عُزّي عطل تخليق الستيرويد المحدث بواسطة الكيتوكونازول لاستعمالات أخرى، فمثلاً تثبط تخليق الستيرويد يُعطل الألم العظمي عند المصابين بسرطان البروستات المتقدم المعتمد على الأندروجين.

التفاعلات الضارة *Adverse reactions* تتضمن الغثيان، والتعب *lethargy*، والصداع، والحكة *pruritus*، وتهياب *photophobia*. وقد يُسبب الإحلال بتخليق

الستوستيرون تندي الرجل *gynaecomastia* ونقصان الشبق *libido* عند الرجال. ويُعدّ عطل وظيفة الكبد هاماً بصورة خاصة، ويتراوح من زيادة عارة في ناقلات الأمين *transaminases* الكبدية وكذلك انفساناز القلوية *alkaline phosphatase* إلى الإصابة الوخيمة والمنوت.

التأثيرات *Interactions*. إن الأدوية التي تخضع الحموضة للعدوية، ومثال ذلك: مضادات الحموضة *antacids* وضاد المستقلة الهيستامينية H_2 تُحلل بانتصاص الكيتوكونازول من النسيب للمعدي المعوي. ويرتبط الكيتوكونازول مثل جميع الإيميدازولات بقوة مع الحديد، من نظائر الإنزيم *isoenzymes* السيستوكروم *P450* وهكذا يُثبط استقلاب (ويزيد تأثيرات) مضادات التخثر الفموية، والفيتامين والميكولوجوسورين، ويزيد احتطار اضطرابات نظم القلب بالتيرينادين *terfenadine*. يحدث تفاعل مشابه لتثاق السلفاميد *disulfiram* مع الكحول. يحرّض الريفامبيسون إنزيم CYP3A، فينقص التركيز البلازمي للكيتوكونازول بوضوح عند استخدامه بالتشارك معه.

الميكونازول يُعدّ دواءً بديلاً، إن الكلوترينازول هو عامل ففاد موضعياً للفطر الجلدي *dermatophyte*، والخميرة *yeast* والعدوى القطية الأخرى (الندج *intertrigo*، قدم الرياضي، *athlete's foot*، السفة *ringworm*، الخالة الفوقية *psoriasis versicolor*، الطفح الفطري الأزغب *fungus rash* (nappy rash). ويعدّ الإتراكونازول *econazole* والسولكونازول *tinconazole* المشاهين. وتستخدم التيركونازول *isokonazole* للعدوى الفطرية الفطرية والإيروكونازول *isokonazole* والتيسيكونازول *feniconazole* المضادات المولي.

الفلوكونازول *Fluconazole*

يتميز الفلوكونازول من نسيب المعدي المعوي ويُطرح على نحو كبير دون تبديل على نحو كبير بالكثية (العمر الصفي 30 ساعة). ويُعدّ فعالاً بالتكم لبناء الميضات *condidiasis* العموي المعوي والرئوي، وبتأثيره لبناء الميضات الخموعي وداء المستخفيات *cryptococcosis* (وتضمن التهاب السحايا بالمستخفيات *cryptococcal meningitis*) يُعدّ جيداً إلى السائل الشخاعي CSF). يستعمل

وقائياً في بعض الحالات المؤهبة لعدوى المبيضه candida الخمومية التي تتضمن فترات قلة التعديلات الشديدة بعد زرع نقي العظم، وعند المرضى في وحدات العناية المركزة الذين لديهم أنابيب داخل المرئ في مواضعها وبشارلون معالجة بالمضادات الحيوية بعد خضوعهم للجراحة انغوية. وقد تسبب عدم الارتياح المعدي لسوي، والصداغ، وزيادة إنزيمات الكبد والطفح الأروحي، ولكنها محتشمة جداً عموماً. نجبت دراسات الشوان صمية للحنين embryotoxicity ويجب أن لا يعطى الفلوكونازول fluconazole للنساء الحوامل. تزيد الجرعات المرفعة من تأثيرات الفيتوبين، والميكوكوسبورين، والثريدوفونين والمونوفارين warfarin.

الإترافونازول Itraconazole

تتاح الإترافونازول للاعطاء الفموي والثريدتي. إن الامتصاص من الأمعاء هو حوالي 55% وهو متغير. ويتحسن بابتلاعه مع الطعام، ولكنه ينقص مع التوجبات اللحبية والمعادن التي تنقص احموضة المعدة، وغالباً ما يُنقص الامتصاص أيضاً عند تناولين بالإيدز، يعني مقارنة التركيب المنصبة أثناء الاستعمال المطول للحالات الخرجة لتأكد من كفاية المعالجة. يرتبط مع البروتين بقوة ولا يوجد ضمن السائل الشغامي CSF فعلياً. يتأكسد الإترافونازول على نحو كامل تقريباً بالكبد (يعد ركيزةً للستوكوم CYP3A)، ويُطرح في الصمراء؛ ويدخل قليل من الدواء إلى البول بدون تبدل unchanged (العمر النصفى 25 ساعة، تزيد إلى 40 ساعة بالمعالجة المستمرة). يستخدم الإترافونازول لأنواع الفطريات السطحية، وكمكمل وقائي لداء الرشاشيات aspergillosis وداء المبيضات عند منقوصي المناعة؛ والثريدتية لمعالجة داء التوسحات histoplasmosis، وهو مُرخص في تشيكة الشحة كمدمن من سخط الإنسي للمداوى المبيضة Candida، والرشاشية Aspergillus، وتستخدمية cryptococcus وقد يكون معتمداً كمعالجة "متابعة" بعد السيطرة على داء الرشاشيات المجموعي. يحتضر الأمفوتريسين. ويبدو أنه معالجة إضافية فعالة لداء الرشاشيات

الفصيصي الثريوي الأروحي.

الإثار الضارة Adverse effects لا تُعد شائعة، ولكنها تتضمن التهاباً كبدياً عابراً وقص يوناسيوم الدم. وقد يؤدي الاستعمال المطول إلى فشل قلبي، ولاسيما عند المرضى بالمرض القلبي الموجود سابقاً. وإن اعطاه بالمشاركة مع حصر قناة الكالسيوم يُضاف إلى الاحتطار.

التأثيرات Interactions. إن التحريض الإنزيمي للستوكوم CYP3A، كالريهاميسين، يُنقص التركيز اللازم الإترافونازول. إضافة إلى أن أدوية للمعدة من نظائر إزم الستوكوم P450، والستوكوم CYP3A4 بوضوح تجعله مبطئاً لكثيرة العديد من الأدوية؛ التي تتضمن الفيتوبين، والورافارين، والميكوكوسبورين، والتوكروليموس tocolimus، والميدازولام، والثريازولام، والميزازيد cisapride، والثيوفينادين terfenadine (انظر سابقاً)، ويزيد من كثافتها وأبو أند تأثيرها.

يبدو أن الفوريكونازول voriconazole والبرساكونازول posaconazole أكثر فعالية من الإترافونازول ضد الرشاشية Aspergillus.

الآليلامين ALLYLAMINE

التيربينافين Terbinafine

يتداخل التيربينافين مع التحليق الثريوي للأوغوسترون، ثم مع تشكيل العشاء الخلوي الفطري. يُنصح من التسييل المعدي المعوي ويصح لاستقلاب شديد في الكبد والعمر الصغرى 14 ساعة). ويستخدم التيربينافين موضعياً للمداوى الفطرية الجلدية وفموياً لعدوى الشعر والاضفار إذ إن ضخامة الشعر (مثل الشعر) أو مدى العدوى يجعلان الاستعمال الموضعي غير ملائم (انظر الفصل 16). وقد تحتاج المعالجة (250 ملي غرام/يوم) إلى الاستمرار لبضعة أسابيع. وقد يسبب الحثان، والإسهال، وعسر الهضم dyspepsia، وألم البطن، والصداغ، والتفاعلات الجلدية.

الأدوية الأخرى المضادة للفطريات

Other antifungal drugs

الغريزوفولفين Griseofulvin

الكلوية طبيعية. سرعان ما تقاوم المبيضة البيضاء candida albicans الفلورستوزين مما يلزم عدم استخدامه منفرداً. يمكن توليفه مع الأمفوتريسين (انظر الجدول 2.14) ولكن ذلك يزيد اختطار الآثار الصادرة (فئة الكريات البيض leucopenia، فئة المصباحات الدموية، الالتهاب المعوي القولوني enterocolitis) ويُتخَر للعدوى الخطيرة حين يكون التوازن بين الاختطار والنتيجة مُجَدِّدًا هذا (مثل التهاب السحايا بالمستخفية النورمة Cryptococcus neoformans).

عدوى الأولي Protozoal infections

الملاريا Malaria

تحدث أكثر من 90 مليون حالة ملاريا كل عام، تُعدّ أكثر أمراض الطفولة الشارية أهمية من حيث وقعها وأثرها الاجتماعي الاقتصادي.

أُدخل الكينين quinine على شكل نحاء الكينا cinchona bark إلى أوروبا من جنوب أمريكا في عام 1633. وقد استُخدم لجميع الحمّيات fevers، ومن بينها الملاريا، التي كان حدوثها مترابطاً مع الهواء الرّسيم (سوء الهواء malarial air). وقد تأجل التقدم الإضافي في المعالجة الكيميائية للملاريا حتى عام 1880، حتى استُعرفت لانيدان Laveran عقليات الملاريا في الدم أخيراً.

دورة حياة طفيلي الملاريا ومقررات فعل الدواء

LIFE CYCLE OF THE MALARIA PARASITE AND SITES OF DRUG ACTION

تبلغ فترة حضانة incubation الملاريا 10 - 35 يوماً. ويجب معرفة الملامح الأساسية لدورة حياة طفيلي الملاريا (الشكل 1.14) لأجل فهم المعالجة به. تتطلب أنثى البعوض الأنوفيله anopheles وجبة من الدم لإنتاج البيض، ونثناء عملية التغذية تُحقن سائلاً لعابياً يحتوي الحيوانات البوغية

تتمتع الغريزوفولفين نحو الفطر بتثبيته الانقسام الخيطي mitosis. وتعتمد الفعالية العلاجية للغريزوفولفين على قدرته على الارتباط بالكرياتين أثناء تشكله في خلايا سريري الفطر nail bed، والجرسات الشعرية والجلد، لأن الفطريات الخلدية تُعدّي السحج الكرياتينية نوعياً. لا يقتل الغريزوفولفين الفطريات المنوحدة سابقاً، بل تمنع علوي الكرياتين الجديد وتذا فإنه يحكم على أمد المعالجة بالزمن للمستغرق في تساقط الكرياتين البشري، فينبغي معالجة عدوى الشعر والجلد لمدة 6 - 4 أسابيع وسطياً في حين تحتاج أظفار القدمين إلى عام أو أكثر ويجب استمرار المعالجة لخمسة أسابيع بعد اختفاء كل من البسنتين البصرية والجمهرية. يُحسن النهش في وجبة الطعام من امتصاص الغريزوفولفين، ويُستقلب الدواء في الكبد ويُخترَض الإزيميات الكبدية (العمر الشصفي 15 ساعة).

يُعد الغريزوفولفين فعالاً ضد جميع عدوى السعفة ringworm (فطر جلدي) السطحية، لكنه غير فعال ضد الخخال المرقشة، وداء المبيضات السطحي وجميع الفطريات الخمروية.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن النزوحاً معدياً معرياً، وانطفح crashes، والحساسية الضوئية، والصداع، والاضطرابات المتوعدة في الجهاز العصبي المركزي.

الفلوسيتوزين Flucytosine

يُستقلب الفلوسيتوزين (9- فلوروسيتوزين) في الخلية الفطرية إلى 5- فلورويوراسيل 5-fluorouracil الذي يثبط تخليق الحمض النووي، ويمنع يبدأ من النسي، ويُتخذ على نحو فعال إلى النسيج ويُطرح جميعه تقريباً بلون سُدل في البول (العمر الشصفي 4 ساعات). وينبغي إتقاص الجرعة للعصابين باحتلال الوظيفة الكلوية، وينبغي رصد التركيبة البلازمية كذلك. يمكن تحمُّله على نحو جيد عندما تكون الوظيفة

¹ Charles Louis Alphonse Laveran (1843 - 1922)، كنانة طب العسكري، باريس (فرنسا)، والذي حاز جائزة نوبل عام 1907.

sporozoites في البشر. ولا يمكن منع العدوى بطفيلي أنثريا لعدم وجود الأدوية الفعالة ضد الحيوانات البوغية *sporozoites*.

الدورة الكبدية Hepatic cycle (المعرق 1 في الشكل 1.14)

تدخل الحيوانات البوغية *sporozoites* الدورة الكبدية حيث تنطوي إلى المتقسّات *schizonts* التي تُشكّل أعداداً ضخمة من الأقسام *merozoites* التي عادةً ما تنطلق إلى الدوران بعد 5-16 يوماً ولكن بعد شهر أو سنوات، تختلف المتصوّرة المنحلية *plasmodium falciparum* في أحيان كثيرة بكونها لا تُنكح دورة كبدية دائمة (مستمرة).

يحمل البروماكين *primaquine* والبروغوانيل *proguanil* والثراسيكلينات (مبيدات المتقسّات *schizontocides* التسيحية) على هذا المقر وتُستعمل من أجل: العلاج الجذري *Radical cure* أي المحو على الأشكال الكبدية المستمرة (هاجمات *hypnozoites* أي الباتمة) عند تصبها الطفيلي من الدم، يُنجز هك على نحو أكثر فعالية

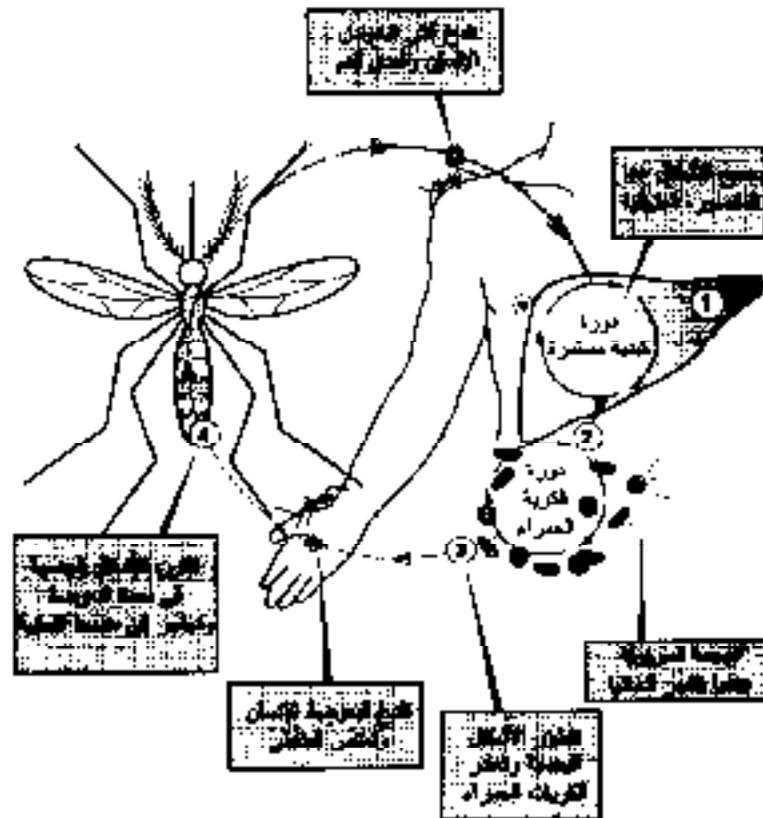
بالبروماكين؛ والبروغوانيل فقط هو ضعيف التأثير.

• منع الدورة الكبدية البديهي. ويعدى هذا أيضاً بالأكثر السببي *causal prophylaxis*. يصف البروماكين منذ فترة طويلة بأنه سام جداً بالاستخدام للطول ولكن توحى اليه الآن بإمكانية استخدامه على نحو آمن، وهو ليس غالياً؛ يُنكح البروغوانيل ضعيف الفعالية. ويمكن استعمال النوكسيسيكلين *doxycycline* لفترة قصيرة.

الدورة في الكرية الحمراء Erythrocyte cycle (المعرق 2

في الشكل 1.14)

تدخل الأقسام *merozoites* إلى الكريات الحمراء حيث تنطوي إلى متقسّات *schizonts* مما يُشكّل أقسام أكثر تُطلق مع هبة *burst* الخلايا مقدّمة زيادة في ملامح المحجمة السريرية. تُعاود الأقسام دخول الكريات الحمراء وتُعاد الدورة. إن الكلوروكين، والكينين، وإيفلوكين *unefloquine* وإخالوفانترين *lalofantrine* والبروغوانيل *proguanil* والبيريميثامين *pyrimethamine* والثراسيكلينات (مبيدات



الشكل 1.14. دورة حياة طفيلي المازرايا تُشار إلى الأرقام في الرسم

الجداول (3.14): الأدوية المضادة للملاريا وموضع تأثيرها		
الدواء	تصالة السلوحمة	
	المدة للمنعشات	المدة للمنعشات السببية
• 4-أسبركبرلون كلاروكين • كينون الأثرينين <i>Arylaminoalcohols</i>	- 4	0
• كينين ميفلوكين <i>mefloquine</i>	++	0
• ميثانول أمبراشين <i>phenanthrene moethanol</i>	++	0
• هالوندين • مضادات البكتيريا	+	+
• براغوانيل • بوتنامين	+	0
• سلفادوكس • دالين	+	0
• مضادات الحبرية • ترياسكلين • دو كسيكلين • مونسكلان	-	+
• 8-أسبركبرلون • رينكين • كينون نصف كينون <i>sesquiterpenes</i>	0	+
• أرتيمونات <i>artemete</i> • أرتيميثر <i>artemether</i>	-	0

(بابوا غينيا الجديدة، Papua New Guinea، وجزر السولومون Solomon Islands، وفانواتو Vanuatu) وبعض أجزاء جنوب شرق آسيا. وقد بُنِيَ أيضاً عن المصورة نشيطة *plasmodium vivax* المقاومة - للكولوروكين. ويُمنح أي طبيب لا يُقَدِّم معالفاً مع نمرة ج المقاومة في المكان الذي يأتي منه المرضى أو العازمين على الذهاب إليه، بمراجعة الوضع الحالي جيداً، ولما كانت معدلات الانتشار والمقاومة متباينة جداً فإن النصيحة عن المعالجة والوقاية تُعطى في هذا القسم كمرشد عام فقط ونوجه القراء إلى المصادر المتخصصة ذات المعلومات المعاصرة دائماً.

انتعشات الدموية (*blood schizontocides*) كلها تقتل هذه الأشكال الجنسية. ويمكن استعمال الأدوية التي تمنع على هذه المرحلة من دورة الطفيلي من أجل:

- معالجة حمى الملاريا الحادة.
- للوقاية من حمى التلحم الهامر لأشكال الكريات الحمراء.

وهذا ما يدعى بالوقاية الكابتة *suppressive prophylaxis* حيث لا تمنع الدورة الكابتة (كما سبق)

الأشكال الجنسية Sexual forms (المقر 3 في الشكل 1.14)

تفرق بعض الأقسام إلى عرسيات *gametocytes* ذكورية وأنثوية في الكريات الحمراء، ويمكن أن تنطور أكثر فقط عندما يتلها البعوضة حيث تشكل الحيوانات البوغية *merozoites* (المقر 4 في الشكل 1.14) وتكمل دورة الانتقال. تعمل المركبات: الكينين، والميفلوكين *mefloquine*، والكلوروكين، والأرتيمونات *artemunate*، والأرتيميثر *artemether*، والبريمافين (مبيات العرسيات *gametocytocidal*) على الأشكال الجنسية ومنع انتقال العدوى لأن المريض يصبح لا مُعْتَبَراً وممثل الطفيلي بالتطور في البعوضة (المقر 4).

وبالخلاصة، يمكن انتقاء الأدوية من أجل:

- معالجة الحمى الحموية.
- الوقاية من الحمى الحموية.
- المعالجة الجذرية.

صُنفت الأدوية المُستعملة للملاريا، وتأثيراتها الرئيسية في الجدول (3.14).

الملاريا للمقاومة للدواء

DRUG - RESISTANT MALARIA

تكوّن الطفيليات المقاومة للنواء مشكلة مستديرة، وتقدّ انتصرة التحلية *plasmodium falciparum* لأن مقاومة للكولوروكين في أجزاء كثيرة من العالم، وتبدّل هذه الصورة شهرياً، وتتمسّن المناطق المرتفعة للاحتضار من حيث الطفيليات المقاومة، الدول الواقعة جنوب الصحراء الكبرى Sub-Saharan Africa، وأمريكا اللاتينية، وأوقيانوسيا Oceania

الوقاية الكيميائية من هجمة الملاريا الحادة¹

CHEMOTHERAPY OF AN ACUTE ATTACK OF MALARIA

تطلب التدابير العلاجية الناجحة تركيزاً على النقاط

الرئيسية التالية:

- ينبغي تقدير الإمكان تأكيد التشخيص قبل المعالجة فحصر اللطاخات smears الدموية.
- ينبغي بدء المعالجة على أنها للتسبب المتوقعة عندما لا يُعرف المكان الحي المُقدي أو عندما تكون العدوى مختلطة (لاحقاً).
- يجب دائماً انتقاء الأدوية المستخدمة لمعالجة المتصورة المحلّة بالطريق إلى انتشار الطور² نظيره لمقاومة الطفيلية.
- ينبغي فحص المرضى العيدين عن احتطار عودة العدوى، بعد عدة أسابيع من المعالجة، من أجل علامات الأيوية التسي قد تشج عن المعالجة الكيميائية غير الكافية أو نجاة الأشكال الكبدية المستترة.

الملاريا المنجلية ("الخبيثة")

Falciparum ("malignant") malaria

يعتمد التدبير العلاجي على حالة المريض؛ فقد تُخيّت الجرعات للمبتغين، وتُعدّ مقاومة الكلوروكين حديثة الآن.

إذا استطاع المريض ابتلاع الدواء ولا يوجد مضاعفات وخيمة كتحلل الوعي تكون خيارات المعالجة كما يلي:

- ملح كينيز³ 600 على غرام كل 8 ساعات بالغم لمدة سبعة أيام متوعدة بالبيريميثامين pyrimethamine مع السلفادوكسين sulfadoxine (Fansidar) 3 أقراص كجرعة مفردة. وعند وجود مقاومة للفانسيديار Fansidar ينبغي إعطاء الدوكسيسيسيكولين doxycycline 200 على غرام بعد مقرر

يومي للكينين لمدة 7 أيام على الأقل. وتُعدّ هذه المعالجة الإضافية ضرورية لأن الكينين وحده يميل للتصاحب مع معدّل تكسر relapse مرتفع.

- يمكن إعطاء الميكلوكين mefloquine 50 - 25 ملي غرام/كيلو غرام (أساس) وحنسى 1.5 غرام أعظماً مقسّمة على 2 - 3 جرعات يفصل بينهما 6 - 8 ساعات.

- 4 أقراص Malarone (توفواكون alovaquone وهيندروكلوريد البروغوانيل proguanil) مرة يومياً لمدة ثلاث أيام.

من غير الضروري إضافة Fansidar أو الفتراسيكولين بعد ثيلفلوكين mefloquine أو Malarone، ولكن يُنصح عن مقاومة هذه العوامل في بعض الدول.

ينبغي معالجة المرضى المتعلّبين الواسمين كما يلي:

- ملح كينين 20 ملي غرام/كيلو غرام كجرعة تحميل⁴ loading dose (1.4 غرام أعظماً) تسيماً وريدياً على مدى 4 ساعات.

- متوعدة بعد 8 ساعات بالمحافظة على تسيب infusion 10 ملي غرام/كيلو غرام (700 ملي غرام لتعظماً) تُسترب على مدى 4 ساعات.

- تُعاد كل 8 ساعات⁴، حتى يتمكن المريض من ابتلاع الأقرص لإكمال مقرر علاجي لمدة 7 أيام.

- ينبغي إعطاء Fansidar أو البنوكسيسيكولين بالتتابع، ولكن يجب أن يبدأ ذلك بعد 12 ساعة على الأقل من إيقاف حقن الكينين.

وينبغي دائماً مناقشة المعالجة أثناء العمل مع مدير.

حالات الملاريا اللامنجلية ("الحميدة")

Non-falciparum ("benign") malaras

عادة ما يكون سببها المتصورة النشيطة *plasmodium*

vivax أو الأقل شوعاً المتصورة البضوية *plasmodium vivax*

¹ يجب إعطاء جرعة التحميل إذا كان المريض قد تناول الكينين، أو الكينيدين quinidine أو ميفلوكين في خلال 24 ساعة الماضية؛ انظر أيضاً التحذيرات عن المالفانترين halofantrine (لاحقاً).

² تُفصّل إلى 3 - 7 من غرام/كيلو غرام؛ عندما يكون التسرب أكثر من 72 ساعة.

¹ تتباين التدابير العلاجية في المتاعين، وتضمن التسيب المُتقنه هنا مع توصيات كُتب الإصفاة قوطسي لبريطاني 2002، وتُعدّ BNF هذا مصدر جيد وله أرقام اتصال، وعلامة ومراجع ويب websites للحصول على مزيدة الخدمة من معاجزة الملائق، ورفاية منها.

² مفرد على شكل هيدروكلوريد الكينين أو شاشي هيدروكلوريد أو شحات كينين، ولكن لسر شاشي سلفات الكينين quinine bisulphate ليس تحوي كمية أقل من الكينين.

هذه المصادر وغيرها من المصادر المناسبة قبل تقسيم النسيجة النوعية.

تطبيقات المبادئ العامة التالية:

• تُعدّ الوقاية الكيميائية جزءاً من تدبير الحمل، حيث تمنح حماية نسبية فقط؛ ينبغي حماية المسافرين تجاه اللدغات باستخدام شبكات البعوض والمنقّرات repellents وارتداء الملابس المُغطاة جيداً ولا سيما أثناء الفترات الشديدة الاضطراب من النهار (بعد الغسق).

• كثيراً ما يُنصح باليفلوركوين mefloquine أو الكلوروكين، أو البروغوانيل، والثيوريثيلامين مع المالدابسون (Maloprim)، منفردة أو بالتزليف للتدابير الوقائية؛ وباليدوكسيسيكلين لبعض الحالات الخاصة (مقاومة الدواء أو عدم تحمّله)؛ يجري الآن إعادة تقييم لثريعاكين.

• تتطلب الوقاية الكيميائية الفعالة وجود تركيز جيد للمنتصورة plasmodicidal في الدم أثناء لدغات البعوضة المُعدية الأولى، وأن يُندعم لفترات طويلة على نحو مأمون.

• كثيراً ما لا يُحصّل تركيز حالة الثبات (بعد 9 أعمار نصعية) إلا بمرور أسابيع (منع بالحسيان أن العمر النصفي للسفلوكس 21 يوماً، وللكلوروكين 50 يوماً)، بما قد يسمح بحلول تأثيرات غير مرغوبة (تُجنّب بالامتنال أو المطاوعة أو تكون غير مأمونة) بعد دخول الشخص إلى منطقة موبوءة بالملاّريا. لهذا يُنصح ببدء الوقاية قبل السفر بوقت كافٍ بما يكفي عدم الحسّن الخاد وتُشير الشخص بأهمية الامتنال (يربط تناول الدواء يحدث يومي أو أسبوعي نوعي).

• يُعدّ الإنجاز السريع للصناعة والمأمونية بمرحلة واحدة (أو اثنين) هاماً للمسافرين الذين لا يمكنهم التناثر على جداول التحريم الزمنية لإنهاء كل من الصناعة والمأمونية، إلا عند الوصول إلى تركيز حانه الثبات في الدم؛ يجب أن تعكس الجداول الزمنية schedules هذه الحاجة.

• ينبغي الاستمرار بالوقاية لمدة 4 أسابيع على الأقل بعد مغادرة المنطقة للموبوءة لقتل الطفيليات التي تُكتسب بالترافق مع موت الطفيليات الموجودة تقريباً، والتي لا

أو المنتصورة الوبائية *plasmodium malariae* ويُعدّ الكلوروكين دواء الاحتيار؛ وينبغي إعطاؤه بالتدريج كما يلي:

- جرعة بدئية initial dose: 600 ملي غرام (أساس³ base)، ثم 300 ملي غرام كجرعة مفردة بعد 6 - 8 ساعات.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثاني.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثالث.

ينبغي أن تكون الجرعة الإجمالية للكلوروكين الأساس على مدى 3 أيام، حوالي 25 ملي غرام/كيلو غرام من الأساس، تقريباً. وهنا يكمن في عدوى المنتصورة الوبائية ولكن لا بد من استئصال الطفيليات التكدية لمنع النكس relapse في حالة المنتصورة النشيطة والمنتصورة البصوية بإعطاء ما يلي:

- الثريعاكين، 15 ملي غرام/يوم لمدة 14 - 21 يوم تبدأ بعد إكمال مساق course الكلوروكين (30 ملي غرام مرة أسبوعياً لمدة 8 أسابيع كافية وحالية من الاحتياط المُفرط على انحلال الدم). وقد يُحتاج إلى مساقات علاجية أطول لبعض ضاربي المنتصورة النشيطة في حروب شرق آسيا وعرب الباسيفيك

وقاية الكيميائية من الملاريا

CHEMOPROPHYLAXIS OF MALARIA

أصبحت المقاومة النواتية المتغيرة جغرافياً للمنتصورة عاملاً رئيسياً في الملاريا. أعطي منظمة الصحة العالمية التصانح في كتبها المُفصّل السوي، متطلبات شهادات التلقيح والصحة الصحية للمسافر الدولي؛ والتصانح المشورة من الهيئات الوطنية (مثال، كُتب توصيات الوطني لبريطانيا)، التي تُطبق خصوصاً على المقيمين في تلك الأوطان. يُنمّز استشارة

³ هذا المكوّن القاتل لعدديه من الأدوية، سواءً المنشطة أو الأساسية، عبر فوب نسبية وقد يُجنّب مشكلا في التحضير. ويُضف على ذلك إضافة للمض في الأساس أو السكر، ويختلف وزن الملح وفقاً للمكوّن الحمضي أو الأساسي، ومعايرة أخرى، 150 ملي غرام من الكلوروكين الأساس 200 - ملي غرام من سلفات الكلوروكين - 250 ملي غرام من سلفات الكلوروكين (تقريباً). ويُقر عن مقدار الدواء الموصوف بوزن المكوّن الفعال عندما يوجد استلاف، ويكون الأساس base هو المكوّن الفعال في حالة الكلوروكين.

من أجل مسافري "الدقيقة الأخيرة" For 'fast minute' travellers توفر الأدوية العلاجية المعيارية حماية عاجلة طبيعية، ولكن من أجل التأكيد، يمكن مراعاة جرعة الشروع priming/التحميل loading، وسجل ذلك، جرعة وقائية معيارية يومياً لمدة 2 - 3 أيام (هذا مُقترح للمعالوكين mefloquine).

التأثيرات المتوائمة Drug interactions. من المرغوب بدء الوقاية بحوالي أسبوعين أو ثلاثة أسابيع مقدماً لإبحار للمغربة عندما يكون الأشخاص قد تناولوا بعض الأدوية في السابق، ومثال ذلك، مضادات الصرع، وبعض الأدوية اقلية الوعائية.

الأدوية المضادة للملاريا والعمل

Antimalarial drugs and pregnancy

ينبغي للنساء التوأمسي يُعشنَ في مناطق موبوءة لا زالت فيها المتصورة المنجلية حساسة للكلوروكين أن يتناولن وقائياً في أثناء الحمل. ويُمكن أخذ البروغوانيل proguanil ("مضاد فولات antifol"، اضر لاحقاً) للوقاية بالتزامن مع حمض الفوليك 5 ملي جرام/أيوم. ويمكن استخدام الكلوروكين بجرعة كاملة لعلاج العدوى المقاومة للكلوروكين. ويُعدّ الكهين الدواء، المتاح كثيراً وهو: لوحيد المقيول بأنه مناسب لمعالجة العدوى المقاومة للكلوروكين في أثناء الحمل. ويُعدّ الميفلوكوين mefloquine مناسباً teratogenic عند الحيوانات وينبغي للنساء تجنب الحمل أثناء تنويره، ولمدة 6 شهور بعد إنقائه؛ لا ينبغي إعطاء أتريميثامين pyrimethamine مع الديابون (Maloprim) في أثناء الشهور الثلاثة الأولى من الحمل، ولكن يمكن إعطاؤه في الأثنتين الثاني والثالث من الحمل مع إضافة الفولات folate.

الأدوية المضادة للملاريا بقرانياً

INDIVIDUAL ANTIMALARIAL DRUGS

الكلوروكين Chloroquine

يرتکز الكلوروكين (البحر النصفى 50 بجم) ضمن الكريات الحمراء المصابة بالطفيلي ويُشكّل معقدات مع اللذان المتصوّري plasmodial DNA. ويُعدّ فعالاً ضد الأشكال الدموية والبرسبيات gametocytes (المتشكلة في البعوضة) من

تزال محصورة في النكد ويستطوّر إلى طور الكرية الحمراء. وينبغي أن يكون المسافر على دراية بأن أي علة تمديد، خلال عام واحد، لاسيما أثناء الشهور الثلاثة الأولى، من العودة قد تكون ملاريا.

• يمكن استعمال الكلوروكين والبروغوانيل لفترات تصل حتى 5 سنوات، والميفلوكين لسنة أو اثنين؛ ينبغي اتباع نصيحة الطبيب لمسافري الأمد الطويل، ولاسيما الذهابين إلى مناطق يوصى فيها بأدوية وقائية أخرى.

• تُقلّم المناعة المكتسبة طبيعياً الحماية الأكثر مُعونة بالنسبة للناس القاطنين الدائمين في المناطق الموبوءة، فالضعفات المتكررة للملاريا تنتج مناعة جزئية وغائباً ما يصبح المرض أكثر من مجرد عدم ملائمة موسمية. ومازالت اللقاحات التي تُصحّح المناعة الفعالة قيد التطوير.

• يجب ألا نأخذ المناعة الجزئية partially immune دوراً وقائياً. والسبب هو أن المناعة تُدخّم من خلال ذررة الكرية الحمراء، إذ أن فقدانها أثناء الوقاية يُنهى المقاومة ويعرض للمرض بشدة. وعلى فكر حال قلة استجابات هذه النصيحة العامة، وقد تستعمل المناعة الجزئية أو ينبغي استعمالها وقائياً:

- عندما يوجد تأكيد فعلي بأن لا يُتحلّى عن استعمالها،
- عندما يذهب الناس إلى منطقة ملاريا أخرى قد تُختلف فيها درازي الطفيلي، أثناء الشهور القليلة الأخيرة من الحمل في مناطق تنتشر فيها المتصورة المنجلية،
- لتجنب اختطار الإجهام.

تسهم جميع هذه العوامل في النصيحة الملائمة للمسافرين.

أمثلة على للتدابير العلاجية المعيارية

Examples of standard regimens

- الكلوروكين 300 ملي غرام (أساسي) مرة أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع واحد من السفر).
- البروغوانيل 200 ملي غرام مرة يومياً (تبدأ من 2 - 3 أيام قبل السفر).
- الكلوروكين مع البروغوانيل في الجرعات السابقة.
- للميفلوكين 250 ملي غرام مرة أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع والاقضل قبل السفر بحوالي أسبوعين أو ثلاثة).

المتصورة النشطة والمتصورة البويضوية والمتصورة الوهاية؛ ولا تعدُّ فعلاً ضد ذراري كثيرة من المتصورة النحلية وعرسياها غير الناضجة أيضاً. يُمتصُّ الكلوروكين سريعاً من السبيل المعدني المعوي ويتركز عتلة أضعاف في النسيج للثوبعة، ومثال ذلك، الكريات الحمراء، والكبد، ونطحال، والقلب، والكلى، والرئتين والخصية؛ ويُتَكيَسُ حمراء الصفي الطويل بإفلاحة النطء من هذه المقرات. تستخدم جرعة الشروع بغرض إخمار تركيز بلازمي حُرِّ كحاف (تنظر الملحمة الحادة، سابقاً). نزان فعالية الكلوروكين جريباً بالاستقلاب ويُطرح ما تبقى بدون تبدُّل في البول.

لا تُعدُّ الآثار الضائرة Adverse effects متوترة في الجرعات المستخدمة طبيعياً للوقاية من ظلالها ولعلاجها ولكنها أشنع مع الجرعات الأعلى أو انطوئة لتعطلة للملاريا المقاومة أو لعلاج التهاب الغضائف الروماتزمي أو الذئبة الحمامية (تنظر الفصل 15).

قد تكون زسبات الكلوروكين في القرنية لا أعراضية أو قد تسبب حالات halos قرب الأضواء أو وهاب الضوء photophobia. ولا تعد هذه مهددة للرؤية وهي عكوسة مع إيقاف الدواء. تُعدُّ السمية الشبكية retinal toxicity خطيرة، وقد تكون متعددة العكس. وتأخذ في المرحلة الباكورة شكل عيوب في ميدان الرؤية؛ تسبب في المراحل الأجلة اعتلالاً شبكية retinopathy يعطى على نحو كلاسيكي صورة من تصبُّع يُعنى بحاطٍ بحلقة من الصباغ (بقعة "عين الثور" "bull's-eye" macula). ويمكن أن يأخذ العيب المظهري شكل العتات centomae وهاب الضوء، والرؤية المعتاة للون، ونقصان حدة الرؤية، مما يؤدي في الحالة المتطرفة إلى السى blindness.

تضمن التفاعلات الأخرى الحكة، النسي قد لا تُحتمل وهي شائعة عند الأخرقة، والصداع، والاضطرابات المعدية المعوية. وتؤثر البروفية الحادة المتقطعة عند الأفراد المستعدين susceptible؛ والاضطرابات المعوية والمداخل مع نظم القلب، ويحدث الأحر ولاسيما مع إعطاء الدواء وريدياً بجرعة عالية (يملك فعلاً مسنناً للكينيدين). ويتصاحب

الاستخدام الطويل الأمد مع تبيض الشعر العكوس وتصبُّع الحنك الصب.

قد تكون الجرعة المفرطة الحادة Acute overdose قاتلة سريعاً بدون معالجة وقد وُصِفَت في الحقيقة كوسيلة للانتحار. (يمكن بيع الكلوروكين الآن في الصيدليات في المملكة المتحدة بدون وصفة). بسبب وفاة رقوة شروعة بالاحتجاجات، واضطراب نظم القلب والسمات coma؛ يمكن أن يكون 50 ملي غرام/كيلو غرام قاتلاً. ويُعدُّ سبب هذه التأثيرات على نحو رئيسي فعن الكلوروكين السلسي والأكيد المؤثر في التقلص العضلي inotropic. وعند وُجِدَ مصادفه: أن الديازيم بحمي القلب وأن الأدرينالين (إيبيرين) يُعكس زمن النقل داخل البطين intraventricular إن إعطاء هذا التوليف من الأدوية بالتسريب الوريدي منفصلاً، يُحسِّن البقا.

هالوفانترين Halofantrine

يُعدُّ الهالوفانترين (العمر انصفي 2.5 يوم) فعلاً ضد الأشكال الدموية erythrocytic forms لجميع أنواع المتصورة الأوبعة، لاسيما المتصورة النحلية والمتصورة النشطة، وفي مرحلة المتفسمة schizont stage. ولا تُعدُّ آلية فعده مفهومة تماماً. ويكون امتصاص الهالوفانترين من السبل المعدي المعوي متبايناً، وغير كامل ويزداد على نحو ملموس (6 × - 10 مرات) تناول الدواء مع الغذاء (انظر لاحقاً) تُسَقَّفُ، بل مستقلب فعال ولا يُطرح الدواء غير المُتبدَّل unchanged في البول. يتسلسل الهالوفانترين شاملة ظلالها المتصورة النحلية المقائمة للكلوروكين غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated وتعدُّ المتصورة النشطة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects قد بسبب الهالوفانترين كعرضاً معدية معوية؛ تحدث الحكة ولكن إلى مدى أقل مقارنةً مع الكلوروكين، وقد يكون هذا سبب تفضيله. تطيل العاصلة القلبية QT وقد يؤكَّب لاضطراب نظم خطير هذا يعني عدم تناول الدواء مع كل مما يلي:

• الغذاء.

المغسي العصبي الذي يتضمن الاحلاجات، والاكثاب، والمسافرين من أصحاب الأنشطة التي تتطلب تناسفاً دقيقاً أو إنجازاً خاصاً، ومثال ذلك، طاقم الخطوط الجوية أو البحارة.

البريماتكين Primaquine

يعمل البريماتكين (العمر الصفي 6 سنوات) على مراحل عديدة من تطور طفيلي المتصورة، ربما بالتداخل مع وفيلفتها الميتوكوندريّة (mitochondrial). أما تأثيره، فمفيد فهو إزالة الأشكال الكبدية للمتصورة نشيطة والمتصورة البيضية بعد المعالجة المعيارية بالكلوروكين، ولكن فقط عندما يكون اختطار عودة العدوى غائباً أو خفيفاً. يمتص البريماتكين جيداً من السبل المدي المعوي، ويتركز على نحو متوسط في النسيج فقط ويستقلب بسرعة.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن: القهيم، والغثاب، والمعوص البنية، وزيادة الميهموغلوبين في الدم (methaemo-globinemia) وفقر الدم الاخلالي، ولاسيما عد المصابين بالهوزن الثورائي نازعة الهيدروجين من الفلوكوز (6 فسفات (G6PD) في الكرية الحمراء. لذا ينبغي اختيار الأشخاص من أجل G6PD، ويقتص اختطار فقر الدم الاخلالي كحراً واعتناء البريماتكين بجرعات مفروسة للمصابين هذه الهوزن.

البروغوانيل (الكلوروغوانيد)

Proguanil (chloroguanide)
يشبط البروغوانيل (العمر النصفي 17 ساعة) محترلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase التي تحول حمض الفوليك folic acid إلى حمض الفوليك folic acid إذ شط عوز هذه الإنزيم لتتسبب اخلية المتصورة plasmodial. فالتصورات مثل معظم الجراثيم وعلى خلاف البشر، لا يمكنها استخدام حمض الفوليك الجاهز. ويحرف البريميثامين pyrimethamine والبريميثوريم اللذان، بشايران هذا الهوزن من العمل، وعلى عر تحميحي المضادات الفولات antifols. ويتحس فعلها الميد لتصورات بوضع بالتوليف مع السلفوناميدات أو السلفونوات sulphones لأنها تثبط اخلية المتصورة في تخليق الفولات (انظر توليفات السلفوناميدات، الفصل 12).

• الأدوية الأخرى التي يمكن أن تُحجج بالتظم انقليسي، ومثال ذلك، مضادات الملاريا، ومضادات الاكثاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الفهان، والأسيميزول (astemizole) والترفينادين (terfenadine).

• الأدوية السبية للاضطراب الكهربي.

• للمرضى المصابين بالمرض المغسي المتصاحب مع إقائه الفصيلة QT.

الميفلوكوين Mefloquine

يُعد الميفلوكوين (العمر النصفي 21 يوم) مشابهاً للكينين في نواح عديدة مع أنه لا يُصنم مع الدم للمتصوري plasmodial. يستعمل للوقاية الكيميائية من الملاريا ولعلاج ملاريا المتصورة النحلية غير المتصورة مضاعفات (المتصورة الحساسة للكلوروكين واللقاومة له) وملاريا المتصورة النشيطة المقاومة للكلوروكين. يُمتص ميفلوكوين سريعاً من السبل المعدي المعوي ويُهي مفعوله بالاستقلاب. ينبغي تناول 250 ملي غرام (أساساً) أسبوعاً، عندما يستعمل للوقاية تبدأ قبل دخول المنطقة الملارية بمحو أسبوع إلى ثلاثة أسابيع وتستمر لمدة 4 أسابيع بعد معادرتها، وما ينبغي إعطاؤه للمرضى المصابين بالخلل الكبدى أو الكلى.

تتضمن الآثار الضائرة Adverse effects الغثاب، الدوخة، اخلال التوازن، القهيم، ألم البطن، الإسهال، وفقدان الشهية، وعلى نحو أثنر، اخلوسات، والتوبات seizures والتهاذان. وينبغي تجنب الميوكين عند المرضى الذين يستعملون مُحصر المستقبل الأدرية بيتا - β وضواد قنوات الكالسيوم لأنه سبب بطء القلب اميبي sinus bradycardia؛ يمكن للكينين أن يقوي هذه التأثيرات وغيرها المرتبطة بمرعة الميفلوكوين. وتحدث اضطرابات نصبة عصبية تتضمن الدوخة والدهان بعد المعالجة بالجرعة المرتفعة عد حوالي 1 من كل 10000 من مسخدمي الدواء للوقاية. وقد يُقع عن تفاعلات أقل وخاصة تتضمن الصداع headache، والدوخة، والاكثاب والأرق insomnia، ولكن لا يوجد تأكيد على صلة هذه الأعراض بالميفلوكوين. لا يتوجب استعمال الدواء عند المسافرين ممن سبق إصابتهم بالمرض

ستيفن جونسون وتقرن الأدمة المتوترة البشرية epidermal necrolysis. وينبغي عدم استخدام التوليف للنساء الحوامل ما لم يُحذرن الفولات الإضافية، سب نغمة المضاد للفولات.

البيريميثامين مع دابسون

Pyrimethamine with dapsone

يُؤكف البيريميثامين مع الدابسون (Maloprim) للوقاية من الملاريا المتصورة المنجلية.

الكينين Quinine

يُستحصل الكينين (العمر النقي 9 ساعات) يبلغ 18 ساعة في الملاريا الموسمية من لسانة لسرة الكينا في أمريكا الجنوبية. يرتبط مع الدنا المتصوري plasmodial DNA ويمنع تخليق النورين ولكن طرز فعله الدقيق غير مؤكد بعد. يستعمل لعلاج ملاريا المتصورة المنجلية في مناطق المقاومة المتزايدة الأوية. ويبيد عن تأثيره المضاد للمتصورة، يستخدم الكينين في التشنج العضلي التوتري myotonia والمعرض العضلية لأنه يطول دور الجريان العضلي. ويُضخّن الكينين في تركيز مُحفّف في المقويات tonics والمشهيات aperitifs لغائه المرغوب.

يتمص الكينين جيداً من السيل المعدي المعوي ويستقلب على نحو كامل تقريباً في الكبد.

الأثار الضائرة Adverse effects تتضمن الطين

tinnitus، وتناقص حثّة السمع auditory acuity، والتصداع، وتغييم الرؤية blurred vision، والتهيان والإسهال (شائعة مع الكينين، والكينيدين، والسالميلات، وتُدعى بالسّمم بانكينا cinchonism). وتتضمن التفاعلات الدوائية التحساس الحكة، والشرى والطفح rashes وقد يكون نقص سكر الدم هاماً عندما يُعطى الكينين تسريماً وريدياً وقد يتطلب غنوكوزاً إضافياً.

عندما تؤخذ مقادير صحيحة (لا يُعول عليه) لتحريرض الإجهاض أو محاولة الانتعاش مثلاً، قد تحدث اضطرابات مميّة. ويلاسط ضيق ساحات انزوية وحسي للمس الكمال، وقد يكون بدء هذه الأعراض مبغثاً جداً. ينتج القيء، وآلم البطن والإسهال من التهيّج المرضي للسيل المعدي المعوي.

يتمص البيريميثامين بدرجة متوسطة من المعى ويترجح في البول إما على نحو غير متبدّل أو على شكل مستقلب. ويجب استخدام البيريميثامين يومياً عند إعطائه للوقاية، لكونه قليل التخزين في النّسج، واستخدامه الرئيسي هو للنساء الحوامل. على نحو خاص (مع حمض الفوليك 5 ملي غرام/يوم، الذي لا تُضادّ لمخاعته العلاجية) وللأفراد غير المُنعمن nonimmune.

الأثار الضائرة Adverse effects. يُمكن تحمّل جرعاته

الوقائية. وقد يُبغ من فرحات القم والتهاب المتعد. ويخي تحب البيريميثامين أو استعماله بجرعات متقصصة للمرضى للمصابين باختلال الترويقه الكلوية.

البيريميثامين Pyrimethamine

يُبطّ البيريميثامين (العمر النقي 4 أيام) مُحْتَرَجَةً ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase للمتصورة plasmodial التي يمتلك ألعّة شديدة نحوها. يُتمص جيداً من السيل المعدي المعوي ويستقلب بشدة. وقلماً يستخدم منفرداً (أنظر لاحقاً). وينبغي للنساء الحوامل أن يتناولن حمض الفوليك الإضافي عند استعمال البيريميثامين.

الأثار الضائرة Adverse effects تتضمن اليّقع عنها،

انهم anorexia، والمعرض البطنيّة، والقرء، والزنج cataxia، والرعاش tremor، والنوبات seizures، وفقر الدم الضخم الأرومات megaloblastic anemia.

البيريميثامين مع السلفادوكسين

Pyrimethamine with sulfadoxine

تأزر البيريميثامين مع السلفادوكسين (على شكل Fansidar) لتبط استقلاب حمض الفوليك (أنظر مضادات الفولات antifolats، السابقة)؛ يُترجح السلفادوكسين في البول. يستخدم هذا التوليف على نحو رئيسي مع الكينين لمعالجة ضححات الملاريا الحادة الحادّة بالانزوي الحساسّة من المتصورة المنجلية، عادةً ما تكفي جرعة مفردة من البيريميثامين 75 ملي غرام مع السلفادوكسين 1.5 غرام (3 أقراص).

التفاعلات الضائرة Adverse effects. يمكن لأي تفاعل

تُرجي مُحترض بالسلفادوكسين أن يكون وعيماً، ومثال ذلك، اخشامى العديدة الأشكال erythema multiforme، ومثارمة

وتتضمن التأثيرات الشبيهة بالكبيدين، نقص ضغط الدم؛ واضطرابات النقل الأديسي البطيئة وتوقف القلب. وينبغي إعطاء الفحم المنشط. وتُعطى التدبير الداعمة بعد ذلك حيث لا يوجد معاجة نوعية مرهنة المنفعة.

الكوتيدين *Quinidine*، المُصاوغ المُسن للكينين، يمتلك فعالية مضادة للملاريا، لكن استعمانه الرئيسي هو كمُضاد لاضطراب نظم القلب (أنظر الفصل 24).

الأرتيسونات *Artesunate* والأرتيميترو *artemether* مما مستفان من الأرتيميسينون *artemisinin* المعروف من أوراق عشبة صينية هي كونغ هار *qinghao* (الأرطاسيا *Artemisia annua*)، يعملان ضد المتصورات الدموية؛ بما في ذلك الأشكال الجنسية للمتصورات وقد يُقتضيان سرية العدوى أيضاً. يُعد الأرتيسونات *artesunate* (متوريد) والأرتيميترو *artimether* (بالعضل i.m.) سريعاً الفعالية في الملاريا الوحشية المقاومة للعديدة للأدوية. ويُعدّان جيداً التحمل ولكن ينبغي استعمالهما بحذر عند المصابين بالاضطرابات القلبية المزمنة حيث يطيلان الفاصلتين QT وPR عند بعض الحيوانات التحريية. ولا يزال مكانهما في المعالجة قيد التقييم

داء الأميبات *Amoebiasis*

تحدث العدوى عندما تُبتلع الكبيسات وعمر إلى القويون حيث تنقسم إلى *trophozoites* وهذه الأشكال إما أن تدخل إلى النسيج أو تعيد تشكيل الكبيسات *cysts*. ويحدث داء الأميبات في شكلين، يحتاج كل منهما إلى المعالجة:

• **داء الأميبات المعوي** *intestinal amoebiasis* عدم الأعراض، وتُقل الأترافات (عمر مُعدية) والكبيسات (مُعدية) في الغائط. تُوحى المعالجة إلى استئصال الكبيسات بميد الأميبا المُتعدية *luminal amoebicide* وتُعدّ مبروزات الذي لوكسانيد *difloxanide furate* الدواء المختار؛ وكثيراً ما تستخدم البروفوكينول *iodoquinol* أو الباروميسين *paromomycin*.

• **مزود داء الأميبات الغازية النسيج** *tissue invading amoebiasis* الزحار *dysentery* وداء الأميبات الكبدية

والخراجات الكبدية. ويجب استخدام دواء مجموعي فعال (ميد أميبا نسيجية) ومؤثر ضد الأترافات؛ ومثال ذلك، النترونيديازول، والثينيدازول *tinidazole*. وتتاح أشكال للفن من هذه الأدوية للمرضى المحتلن جداً على تناول الأدوية بالفم. وفي الحالات الوحشية من الزحار فإن التراسيكلين يقلل احتطار العدوى الانتهازية، والانتفاخ *perforation* والتهاب الصفاق عند إعطائه بالإضافة إلى ميد للأميبا المحسوية.

ينبغي أن يطر المعالجة بميد الأميبا نسيجية دائماً مساق علاجي من ميد الأميبا للمعدة *luminal* لاستئصال مصدر العدوى.

الديهيدروإيمتدين *Dehydroemetine* (من عرق الذهب *ipecacuanha*)، يدعى بعض المؤلفون أنه أقل سمية من الإيمتدين الأصل وبأنه ميد الأميبا النسيجية الأكثر فعالية. يستعمل للمرضى المحتلن على نحو عظيم، ولكن يميل هؤلاء المرضى أكثر لأن يكونوا عرضة لتأثيراته السامة للقلب. وعندما يستعمل الديهيدروإيمتدين لعلاج خراجات الكبد الأميبية، ينبغي إعطاء الكلوروكين.

ينحصر (الجدول 4.14) المعالجة الدوائية لعدوى الأميبا الأخرى.

ملاحظات على لدوية للعدوى الأولية

Notes on drugs for protozoal infections

لانتروفاكون *Arovaquone* هو أحد الكينونات *quinone*؛ قد يسبب تأثيرات معدنية معوية وعصبية خفيفة، وسمية كبدية نادرة وانحلال الدم *blood dyscrasias*.

بنسنيديازول *Benznidazole* هو غير إيميلازول *nitroimidazole* وقد يسبب التهاب الأعصاب المحيطية أحياناً ولكن يمكن تحمسه جيداً على وجه العموم، حتى من الرضع. الديهيدرو إيمتدين *Dehydroemetine* ينط خالين الحروين؛ قد يسبب الألم في مقر اخنق، والضعف والألم العضلي، ونقص ضغط الدم، والألم التريكي *pericardial pain* (ألم مُقدّم الصدر) واضطرابات نظم القلب.

موروات الذي لوكتانيد *Diloxanide furate* قد نسب
تجبل البطن *flatulense* المرعج وقد تقلد الخنكة والشرى.

الإفلورونين *Eflornithine* يبطئ تخليق ذنا الأوبن
protocol DNA) قد يسبب فقر الدم، وقلة الكريات البيضاء،
leucopenia وقلة الصفائح، والنوبات.

البروتوكينول *Iodoquinol* قد يسبب للغوص انبسية،
والغثيان والإسهال. وقد عزى الطفح الجلدي، والحكة
الشرجية وضحامة القعدة الشرقية إلى محتواه من اليود. وإن
إثبات السمية العصبية الوخيمة مع الدواء المتعلق به، وهو
الكلوكلينول *clioquinol* التي حدثت في اليابان في
التستيمات يجب أن يهتم سبباً للتحذير من استخدامه.

أنتيمونات اليفلومين *Meglumine antimonite* هو من
مركبات الأنتيمون الخماسي التكالو، المشاهدة لستيوغلوكونات
الصوديوم *sodium stibogluconate*.

الميلامسوبرول *Mefarsoprol*، وهو زرنج عضوي ثلاثي
التكالو، يحمل من خلال بقلته المرتفعة لمجموعات السلفيدريل
sulfhydryl الإزيمية. وتضمن الآثار الضارة اختلالاً دماغياً
encephalopathy، وخصراً قهياً، وبيلة بروتينية *proteinuria*
وخرط ضغط الدم.

الميلياكرين *Mefacrine* (كيناكين) استعمل سابقاً
كمضاد للملاريا. وقد يسبب السعال عدياً موباً، وذهاناً
أحياناً حثياً حاداً، والنهات كبد وفقر دم لا تسحي *aplastic*
anaemia.

اليفلورينيموكس *Mifurtimox* هو أحد مشتقات
النتروهوراد. تتضمن آثاره الضارة: القهم، والعدان، والتقرح،
والألم معدي، والأرق، والصداع، والنوار *vertigo*،
والاستثارية *irritability*، والألم العضلي، والألم المفصلي
والاحتجاجات. وقد يُضطر لإيقاف الدواء سبب اختلال
الأعصاب المحيطة.

الباروموسون *Paramomycin*، هو أمينوغليكوزيد، لا
يُمتص من المعى؛ يشبه اليوميون.

الپنتاميدين *Pentamidin* هو أمين أروماتي *aromatic*
يجب إعطاه حثياً أو بالإساق حيث لا يُعزل على امتصاصه

العوي	العواء والمعلق
داء الجليديات <i>Giardiasis</i>	نتروفايازول، المياكزين أو الميهنازول.
داء البشاشات	ستيوغلوكونات الصوديوم <i>sodium stibogluconate</i> أو أنتيمونات اليفلومين <i>meglumine antimonite</i> وقد تتبع الحلات القارئة من توليد الأنتيمونات مع الكلوكلينول <i>clioquinol</i> أو البنتاميدين <i>pentamidin</i> أو الباروموسون <i>paramomycin</i> أو الألفونترين (ويعض <i>Ambisome</i>).
البدني <i>cutaneous</i>	تتبع الأقات للطفة صعباً، ويمكن حتى الأنتيمونات داس لامة.
داء الطرسات <i>Toxoplasmosis</i>	تقت معظم العاري ممددة ذاتياً عند المرض طيمي المادة. الميثاس.
	<i>pyrimethamine</i> مع لسلفايارين لإثبات المشية ولتثبكا
	<i>chorioretinitis</i> ، وداء الثوسات قشيط عند المسنين يعوز المادة يستخدم حصن البوليت <i>folinic acid</i> لإحراض فقر الدم الضخم الكريات <i>megaloblastic anaemia</i> . وتتضمن البدائل اليوميون مع الكلوكيسبير أو الكلاوتريدين أو الأزثروبيرين. يعطى هموسين <i>spicamycin</i> لداء الطرسات الأولى <i>primary</i> عند النساء الحوامل، ولتعا نصبة الحمر ضرورية.
داء مشرقان <i>nuchomonasi</i>	تقت الميثرونيذول، لم التنبه لوزن قذلاً.
داء الغضيات <i>Trypanosomiasis</i>	تقت مسرامو <i>suramin</i> لم تسلسل <i>pentamidin</i> فضلاً أثناء إرسال فداكة ولكن ليس للظاهر العصبية الأحادة تسحي بنفي استعماله للميلامسوبرول <i>mefarsoprol</i> أو المياكزين <i>clioquinol</i> فضلاً للبراح المياكزة والأجلة ويوصى بصحة الحمر.
الأمري (مرض لوم <i>sleeping sickness</i>)	قد تكون المادة الطويلة (1 - 3 شهر) بالمزيدازول <i>benzimidazole</i> أو اليفلورينيموكس <i>mifurtimox</i> فامة.
الإريمكن (داء شافس <i>Chagas' disease</i>)	

الطيفي، وتُقلل هذه التفاعلات إلى حددها الأدنى بالزيادة البطيئة في مقدار الجرعات على مدى 3 أيام.

الإقترميكتين *ivermectin* قد يسبب تفاعلات عابثة بسبب موت الميكروفيلاريا *microfilaria* (أنظر ثاني إيبل كاريامازين). ويمكن أن يكون فعالاً بجرعة مفردة، ولكن من الأفضل إعادتها حواصل 6 - 12 شهر.

الليفاميسول *Ievamisole* يُنقل المجموع العضلي للمسودات الحساسة بحيث لا يمكنها العودة على إرسائها، وتُطرده بالتمعج *peristalsis* الطبيعي. ويمكن تحمسه، ولكنه قد يسبب أذاً بطنيًا، وغثيًا، وفتيًا، وصداعاً ودوخة.

الليندازول *Mebendazole* يُحصر قَبْط الغلوكوز في المسودات. وقد يحدث عدم إزياج معدّي معوي خفيف، وينبغي عدم استخدامه عند الحامل أو الأطفال دون عمر 2 عام.

الميريفونات *Meprifonate* هو مركب فسفوري عضوي مصاد للكولستيرول استخدم أصلاً كميدي حشرات. تتضمن آثاره الجانبية الألم البطني، الغثيان، القيء، الإسهال، الصداع، والدوار.

النيكوساميد *Nicosamide* يُحصر قَبْط الغلوكوز في الشريطيات المعوية. وقد يسبب بعض الأعراض المعوية الخفيفة.

البيرازين *Piperazine* قد يسبب تفاعلات مرط الحساسية، والأعراض العصبية (التي تتضمن "التفوح الوددي" worm wobble) وقد يؤرث الصرع.

البرايزكوانتل *Praziquantel* يُنقل كلاً من اللذان المانعة والوقوات *larvae*. ويُستقلب بشدة. وقد يسبب البرازيكوانتيل الغثيان، والصداع، والدوخة والشعاس *adrowsiness* وشفي بجرعة مفردة (أو جرعات مقسمة في يوم واحد).

البيزانيل *Pyrantel* يراد استقلابه بواسطة العضية العضلية *neuromuscular junctions* للمسودات الحساسة انسي تُطرده في الغائط. وهو يشفي بجرعة واحدة. وقد يحدث اضطراباً معدياً سويًا، وصداعاً، ودوخةً، وغثياً وأرقاً.

من السبيل المعدي للعوي 1 ولا يدخل المسائل الشعاعي CSF. ويعطانه مجموعياً بسبب سمية كلوية عكوسة، تُعد نقص ضغط الدم والغشي *syncope* شائعين ولا سيما بعد الحفن الوددي السريع. وقد يسبب صرر السكراس ونفسر سكر الدم بسبب إطلاق الأنسولين.

تيرغفركونات الصردوم *Sodium stibogluconate* (*Pentostam*) هو أحد مركبات الأنتيمون العصري الحماسي الشكوت؛ قد يسبب التقيء، والقيء، والسعال، والألم تحت القصر *substernal*. يستخدم في داء اللايشمانيا المحيطي الخلي، وقد يؤدي إلى التهاب وخيم حول الآفات البلعومية أو الزغامية ممّا قد يتطلب إعطاء الكورتيكوستيرويد، للسيطرة. وتُعدّ أنتيمونات اليقلومين *Meglumine anti-monate* مشابهة.

السورامين *sarumol* يُستعمل معقدات ثابتة مع بروتين البلازما ويمكن التحري عنه في البول لمدة 3 شهور بعد الحفن الأخير؛ ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي. قد يسبب التعب، وانقهم *anorexia*، والوعكة، والثوالب *polyuria*، والغثيش والإيلام في راحسي اليدين والأخصص.

العلاوى الودوية Helminthic infections

لما دوات حياة معقدة للديدان، ولأنّ من معرفتها من قبل من يعالجون عداوها، صرف يكون (الجدول 14 5) كافيًا هنا. ثم نُكبت للقائمة الدوائية بعد كمشكلة سريرية، رغم أنها تحدث في الحيوانات الموضوعه على برامج الوقاية الكيميائية المتسرة.

لعوية العلاوى الودوية

Drugs for helminthic infections

الليندازول *Albendazole* يُعدّ مشابهاً للسيندازول *mebendazole* (أنظر لاحقاً).

ثنائي إيبل كاريامازين *Dihydrocarbamazine* يتقل كلاً من الميكروفيلاريا *microfilariae* والذذان البالغه. وإن سب الخصى، والصداع، والتقيء، والوعكة، والشرى، والقيء، والاضصت السرية بين الجرعة الأولى حر محتات تحطيم

التعليق	الدواء	التعليق
		الديدان الطفيلية (cestodes) والشرطيات (tapeworm)
يشمل البرازيكوناتيل مجموعة منفردة	نيكلوزاميد niclosamide أو برانزيكوناتيل praziquantel	شرية بقية الشرب tapeworm = Beef الشرطية المرعاء Taenia reginae شرية البحر praziquantel tapeworm الشرطية المرعاء taenia solium
يشمل البرازيكوناتيل مجموعة منفردة	نيكلوراميد أو برانزيكوناتيل	داء المكبيبات المثقبة cysticercosis الشرطية المرعبة Taenia solium شرية أسماك Fish tapeworm
علاج في المستشفى لأفراد مكبيبات المثقبة والمثقبة قد نسي، ودواء دعابة	ألبندازول albendazole أو برانزيكوناتيل نيكلوراميد أو برانزيكوناتيل	= المرعاء الشرطية Diphyllobothrium latum الداء الطفيلي Hydatid disease - داء المشوكات، شبيهة Echinococcus granulosus
البرص، داء الكلب، القليل للحرارة	ألبندازول albendazole	المسودات (Nematodes) (المعوية intestinal) داء الأسكاريس الشص Ascariasis = الشص Ascaris lumbricoides
	ليفاميسول levamisole، مينتازول mebendazole، بيرميتين piperazine أو ألبندازول albendazole	الدودة الشصية hookworm = لآكل دمها الآفة عشرية Ancylostoma duodenale بماتة الأمريكية Necator americanus داء الأسطوانيات strongyloidiasis الأسطوانية الشرية Strongyloides stercoralis الشرية المتعددة threadworm الأكثر رداء pinworm Enterobius vermicularis المعوية Whipworm = المسلكة الشصية المرعاء Trichuris trichiura
تطبات مرضي فقر الدم استعمال الحديد.	مينتازول mebendazole، برانزيكوناتيل أو ألبندازول albendazole	المسودات الصغيرة Culicoides larva داء حشرة القمل الحشوي migrans الأنكلستوما البريبيلا الأنكلستوما الكليبة Ankylostoma caninum
بعد الألبندازول abendazole أفضل ممتلاً كبدلي.	نياندازول tiabendazole أو إنفيرمكتين ivermectin	الدودة الغينية Guinea worm، البنية للذئبة Dracunculus medinensis
	برميتين، مينتازول، ألبندازول، مينتازول	داء الشرطيات Trichinellosis، - الشرطية Trichinella spiralis
غسل الكالامين calamine lotion لتفريغ الأعراس.	تايمندازول (مريضاً للمسارات) (أكثر منفردة) إنفيرمكتين ivermectin، ألبندازول أو نياندازول (مصري والمسارات) (أكثر المنفردة)	داء حشرة القمل الحشوي Visceral leishmaniasis المسحبة الكليبة Toxocara canis المسحبة المرعاء Toxocara cuti
تفريغ سريع للأعراس.	ميتونازول، مينتازول	
قد يحتاج إلى الريدنيزولون لكون الأعراس الأرجية والالتهابية	مينتازول	
إن الصعيد الترقوي المفرحة لبعض الطفعلات الأرجية من الممرقات الطفيلية ويكفي الريدنيزولون الاستعانة بالالتهابية في المرض المزمن.	لذي يميل كثير للمرض، ألبندازول أو ميتونازول	

داء الليشمانيا (leishmaniasis): المعروفة بالحمى البانامية (panama fever) Brugia malayi Brugia timori	ثاني إيثيل كاربامازين diethylcarbamazine	قد يسبب تحطيم الكبد وفشلها في microfilaria معالجة (انظر لامتياز)
داء كلابية الذئب (Onchocerciasis) والمعنى الشهري، كلابية الذئب اللثوية (onchocerciasis) volvulus	إيفرميكتين ivermectin	بعض مجموعة واحدة. معالجة كبدية (كبديّة) suppressive لمنع المرحلة الفردية لتسوية مضاعفات عامة.
داء البهااريسيا (Schistosomiasis) (المعوي) Schistosoma mansoni Schistosoma japonicum	برازيكوانتلين praziquantel	أو كسامينيكين Oxamniquine تقطط للبهاريسيا لسمنية
داء البهااريسيا الدموية (Schistosoma haematobium) Flukes	برازيكوانتلين praziquantel	مهيرفونات Mecriphonate تقطط للبهاريسيا الدموية أستيل نيكوزاميد (المعوية، بيتونول bithionol) المعوية (المعوية، الكبدية)

Bruce-Chwatt L J 1988 Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. *British Medical Journal* 296: 1486

Burnham G 1998 Onchocerciasis. *Lancet* 351: 1341-1346

Carr A, Coxeter D A 2000 Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 356: 1423-1430

Cohen J I 2000 Epstein-Barr virus infection. *New England Journal of Medicine* 343: 481-492

Couch R B 2000 Prevention and treatment of influenza. *New England Journal of Medicine* 343: 1778-1787

Croft A 2000 Malaria: prevention in travellers. *British Medical Journal* 321: 154-160

Flexner C 1998 HIV-protease inhibitors. *New England Journal of Medicine* 338: 1281-1292

Gilden D H et al 2000 Neurological complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *New England Journal of Medicine* 342: 635-645

Gubareva L V, Kaiser L, Hayden F G 2000 Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 355: 827-835

Hall C B 2001 Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New England Journal of Medicine* 344: 1917-1928

Herwaldt B L 1999 Leishmaniasis. *Lancet* 354: 1191-1199

Hay J, Dutton G N 1995 Toxoplasma and the eye. *British Medical Journal* 310: 1021-1022

Lipman J, Saadla R 1997 Fungal infections in critically ill patients. *British Medical Journal* 315: 266-267

الثيابندازول (tiabendazole) (المعروف سابقاً بالثيابندازول (thiabendazole) يبطئ الإنزيمات الخيطية للديدان الحساسة. وقد تحدث تفاعلات معدية معوية، عصبية، وفرط حساسية، وضمور كبدى، وبيلة البُلُوريات (crystalluria).

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

مصادر ويب عبر العالم Word Wide Web resources
بعض موقع الويب للبرانس الأمريكية للسيطرة والوقاية من الأمراض (American Centers for Disease Control and Prevention (CDC-P) website (http://www.cdc.gov/travel/) يحتوي معلومات عالية الجودة وسهولة عن الوقاية من الأمراض المعوية للمسافر وتشخيصها ومعالجتها. أما المصادر المعاصر الآخر فهو "ما يسبب السفر (Fit for travel)", مؤسسة عامة على موقع ويب للخدمات الصحية الوطنية NHS ويتيح معلومات حول صحة المسافرين والأشخاص المسافرين الخارج من المملكة المتحدة UK. (http://www.fitfortravel.scot.nhs.uk/)

المصادر المطبوعة

Balfour H H 1999 Antiviral drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1255-1268

- Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS: antiretroviral drugs. *British Medical Journal* 322: 1410–1412
- Whitley R J, Roizman B 2001 Herpes simplex virus infections. *Lancet* 357: 1513–1518
- Winstanley P 1996 Malaria treatment. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 32: 203–207
- Zwi K, Soderlund N, Schneider H 2000 Cheaper antiretrovirals to treat AIDS in South Africa. *British Medical Journal* 320: 1551–1552
- Liu L X, Weller P F 1996 Antiparasitic drugs. *New England Journal of Medicine* 334: 1178–1184
- Murray H W et al 2000 Recent advances: tropical medicine. *British Medical Journal* 320: 490–494
- Piscitelli S C, Gallicano K D 2001 Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine* 344: 984–996
- Sepkowitz K A 2001 AIDS—the first 20 years. *New England Journal of Medicine* 344: 1764–1772
- Stevens D A 1995 *Coccidioidomycosis*. *New England Journal of Medicine* 332: 1077–1082
- Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS. Treatment of infections. *British Medical Journal* 322: 1350–1354

التهاب، التهاب المفاصل ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Inflammation, arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

مختلفة واستحداث الخلايا، ويُؤثر هنا بيان عام حول مفهوم الخافي لعملية الالتهابية فقط. تُعدّ الاستجابة الالتهابية الطبيعية ضرورة لمواجهة العدوى وكجزء من آلية تصحيح الخطأ، ويزائره بعد الضرر النسيجي. ويمكن للالتهاب أيضاً أن يسبب المرض، بسبب ضرر النسيج السليم. وقد يحدث ذلك عندما تكون الاستجابة مفرطة النشاط، أو تستمر فترة أطول من اللازم. إضافةً لعرفتنا بامتلاك بعض الحالات لمكوّن التهابي غير مُبرك سابقاً، ومثال ذلك، التصلّب العصيدي.

مصدر للمفصليات

سيكلو أوكسيجيناز	:COX
مضادات التهاب غير مشرويديّة نوعيّة علي	:COXIB
COX-2	
نواه مضاد للروماتيزم مُعكّل للمرض.	:DMARD
عامل نمو الأرومة الشفوية.	:EGF
العامل المنبه لمستحمرات البلاعم المنشطة.	:GM-CSF
العامل المنبه لمستحمرات البلاعم.	:M-CSF
حمض هيدروبيروكسي يُكوزل اقتراباً بتويلد.	:(IPETE)
إنترلوكن-1.	:IL-1
لوكون-1.	:IL-1
بيوستاغلاندين.	:PG
عامل نخر الورم.	:TNF
ثرومبوكسين.	:TX

الملخص

إنّ تشكوى العضوية الهيكلية هي ثلاثة من بين جميع إشارات الأطباء للممارسين لعامين تشمل الأثرية المصلاة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) على نطاق واسع وثقّة تأثيراتها السلبية للمغربة سبباً للوفيت النسي قدّر بحوالي 1200 وفاة سنوياً في المملكة المتحدة. إنّ لمكوّن الالتهابي المبرك حتى الآن معروف بحالات مرافقة مثل التصلّب العصيدي atherosclerosis. وعلى قدر فهم الآليات المعقدة المسببة في العملية الالتهابية، تتطور الطرق الجديدة في التأثير عليها كالمعالجات الموضعية ضدّ السيتوكينات cytokines النوعية، ومضادات الالتهاب غير المشرويديّة للتوصلة على السيكلوكسجيناز-2 COX-2 وتدعى هذه الأثرية بالمجموعة (COXIBs).

- الالتهاب.
- التهاب المفاصل Arthritis.
- الأثرية المصلاة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs).
- الأثرية المصلاة للروماتيزم المُعكّل للمرض.
- المعالجة للتوتية للالتهاب المفاصل.
- الغرس Gout.

الالتهاب Inflammation

أدركت اللاعج السمرية للالتهاب منذ فترات قديمة بأنها تورّم swelling، واحمرار redness، وألم وحرارة، والآليات المستطنة التي تُحدث هذه الأعراض معقدة، ونكتف بحالها

THE INFLAMMATORY RESPONSE

تحدث الاستجابة الالتهابية في النسيج ذات الأوعية vascularised استجابة للإصابة injury تُعدّ جزءاً من الاستجابة المناعية الخلقية (اللا توجيحية). وتتطلب الاستجابات الالتهابية تفعيل الكريات البيضاء leukocytes: العدلات neutrophils والبيرزيمات eosinophils والأسست basophils، وخلايا المدينة mast cells، والوحدات monocytes والخمغويات lymphocytes، على الرغم من عدم الحاجة لاكتشاف جميع أنواع الخلايا في النسيجة الالتهابية. فهاجر الخلايا من الدوران إلى منطقة الضرر النسيجي وتنشط.

وسائط الالتهاب Inflammatory mediators

تُنتج الكريات البيضاء في مقر الالتهاب مركبات تحسّن الاستجابة الالتهابية، ويُركّز الوصف التالي على السيتروكينات cytokines والإيكوزانويدات eicosanoids (مُستقلّبات حمض الأراشيدويك) لها لها من مقتضيات علاجية. ومع ذلك، فإن تعقيد الاستجابة، واكتشاف الأنظّم الأخرى، يتضح بحال من الوسائط تنضّر:

متحات النعممة complement، ولاسيما C3b وC5 وC9 (معقد مهاجمة لعشاء membrane attack complex)؛
وانكينينات Kinins والبروتينات المتعلقة بها، والبراديكينين وبمجموعة التماسّ (عوامل التحتر XI وXII، وسليفة الكالديكترين، وموَدّ الكينين المرتفع الوزن الجزيئي)؛
واكسيد النريك والأمبيات المتعالة في الأوعية vasoactive (الميثامين، والسيرورونين، والأدينوزين)، والأشكال النشيطة للاكسجين؛
والعامل المُفعّل لفضيحات (PAF)؛ وإنزيمات البروتياز (الكولاجيناز، والبيلابيناز، والروتوريليكاناز).

السيتروكينات Cytokines

إن السيتروكينات ببيدات تنظّم نحر الخلية، وتمايزها ونفيلها، وبعضها قيمة علاجية:

• الإيتروكينات تنتج بوساطة نوع من الخلايا، كما فيها الخلايا التائية T cells، والوحدات والبلاعم. يستعمل الإيتروكين 2-المأشوب (aldesleukin) لعلاج سرطانية الخلايا الكتلوية

القيلية metastatic والورم الميلانينسي melanoma الخبيث. وقد يقوم الأنتروكين -1 بلور في حالات مثل لفلانزامة الإلتانية sepsis syndrome والتهاب المفاصل الروماتيزمي، ويُقدّم الإحصار اللاحق مُستفيدة أسلوبياً علاجياً لهذه الحالات.

• العوامل المساعدة الخلية opsonin factors تنضّم بحمل نحر الورم tumor necrosis factor (TNF) المشابه للإيتروكين -1. وإن العوامل فيولوجية التي تسمى تسمى TNF، مثل، إلتازميسيت etanercept، وتعليكسيماب infliximab تجد مكانها الآن بين الأدوية التي تُعدّل مسار مرض الروماتيزم (وداء كرون Crohn's disease، وراجع الفصل 4).

• الإيتروبرينات interferons يدعى هذا الاسم لأنها وَجِدَت لتداخل interfere مع تنسج replication الفيروس الخبي في المرزعة النسيجية. وتستخدم الأنتروفرون ألفا interferon alpha في نوع من الحالات الورمية (راجع الجدول 3.30) وفي التهاب الكبد المزمن.

• العوامل الشبيهة للمستعمرات colony-stimulating factors طُوّرت لمعالجة حالات قلة العدلات، مثل اللوغرامسيم filgrastin (العوامل المنبه للمستعمرات المُشجّبة نأشوب recombinant من البشر، G-CSF) والبرانفراوسيتين molgramostim (العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المُشجّبة المأشوب من البشر، GM-CSF) (راجع الفصل 30).

الإيكوزانويدات Eicosanoids

يُطلق اسم الإيكوزانويدات (البروسانغلاندينات، البرومبروكسانات، اللوكوترينات، الليوكسينات lipoxins) على مجموعة الخموض الدهنية اللامشبعة ذات 20 ذرة كربوناً والمشتقة على نحو رئيسي من حمض الأراشيدونيك في الدمردان الخلوية. وعمرها قصير وهي قوية جداً وتتكون في كحل لسيج من الجسم تدريجياً. وتُكثف الإيكوزانويدات في معظم أنماط الالتهاب، وتستند معظم العلاجات للزيادة للالتهاب الخالية إلى إنداول مع تحليلها البيولوجي. وتظهر

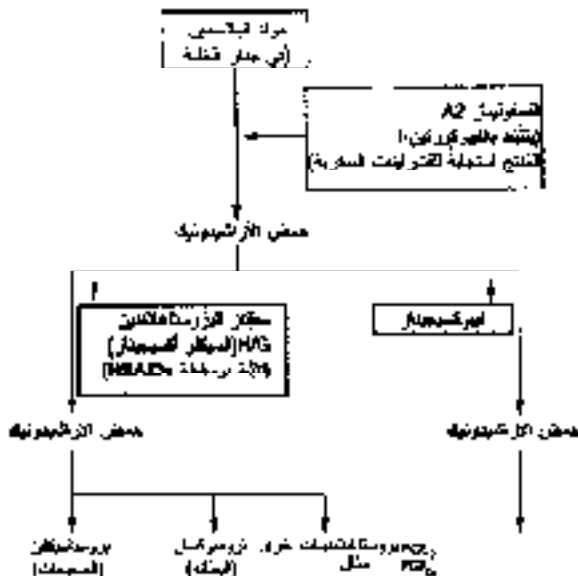
1 كلمة الإعرافية لرمز 20 هي إيكوزا eicosa: ومنها الصيغة إيكورام-cyclooid.

ممازات تخليقها بيولوجي في (الشكل 1.15) وفيما يلي وصف مفصّل لها:

• يُعزى: حمض الأراكشيدونيك Arachidonic acid على نحو رئيسي في الشحوم الفسفورية لتحلران الخلية، ويتحرك كثيراً بفعل الفسفوليباز. تُسجّع للقلويات السكرية glucocorticoids تكوين حمض الأراكشيدونيك تحريهه تخليق عديد يتبد تبطي يدعى ليوكورتين-1 (lipocortin-1) وإن الفترة على تليبط التكوين التالي لكل من الكرومستغلااندينات واللوكوترينات، يشرح دور التأثير المضاد للالتهاب القوي للقلويات السكرية gluco-corticoids (راجع الفصل 34، من أجل الأفعال الأخرى).

• يُستقلب حمض الأراكشيدونيك بعد ذلك بواسطة إنسيكاز أكسيجيناز (COX)، وتُدعى أيضاً سينثاز البروستاغلااندون (PGH synthase/PGH)، التي تبدّل الحموض الدهنية الحصة إلى سبى حنقة من البروستاغلااندينات. تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) وتظهر تأثيرها المضاد للالتهاب، بتثبيط COX.

• توجد COX على عطين مختلفين: COX-1 و COX-2. ويُعد شكل لإسري COX-1 سائداً جيوتياً (على الرغم من زيادة فعاليته 2 - 4 مرات تأثير منبهات الالتهاب)؛ يوجد في معظم النسيج، ولاسيما المعدة، والصفائح platelets والكليتين. يُعدّ COX-2 قابلاً لتحريض (10 - 20 مرة) بنسبته الالتهابية في كثير من الخلايا التي تتضمن اللعاب، والخلايا الزليلية synoviocytes، الخلايا الغضروفية chondrocytes، والأرومات البقية والخلايا البطانية، وتركيز قليل فقط في المضاطية المعوية. وتختلف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs على نحو حاسم في تثبيطها السبسي للشكلين الإسويين isoforms COX، والتي أدى تمييزها إلى تطوير مثبّعات COX-2 الانتقائية. ولمثل هذه الأدوية آثار ضائرة أقل، ولاسيما على السبل المعدي المعوي (راجع ما سيأتي).



الشكل 1.15: مسار التخليق البيولوجي لإيكوزانويدات (راجع النص من أجل التوضيح). توجه: البروستاغلااندونات فعلاً في جميع نسيج الجسم.

• يُستقلب حمض الأراكشيدونيك أيضاً بالليوكسينجيناز إلى حموض نظيدروبيروكسي المتقيمة السلسلة ثم إلى اللوكوترينات leukotrienes التي تسبب زيادة النفاذية الوعائية، وتضييق الأوعية، والتقبض القصبي، وطا فعالية حادة كيميائياً chemotactic للكريات البيضاء leucocytes (ومن هنا جاء اسمها). وقد وُحِدَت مثبّعات الليوكسينجيناز ومثاز ذلك، الزيلوتون zileuton والزيفيرلوكاست zafirlukast مكانها في معالجة الربو (راجع الفصل 27).

• تُعدّ الليوكسينات lipoxins إيكوزانويدات مشتقة من الليوكسينجيناز، ربما تُنظّم الالتهاب جيوتياً في السبل المعدي المعوي والأعضاء الأخرى بتثبيطها لتأثيرات عامل نخر الورم - ألفا TNF- α .

تقوم البروستاغلااندينات بعددٍ من الأدوار الفسيولوجية الهامة عند الأصحاء، وهي:

- حماية السبل المعدي المعوي (PGE₂ و PGI₂).
- الاستنباب الكلوي (PGE₂ و PGI₂).
- الاستنباب الوعائي (PGI₂ و TXA₂).

تُنتج على نحو ثابت من قبل الخلية من أجل تليط من أجل شروط نموها.

- وظيفة الرحم، إنعزال الجنين والولادة (PGF).
- تنظم دورة النوم انقطة (PGD).
- درجة حرارة الجسم (PGE).

إن المضاعفات التحليلية للوروستاغلانينات المستعملة في الطب هي:

- PGI_2 : الإيبوبروستينول *uprostenol* (يُبطئ نكس الصفائح، ويستخدم للوران الدم خارج الجسم وفرط ضغط الدم الرئوي الأروبي).
- PGI_2 : الأنبروستاديل *alprostadil* (يستخدم للمحافظة على سائكية القناة الشريانية *ductus arteriosus* عند الولدان *neonates* المصابين بالعيوب القلبية الخلقية *congenital*، ومن أجل حثل وظيفة العروط *erectile* بحفة في الجسم الكهفي للقميص)؛ الميزوبروستون *misoprostol* (يستخدم لنوقاية من القرحة الخضمية المترابطة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)؛ الجيمبروست *gemprost* (يستخدم كإبراج قليلين علق الرحم وتوسيع القناة العنقية قبل الضغط بالتحلية *vacuo aspiration* لإنهاء الحمل).

- PGE_2 : ديمبروستون *dinoprostone* (يستخدم كهلالة عتية ومهينة لشعرض الولادة ومن أجل الإجهاض العلاجي الأجل).

- $PGF_{2\alpha}$: دينبربروست *dinopron* (لإنهاء الحمل).

العرض الالتهابي المزمن

CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE

تُعَدُّ العمليات المرضية في كثير من الأمراض التهابياً زمنياً؛ كشاهد بعض هذه العمليات في (الجدول 1.15): بحسبة مع رشاح *infiltrates* الخلايا الالتهابية السائدة. إن العوامل التي تسمح بتطور حالة الالتهاب المزمن، وإن كانت غير معروفة على نحو كامل بعد، لكن يُعتقد بأنها تتضمن ناعياً وراثياً وإستارة بيئية، قد يكون فيوساً أو عابلاً معدياً آخر. ويحدث حثل التوازن في الاستجابة الالتهابية في كثير من هذه الشروط بسبب وجود زيادة من طلائع الوسائط الالتهابية وهذا يُلْمَحُ للتهاب المفاصل الروماتيزمي، مرض الرئة الالتهابي (التهاب الأساج الرئوية المُصَفِّب *fibrosing alveolitis*)، ومرض المعى الالتهابي (داء كرون). ويوضح الشكل 2.15 أنماط الخلايا السائدة وبعض طلائع المسبوكينات الالتهابية الرئيسية. حالما تنتشط البلاعم، فإنها قد تُنظَّم عموماً *upregulated* بواسطة الستيروكيدات، التي تُطلقها (الإنترلين - 1، IL-1، GM-CSF، M-CSF، وتُدعى حمرة الإفراس الذاتي *autocrine loop*). يُنصَّبُ $TNF-\alpha$ و $IL-1$ مُتَّضَمان صعوداً *upregulators* فوراً لعدة أنماط من الخلايا التي تتضمن الأرومات الليفية *fibroblasts* والخلايا التائية *T cells*. وقد يعمل $TNF-\alpha$ بأكبر، أكثر في التراب معارئة مع الستيروكيدات الأخرى وقد يُوجِّهَ على أنه هدف هام للمعالجة المضادة للستيوكين *anticytokine* في التهاب المفاصل الروماتيزمي وداء كرون *Crohn* (راجع للمعالجة المضادة لعامل النحر الورمي *TNF* فيما بعد). وقد توجد بعض المقادير الصغيرة من الستيوكينات المضادة للتهاب (مثل $IL-10$ ، والأنترفيرون غاما γ -interferon)، وإن النتيجة هي الالتهاب لعدم كون النظام *system* متوازناً.

التهاب المفاصل *Arthritis*

يُعَدُّ المفاصل العظمي *osteoarthritis* (مشتر في المملكة المتحدة بنسبة 23%) والتهاب المفاصل الروماتيزمي (1% أكثر) أكثر أنماط التهاب المفاصل شوعاً في المملكة المتحدة. تتضمن الأنماط الأهل شوعاً لالتهاب المفاصل الالتهابي: التهاب

الجدول 1.15: الأمراض ذات التكون الالتهابي المزمن.

المرض الالتهابي	الخلية الالتهابية المرتبطة
التهاب العنقي	الخلية التائية المنفردة <i>Neutrophil</i>
التهاب كبات الكبي	ليوزيتيه، الخلية التائية <i>T cell</i>
الداء القوي الالتهابي	لوحيدة، الخلية التائية الليفية.
التهاب المفصلي	الخلية التائية، الوحيدة
الداء القوي الالتهابي	لوحيدة، الخلية التائية، الخلية التائية الليفية.
التهاب المفصلي	الوحيدة، الخلية التائية.
التهاب المفصلي الروماتيزمي	الوحيدة، الخلية التائية، الخلية التائية الليفية.
التهاب المفصلي	الوحيدة، الخلية التائية.
التهاب المفصلي	الوحيدة، الخلية التائية، الوحيدة

التهاب المفاصل الإنتاني. ونورد فيما يلي وصفاً عن هذه الأدوية.

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)

طَرَزُ الفَعْلِ MODE OF ACTION

عنى الرُغم من الاختلاف البيوي لأدوية هذا الصنف، فإنها تملك طرراً شاملاً واحداً من الفعل وهو إحصار تخليق البروستاغلاندين. وتلك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المتنوعة أفعالاً أخرى يمكن أن تسهم في الفروق بين هذه الأدوية وتضمن: تثبيط إنزيمات الليوكسيجيناز (ديكلوفيناك diclofenac، إنفوميثاسين)؛ إنتاج جنور فوق الأكاسيد superoxide وكُنْس scavenging فوق الأكاسيد؛ وتأثيرات على تكسُّم الغُدلات والتصاقها، وعلى إنتاج السيكونين واستقلاب العَصروف camlage. ومع ذلك، يتعكس فعلها الرئيسي انشط لتكوين البروستاغلاندين، على مجال من المتأثرات النافعة والمضارة التي تُظهرها هذه الأدوية. يمكن تصنيف مضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs وفقاً لنوعيتها على COX كما يلي:

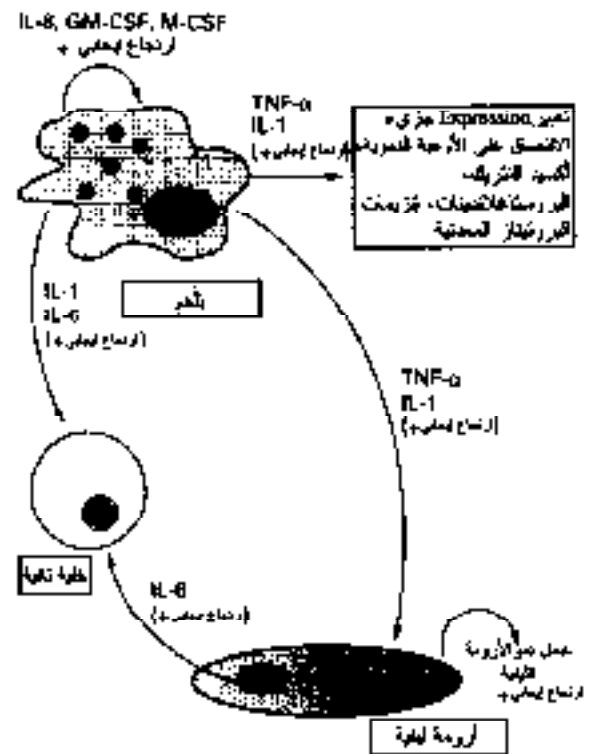
• المركبات الانتقائية على COX-2، تفوق انتقائيتها في تثبيط COX-2، 5 مرات على الأقل بتثيبتها للأوكسيجيناز الحلقية COX-1. تتضمن المجموعة روفيكوكسيب rofecoxib، سيليكوكسيب celecoxib، ملوكسيكام meloxicam، إندولواك etoricoxib، وناوميتون nimesulide.

• المركبات غير الانتقائية على COX-2، تشمل جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. تُثبِّط هذه الأدوية COX-1 قدر ما تثبِّط COX-2 تُرْسِي أكثر.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تمنح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs كلها تقريباً من السبيل للعدي العلوي، ولا تهل للخضوع إلى الإزالة

للمفاصل الِجمعي المجهون السبب idiopathic التهاب المفاصل الفقارية spondylarthritis والتهاب الفقار المقسط ankylosing spondylitis، مثلزمة وايتز Reiter، التهاب المفاصل الضداني، التهاب المفاصل المنحرب بالكبد العلوي (التهابي)، والتهاب المفاصل التفاعلي reactive المنحرب مع العلوي. تُثبِّط أدبم المفاصل (arthralgia) شائعة في ارتلر أخرى عديدة، فعنى سبيل المثال أمراض النسيج الضام (الذئبة الحمامية المنوجية، وتصلب الجلد scleroderma)، وحالات الغدد الصم (نقص نشاط الغرق وفرط نشاط الغرق) واختلالات malignancies، ولكن لا يحدث عادةً التهاب المفاصل وتضرره في هذه الأمراض.



الشكل 2.15: الخلايا الرئيسية والسبب كيمياء الالتهابية في المرض الالتهابي المزمن.

إختلالات المصحورة مع البُلورازيد، أي، القرقس gmt وانقرس الكاذب pseudogout ستلوس في هذا الفصل فيما

لأدوية مكان هام في معالجة أشكال التهاب المفاصل، وتلطيف الأعراض، وتعديل مسار المرض وشعفاء في سبب

النضية embolic strokes.

إطالة الحمل والمخاض Prolongation of gestation and labour: إن تثبط تحليق البروستاغلاندين بواسطة الرحم أثناء الولادة باستخدام الإندوميثاسين يُعطل المخاض labour.

مساكنة القناة الشريانية Patency of the ductus arteriosus: نَمَا كانت البروستاغلاندينات تحافظ على هذه المسالك، فإن إعطاء الإندوميثاسين للطفل الوليد، (أي حديث الولادة) ذي القناة المسلكة يمكن أن يسبب إغلاقها، جنباً إلى الربط ligation الجراحي كيدل.

عسر الطمث الأولي Primary dysmenorrhoea: يستعمل حمض الميتاناميك melannamic acid لإنقاص إخراج البروستاغلاندينات من الرحم والتي تسبب فرط قلوصية الرحم والألم.

تكتشف الآن حواب إضافية للمثقة الكاملة في مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، متضمنة الوقاية من خرف آلزهايمر Alzheimer's dementia والسرطانة القولونية المستتية colorectal carcinoma.

التفاعلات للضائرة ADVERSE RECTIONS

التأثيرات المعوية للموية Gastrointestinal effects: تحت ضرر المساطية المعوية وللوية أشج أثر ضامر الذي ينجم عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. إن الوعفة الفريولوجية تُفرس معاعلاميات المساطية mucosal هي الحماية الخلوية cytoprotective، بتثبط إفراز الحمض، وتحرز إفراز لمخاط mucus. وتقوية مقاومة العائق المناسلي تجاه عودة انتشار الحمض من جوف المعدة إلى انسج تحت المخاطية حيث يسبب الضرر. وتُزيل تثبط التحمين البيولوجي للبروستاغلاندين هذه الحماية. وتحدث عسر الهضم indigestion، والقلس reflux المعدي المريني، والتآكلات erosions، والقرحة المعصية، والتسزوف المعوية للموية، والانفذاب perforation، وتفرح الأمعاء الدقيقة والكبيرة.

تفتر مضاعفات القرحة المعصية في المملكة المتحدة بحوالي 12000 في العام والوفيات منها 1200 وجميعها يُعزى إلى

بالمرور الأول (قبل المصوعي)، وترتبط كثيراً مع البيومين البلازما وذلك بسوم توزع صفة ومثل قم أعسارها النضية في البلازما تُصفيها إلى العمر النضفي المقصير (1-9 ساعات) أو الطويل (10-60 ساعة). لا تعكس العروق في العمر النضفي بالضرورة تناسباً مع أمد الفائق، لأن تراكم الدواء المُذروبة plasma والفقوئية trough عند مواعيد تأورها المقصودة في السائل الزلالي (المفصل) في مخرج dosing حاله اثبات، تكون أقل بكثير من تلك لتراكم في البلازما. تُعد معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أدوية حمضية ضعيفة توضع عنى بحر تفضيلي في السج الزلالي للمفاصل انتهية (راجع فرضية تقاسم الباء pH partition hypothesis الفصل 7).

الاستعمالات USES

مُشرح المجال الواسع للاستعمالات المعترف بها فيما بعد، توافر بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs "يلون قيد" في المملكة المتحدة (بدون وصفة)، وهذا اعتراف بمستوى مأمونيتها المرتفع.

التسكين Analgesia: تعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فعالة للألم الخفيف الشدة إلى المعتدل وينضم ألم العضلات المفككية، والألم بعد العمليات الجراحية، وآلام المفاصل العظمية والالتهابية، تمتلك ميزة بعدم نسيبها للاعتماد، على التقيض من الأفيونات opioids (ولكن راجع الاعتلال الكلوي بالسككات).

الفعل المضاد للالتهاب Anti-inflammatory: يستعمل ذلك في جميع أنماط التهاب المفاصل، وإخالات العضوية الهيكلية والتهاب التامور pericarditis.

الفعل المضاد للحمى Antipyretic action: يُعصر تخليق شروستاغلاندين المُحرَض بالسيركسين في الوطاء، ويحلك تخمض الحسى.

الفعل المضاد للتصاميم Antiplatelet function: يُستطب الأسبرين للمعالجة أو لوقاية من احتشاء عضل القلب، والتصاميم الإقفارية ischaemic الحادة والسككات

الستيرويدية NSAIDs مثلثاؤيف مع الميزوبروستول، ومثال ذلك، ديكلوفيناك مع ميزوبروستول (Anthraxec) ونابروكسين مع ميزوبروستول (Napratec). وقد عانى بعض المرضى من ألم البطن والإسهال من سُكُونِ ميزوبروستول.

وقد يحدث تقرُّح ulceration وتطيق في الأمعاء الدقيقة بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. ويوجد فقدان حمي للدم، والإسهال وسوء الامتصاص عند بعض المرضى، أي للتلازمة السريرية غير القابلة للتمييز عن داء كرون.

لتأثيرات الكلوية Renal effects

بمفص الجريان الدموي الكلوي بسبب تثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية؛ النتيجة هي احتباس الصوديوم والسائل وإمكانية ارتفاع ضغط الدم الشرياني. قد يحدث فشل كلوي عندما يعتمد الترشيح الكلبي على فعل البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية، مثال ذلك، عند المسنين، وانضابن بالمرض الكلوي الوجود سابقاً، ونشع (تثب) الكبد، وفشل القلب، أو مع لمعالجة المدرة للورا. الكثرة لإنفص المحم داخل الوعالي

اعتلال الكلوية بالمسكنات Analgesic nephropathy

يسبب مزيج مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs (أكثر من الأدوية إفرادياً) للمعوز عن نحو متكرر ضرراً كلوياً وحيماً وواضحاً ومتعزراً العكس عاناً، والتهاب الكلوية الخلالي interstitial nephritis ونخر الحليمات الكلوي renal papillary necrosis والقشل الكلوي احاد؛ يبدو أن سبب هذه التأثيرات حزيماً على الأقل هو الإقفار ischaemia بسبب تثبيط تكوين البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية المنفحة موضعياً. وتُعدُّ الحالة أشتج عند الأشخاص الذين يتناولون جرعات مرتفعة وعلى مدى سنوات كالروماتيزم الزمن الوحيم والمصابين بالإضطراب الشحصي وفي حين يبدو أن اعتلال الكلوية بالمسكنات يتصاحب مع سوء الامتصاص الطويل الأمد لمزيج من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، فإن البيئة القوية على أن الفيناسين phenacetin

استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وتعلو النسبة بالنعامة المضادة للالتهاب. رُكباً تحلل متا لحوالي 12 دراسة وبائية ذات شاهد، مركبات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الشائعة وفقاً لبيئها إلى وحدات مضاعفات معدية معوية³. وقد تصاحب الآزابرويازون naproxen والبروكسيكام، وفكيتيرولين والاندروستيون مع اختطاز مرتفع (وكان للآزابرويازون مقل لإحداث مثل هذه الآثار الضارة تفوق 9.2 مرة الجرعة المنخفضة للإيبوروفين).

ويبدو أن بيئة التحربة السريرية عموماً تدعم نظرية أن مثبطات COX-2 الانتقائية فعالة بقدر فعالية المركبات غير الانتقائية على COX-2 ولكن الآثار الضائرة أقل مع الانتقائية؛ فمثلاً يُعدُّ شمل لليلوكسيكام meloxicam أفضل من الديكوفيناك أو البيروكسيكام^{4,5}. وكان الاختطاز السببي لتأثيرات المعدة المعوية الوخيمة (التقرحات الهضمية النزفة) سبب الريفيكوكسيب rofecoxib (انتقالي على COX-2) مقارنةً مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التقليدية⁶. ولا تزال الأدوية الانتقالية على COX-2 تصاحب مع أعراض عسر هضم قوية (عسر الهضم، وحرقة القزاد heartburn)، وقد تشج هذه التأثيرات عن تثبيط التأثير المحص للـ COX-2 المُعبر عنها بنويماً في المعدة.

وفي الممارسة، لا يتحمل قلة من المرضى جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. قد يتفعدون من إعطائها بالمشاركة CO-administration مع مثبط مضخة البروتون proton pump inhibitor، أو مُحصر مستقل - المستامن H₂ أو مضاهي البروستاغلاندين، ميزوبروستول misoprostol. ولمواجهة هذه المشكلة وُجدت بعض مضادات الالتهاب غير

³ Hawkey CJ 1996 Scandinavian Journal of Gastroenterology (Suppl 220): 124-127, 221:23-24

⁴ Henry D et al 1996 British Medical Journal 312:1563

⁵ Hawkey CJ et al 1998 British Journal of Rheumatology 37:937

⁶ Dequacker J et al 1998 British Journal of Rheumatology 37:946

⁷ Langman RJ J et al 1999 Journal of the American Medical Association 282:1929

كان مسؤولاً على نحو خاص جعلت هذا الدواء مستبعداً.

التأثيرات الجلدية Cutaneous effects

يحدث الشرى، والتهاب الأنف الحويصم والربو عند الأفراد المستعدين، ومثال ذلك انصباب بدهاء لسلائل الأنفية nasal polyposis، والمعرضين لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وعلى نحو ملحوظ الأسبرين؛ وقد تكتسب الآلية تبيطاً لتحيق البروستاغلاندينات الموسعة للشعبات، وعلى نحو ملحوظ PGE₂ (راجع التفاعلات الأرجية الكاذبة Pseudoallergic reactions، الفصل 8). وتتضمن التأثيرات الأخرى على الجلد التحسس الضوئي (Photosensitivity)، واحتمال المتعددة الأشكال، والشرى، وتقرُّح الأنسجة المتسotte البشرية اسم toxic epidermal necrolysis.

تتضمن التأثيرات العامة الأخرى، الركود الصفراوي cholestasis، والسمية الخلوية الكبدية، وقلة الصفائح، وقلة العدلات، وعدم تسُّح الكريات الحمراء، وفقر الدم الإحلالي. وقد تقلُّ الإباضة أو تتأخَّل (قابلة للعكس).

وسقدم وصف التفاعلات المضادة للنسي قد تتعلق بأصناف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.

الكيميائية الإفرادية لاحقاً.

التأثيرات INTERACTIONS

تقدّم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نطاقاً من التأثير، من خلال آليات ديناميكية دوائية وحرارية مختلفة، مع:

- مثبطات الإنزيم المحوِّلة للأمبيوتيسين ACE inhibitors ومناهضات الأنجوتنسين II: هناك احتجاز الخلل الكلوي وفرط بوتاسيوم الدم.

- مضادات الكربون الكينولونيد: قد تتحدّد الاختلافات عندنا تعطي مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بانتماركة معها.

- العوامل المضادة للتخثر (الوفاريين) والمضادة لتصبحات (هيتيكويدين ticlopidine، واكلويدرغريل clopidogrel): إن التصادق الصفائح انقراض وضرر السيل المعدي المعوي بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs يزيد احتجاز الشزف الهضمي (وعلى نحو ملحوظ مع الأزابروازون azapropazone). يبطئ الفينيل بوتازون وربما الأزابروازون استقلال الوفايين بما يزيد تأثيره.

- مضادات السكري Antidiabetics: يبطئ الآزابروازون والفينيل بوتازون استقلال السلعتيل يوريا الخافضة لسكر الدم، مما يزيد شدة التأثير وأمدته.

- مضادات الصرع: يبطئ الآزابروازون والفينيل بوتازون استقلال الفينيتوين والبروات الصوديوم بما يزيد احتجاز سميتها.

- مضاد الفطريات: يرفع الملوكونازول التركيز البلازمي للسلييكوكسيب celecoxib وهذا الاحتجاز يزيد سميته.

- مضادات فرط ضغط الدم: تنقص فعاليتها بسبب احتباس الصوديوم بواسطة تبيط تكوين البروستاغلاندين الكلوي.

- مضادات الفيروسات: قد يرفع الريتونايفير ritonavir التركيز البلازمي لسوكسيمكام؛ قد تزيد NSAIDs السمية المعوية للريفينودين.

- السكلوسبورين: يُستثار التأثير النمام للكلى بواسطة

1. أنا، جامعة السويد الوطنية عام 1918. زمتا طيب نتج كيو لبلدة سربنية مسوقاً مضاداً للحمى بجوى الفيناسيتين phenacetin والعايزون phenazone (كلاهما NSAIDs) والكافين. واتخذ الناس من الدواء لهم شعراً بزيادة لانتهم وعودة شظهم أثناء التفاعلة عندما أخذوا الصوديوم فاصحروا بعاره بعد الصعد. رؤا للإسهال، سسي احضت العديد من الحالات بعدم إمكانية بت اليوم بدون هذا الصحوى. وعالياً ما كاتب تُقدّم مضاموات ثقلة من هذا الصحوى وعلى نحو حداب كعادنا عيد الميلاد. زادت الوفيات بسبب نقص الكلوي في بلدة الفينسبون، ولزود في الحالات الصودية المماثلة، وكانت اربادة في الحقد 1952-61 نحو 3 تمعاف. ولدا فرود عمال نضع لصفحة هذا الشأن انبرحة صبرون احرف مُنظم نوزق الاميان questionnaire جواز نلوز لسرى. وقد اكتسبت بالمثل ان نظم نلوز اسسار. لساسين، لم يستعملوا بسبب الأم، ولكن للمحافظة على سرعة العس، بس التامنا habil، أو لاراة نص داugh (ربما يرجع هذا لتتو إلى لكافين). إن زيادة معدل الوفيات حدثت لسهلكون يدركود عس مع تعلى كعب المرضوع؛ ويُحدِّد إحصار سبي كعباً نحو تدخين التبغ أو ضرب الكحول (Orimund K1904 Acta Medica Scandinavica 174: suppl. 405).

الأثار الضائرة ADVERSE EFFECTS

24 بيان عام حول تفاعلات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs غير المبرورة في الفصل 15. إضافة لذلك، يظهر أمثلة التفاعلات الضائرة التي تسببها بعض أصناف كيميائية معينة، مع التعليلات على بعض الأدوية إفرادياً.

الهيارامينول Paracetamol راجع ما سيأتي.

حمض الساليسيليك Salicylic acids راجع الأسرير، لاحقاً.

حمض الأسيتيك Acetic acids. قد يسبب الإندوميثاسين أحياناً داءاً للملح والمائل. ويُعد الصداع شائعاً، وعالياً ما يشابه الشقيقة migraine ويُعزى إلى الودمة المخيئة؛ يمكن الحد منه بالبدء بجرعة منخفضة وزيادتها تدريجياً. يحدث القيء، واللوخة، والرئع salixia. تحدث تفاعلات أرجية وهناك تفاعلية متصافية crossreactivity مع الأسرير. قد يستمر الإندوميثاسين المرض الكلي الموجود سابقاً. ويُفضل تجنّب أدوية هذه المجموعة عندما يوجد مرض معدي معوي، أو كلي أو مرض في الجهاز العصبي المركزي أو عند وجود عدوى. وعلى نحو غير اعتيادي، قد تكون الآثار الضائرة على الكلى كسوليداك sulindac أقل سبباً من بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، إذ لا يندر مستقبل الفعّال (السلفيد sulphide) للسوليداك متطفاً لتخليق البروستاغلاندين الكلي.

حمض الفيناميك Fenamic acid. إن الآثار الضائرة الرئيسية لحمض الميفيناميك mefenamic acid هي الإسهال، وعدم ارتياح شدي البطن، والفرحة الحفصية وفقر الدم الانحلالي. قد يُطوّر المرضى المسنون نكشاولون حمض الفيناميك فشلاً كلياً غير قليل البول nonoliguric ولاسيما عندما يصابون بالأمفاد dehydrated، مثلاً عند الإسهال؛ ينبغي تجنب الدواء أو استخدامه بحذر عند المسنون.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.

• الأدوية السامة للخلايا cytotoxic: تُفصّل الإطراح النيبسي الكلي للثيوتريكسات بالتنافس مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، مع احتطار صفة ثيوتريكسات (يجب إعطاء جرعة منخفضة من ثيوتريكسات أسبوعياً من هذا الملر).

• مدرات البول: تسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs احتباس الصوديوم وتُفصّل النعامة المترة للبول والزيادة لفرط ضغط الدم، واحتطار فرط بوتاسيوم الدم مع مدرات البول تُستتية للصوديوم؛ زيادة احتطار السية الكلوية (مع الإندوميثاسين، والكيتوريلاك).

• الليثيوم: تزحل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs إطراح الليثيوم من الكلية وقد تسبب الاسمام بالليثيوم.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إفرادياً

Individual NSAIDs

تظهر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الفاعلة حالياً نوعاً من النسي الجريئة وكفصاف عادةً بحسب تصنيفها الكيميائي. على كل حال فإن التحارب السريرية في التهاب المفاصل الروماتيزمي والقصان العقلي osteoarthritis قسماً تجد فروقاً ملموسة في الاستجابة للجرعات الوسطية من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مهما كانت نيتها، وهذا يعكس بلون شك طرر عملها الشائع. يستحب نحو 60% من المرضى بل أي مركب من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويستحب كثير من تبقى بل دواء من مجموعة أخرى. مع ذلك، مستخدم التصنيف النوي (الكيميائي) هنا لأنه يقدم إطاراً منطقياً أكثر من ذلك، ثيل الشاكلات profiles السية النوعية أيضاً بل علاجها بالجرعة الكيائية (انظر ما سيأتي). توجد مفضيات مُلخصنة حول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المرخصة في المملكة المتحدة في (الجدول 2.15).

الجدول 2.15: الأدوية المصادة للالتهاب غير الستيرويدية المرخصة في المملكة المتحدة.

الصفة الكيميائية	الاسم الجيني	المركب	الفترة النصفي	جرعة البالغ العادية
بارا-أمينوفينول	باراستامول	أسيتامينوفين acetaminophen	2 ساعة	1 غرام أربع مرات يومياً
حمض الساليسيليك	أسبرين	حمض أسيتيل الساليسيليك	15 دقيقة	300-900 مللي غرام كمية كافية في اليوم أفصاها 4 غرام يومياً.
	ديفلوزيبان difluziban	سالييلات	7-15 ساعة	500-1000 مللي غرام يومياً بجرعة لو جرعتين
حمض الأستريك	بيوريلات beacelate	إستير الساليسيلات - باراستامول	4 ساعات	1.5 غرام كمية كافية في اليوم
	إيبومينامين	إيبون	9 ساعات	30-70 مللي غرام يومياً على 1 أو 2 جرعة، أفضماً 200 مللي غرام يومياً.
	أسيميبتاين acetabacin	إيبون	3 ساعات	60 مللي غرام مرتان يومياً أو ثلاث مرات
	سوليفناك sulfinac	إيبون	8 ساعات	200 مللي غرام مرتان يومياً
	ديكلوفيناك الفصويوم	حمض الفينيل أسيتيك	2 ساعة	75-150 مللي غرام يومياً على جرعتين مفصتين.
	(نودولان) etodolan	برانو كاربوكسيك pyranocarboxate	7 ساعات	600 مللي غرام جرعة مفردة
	كينورولاك	كينورولاك تروميتورول ketorolac trometamol	5 ساعات	
حمض الفينيك	حمض الميثاميك mefanamic acid	فينامات fenamate	3 ساعات	500 مللي غرام ثلاث مرات في اليوم.
حمض البروبيونيك propionic acids	إيبوبروفين ibuprofen	حمض البروبيونيك	2 ساعة	1.6 - 2.4 غرام يومياً بعدة جرعات.
	فينبوفين fenbufen	حمض البروبيونيك	30 ساعات	300 مللي غرام مساحاً و600 مللي غرام لولاً، أو 450 مللي غرام مرتين يومياً.
	فينوبروفين fenoprofen	حمض البروبيونيك	3 ساعات	300-600 مللي غرام ثلاث مرات في اليوم أو كمية كافية أفصاها 3 غرام يومياً.
	فلوربيروفين flurbiprofen	حمض البروبيونيك	4 ساعات	150 - 200 مللي غرام يومياً على جرعات متفرقة، أفصاها 300 مللي غرام يومياً.
	كينوروفين ketoprofen	حمض البروبيونيك	1 ساعة	100-200 مللي غرام على 2-4 جرعات مجزأة.
	نابروكسين naproxen	حمض البروبيونيك	14 ساعة	250-500 مللي غرام مرتين يومياً.
	حمض التياموفينيك tiaprofenic acid	حمض البروبيونيك	2 ساعة	600 مللي غرام مجزأة على 2-3 جرعات.

العنف الكيمائي	الاسم الجسدي	المركب	العمر التصفي	جرعة البالغ العادية
حمض الإينوليك	بيوكسيكام pinoxicam	لوكسيكام oxican	45 ساعة	20 ملي غرام مرة يومياً
Enolic acids	ميوكسيكام meloxicam	لوكسيكام	20 ساعة	7.5-15 ملي غرام مرة يومياً.
	تيوكسيكام tenoxicam	لوكسيكام	72 ساعة	20 ملي غرام مرة في اليوم
	أزابرابازون azapropazone	بوزون benzotriazole	18 ساعة	2 1 غرام مرتين يومياً بحمارة على جرعتين أو 4 جرعات
	فيل بونازون	بوزون pyrazone	72 ساعة	1 غرام ثلاثياً، إضافة إلى 500 ملي غرام - 1 غرام مرة يومياً، عند الضرورة.
الأدوية غير المخمطية	مابومتون nabumetone	ناقل الكانون naphthylalkanon	22 ساعة	200-400 ملي غرام يومياً في جرعات بحمارة.
	سيليكوكسب celecoxib	كوكسيب coxib	10 ساعات	100 ملي غرام مرتين في اليوم
	أسيكلوفيناك aceclofenac	حمض فينيل أسينوكسي أسبيك phenylacetoxysuccinic acid	4 ساعات	12.5 - 25 ملي غرام يومياً
	روفيكوكسيب rofecoxib	كوكسيب coxib	17 ساعة	

الأدوية اللاحمضية Nonacidic drugs. ترتبط بمجموعة الكوكسيب COXIBs مع آثار ضائرة معدية معوية أقل، ولكن الشاكلة profile العامة تبقى الآثار الضائرة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs هي ذاتها. وتُعدّ احتمالية ترتبط بمجموعة COXIBs مع زيادة إخطار الأحداث القلبية الوعائية الختارية موضوعاً للدراسات التبعيئية الوبائية pharmacovigilance متقدم المنطقات المتكففة أكثر حول الباراسيتامول والأسبرين فيما بعد، بسبب الأهمية والاستعمال الواسع لهذه الأدوية.

الباراسيتامول (الأسيتامينوفين) (پاتادول)

PARACETMOL (ACETAMINOPHEN) (FANADOL)
يمكن بيع هذا المُسكّن المُسزلي والمضاد لحمى للبالغين والأطفال بدون وصفة في المملكة المتحدة. وهو يستقلب الرئيسي للفيناسيدين المُستبعد الآن (راجع الفصل 15). وتُعدّ بفاعله المسكّن معادلة للأسبرين ولكن لجرعاته العلاجية تأثيرات مضادة للالتهاب ضعيفة (وكنوعاً ما لا يُصنّف كأحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لأنّ الباراسيتامول يثبط تخليق البروستاغلاندين في الدماغ وفي

حموض البروبيونيك Protonic acids. إذ الميزة الرئيسية لأدوية هذه المجموعة هي انخفاض وقرع الآثار الضائرة ولاسيما في السبيل المعدي المعوي، ولاسيما مع الإيمورفين في جرعاته المنخفضة. وما عدا ذلك، فقد صمدت عدم ارتياح شرسوي epigastric وتعبيل القرحة الهضمية والتسرف. تتسبب التأثيرات الأخرى الآلم الرأس headaches، والتورم، والحصى والطفح rashes.

حموض الإينوليك Enolic acids. لاحظ العمر التصفي الطويل لكل دواء من هذه المجموعة عموماً، ومن ثم، الرُوس المتوقع للوصول إلى حافة الثبات (5 × العمر التصفي). إن الآثار الضائرة هي تلك المتوقعة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs عموماً، وتبدو الشكوى المعوية وفي الجهاز العصبي المركزي هي الأشيع وتُعدّ التفاعلات السامة كثيرة مع الأزابرابازون azapropazone الذي يبيني استخدامه فقط في التهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب انتقار المُتسَط والقرص الحاد عندما تفضل الأدوية الأخرى. وتُعدّ الميبيل بونازون ساماً نسبياً أيضاً (معدياً معوياً، وكليداً، وكتولياً، وعلى بقي العظم)؛ ونادراً ما يُسبب باستثناء التهاب انتقار المُتسَط تحت الإشراف التخصصي.

واحدة، وهي حوالي صغقان ونصف من الجرعة السريرية اليومية القصوى للموسى 64. وإن المرضي ذوي الاحتياط الخاص هم:

• الذين تعرّضوا إنزيماتهم بسبب الأدوية أو الكحول بحيث تُكوّن أنظّم الكبدية والكلى مركب NABQI أكثر.

• الذين تسوء تغذيتهم (معارفة الكحول المزمنة، اضطراب الأكل، عدوى HIV) إلى مدى استنفاد أنظّم الكبدية والكلى من الغلوتاثيون الذي يترن مع NABQI (راجع ما سبق).

كفضّل النسبة الطبيعية النووية INR (زمن البروثرومين) على البيليروبين وإنزيمات الكبد كمرصد لضّرر الكبد، ومن الأفضل تقييم الخلل الكلوي من خلال كرياتينين البلازما مقارنة مع اليوريا urea (التي تُستقلّب بالكبد). لا تظهر العلامات السريرية (الرقان، وأنم البطن، والإيلام الكبدية) قبل مضي 24 - 48 ساعة على فرط الجرعة overdose وعندما يحدث فشل الكبد فإنه يحدث بين الأيام 2 و 7 بعد فرط الجرعة. ولا بد من تذكّر هذا التأجيل بسبب إمكانية إنقاذ حياة التسمميين بالمعمل الاستعافي الفعال فقط (راجع ما سبق). يُعدّ التركيز البلازمي للباراسيتامول ذا قيمة تكهنية؛ فعندما يقع فوق المنحط نصف البوغارمي الذي يصل النقاط بين 200 مللي غرام/لتر (1.32 مللي مول/لتر) عند 4 ساعات بعد الابتلاع ingestion إلى 50 مللي غرام/لتر (0.33 مللي مول/لتر) عند 12 ساعة، فإن الضرر الكبدية الخطير يكون ممكناً. يتعرض المرضي المحرّضة إنزيماتهم كوالنسبة البندبة (راجع ما سبق) للاحتياط عند 50% من هذه التراكيز البلازمية (ولا يعوّل على التراكيز البلازمية تُقاس قبل 4 ساعات بسبب عدم اكتمال الامتصاص).

تستعمل المبادئ العامة لتحديد امتصاص الدواء (الفصل 9) عندما يُشاهد المرضي في سلال 4 ساعات. وثبّتة التسمم المُشكّط فعلاً فموياً، ونكس يجب أن يراعي قرار استعماله قدره عنى زبظ البريناك antidote العموي (مهيروبين methionine). وتوسّح للعاجفة النوعية إلى إعاضة مخزون غلوتاثيون الكبد الذي يتولّف مع مفسنار من استقلّب الاسم

البزواسيتامول ببط تخليق البروستاغلاندين في الدماغ وفي المرط ولكن بصعوبة؛ لا يؤر على وظيفة الصفائح. يُعدّ الباراسيتامول قديلاً في الألم الخفيف والمتدل كالتصداع وآلم عسر العظمت وهو مفيد أيضاً عند المرضي الذين يعني أن يتجنبوا الأسبرين بسبب عدم التحمّل المعدي، والميل إلى النزف، أو الأرحية، أو لأن عدهم دوز الثانية عشر > 12 عمداً.

المركبات الدوائية Pharmacokinetics. يُمتصن الباراسيتامول جيداً (العمر العصي 2 ساعة) من السبيل الهضمي وتزال فعاليته في الكبد على نحو رئيسي بالاحتراك على شكل غلوكورونيد وسلفات. وتتشكّل أيضاً مُستقلّبات أصغرية للباراسيتامول أحدها نانج أكسنة، وهو لا- أستيل - بارا - بنزوكينون N-acetyl-P-benzoquinone الذي يُعدّ متفاعلاً كيميائياً شديداً. تصبح هذه المادة عديمة الأذى على نحو طبيعي بالاقتران مع الغلوتاثيون glutathione، ولكن إمداد الغلوتاثيون الكبدية محدود وعندما يكون مقدور NABQI المتكوّن أكثر من الغلوتاثيون للتناح، فإن زيادة استقلّب تؤكسد مجموعات الثيول (-SH) للإنزيمات الهامة، مما يُسبب موت الخلية. وهذا يشرح السبب في أن الدواء للأمون طبعياً يمكن أن يسبب مخراً كبدياً وكلوياً في فرط الجرعة overdose (تحتوي الكليتان أيضاً الإنزيمات المؤكسدة للدواء).

الجرعة Dose. الجرعة القسوية هي 0.5 إلى 1 غرام كل 6 - 8 ساعات، وأما الجرعة القصوى فهي 4 غرام يومياً.

الأثار الضائرة Adverse effects. يمكن تحمّل الباراسيتامول جيداً في الغدة عادةً بسبب كون تبيط تخليق البروستاغلاندين ضعيفاً محيطياً وكثيراً ما تحدث تفاعلات أرحية وطفح جلدي. وقد يؤهب الاستخدام اليومي الطويل الأمد بجرعة عالية لحدوث مرض كلوي مزمن.

فرط الجرعة الحاد Acute overdose. يمكن أن يحدث عدوّ كلوي كبدية وخيم وتخر نيسبي كلوي بسبب تناول 150 مللي غرام/كيلو غرام (حوالي 10 أو 20 قرص) بجرعة

الإضافة التالية وثيقة الصلة بالأسبرين:

• يعود التأثير المضاد للصفائح إلى إزالة فعالية COX الداعمة في الصفائح، مما يمنع تخثرين الثرومبوكتسان، ولما كانت الصفائح غير متحركة فلا يمكنها تحديد الإنزيم مثل الخلايا المنوثة، ويعتمد استئناف إنتاج الثرومبوكتسان على دخول صفائح جديدة إلى الدورة (إلا على عمر الصفائح R أيام). ولذا يمكن إيجاز تأثير مستمر مضاد للصفائح بمرات مستمرة.

• يُعدّ تيب التمسك مُثيراً للتسمم بالأسبرين وتحدت تيب مركز النفس على نحو مباشر وغير مباشر بالإنتاج الزائد لثاني أكسيد الكربون (CO₂) (راجع ما سيأتي).

• تُعدّ التأثيرات الاستقلابية التي تنصّب زيادة استهلاك O₂ وإنتاج CO₂ وثيقة الصلة بتناول الأسبرين بجرعة مفرطة.

• يُنقص الأسبرين في حررته المرتفعة إعادة الامتصاص الأنبوية لليورات urates (تُقلّل المذائبان بالآلية نفسها)، ولكن تُفصل العلاجات الأخرى من أجل فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ينشئ بالواقع تحسب الأسبرين في القرس *gout* لأن الجرعات الصغيرة (> 2 غرام/يوم) تثبط بفرز اليورات، وتسبب احتباس اليورات، وبالموازاة فإن تأثيراته على إزالة اليورات صائرة.

الحرائك الدوائية pharmacokinetics. يمتص الأسبرين (العمر النصف 15 دقيقة) جيداً من المعدة والسيل المعوي المعوي. تزيد الخلية بمجموعة الأستيل، وتُزال فعالية تساليسيلات الداعة بالاقتران مع الغليسين glycine. ويجري هذا التفاعل بالجرعات العلاجية المنخفضة بحرائك الرتبة الأولى. بالعمر النصف الذي يبلغ حوالي 4 ساعات، ولكن تصح العملية مشبعة saturated على نحو متفرق مع الجرعات العلاجية الأعلى وفرط الجرعة، أي تصح الحرائك من الرتبة صفر، ويوجد معظم الدواء في الدم على شكل ساليسيلات. فالتشكلة مع فرط الجرعة هي إزالة الساليسيلات.

يمكن المحافظة على تركيز بلازمي ثابت على نحو معتدل بإعطاء الأسبرين فموياً كل 6 ساعات، ولكن يوجد احتظار تراكم مقادير سامة عندما تعطى الجرعة المرتفعة على نحو

متكرره ويُعدّ الطين tinnitus علامة تحذيرية مفيدة.

إن الساليسيلات عبارة عن أيون anion عضوي، وبالإضافة لحضوعها للترشيح الكبيبي، فإنها تُفرز بالأنيون الكلوي الذاتي (أنظر اليورات أيضاً، الفصل نفسه).

الجرعات Doses. يستعمل 75 - 150 ميلي غرام/يوم للوقاية من الانسداد الوعائي الخفاري thrombotic؛ و 300 ميلي غرام كمعالجة عاجلة لاحتشاء عضل القلب؛ و 300 - 900 ميلي غرام كل 4 - 6 ساعات لتسكين.

التأثير المضادة Adverse effects. التأثيرات للعدية هي التأثيرات العامة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. أما التأثيرات الخصوصية للمضادة للأسبرين فهي:

• يتعلّى التسمم بالساليسيلات salicylism (أعراض الجرعة المرتفعة حدّاً) بالطين وصعوبة السمع، والدوخة، والصداع والتعطيط confusion.

• الأرجية Allergy. يُعدّ الأسبرين سبباً شائعاً لتأخرات والعلامات الأرجية أو الأرجية الكاذبة pseudoallergic. يُظهر المرضى التهاب الأنف الوعيم، والشرى، والوذمة الوعائية angioedema، والربو والصدمة. وإن من يعانون سابقاً من شرى معاود، وسلائل polyps أنفية أو ربو يُعدّون أكثر حساسية.

• متلازمة Reye's syndrome ترتبط أثناء الوفاة استخدام الأسبرين مع تطور متلازمة راي المادرة (اعتلال الدماغ، وإصابة الكبد) عند الأطفال الشافين من العنوى الفيروسية الحموية febrile (التفصية، الحُمّاق varicella). وبالنسبة لهذا ينشئ عدم إعطاء الأسبرين للأطفال دون 12 عاماً ما لم يكن داعي الاستعمال نوعياً، مثل التهاب المفاصل الّقيمي، وينبغي تحببه عند هؤلاء حسي 15 عاماً ضمناً (بفضل الباريتامول). وينبغي تثقيف الأيوين بعدم استخدام الأسبرين بمبادرة منهم كما هو سائد، وبدون رصفا.

فرط الجرعة Overdose. تُحدت فرط الجرعة المعتدل (الساليسيلات البلازمية 500 - 750 ميلي غرام/لتر) الغثيان، والقيء، وعدم الارتياح الشرسوبي epigastric، والطين،

والنصم deafness، والتعرق، والتسخونة pyrexia، والتتملل rectlessness، وتسرع النَّوْن tachypnoea ونقص بوتاسيوم الدم. وقد يُسبب فرط الجوع الكبير (الساليبيلات البلازمي < 750 ميلي غرام/لتر) الوذمة الرئوية، والإسهالات، والسُّبات، مع التخفاف الوعيم، وفرط الكيتون ketosis. ولا يُعدّ السرف «متهدياً» عني الرغم من تأثير الأسبرين المضاد للصفائح.

تُعدّ التبدلات الاستقلابية هامة؛ كَمَا ترتفع التركيز البلازمي للساليبيلات يحدث ما يلي:

- يتطوّر القلاء alkalosis التنفسي مباشرة؛ بسبب تبيد مركز التنفس، وعلى نحو غير متافر بإنتاج CO₂ الزائد (من استهلاك O₂ نزائد محيطياً بسبب عدم لقوان المُستَفة الأكسدية).

- ترتفع باهاء حجم الدم كذلك، وتُحوّض بفقدان الكلية للبيكربونات الذي يترافق بالضرورة بأيونات الصوديوم والبوتاسيوم ونزاه، فتفتح الشحاف ونقص بوتاسيوم الدم. وإن نقصان بيكربونات البلازما يجرم الجسم من أحد أخطئه المتارة buffering فيصبح عرضةً للحماض acidosis الاستقلابي على نحو عارض.

- ينجم الحماض الاستقلابي metabolic acidosis نتيجة لعوامل عدّة تتضمن تراكم حموض اللاكتيك والموثك بسبب التدخل السمي مع إنزيمات حارة حمض الستريك، وتنبه استقلاب الشحم مُسبقاً زيادة إنتاج الأحماض الكيونية. وقد بسبب الحمود التنفسي السني الأجل احتباس بلات.

عادةً ما يُطوّر البالغون الذين يستعملون كمية ضخمة مبردة قلاء نفسياً. ويوحى الحماض الاستقلابي بوجود تسمم وخيم. وعالياً ما تُشاهد الصورة المختلطة مبرية. ويكون الحماض الاستقلابي الوعيم أكثر حدوثاً عند الأطفال دون 4 أعوام مقارنةً مع القلاء التنفسي، ولا سيما عند انقلاع الدواء على مدى ساعات كثيرة (إذ يتحدرون بحلاوة اللطم).

المعالجة Treatment. لابدٌ من إجراء سلسلة قياسات

للساليبيلات البلازمية لرصد مسار فرط الجرعة، من أجل إمكانية ارتضاع التركيز على مدى الساعات الأولى من الابتلاع ingestion. يُطَبَّق التدمير العام للقياسات الموصوف في الفصل 9، ولكن ما يرد أدناه له صلة وثيقة بفرط جرعة الساليبيلات.

- الفحم المنشط 30 غرام بالفم، يتكرر الساليبيلات ويمع امتصاصها من السيل الهضمي، لم تُعد يوصى كثيراً بفعل المنفعة أو استخدام مُتقيء.

- تصحيح الشحاف Correction of dehydration غالباً ما يعطى الديكستروز 5% وريدياً مع إضافة البوتاسيوم.

- اضطراب الحمض - الأساس. لا يحتاج القلاء alkalosis أو حبيط القلاء/الحماض إلى معالجة نوعية. يُعالج الحماض الاستقلابي بيكربونات الصوديوم، انسى لقول البول تسرع إزالة الساليبيلات في البول (راجع الفصل 7).

- قد يكون الديال الدموي haemodialysis ضرورياً، إما عندما يشأ الغسل الكلوي أو عندما يتعدى تركيز الساليبيلات البلازمي 900 ميلي غرام/لتر.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموضعية

TOPICAL NSAIDS

لثة العديد من المستحضرات الموضعية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية، وعلى سبل المثال الإيبوبروفين (Ibuprofen) والديكلوفيناك (Voltarol emulgel)، والبروكسيم (Feldene) والكيتوبروفين (Oruvailgel)، وانفرض هو التأثير شراكيز علاجية موضعية بدون التأثيرات الجموعية systemic (غير المرغوبة). ولا ينبغي استعمال هذه المستحضرات على الجلد المُتقرّح أو المُلتهب، أو على الأغشية المخاطية، وقد تسبب تحسُّاً ضوئياً وتفاعلات جلدية موضعية. ومع أن الامتصاص الجموعي أقل من حالة المستحضرات الفموية، ثمة تقارير عن سمية معدية معوية وكلوية مصاحبة مع استخدامها. وتتاح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أيضاً على شكل تحاميل، ويفضلها بعض المرضى. وقد تحدث كلٌ من التأثيرات الجانبية الموضعية والجموعية.

المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل

Drug treatment of arthritis

يُعدّ نزع ألم المفاصل، والتورم والتيبس أو تقيصاً بالنسبة للمرضى، وبالإضافة لتوفير نزع الأجزاء، يجب على الطبيب تجنب التأثيرات الضارة للأدوية. لالتهاب المفاصل غير المُعالج بسرعة كافية، التي تؤدي إلى فشل المفاصل المُتطلب للجراحة تقويم عظام orthopaedic متعددة، لا يوجد شفاء من التهاب المفاصل (ما عدا التهاب المفاصل الالتهابي)، وكثيراً ما تكون الأدوية المُتاحة غير مُتحملة، ويلتفت العديد من المرضى بالتهاب المفاصل إلى العلاجات التكميلية complementary التي قد تتأثر مع الأدوية التقليدية. وعادةً ما تتطلب المعالجة الناجحة لالتهاب المفاصل أسلوباً متعدد التخصصات multidisciplinary مع معالجة فيزيائية، ومعالجة مهنية occupational وملائمتها مع دور المريض، وجميعها هامة.

المعالجة الأعراضية

SYMPTOMATIC TREATMENT

تتبع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نزعاً أعراضياً كبيراً ونمسا للشرعيات السريعة كعلاج المرض مثل تورم المفاصل، ولكنها لا تحسن نتيجه، أي تحبب المفاصل. إن الاستراتيجية الحالية لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي هي البدء بالمعالجة بالأدوية المضادة للروماتيزم المعتدلة للمرض (DMARDs) النوعية في المرحلة المبكرة، حيث أظهرت هذه العوامل أنها تفقد نفعاً لفصل (الشكل 3.15). ويستخدم كثير من الصائمين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي تناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs حتى عندما يُحزرون DMARDs، ويستخدم المصابون بالمفاصل العظمي osteoarthritis مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بكثافة.

المعالجة المعدلة للمرض

DISEASE-MODIFYING TREATMENT

إن الأدوية المضادة للروماتيزم المعتدلة للمرض (DMARDs) هي عموماً مُعدلات مناعية يعتقد أنها ترمم بيئة مناعية طبيعية ضمن العشاء الزليلي synovium للمفاصل. وتستخدم

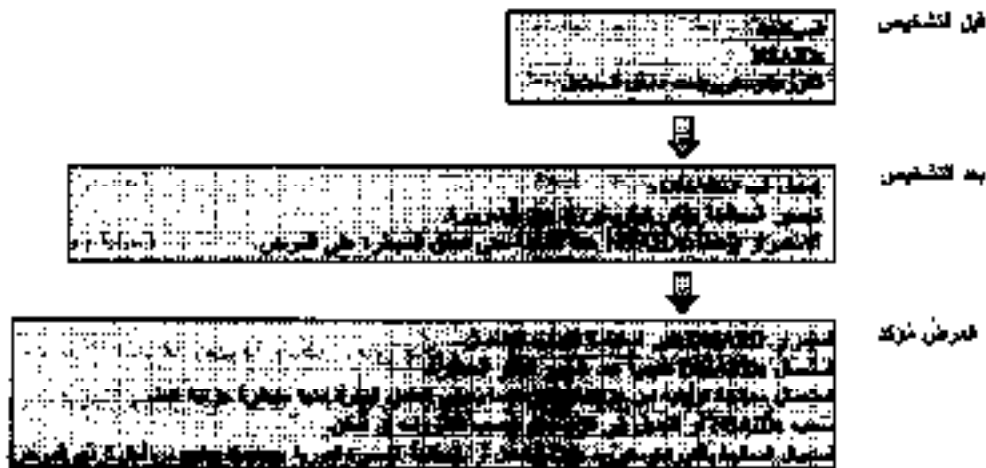
DMARDs على نحو رئيسي لالتهاب المفاصل الروماتيزمي وفق المرض المصلي المحطلي المتصاحب مع اعتلال الفقار spondylarthropathy.

أما النفع فهي إنقاص ألم المفاصل وتورمه وتيبسه، وإنقاص تضرره على المدى الطويل، وإن الآلية الرئيسية الهامة في إنجاز هذه النتائج غير منبوهة على نحو يؤكد لأي من الأدوية المضادة للروماتيزم المعتدلة للمرض DMARDs، على الرغم من معرفة بعض أفعالها يُعدّ الميثوتريكسات methotrexate والسلفاسالازين مثلاً أدوية مضادة لطفولات على نحو كوني، في حين يؤثر السيكلوسبورين على وظيفة الخلية التائية T-cell.

تختلف الأدوية بسرعة بدء فعلها، التي تستغرق من أسابيع حتى شهر على نحو عام، وإلى حين بدء عملها وحتى بعد ذلك عابثاً، يحتاج معظم المرضى لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وقد يتطلبون معالجة بحسرة bridging therapy بالكورتيكوستيرويد (مُعالج ip.v) أو بالمفصل i.m، أو بالوريد i.v. أو بالمفصل، ومثل جميع تأثيرات الجهاز المناعي، يُطلب الرصد المنتظم لضمان السحب المُناسق والمعالجة الداعمة إذا نشأ تقيص اللي. وتطلب معظم المرضى رصد عضو آخر على الأقل، مثل الكلى أو الكبد، وكبدء عام ينبغي على المرضى الذين يستعملون الأدوية المضادة للروماتيزم المعتدلة للمرض DMARD أولاً بأخذوا التحذيرات الخطية، بسبب حالة كبت المناعة عندهم، ويمنع استعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعتدلة للمرض DMARDs أثناء الحمل والإرضاع، ويعالج المرضى بواسطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعتدلة للمرض DMARDs من قبل المختصين، وما يقدم هنا ما هو إلا بيان عام حول الأدوية وطرق استخدامها.

الميثوتريكسات Methotrexate

يعمل الميثوتريكسات بالتثبيد المناعي لإزيم عنزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، ولكنه يمتلك تأثيرات على الإسترات الأخرى المُكتنفة في تخليق البروتين وناكوت مضادة للالتهاب ومُعدلة للميثوكين. ويُعد هذا الدواء مثابهاً بيويوياً لرباعي هيدروفولات tetrahydrofolate ويدخل آخلاقاً



الشكل 3.15: ميثان المتعلقة للدالية لالتهاب المفاصل الروماتيزمي.

الميثوتريكسات الأفضل تحملاً من بين الأدوية المضادة للروماتيزم المعتادة للمرض DMARDs جميعها ويستمر أكثر من نصف المرضى الذين يستهلون انفعاله به تتأوله لأكثر من 3 سنوات لاحقاً. ويُتَمَصَّ الغشيان وغرجات النعم أو تُزال بإضافة حمض الفريك يُعد الارتفاع العابر ذائلاً، الأدين *transaminases* الكبدية شائعاً (حتى 30%) ويمكن تديره بالانقطاع المؤقت عن الدواء. وقد تحدث قلة الكريات الشاملة *pancytopenia* كاستجابة ذاتية الحساس *Idiosyncratic* في أي وقت، أو قد تُعزى بالإحباط المشترك مع مواء آخر حصاد لطفولات، مثل التيميترين. قد ينشأ تسرع الكبد مع الاستخدام الطويل الأمد (ولاسيما عند المسنين بالصدفية). إن التهاب الرئة الخلالي *interstitial* نادر الحدوث ولكنه يُعد مضاعفةً قاتلةً بشدة. ويُعد الميثوتريكسات ماسحاً وينفي علم وصفه للتساء ما حول من الإياس *premenopausal* ما لم يُختَر منع الحمن بدرجة كافية.

السلفاسالازين *Sulfasalazine*

ينضم جزئي السلفاسالازين السلفايزيد والسلفايزين وحمض 5-أمينو ساليسيك المتصان برباط - أزو الذي ينشطر بإجزيته القرونية، مُطلقاً أجزاءه المُكوّنة. يمتلك السلفايزيد كسلفوناميد فعلاً مضاداً لطفولات يُعتقد أنه يوج لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، في حين يعتقد أن جزءه السلفاسالازين فعال في داء الأمعاء الالتهابي؛ ويظهر الوصف الأشمل في

باستعمال نظام النقل الفعال لطفولات وحمض الغوليك، ويقي في الخلية لأسابيع كثيرة.

يتمسك من السيل المعدي المعوي بعملية فاعلة مستخدمة أيضاً بالطفولات. يُزال من البلازما بالمُغَط الخلوي والاطراح الأبرسي الدواء غير المُغَط (العمر الشفوي 5 سنوات).

يستعمل الميثوتريكسات على نطاق واسع وكأنه من الأهمية المضادة للروماتيزم الممتدة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب المِعَصَل في الصدفية *psoriatic arthritis*، وتأثيراته المُوجرة للسيرويد في كثير من الحالات، ولاسيما عندما لا يمكن تحمل الأرتاوبرين *anethioprine*. ويُستخدم الميثوتريكسات بجرعة مرتفعة، مع الإقصاد بعمس الغوتيك، لعلاج الحباثات *malignancies* الصلبة والدموية (راجع الفصل 30). ويُعطى الميثوتريكسات بإجرعة المنخفضة ترقى التهاب المفاصل الروماتيزمي. وإن الهيئة على التأثير المُعدّل للمرض في التهاب المِعَصَل في الصدفية قليلة الاستعراض، ولكن غالباً ما يُفضّل الميثوتريكسات على الأدوية المضادة للروماتيزم المعتادة للمرض DMARDs الأخرى لتأثيره الدافع لأفات الجلد.

عادةً ما يعطى الميثوتريكسات بجرعة 7.5 ملي غرام بالغم أسبوعياً مبدئياً، ويزاد إلى مقداره الأقصى أي حوالي 20 ملي غرام في الأسبوع.

التفاعلات الضائرة *Adverse reactions*. يُعدّ

الفصل 4. يستخدم السلفاسالازين مثل الأدوية المضادة للروماتيزم المحددة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، واعتلال الفقار مع اكتشاف للمفاصل المحيطة، والتهاب المفاصل في الصدفة.

أملاح الذهب Gold salts

تُعدُّ أملاح الذهب نوعاً من الاستجابات المناعية الخلوية والمخلطية؛ لا يُعدُّ طَرزُ معيها معيهاً ولكنه يتعلق بتكوين سيانيد الذهب aurocyanide في مناطق الالتهاب. تتاح أوروثيومالات الصوديوم sodium aurothiomalate بالحقن العضلي العميق أو الأوراثيونين auranojin بالفم ولكن الذهب المموي أقل فعالية ونادراً ما يستخدم كمعالجة يديّة. يُعدُّ توزُّع الذهب معقداً؛ إذ يرتبط بشدة مع ألبومين البلازما ويتوزَّع إلى الغشاء الزليلي للتهاب، والكليّة والكبد. يطرح الذهب على نحو رئيسي بالكليّة ويمدّى أقل في الغائط، وربما يدخله عن طريق الصفراء. ويبلغ نصف عمر الإزالة من البلازما 22 يوماً ويتسق مع تراكم حالة الثبات التي يصل إليها بعد 3 شهور. وقد يبقى مخبئاً في أحيار النسيج العميقة بعد 23 عاماً من وقف المعالجة. وتشبه أحياء التراكمية إلى إمكانية الاستمرار بالمعالجة لمدة طويلة عندما يكون نافعاً وحيد التحمل.

الآثار العكسرة Adverse effects. تحدث عند حوالي ثلث المرضى وقد يكون من الواجب إيقاف الذهب عند بعضهم. وتضمن هذه الآثار الحكة، والتهاب الجلد والتهاب اللسان glossitis واللثة، وهي الأشيع، بالإضافة إلى قلة انكربات البيض وقلة الصنجات ويشمل اتقى marrow (الذي قد يهدد الحياة)، والتضرُّر الكليدي والكُلوي (ونادراً المتلازمة الكلوية، بسبب التهاب الكلية الغشائي)، والتهاب الأعصاب المحيطة والاعتلال الدماغي. وتُعدُّ السمية الخطيرة نادرة مع المراقبة الحريصة (تعداد دم شهري وتحليل البول) ويوقف الدواء عند شعلامة شائعة على الأذى. وينبغي النه بالعامل الخالب chelating عند ظهور أي تأثير حفيّر أو أي تأثير لا ينبغي بسرعة؛ وربما يُفضّل ثامي الموكابرون dimercaprol على البنسلامين. لا تستطب أملاح الذهب في الحمل ولا ينبغي

تقديمها لنساء الحملن بالأطفال بدون التقييم الحريص للمنافع والمخاطر من استعماله في كل حالة فردية. واستعمال الذهب أقل شيعاً من السلفاسالازين أو نيتورينيكسات كعط اختيار أول من الأدوية المضادة للروماتيزم المحددة للمرض DMARD بسبب صحته المعروفة

الآزاثيوبرين Azathioprine

يستقلّب الآزاثيوبرين إلى 6- ميركاتوبورين (راجع الفصل 30)، للسوز عن العديد من أفعاله وليس كلها، كمثبط لتخليق الثيورين. ويُعدُّ يروضح بالاستجابة المناعية الخلوية، لوظيفة اللانويات البائية B والثائية T. ونتيجةً تتعدد الأشكال الحينية، يمتثك ما يقارب 1 من كل 300 شخص قوقازي Caucasiam مستويات منخفضة جداً من ناقلة أمين الثيوبورين (TPMT) thiopurine methyltransferase وهو الإنزيم المستقبل لمركب 6- ميركاتوبورين؛ وخطر تسمم هؤلاء الأفراد مرتفع بالجرعات الطبيعية من الآزاثيوبرين. وإضافة لاستعماله لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، يستعمل الآزاثيوبرين لتأثيره الموقر للستيرويد sparing effect steroid في كثير من أمراض المناعة الذاتية، ككابت مناعة بعد زرع الأعضاء مثلاً، وللمحافظة على الهدأة remission في معالجة التهاب الأوعية vasculitis. توفقت الأشياء الأخرى عن الآزاثيوبرين في مكان آخر من هذا الكتاب.

الآثار الضالفة Adverse effects. تتضمن العياف، والإسهال، والطفح وتفاعلات فرط الحساسية؛ ويحدث تقيط انفي والتحمس الضوئي أيضاً ويتطلب رصداً حريصاً. يموي الآثوبورين colupurisol وهو مثبط للرنين أكسيداز، فعل الموكاتوبورين مع خطر السمية عندما تعطى هذه الأنوية بالتشاركه (راجع الفرم).

البنسلامين D-Penicillamine

لا يُعدُّ طَرزُ عمل البنسلامين في التهاب المفاصل الروماتيزمي واضحاً ولكنه يُقصّ عامل الروماتيزم وتركيز لعقدت المناعية في البلازما وبالمائل ثوليبي symovial. ويُعدُّ معه كحالب chelator لعدد من ابعادن (بما فيها الذهب) قياً في التسمم (راجع الفصل 9) والتكس الكليدي المعدسي

هذه المضاعفة يادره في الممارسة مع الجرعات المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي، حتى التطويل الأمد، على سبيل المثال دون 6.5 ملي غرام/كيلو غرام/يوم، ولكن من المضافة أن يُجرى المرضى فوق الستيز عاماً قحصاً عينياً قبل البدء ومن ثم كل 6 ساعات أثناء المعالجة. وبعدها أيضاً تصبغ الجلد؛ وتبييض الشعر، والتئمة (الخاصةً vitropia)، والانسراج العندي المعوي.

السيكلوسبورين Cyclosporin

راسح المعدل 30

الليفونوميديد Leflunomide

يشط الليفونوميديد تخليق البيوجينيديس انتفايياً ويمنع تمايز الخلية التالية الـ T، التي يعتقد أنها هامة في أمراض التهاب المفاصل الروماتيزمي. ويُعد بدء الفعل أسرع من الأدوية المضادة للروماتيزم المعتلة للمرض DMARDs الأخرى؛ ويبيع متفصلاً سريرية في 4 - 6 أسابيع قد تكون إزالة المعالجة، بالكونيستروامين أو بالفحم المنشط ضرورية عند التخطيط للانتقال إلى الأدوية المضادة للروماتيزم المعتلة للمرض DMARD الأخرى، لأن النواء يُحجّر في الجسم لمدة عامين.

المضاعفات الضائرة Adverse effects. تتضمن المنغ عنها إنسراجاً معدياً معويّاً، وقرحات الفم، وألم البطن، والاعتبارات التي تدل على خلل وظائف الكبد، وقرط ضغط الدم، والصداع، وقلّة الكريات البيضاء، والدموخة، وفقدان الوزن، والخصامي المتعددة الأشكال، ومتلازمة ستيفن - جونسون، وتثخّر الأنسجة المبرمة السريري الشسي.

للمعالجات الأخرى Other treatments

يُدخّر السيكلوفوسفاميد، والكلورامبوسيل chlorambucil أو النيكوفينولات mycophenolate للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الوخيم غير المضبوط بدرجة كافية بواسطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعتلة للمرض DMARDs المعيارية.

العوامل البيولوجية BIOLOGICAL AGENTS

تجد المركبات البيولوجية، أي العوامل المشتقة من المواد

hepatolenticular. يُستصّر السبلايين على نحو غير كامل ولكنه كافٍ عقب إعطائه بالدم ويضع للاستقلاب الكبدية، وتُطرح المنتجات في البول والبراز. ويكون عمره النصفى 3 ساعات بعد الجرعة اللموية المفردة.

الآثار الضائرة Adverse effects هي كثيرة، إذ قد يعانسي المرضى من إنسراج معدي معوي، ويُعدّ خلل الذائفة taste المتعلّق بالجرعة شائعاً. وإن قلّه تصفيحات كثيرة الخبوت ولكنها تشفى عند سحب الدواء ما لم تُشير إلى فقر الدم اللانسيحي aplastic الأخطر. وتضمحل خبوتته. وتتمثل المضاعفات الأرحية (الطفح، والحصى) للمخبت أثناء المراحل الأولى من المعالجة. ويُعدّ حدوث بينة التروتن الشديدة سبباً لإيقاف التسلايين إذ قد تكون نذيراً لشوء انتلازمة الكلاية.

شهيركسي كلوروكين Hydroxychloroquine

يظهر افيديوكسي كلوروكين (والكنزوروكين أيضاً؛ راجع الفصل 14)، إضافةً للمعالجة المضادة للسلالريا، تأثيرات مضادة لالتهاب ومعدّلة للمناعة معيدة في موحز الروماتيزم. يتراكم افيديوكسي كلوروكين ضمن اللعقويات، والبلاعم، وعنديات الشكل polymorphs والأرومات الليفية fibro-blasts، وتنبط وظيفة اللمعة ولكن الصّرز المتيق لقله غير معروف. يُنهي قلّه بالاستقلاب والإزالة الكلوبية (العمر النصفى 18 يوماً).

بعد اللميدوكسي كلوروكين أقل فعالية من باقي الأدوية المضادة للروماتيزم المعتلة للمرض DMARDs ولكنه أقل سمية أيضاً؛ ومن الأفضل استخدامه لآلام المفاصل المصحوبة مع اضطرابات النسيج الضام (مثل التئمة الحمامية اللمهوية SLE). ويُجرى استجابة مفيدة عند حوالي 50% من المرضى بعد 4 أسابيع، معضلاً. توفّف افيديوكسي كلوروكين مع الأدوية المضادة للروماتيزم المعتلة للمرض DMARD الأخرى لالتهاب المفاصل الروماتيزمي.

الآثار الضائرة Adverse effects. يتراكم افيديوكسي كلوروكين في أعضاء كثيرة، وتضمن العين إذ يمكن أن يسبب صرراً للشبكة retinal قد يكون منعذّر العكس. ويُعدّ

الطبيعية والمعدلة كيميائياً، مكانها في المعالجة الآن.

الإيتانرسبت Etanercept

يُبطئ الإيتانرسبت فعالية السيتوكين، وهو عامل نخر الورم TNF. وهو اندماج بروتينسي شتوي dimeric مستقبلسي عامل النخر الورمي TNF receptors (يُدعى (P75) مُتصلب مع ميدان المعقدات الضدية المستهدفة Fc domain (ناحية ثابتة) لجريء الغلوبولين المناعي IgG1. يربط الجريء، الواحد من الإيتانرسبت جزئين من عامل نخر الورم الألفا α -TNF أو أبيتا β -TNF (تيمغويوكسين lymphotoxin). ويختلف الإنفليكسيماب infliximab فهو جريء بشري غير كامل. وألفا α -TNF: الإيتانرسبت مُركب TNF أكثر من مستقلة TNF الذوية الموجودة طبيعياً، بمقدار 50 ضعفاً، والعمر النصفي لإزالته (70 ساعة) أطول من بحوالي 5-مرات.

ويستفح نوعي استعمال الإيتانرسبت مع تنامي البيئة؛ يُدخّر استخدامه في الزمن المتوَكِّب هذه الكتابة للمصابين بالتهاب المفاصل الفعال الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية مع اثنين من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs على الأقل.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التفاعلات في مقر الحرق، والعدوى، والصداع، والنوح، وآلم البطن، وعسر الهضم، والحبائات، والطفح، والتهاب المرارة cholecystitis، والاكئاب، وضيق النفس dyspnoea.

الإنفليكسيماب Infliximab

ين الإنفليكسيماب جدياً مختبري chimeric antibody مُكوّن من ناحية متفابرة من المضد البشري لعامل نخر الورم الألفا α -TNF المُتصلب بناحية المعقدات الضدية للمستهدفة (ثابتة) Fc من المضد البشري. ويُنكَب TNF من خلال ارتباطه معه في الفوران أو في تجويف المفصل. يبلغ العمر النصفي لتسريب الوريدي 9 أيام. ولا يحتاج إلى ضبط الجرعة لتعسر أو الورن.

يستخدم الإنفليكسيماب بالتجويف مع الميثوتريكسات (لإنفاص تكوين مضاد - المضد البشري anti-mouse

antibody) ويُخصّص مثل الإيتانرسبت للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية لاثين على الأقل من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs. وهو مرخص في المملكة المتحدة فقط للمباغين المصابين بالروماتيزم (وللأسف fiscalgie غير الشافية للمصابة لعاماء كرون Crohn).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن المُتغّ عنها العدوى، والحمى، والصداع، والدوار vertigo، وفرط ضغط الدم، والتفاعلات الجلدية، والتعب، وآلم الصدر والإسائة لفشل القلب الاحتقاني، والإسهال، والعدوى البعدي. وقد ينشأ تاء أسس الفعال مع بدء للعلاج بالإنفليكسيماب وبغني فحص المرضى من أجل الأمراض أو العدوى الكامنة.

دور الكورتيكوستيرويدات الستيرويدية

THE ROLE ADRENAL CORTICOSTEROIDS

مع أن التفريغ العرضي مشر، لكن ثمة نفور من استعمال الكورتيكوستيرويدات الصرع لمريض الروماتيزم بسبب آثاره الضائرة، ولكن هنا المساق العلاجي يُعدّ مبرراً في بعض الأحوال.

• لتوفير تفريج مؤقت لأعراض التهاب في خلال الأسابيع السبي يسبقها ٤-٥ حمل للأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs.

• تستعمل أحياناً الجرعات الضخمة المفردة المتباعدة ومعالجة قصيرة أحياناً (pulse treatment): مثلاً، الميثيل بريدنيزولون methylprednisolone (عني شكن سوكسينات الصوديوم) حتى 1 غرام وريدياً لمدة 3 أيام متباعدة أحياناً، لتبسط المرض الالتهابي للرفع انفعالية، ومع الوقت لتبديل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD أو جرعتها.

• إن الوريديزولون prednisolone (20 - 40 ملي غرام/ يوم) فعال جداً في تبسط الالتهاب الوجيه جداً، مثل التهاب الأوعية أو المرارة الروماتيزمية.

• عندما تفشل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

DMARDs بالتركيبة *in combination*، إضافة الأدوية تدريجياً، أو سديتها جماً في الوقت نفسه. وين تفضيل المرض والطبيب، وكذلك مسار المرض والاستجابة للمعالجة جميعها يُحدّد الاستراتيجية الملائمة في حالة عردة ماء، والواقع إن البيئية صعبة قليلاً كأساس لاتخاذ اقرارات عن تدبير ما أو آخر.

قد يكون مساق *course* التهاب المفاصل الروماتيزي طويلاً جداً (50 عاماً) وتكون الأدوية صعبة التحمل، وغير معدلة في الأمد القصير أو الطويل، "ويقتسن" بعض المرضى في المعالجة مع جميع العلاجات المعيارية. وقد يكون حلول للمعالجات البيولوجية ذا معاً إلى هذه المجموعة، إذ إن البديل هو الاستمرار على الريدنيرون لفترة طويلة مع المشكلات للمصاحبة له.

حمى الروماتيزم RHEUMATIC FEVER

ينبغي مكافحة الالام المفصل والحمى في المرحلة الاخادة بالأسبرين أو ربما بالكورتيكوستيرويد المُفضّل بحسب الاحتياج، (لكن راجع متلازمة راي (Reye's syndrome).

ينصح باراحة التامة في السرير عند وعود بية عمى التهاب القلب (تضخم القلب أو التهاب تاجور (pericarditis)، وينبغي استعمال الكورتيكوستيرويد عوضاً عن الأسبرين، لأن الأخير قد يؤرث فشلاً قليياً، ينبغي إعطاء الريدنيرون بجرعة كافية لكبت علامات الالتهاب السريرية والحموية (سرعة تفضل، للكريات الحمر ESR، لزوجة انبلازما، البوتون انتفاعل C)، يُعدّ 10-15 ملي غرام/يوم كافياً عادةً عند البالغين، وقد يكون من الضروري أيضاً المعالجة الشوعية تفشل القلب. ولا يقي الأسبرين ولا الستيرويد الكظري من نشوء المضاعفات القلبية، لاجلة.

يجب إعطاء مساق علاجي من بنريل البسليين لمدة 10 أيام لقتل أي عقديوات (راجع الفصل 14).

المفصل العظمي OSTEOARTHRITIS

يستعمل مضاد الالتهاب غير الستيرويدي NSAID، ويكون الاعتبار ملائماً لنقدار الألم والالتهاب اللذين يعانسي منهما المريض، وتحمّل الآثار الصائرة. توحى اليّة بأن

DMARDs أو نسيب آثاراً ضائرة غير مُتضمنة. يكون المرض نضسط الالتهاب في المفاصل المصانة مع نقلل الآثار الضائرة، مثل الريدنيرون 7.5 ملي غرام أو مكافئه من سترويد آخر، ويُعطى مرة يومياً (عند الساعة 08:00) لإنفاص الشبيط النحاسي الكظري).

• قد يبدّ على أن الريدنيرون 7.5 ملي غرام/يوم الذي يضاف إلى المعالجة المعيارية قد يقصّ معدل تحرّب المفصل في المرض المتوسط أو الموحيم ذي المدة الأقل من سنين¹¹.

حقن الكورتيكوستيرويد داخل المفصل *Intra-articular injection of corticosteroid* (تريامسينولون triamcino-olone أو هيدروكورتيزون، أو ريدنيرون أو ديكساميثازون dexamethasone) يُعدّ فعلاً حفاً عندما يصاب أحد المفاصل أكثر من غيره. وقد تنوم المنفعة من الحقنة الواحدة لأسابيع كثيرة. ويجب أن تكون احتياطات العقامة كبيرة جداً، إذ إن دخول أي عدوى قد ينتشر بصورة متورة. إن اللجوء المتكرر جداً لحقن الكورتيكوستيرويد قد يعزّز فعلياً تضرّر المفصل بإزالة حدّ الحماية الممنوح بالألم، ولا يُحيدّ أن تعدى مثل هذه الحقن في المفصل المفرد ثلاثة في العام. وتعدّ المظاهر الأخرى لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزي هامة ولكنها خارج نطاق هذا الكتاب.

الطرق المختلفة لاستعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّة للمرض

DIFFERENT WAYS OF USING DMARDs

تُعطي الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs وفقاً لتدابير مختلفة عديدة، تصل حتى ثلاثة لأي مريض إفرادياً. ويمكن إعطاء الأدوية بتوالي (الإيجاد الدواء الأكثر فعالية). مع الفصل أو بنونه وبالمعينة لكل منها، واستخدام الكورتيكوستيرويد عند كل تبدل، لتغطية الزمن المستغرق لبدء تأثير الدواء الجديد المضاد للروماتيزم المعدّن للمرض DMARD. وكبديل يمكن إعطاء حتى ثلاثة من مركبات الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّة للمرض

¹⁰ Kirwan R. 1995 New England Journal of Medicine 313:142

استخدام الأدوية المضادة للالتهاب القوية قد يسرع تحوُّب حصى المفصل، مثل الورك hip عبيط تطلق البروستاغلاندينات الموسَّعة للأوعية الضرورية للإواء الكافي ماندم من أجل الترميم الطبيعي للنسي المفصلي. ويبغي مراعاة الحاجة إلى مصدر الالتهاب غير الستيرويدي NSAID بصورة منتظمة؛ يمكن الحد من التعرض لمضادات الالتهاب غير الستيرويدي وNSAID الأخرى باستخدام الباراسيتامول، ومسكن يحتوي مركباً أفيونياً opioid أو عضاد الاكتئاب بمجرعة منخفضة (راجع الفصل 17).

لا توجد حالة عامة لاستخدام الستيرويد داخل المفصل في الفُصال العظمي ولكن الحقن الموضعي للتريامسينولون يمكن أن يوفر نفعياً لتقلعة المؤلة المحيطة بالمفصل أو مفصل الركبة المتهب على نحو حاد.

الحالات المصحوبة بالبلورات

Crystal-associated conditions

تقرن والأدوية GOUT AND DRUGS

يصيب التقرن حوالي 0.25% من السكان في أوروبا وأمريكا الشمالية. وتعدُّ الأدوية فعالة في تديبه، ويمكن لبعض الأدوية أن تسرع الهجمات. إن مرضى التقرن الذي لا تُرى فيه التُروف tophi لديهم حبيبة يورات urate pool حوالي ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الطبيعي، ولما كان هذا المقدار يعمد ما يمكنه حمل في المحلول خارج الخلو، فتترسب بلورات مكرية مكوَّنة نسجاً رقيقة بما فيها المفاصل، بمثل تلك المصابون بالتُروف tophi تُجمعاً يورانياً قد يصل إلى حوالي 26 15 - أضعاف الطبيعي.

تُرشح اليورات بحرية بالأديوب الكبيسي ومن ثمَّ تُعاد امتصاصها من السائل الأنيوبي. وتُقرَّر أيضاً من الدم إلى السائل الأنيوبي. تُنقل اليورات النسي نظهر في البول عملة نانو ألتسي التقرن هاتين؛ كلاهما فاعلاً وتطلنان الطاقة، ويمكن أن تتأثر بالأدوية.

يحدد فرط حمض يوريك الدم والتقرن مهمًا كان السبب

(ومثال ذلك، الاستقلابي، المرض الكلوي، تكون الزرر neoplasia) على سبيلين أساسيين، (1) فرط إنتاج اليورات (2) نقصان إطرانها. وقد تعمل الأيتان كلاهما في المريض نفسه ولكن يسهم نقصان التصفية الكلوية في فرط حمض يوريك الدم عند معظم المصابين بالتقرن. وقد تؤثر الأدوية على هاتين العمليتين كما يلي:

يحدث فرط إنتاج اليورات بسبب التعرُّب المُعَرَّط للمُحَلِّيات مُطَلَقاً لأمموض التوربية عندما تُعالج الاضطرابات التكاثرية النقيَّة myeloproliferative أو التكاثرية اللمعية lympho-proliferative بالأدوية.

ويحدث نقص إطران اليورات underexcretion بتأثير جميع مفرات اليول (باستثناء السيورونولاكتون) والأسويين، والإيثامبوتول ethambutol، واليوازياميد، وحمض التيكوثينيك، والكحول (الذي يزيد تخليق اليورات ويسبب أيضاً ارتفاع حمض اللاكتيك في الدم ممَّا يشبط الإفراز الأنبرسي لليورات). يُطلب تشخيص التقرن نموذجياً، إثبات وجود البلورات ذات الشكل الإبري المنفوسر المزوج الإنكسار في السائل الزليلي (بلورات اليورات الأحادية monosodium urate monohydrate)، لا مُحرَّد ارتفاع يورات المصل.

DRUG MANAGEMENT للتدبير للعلاجي الدوائي

الغايات هي:

- كسبت الأعراض (الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدي NSAIDs، والكولشيسين colchicine، والكورتيكوستيرويدات).
- منع تخليق اليورات، أي الألوبورينول allopurinol.
- تعزيز إزالة اليورات (مُغفَرات يلة حمض اليوريك uricosurics) أي، سلفينبيرازون sulfipyrazone.

الكولشيسين Colchicine

الكولشيسين هو أحد الغلوانيات alkaloid يُستخرج من الزعفران الخريفي autumn crocus (المُحَلِّاح Colchicum). يُفَرِّج الكولشيسين الألم والالتهاب سريعاً في هجمة التقرن

الخادقة. ويُعد مثل هذا التفريع المضعف تأكيداً على التشخيص لأن التهاب المفاصل اللاتقرصي لا يتأثر به، وإن فشل التفريع لا يُبرهن على علو المريض من التقرص. ويكون هذا الدواء أكثر فعالية عند إعطائه في خلال 24 ساعة من بدء الضخمة وينبغي المرضى أيضاً عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. يستعمل أيضاً في التهاب المصلية الوراثي *recurrent hereditary polyserositis* (حمى البحر المتوسط العائلية) إذ قد بقي من الضخمة زمن نشوء المشوئية amyloid.

وعصره النصف ساعة واحدة أما الجرعة في التقرص الخادق فهي 1 ملي غرام بالفم، متبوعة بمقدار 500 ميكروغرام كل 3 - 2 ساعات حتى يحصل التفريع relief أو تظهر الآثار الضائرة. وما ينبغي أن تتعدى الجرعة الإجمالية 6 ملي غرام وما ينبغي أيضاً إعادة المقرر العلاجي في خلال 3 أيام.

الآثار الجانبية Adverse effects. قد تكون وسيمة مع ألم البطن، والقىء والإسهال الذي قد يكون مدمياً. وقد يحدث سرور كلوي وابتداءً الاضطرابات الدموية. وبسبب الجرعات الضخمة شتلاً عضلياً. لا يستطيع كثير من المرضى تحمّل الكولشيسين ويستعملون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الإندوميثاسين أو النيكولوفيناك فحمة التقرص الخادقة ويتطلب بعض المرضى الكورتيكوستيرويد الفموي.

الألوبورينول Allopurinol

يشط الألوبورينول أكسيداز الزانثين xanthine oxidase، وهو الإنزيم الذي يحول الزانثين xanthine والهيوزانثين hypoxanthine إلى حمض البوريك. ويشرح المرضى الذين يتصلون الألوبورينول كمية أقل من حمض بوريك وكمية أكثر من الزانثين والهيوزانثين البول. وتُعد هذه الكميات أكثر ضوياً من حمض البوريك (نادراً ما تكون الحصيات الكلوية من الزانثين) وتشرح بسرعة أكبر في الفشل الكلوي.

سرعان ما يتصل الألوبورينول (العمر النصف 2 ساعة) من لمي. ويستقلب في الكبد إلى تيزانثين alloxanthine (العمر النصف 25 ساعة) ويُعد مثبطاً لأكسيداز الزانثين أيضاً.

يُشرح بلا تباين من النكبة. يُستطب الألوبورينول في التقرص المزمن، عندما تحدث ثلاث هجمات على الأقل في العام، وفي أمراض الدم عند وجود فرط حمض بوريك الدم عفوياً، وأثناء معالجة الاضطرابات النكابية النقيية myeloproliferative حيث يسبب تحرب الخلية شتلاً يورياً مرتفعاً.

يقي الألوبورينول من فرط حمض بوريك الدم بسبب مدرات البول ويمكن توليفه مع عامل مُحفّز نيلة حمض البوريك uricosuric، والجرعة الاعتيادية هي 300 ملي غرام/يوم بالفم ولكن قد يحتاج بعض المرضى ما مقداره 600 ملي غرام يومياً.

الآثار الجانبية Adverse effects تتضمن تلوّث حمة تقرصية حادة (راجع ما سيأتي)، وبقاعات أرجية غير شائعة ولكنها قد تكون وخيمة، ومثال ذلك، انطفح الجلدي الفقشري exfoliative، وأنم المفاصل، والحمى، وتضخم العقد اللمفية lymphadenopathy، والتهاب الأوعية والتهاب الكبد. وقد يُمنع عن وفيات. ولذا لا يجب البدء بالألوبورينول ما لم يؤكد التشخيص، ويكون هجمات التقرص متكررة على الرغم من تعديل أسلوب الحياة (راجع ما سيأتي). يمكن تدبير أرجية الألوبورينول بإزالة التحسس desensitisation باستخدام جرعات صغيرة جداً من الدواء في البدء، واستمرارها لمدة طويلة.

يتم الألوبورينول أكسفة المركبات بوريين إلى المستقبل غير الفعال؛ فإذ ما أعطيت جرعة اعتيادية من المركبات بوريين mercaptopurine لمريض يُعالج التقرص عنده الألوبورينول، تحدث تقيوة مفعول خطورة (راجع أيضاً الأزابورينول azathioparine).

السلفينبيرازون Sulfapyrazone

يشط السلفينبيرازون تنافسياً النقل الفعال للأيونات العضوية organic anions عبر ثيوب الكلية من البلازما إلى المسائل الأنبوي والعكس صحيح. ويحدث التأثير على الجرعة، إذ يمنع السلفينبيرازون بالجرعة المنخفضة إمرار حمض البوريك إلى المسائل الأنبوي tubular fluid، ومنع الجرعة المرتفعة بقوة أكثر من عودة الامتصاص لحمض البوريك.

فعالاً أيضاً. يتطلب الموضوع تفكيراً سريعاً فقط لتقدير أن محفّرات بيعة حمض اليوريك uricosurics والألوبيورينول لن تفرّج حمضة النقرس الحادة.

للنقرس الراجح، النقرس التوقني، وللنقرس المعتمد للضرر الكلوي (اعتلال الكلية النقرسي)

Recurrent gout, tophaceous gout, and gout causing renal damage (gout nephropathy)

يبدو معقولاً من حيث انبداً معالجة فرط إنتاج اليورات بالألوبيورينول allopurinol ومعالجة قلة إطراحها بمواء محفّز لبينة حمض اليوريك. يستحب معظم المرضى جيداً للألوبيورينول من الناحية العملية، والذي يعد دواء الاختيار، ولاسيما مع احتلال وظيفة الكلية؛ يمكن إعطاء محفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric كإضافة. ويبدأ بالمعالجة عندما تعذت يورات النصل على نحو ثابت 0.6 مهني مول/لتر ويكون لدى المريض ثلاث هجمات نقرسية حادة أو أكثر في السنة.

ينبغي البدء بالألوبيورينول في انقتره الهادئة quiescent لأنه يُعطّل حمضة النقرس إن بُدء به أثناء إجلها، وقد تُوّرت المحمة حتى إذا بُدء به أثناء هدأة المفاصل. إن الانخفاض السريع ليررات البلازما بأي وسيلة قد تُوّرت نقرساً حاداً، وبما يسمى دويان التُوّف tophi. لذا من المعتاد إعطاء معالجة وقائية تبطله كابتة بالانثوميساسين، أو الكولتيسين أو السبرويد للتغطية أثناء الشهرين الأولين من المعالجة بالألوبيورينول أو محفّز لبيلة حمض اليورات. إن المريض الذي يُخبر بأن الدواء فقط يمنع النقرس، ويُصاب فعلاً بحمضة وعيماً، يمكن أن يخلق ذلك عنده إعطاباً غير محبب. يجب عدم تناول الأسبرين، التزاماً مع محفّرات أخرى لبينة حمض اليوريك إذ إنه يتداخل مع فعلها (أخبر المريض بهذا). يمكن استخدام الكولتيسين أو الانثوميساسين عند توقع المحمة الحادة، ومثلاً ذلك، بعد الجراحة مباشرة. وإن إقاع المرض يتحسب زيادة النظام الغذائي الزرمة أو تجنب الإغواء الهادئة لنظام بعد أيضاً وثيق النصبة (راجع ما سيأتي):

لن تلاحظ النعمة من خفض يورات البلازما في أسابيع قليلة، وينبغي إحكام المداواة للمحافظة على يورات البلازما في

وزيد إطراحه في البول، وتخصّل على الفعل التقيّد المحفّز لبيلة حمض اليوريك بجرعة يانبة 100 - 200 ملي غرام/يوم بالفم مع الطعام، وتُزاد على مدى أسبوعين إلى ثلاث أسابيع إلى 600 ملي غرام/يوم، الذي يبني الاستمرار بما حتى يصل مستوى حمض يوريك للنصل إلى الطبيعي. ثم يمكن إقاص الجرعة للمحافظة على هذا المستوى، وقد تكون 200 ملي غرام/يوم.

ينبغي التأكد على استهلاك السوائل 2 لتر/يوم على الأقل، أثناء المعالجة اللبانية، لمنع بيعة بلورات اليورات. وعندما تكون حمولة حمض اليوريك مرتفعة high، يجب الاهتمام بمعدل البول قليلاً بواسطة خنيط سيرتات انوتاسيوم 12 - 24 Potassium Citrate Mixture غرام/يوم مع الماء بالقص، أو مسحوق بيكربونات الصوديوم 5 - 10 غرام/يوم مع الماء بالعم، والإعادة مرة ثانية لمنع تكون بلورات حمض اليوريك في المسيل البولي. وتعد الآثار الضائرة الأخرى معدية معوية على نحو رئيسي، يمنع استعمال السلفاميزولون في القرحة الهضمية.

يُعدّ الميتوفيرات fenofibrate مضافاً لقرط شحوم الدم antihyperlipidaemic مع فعل إضافي مُحفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric.

معالجة للنقرس TREATMENT OF GOUT

لنقرس للعاد Acute gout

يُعالج النقرس الحاد عادةً بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بجرعة كاملة. ويستخدم أي دواء يمكن تحمفه (استثناء الأسبرين الذي يُعزّز بجرعته الحفصية احتساس اليورات urate. راجع ما سيأتي)؛ كتماً ما يُختار الانثوميساسين لفعله القوي المضاد للالتهاب ولتخاعته وعندما يُبدأ بالمعالجة باكراً، يمكن الماء الحسنة في بضع ساعات. وينبغي الكولتيسين عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. وإذا لم يكن الكولتيسين ولا NSAIDs متخلفين، يستعمل الريدنيزولون 40 ملي غرام/يوم، ويتخصص تدريجياً على مدى أسبوع، حيث يُعد

الجمال الطبيعي، ولعلنا يمكن التحلي عن ذلك.

التقرص العروقي المزمن Chronic tophaceous gout كثيراً ما يمكن إتفاص حجم التوف (tophi) أو حتى إزالتها عبر الاستخدام انطوول ثلاثيوريون والعوامل انخضرة ليهه حمض اليوريك.

تأريث التقرص بتدرات اليون، والاسبرين Precipitation of gout by diuretics and aspirin يمكن لأي إدار diuresis عفيف أن تزيث تقرصاً حاداً عبر إحنائه لتفاذ depletion انخضم مما يشجع عنه زيادة عود امتصاص جميع المواد النسي بعد امتصاصها حزيقاً فقط في الحافة الطبيعية في الأنبوب انداسي proximal tubule، كما في ذلك اليورات، وأشتر من ذلك، إن معظم مدرات البول هي حموض عضوية يمكنها انقاص مع اليورات عنى الإهاز من الأنبوب الكلوي. ويعد التقرص انخض عن مدرات اليون ذا أهمية خاصة عند المسنين، الذين قد يكون وضعهم النصحي غير نموذجي. وربما يكون السبرولونولون توحيد بين مدرات اليون الذي لا انخض عنى حرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ولا يؤدي مانية التقرص ضمن هذه الأحوال إلى إعطاء وصف الأتيوريونول مدى الحياة.

الخلاصة

- بعد الانتباه جزءاً أساسياً من الاستجابة المناعية الطبيعية، ولكنه يؤدي إلى مرض عندما يكون غير منضبط عليه ومستقيماً.
- توفر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تحريجاً للأعراض بتثبيتها المسكنة والمضادة للالتهاب ولكنها لا تشكل مسار داء المفصل الالتهابي.
- لدى اكتشاف نظائر الإنزيم COX-1 وCOX-2 إلى تنوير أدوية انتقالية على COX-2، تعدّ الآن بديلاً للسمية المسببة للمعدة.
- تستعمل الأدوية المساندة للروستيزم الممثلة للمرض DMARDs للوقاية من تدهور المفاصل الملتبها هذه الأدوية سامة بشدة وينتجبت استعمالها رسداً حريصاً.
- منتج استعراة دور الوسائط الطبيعية وفيها بانكثار عوامل تظيفية Synthetic يمكنها تعديل الاستجابات الالتهابية، ومنك ذلك، للمعالج المساندة لعامل نخر الورم TNF agents، والإنتيبيوسيت etanercept والإنتيبيوسيت inliximab.

يتداخل الأسبرين مع تونز إفران اليورات وعود

امتصاصها في الأنبوب الكلوي (انظر سابقاً) باملوب معتد على الحرعة. وانتبحة هي أن الأسبرين بحرعة المنخفضة (1 أو 2 غرام أيوم) يُنقص إطراح اليورات ويرفع تركيزها البلازمي؛ أما الحرعات المرتفعة (> 5 غرام أيوم) فتعدّ حمولة ليلة حصن اليوريك وتخفض التركيز البلازمي ولكنها ضعيفة التحسناً جداً كحي تكون مفيدة لتقرص.

النظام الغذائي والكحول والتقرص

Diet, alcohol and gout

تسبب اليورينات الغذائية مساهمة هامة في حرط حمض يوريك الدم وينتهي للرضي تحسب زيادة الأغمية النسي تحتوي البورينات، ومثال ذلك، ينكرياس العجل أو الخنثل sweetbread (البكرياس، التيموس thymus)، الكلاوي، السردين، سلطات مرق اللحم gravies، الملح (التحامات) bram ستمك الصبر/الينم anchovies، الكند، يميل مرضى التقرص أيضاً إلى زيادة الورن، وينقص انخفاض الورن من اليورات في البلازما.

لما معرفة أن لكحول يحرض التقرص اتحاد فهي خدعة العهد، ومشهورة في القصيدة الدنية:

إن مذاق الخمر، تؤثف مع التقرص،
ويلازمه للأكد

ولا سبل للشك بذلك

ولا احتمال، ولا مكان حتى نشبح الشك

ولا توجد إمكانية للشك على الإطلاق¹¹.

ولكن المؤلف لم يعرف الآليات mechanisms.

اعتلال المفصل البيرولفسفاتي التكمسي الحاد (التقرص الكاذب)

ACUTE CALCIFIC PYROPHOSPHATE ARTHROPATHY (PSEUDOGOUT)

يُعالج التقرص الكاذب (كلاسن العصاريف chondro-calcinosis) بلورات بيروفسفات الكالسيوم تسمية اثناء)

¹¹ تسمية Don Alhambra في الفصل 1 من أوبرا سنوا Savoy The Gondoliers or the King of Baraburia. WS Gilbert impera (1856-1911).

Fitzgerald G A, Patrono C 2001 The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New England Journal of Medicine* 345: 433-442

Goodnow C C 2001 Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune disease. *Lancet* 357: 2115-2121

Hawkey C J 1999 Cox-2 inhibitors. *Lancet* 353: 307-314

Lee D M, Weinblatt M E 2001 Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358: 903-911

Lipworth B J 1999 Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 353: 57-62

Parkin J, Cohen B 2001 An overview of the immune system. *Lancet* 357: 1777-1789

Seymour H E, Wansley A, Smith J M, Thomas S H L 2001 Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51: 201-208

Snyder W 2000 The discovery of aspirin: a reappraisal. *British Medical Journal* 321: 1581

Walker-Bone K et al 2000 Medical management of osteoarthritis. *British Medical Journal* 321: 936-940

Wolfe M M, Lichtenstein D R, Singh G 1999 Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1888-1999

بطريقة مشابهة لتفريغ الحاد. تُعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نافعة، ولكن لا يوجد شرد للألبرونول هنا، وقد يكون الكوتيكوسين مفيداً للوقاية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Albert L J, Inman R D 1999 Molecular mimicry and autoimmunity. *New England Journal of Medicine* 341: 2068-2074

Bees M E, Elseviers M M 1998 Analgesic nephropathy. *New England Journal of Medicine* 338: 446-452

Choy E H S, Panayi G S 2001 Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 344: 907-916

Creamer P, Hochberg M C 1997 Osteoarthritis. *Lancet* 350: 503-509

Delves P J, Roitt J M 2000 The immune system. *New England Journal of Medicine* 343: 37-49 (and also subsequent articles in this extensive series on *Advances in Immunology*)

Errington B T 1996 The management of gout. *New England Journal of Medicine*, 334: 445-451

الأدوية والجلد

Drug and the skin

الملخص

تُوصف هنا العملية الموجهة إلى الجلد بصورة لمباشرة.

• تحرائك لتوثيق للجلد

• للمحضرات الموضعية: سواغات إيذاء الأتوية إلى للجلد؛
لعطريات، المستحضرات الحاملة ومسايق قنطرية
للمسكات للموضعية؛ مضادات العكة؛ قمنزويودات قشر
لتقوية؛ حاجبات لثة قشر.

• التفاعلات قنوية للضائرة للأتوية.

• الاضطرابات قنوية: السدفية، الشرى، حادوى للجلد.

من السهل فعل للكثير من الأذى أكثر من المرض بواسطة
الأدوية قنوية، وهذا صحيح قنوية ولأسما في أمراض اللحد.
فالحديد من الأذى للجلدية تعديت بالاستخدام المجموعي لم
الموضعي للأتوية، وغالباً ما تأخذ شكل قنط تحسس عاجل أو
أجل.

انكبيالي للسرود المفرود).

• درجة إماعة الطبقة المتقرنة (تُتبعص الإماعة hydration
المقاومة تجاه انتشار الدرود).

تُصنم السواغات (الأسس bases) لتغاوت في مدى
زيادة إماعة الطبقة المتقرنة، إذ تُغزّر مثلاً كريمات الزيت في
لإداء الإماعة (انظر لاحقاً). تحتوي بعض السواغات أيضاً مواداً
يقصد منها تحسين انفاذ penetration، مثل السكوالان
squalane.

يتفاوت الامتصاص خلال الجلد الطبيعي وفقاً للمقرّد إذ
يكون منخفضاً نسبياً في أخصم القدم وراحة اليد، ويزداد علم،
نحو مفرق في الساعدين، والفروذ iscalp والوجه حتى العنق
serotum والفرج vulva حيث يكون الامتصاص مرتفعاً جداً.
ويزداد الامتصاص مع تضرر الجلد بالالتهاب، أو الحرق أو
التفشّر exfoliation.

يزداد الامتصاص بما يعادل 10 مرات مع استخدام الضماد
الإطباقي occlusive dressing (عاء بلاستيكي كيمي) (تتمد
حفاضات الأطفال البلاستيكية يطابقه (تسدة) وبعض المراهم
إطباقية جزئياً). وقد تشج صية systemic toxicity محسرة
خطيرة من استخدام الضماد الإطباقي فوق مساحات واسعة.

سرمان ما ينظر الدواء من الطبقة المتقرنة إلى البشرة
epidermis ثم إلى الأدمة dermis؛ حيث يدخل الدرود
المكروي الشعري للجلد؛ وهكذا يدخل الدرود المجموعي.
وقد توجد درجة من الاستقلاب قبل المجموعي presystemic

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

تعد أنظمة التقرنة stratum corneum (طبقة الكيراتين
المسطحي) حاجلاً رئيسياً لفاذ الأدوية في الجلد، ومستودعاً
للأدوية؛ فيمكن أن يكون الكورنيكومسترويد قابلاً للكشف
حتى بعد 4 أسابيع على تطبيقه المفرد.

تقدّم الأتوية في سواغات vehicles، ومثال ذلك، الكريم
والمرهم، ويتبعن دخولهما إلى الجلد من خلال:

• معدل انتشار الدواء من السواغ إلى سطح الجلد (يعتمد هذا
على نط السواغ، انظر لاحقاً).

• تقاسم الدواء بين الطبقة المتقرنة (المُلصق القيزياني

المكون قنوي في لدرج.

(المرور الأول) في البشرة والأدمة، وهو مُنْتَج مرغوب بالمدى الذي يُسبب التأثيرات المبرحة.

تستخدم الآن نُظُم الإيتاء بطريق الجلد Transdermal delivery systems لإعطاء الدواء عن طريق الجلد من أجل التأثير الجموعي (راجع الفصل 7).

المستحضرات الموضعية

Topical preparations

يفضّل التفكير بما تحث العناوين التالية:

- سواخات إيتاء الأدوية إلى الجلد.
- المُطْرِبَات والمستحضرات الخائنة ومساحيق التعفير.
- المسكنات الموضعية.
- مضادات الحكّة.
- المشروبات القشرية الكظرية.
- حاجبات أشعة الشمس.
- مواد متنوعة.

سواغات إيتاء الأدوية إلى للجلد

VEHICLES FOR PRESENTING DRUGS TO THE SKIN

توصف للتركيبات formulations بغرض إنقاص محتوى الماء. وإن جمع التركيبات تعتمدة على الماء: يجب أن تحتوي على حافظة preservatives مثل كلوروكربول chloro-cresol، ولكن قسماً نيب هذه الحافظة التهاب الجلد التماسي الأرحي allergic.

لذهورت أو الضمادات الرطبة

Lotions or wet dressings

يُعدّ الماء المُكثّف الأهم. تستخدم الضمادات الرطبة عموماً لتلطيف الحكّة وتزيتها وتغريتها في الآفات الحادة البثرية، ولاسيما عند وسود تمشح ككبر، وفي الإكزيمة التائية atopia، نقص إعادة التطبيق المتكرر والتأثير المرّد لتبخّر الماء، الاستعدادة الانتهاية بتعرض الضيق الرطبي السطحي. يُمكن استخدام محلول كلوريد الصوديوم 0.9% أو ثنائيل

المواد المُقايسة astrigent، مثل، دهون أمينات الأليوم، أو شوعات برمغانات البوتاسيوم potassium permanganate والتي يُقارب تركيزها 0.05%. ويُمكن لاستخدام اللذهورت أو الضمادات الرطبة فوق مساحات شاسعة جداً أن يخفض حرارة الجسم بدرجة حطوة عند الشخص المُعسر أو لتلطيف سداً.

إنّ ذهورت الرُج shake lotions مثل ذهورن الكالامين هي أساساً طريقة ملائمة لتطبيق المسحوق على الجلد (انظر المسحوق المُعتمَر، الفصل 16)، مع تبريد إضافي بسبب تبخّر الماء. ويمنع استعمالها عند وجود تمشح exudate كبير بسبب تشكّل الجلبيات الوُصف crasis، وكثيراً ما تُسبب الدهون بعد تبخّرها حفاً زائداً للحملة، ولكن يمكن إنقاص ذلك إذا كانت تتضمن الزيوت، مثل ذهورن الكالامين calamine الزيتي.

الكريمات Creams

وهي مستحلبات emulsions إما الزيت في الماء (مُشوّقة) كريمات مُزوّقة cosmetic مُضمّنته vanishing) أو الماء في الزيت. ويسمى محتوى الماء في الكريم بذلك جيداً، ويُحصل على التأثير المُشوّق (الكريمات الباردة cold creams) من هاتين المصنوعتين بواسطة تبخّر الماء.

كريمات الزيت في ماء Oil-in-water creams، ومثال ذلك، الكريم المائي (انظر المرهم الاستحلبي)، فترج مع الشحج discharge المصلي، وفيه لاهما كسواغات للأدوية الفعالة الذوابة في الماء. ويمكن أن تحتوي عملياً مُزوّقة (حافضاً لتتوز السطحي) (سيتوماكروغول ceromacrogol). يستخدم الكريم المائي أيضاً كمنطّر emollient. يمكن إضافة مكونات متنوعة أُخرى إليه، ومثال ذلك، الكالامين، والزيوت.

كريمات الماء في الزيت Water-in-oil creams، ومثال ذلك، الكريم الزيتي وكريم الزنك اللذان يسلكان سلوك الزيوت من حيث عدم امتزاجهما مع الشحج المصلي

² قرايمر astringents عبارة عن مُرْسّات روتن ضيقة، مثلاً، مفعات حمض الثايت canolins، وأصلاح الأئمنير، والزيك

الجافة والمنوسفة scaly المزمنة، مثل الإكزيما التأتبية atopic eczema، وكسواتجات؛ هي غير ملائمة عند وجود نضح exudation كبير. يصعب إراتها إلا بالزيت أو المطفآت وتسمُ بالفقدارة niassy ولا نلائم الحلد الشعري على وجه الخصوص. يحتوي مرهم الزوافين على شمع العسل beeswax والرفوف والغوال. السستوستروفي.

الكولوديونات Collodions

تُعَدُّ الكولوديونات مستحضرات بثرات السُلُونوز (بيروكسيلين pyroxylin) أنفابة في مذيب عضوي. سرعان ما يتغير المذيب ويستخدم الغلُم film الثرن الناتج جمل hold الدواء، ومثال ذلك: حمض الساسيبيليك، في تماسٍ مع الجلد. وهي سَخْرشة وأهوية (قابلة للاشتعال) وتستخدم لعلاج المساحات الصغيرة من الجلد فقط.

شعجن (المعالجين) Pastes

العصائر، ومثال ذلك، عجينة مركب الزنك، هي مرهم شبيبة stilt ونصف إطباقية semioclusive تحتوي مساحيق غير ذوابة، وهي لصوقة جذاً وتُقَدَّم حماية جيدة للأفات المتحددة، ويمنع انتشار المكونات الفعالة إلى الجلد المحيط. ويحتواها من المسحوق، يُمكنها من انصصاص مقدار متوسط من النحيج discharge. يمكن استخدامها كسواتجات، ومثال ذلك، عجينة قطران الفحم، وهي عجينة مركب الزنك مع 7.5% من قطران الفحم. تستخدم عجينة لاسار Lassar's paste (مسخون أكسيد الزنك) كسواغ للأفطرين dithranol في معالجة التويحة انصدفية plaque psoriasis.

المَطْرَبَات والمستحضرات للحلابة ومصلح التظير

EMOLLIENTS, BARRIER PREPARATIONS AND DUSTING POWDERS

المطربات Emollients تُمه الجلد وتلطّف اخالات الوسنية الحادة ونسقلها. تحتاج لتطبيق المتكرر إذ إنّ تأثيرها قصور الأمد. توجد أنواع من المستحضرات لكن بعد الكريم التي فعلاً عند استخدامه كمنيل للصابون إضافة لاستخدامه كسواغ (كما سبق). يمكن إضافة مكونات أخرى متنوعة إلى المطربات، ومثال ذلك، لفنتول أو الكافور أو فينول ثاتير

serous discharges، ولكن ميزتها الرئيسية على المراهم هي أن محتواها الذاتي يجعلها أسهل امتداداً spread ويُعطيان تأثيراً مُرَوِّقاً أفضل. تعمل هذه الكريبات كمزوّقات lubricants ومطربات، ويمكن استخدامها على الأجزاء الشعرية يمكن استعمال كريمات الماء في الزيت كسواتجات للمراد الدوائية في المشحم. إن تجلد الجاف بعوزة الماء بدرجة رئيسية، فُحتاج إلى المراد الزيتية لتوفر حائل يُفصّر تبخّر الماء، أي وجود الزيوت، يساهم في إمداد البشرة.

المراهم Ointments

إنّ المراهم شحمية وانحن من الكريبات. وبعضها اليف للشحم lipophilic ومُستَربط hydrophilic معاً أي تُعزّر عند تطبيقه إمداد البشرة، ولكنه بعد أيضاً مُزوّجاً مع الماء، وكثيراً ما تتركب للأسس الزهوية الأخرى من الشحم؛ لها تأثير مُبهِ (hydrating). جمعها فنتان الماء من الجلد وتستخدم في حالات الجفاف الزمن. تحتوي المراهم حوافظ قليلة وقتاً ميل للتحسيس sensitise. تُد سواغ رئيسياً:

المراهم اللوابة في الماء water - soluble ointments تصمّن أمزجة من الماكروغولات macrogols وعلوكولات النولي. إيبيلن؛ ويمكن أن يتغير اتساقها سريعاً وهي سهلة الغسل وتستخدم في صمادات الحروق، وكمزوّقات وسواتجات تسمح بالمرور السريع للأدوية في الجلد، ومثال ذلك، الهيدروكورتيزون.

المرهم الاستحلبي Emulsifying ointment يُصنع من شمع wax استحلبي والغول السيتوستيرولي octostearyl alcohol ولورول سفات الصوديوم sodium lauryl sulphate) والبريفينات paraffins. وما الكريم الذاتي إلا مُستَحَبّ emulsion الزيت في الماء لمرهم استحلبي.

المراهم الللاستحلابية Nonemulsifying ointments لا تترج مع الماء. تتصق بجلد لتسح التبخر وفقدان الحرارة، أي يمكن أن تُعدّ شكلاً من الضماد الإطباقية (مع زيادة الانتصاص المحصرى للمكونات الفعالة)؛ قد يحدث تعطين inaceration للجلد. تساعد المراهم الللاستحلابية في الحالات

الخفيف كمضاد للحكة وأكسيد التيتانيوم والزيوت كقابضات
astringents.

المستحضرات الخاملة **Barrier preparations**. ابتكرت أنواع مختلفة للاستخدام في الطب، وفي الصناعة والسرل لتلطيف التهاب الجلد. تعتمد على المواد المنفرة repellent للماء. ومثال ذلك، مركبات السيليوم silicones (كزهر ثاني النيتروجين)، وعلى الصوابين والمواد التي تُشكّل رُسابة كيميائية (التيتانيوم، الزنك، الكالامين). تفيد المستحضرات الخاملة في حماية الجلد من التعرض والتهيجات (حالات قُفر القولون ucolostomies) وطفح الحمام (napkin rash) ولكنها غير فعالة عند استخدامها في شروط العمل الصناعية. والخزيفة أنه يمكن لبعض التركيبات الخاملة ذات الخواص المهيجة irritant أن تُعزّز نفاذ المواد الضارة بطريق الجلد. المطري البسيط بعد العمل يكون أكثر فعالية.

قد تكون بخاخات السيليوم Silicone والإطباقات occlusives، مثل الصمغيات الغرانية لثابتة فعالة لوقاية من فرحات الإلصقات pressure sores وفي معالجتها.

إن كريمات تمنيع **Masking** (المستحضرات الموهجة camouflaging) الآفات المشوهة الدائمة والكريهة، ذات قيمة عظيمة من وجهة نظر الضحايا. ويمكن أن تتكوّن من أكسيد التيتانيوم في أساس مرهمي مع مَلَوّن ملائم للمَسَقْر المصاب والشمريش.

مساحيق التطهير **Busting powders** ومثال ذلك النشا الزنكي zinc starch والطاقق⁶ talc، قد تُبرّد من خلال زيادة البياض السطحية للمادة من الجلد وتُخصّص الاحتكاك بين سطوح الجلد بعضها المُزَوَّن. وتُجَبّ يفعلها انهمسّ لتفيد التمشّر crusting عندما تعلق على الآفات المتضخمة exudative ويمكن استخدامها منفردة أو كصمغ ومثال ذلك

⁶ يُقدّم السيليوم الأحمر في المملكة المتحدة بحمّة لمرءة التزويج cosmetic camouflage من طريق أقدمه الخاملة في المستحضرات

⁷ الطاقق talc هو سيليكات المغنسيوم. يجب عدم استخدامها لتغير فعالات الحراسة إذ يسبب الأورام الخبيثة granulomas إذا وصل إلى المروج أو إلى تجايف الجسم.

مبيدات الفطريات fungicides.

المهلامات **Gels or jellies** هي محاليل غروانية نصف صلبة أو مستعلقات suspensions تستخدم كمرلقات ومواغات للأدوية. وكثيراً ما تفيد لعلاج مروءة الرأس.

المسكنات الموضعية TOPICAL ANAESTHETICS

المهيجات المقابلة Counterirritants والمُخَوِّمات rubefaciens هي مَهَيِّجَات تبه التهابات العصبية تماسها مع الجلد لتفريخ الألم في الجلد (مثل الألم التالي للمهرس post herpetic)، والأحشاء أو العضل، المُزَوِّدة بالجزر العصبي نفسه، وتسبب جميعها التهاب الجلد بحيث يصبو مُحَضراً ومن هنا أطلق الاسم المُخَوِّمات rubefaciens. وعادةً ما تكون فعالة ولا يزان طَوَّر العمل التيقن بمجهرلاً.

وإن أفضل المَهَيِّجَات المُقابلة هي عوامل فيزيائية، ولاسيما الخزولة. تستخدم أدوية كثيرة على كل حال هذه الغاية وتتوفر أيضاً مستحضرات مناسبة تحتوي الساليسيلات، وانيكوتينات المثول، والكافور camphor والكابسامين capsaicin (يستعمل المادة P في الجلد).

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموضعية Topical NSAIDs (راجع الفصل 15) تستعمل لتخفيف من الألم العضلي الميكانيكي.

المخدرات الموضعية Local anaesthetics يتوفر الليدوكالين والبريلوكالين prilocaine كهلامات gels ومرامح وبخاخات تُوقر [حصار عكوس للتوصيل conduction عن طول الأعصاب الجلدية (انظر الفصل 20)، بحمل النيزوكالين والأميثوكالين amethocaine (تتراكالين tetracaine) اختصاراً: عالياً للتخسيس sensitisation.

تُنتج بخاخات الضباب aerosol sprays الطيارة التي تفضّلها الرياضيون، تسكيناً بالبريد وتأنوها كغفّل placebo.

مضادات للحكة ANTIPRURITICS

إن آليات الحكة عيضية ومركبة. تُشرّ البضات impulses على طول ألياف العصب نفسه كنبضات الألم، ولكن يختلف

الإحساس المُختلر كفيماً ونوعياً عن الألم. تُطلق السببات الداخلية النشأ في الجهاز العصبي المركزي، ويمكن للثالوكسون naloxone أن يُفْرَج بعض حالات الحكة للعدلة. ويُسهب التحريم المرضي للهستامين والأنتوية الشتالية autapoids الأخرى أيضاً وقد تكون مسؤولة عن كثير من الحكة العاجة عن اليفاعلات الأرجية الشروية urticaria. وقد يفسر الهستامين المُطلق بتأثر الأملاح الصفراوية بعضاً من حكة اليرقان الانسدادي. وتكتنف فوسائط كيميائية الأخرى كذلك، ومثال ذلك، السيروتونين والنورستيفلاتسينات.

الحكة المُعممة Generalized pruritus

لا بد من البحث عن السبب المُستطَل في غياب الجلاد dermatosis الأقرلي، ومثال ذلك، غوز الخديد، أو بعض القشل الكبدى أو النكلوي والورم اللعقي lymphoma، يقى بعض المرضى الذين يتعدر إزالة السبب عددهم أو معرفته.

مضادات الهستامين (المستقبلة H₁)، لاسيما انكلورفينامين chlorphenamine والهيدروكسيزين hydroxyzine، تستعمل فوياً لتأثيرها المهدئ sedative أو للزيل للقلق anxiolytic (وما عدا حالة الشرى urticaria)؛ لا يجب تطبيقها موضعياً لفترة طويلة نسب؛ يحتطار الأرحا.

قد تُساعد مضادات الاكتئاب المهدئة في الحكة الوخيمة. ويمكن تفريج حكة اليرقان الانسدادي بالأندروجينات androgens ولكنها قد تزيد اليرقان، عندما يكون الانسداد جزئياً فقط، يمكن أن يهد الكوليسترامين colestyramine وأما للعلاج بالضوء فهي مبيدة. ويعدم النانتريكسون naltrexone تفريجاً قسراً الأمد لمحكة الترابطة مع الديال الدمري haemodialysis.

الحكة الموضعية Localised pruritus

يدو أن الحدين scratching أو الاحنكاك rubbing يمنع تفريجاً بتحريم الحكة المستديمة غير المُتَحَصِّلة إلى ألم أكثر تحملاً. وقد يُخَلِّص الضيفظ المُحكَم بالإصبع الحكة. ويمكن كسُر الحلقة العيبة المُتَحَصِّلة في أن الحكة تُحَث على الحنث الذي يؤدي بلبوره إلى الآفات الجلدية الحاككة، كما يحدث في الأكرية المنزرة lichenified eczema. قد تساعد تغطية

الآفة أو إحاطتها بعباية ضبية في منع أي حنث أو احنكاك إضافي.

تستعمل مستحضرات الكورتيكوستيرويد الموضعية لعلاج السبب الالتهابي المُستطَل للحكة كالأكرية

يُعد تطبيق القريد مثل المشول 0.5 - 2% في كريم مائي مضاداً للحكة، ربما يفعله الحنث المرضي الضعيف.

وقد يُساعد الكالامون للقوامض (أسفات الألميديم، حمض التالنت)، لا تُعدم الفخدرات الموضعية ذي حل ضويل للأمد ومن الأفضل تحنثها لأفا تحيل إلى تحسيس الجلد؛ يُعد الليغوكلين lignocaine أقل إزعاجاً في هذا السياق. يمكن أن يساعد اللوكسبين doxepin الموضعي في الحكة الموضعية، ولكن استخدامهُ للمكثف يخرض عنى التهدئة sedation؛ يُخرض على التهاب الجلد الشماسي، مثل مضادات الهستامين الموضعية الأخرى.

إن الكروتاميتون crometone للبد للمخلم لل scaricide ذو فصر نوعي مضاد للحكة ونكهة غير مُفسر، على الرغم من كونه مبيحاً.

الحكة الشرجية Pruritus ani يجرى تحنثها بالتركيز على النظافة، وبالطريات، مثل الفسل بكميم مائي، وتطبيق كورتيكوستيرويد ضعيف مع مطهر antimicrobial/مضاد للمبيضة antinandida لمدة وجيزة قدر الإسكان (تُعد بعض الحالات التهاباً حطياً عصبياً neurodermatitis). تعد حساسية التماس الشاربية، مثلاً، للمخدرات الموضعية شائعة.

الستيرويدات القشرية للكظرية

ADRENOCORTICAL STEROIDS

الالكورات. تمتلك الستيرويدات الكظرية عمالاً من الأفعال (راجع الفصل 34) يُعد بعضها وثيق الصلة بالاستخدام المرضي ومنها:

- تكث التهاب، لاسيما بوجود عامل أرحي، وانقاص الاستجابات المناعية.
- الفعالية المصادة للقنل antimitotic تكث تأثير حلابا الكورائين، والأرومات الليفية واللفلويات (تفيد في الصدفة، ولكنها نسب تخافه الجلد أيضاً).

• يُنصح التضييق التوعالي بحلول الحلايا الألتهاية والعوامل المنطية إلى منطقة الالتهاب، يستخدم هذا التمثل وتأثير الببيض blanching على الجلد البشري) لقياس قوة الكورتيكوستيرويدات الموضعية بفرادياً.

إنّ النفاذ في الجلد محكومٌ بالعوامل المُعونة في بداية هذا الفصل. ينبغي أن يكون السواغ ملائماً للحالة النسي المُعالج: أي المرهم للحالات الجافة والرغوية، والكريم ذو الأسس اللائي للإكزيمة النازة weeping.

الاستعمالات Uses. ينبغي اعتبار الستيرويدات الكظرية كمعالجة أعراضية وأحياناً كثيرة قد تكون شافية ولكنها غير وقائية. ونفي في الحالات المألقة، يُنظف الستيرويد القوي كعساق علاجي قصير فقط ويُقاصه حالماً نسح الاستعمالة. وإن الكورتيكوستيرويدات أنفع للاضطرابات الأكرميالة (شائبة، القرصوية discoid، وإكزيما الشمس) والحالات الالتهابية الأخرى غير العنوية. وتفيد الكورتيكوستيرويدات المنخفضة في الصدفية، وتُمدح الستيرويدات الكظرية القوية جداً للحالات dermatoses الحروية، مثل الطرد البسيط، والحزاز المُسطح، والحكاك العنفي nodular prurigo والذئبة الحممية القرصية discoid.

الجدول 1-16. تيس المرحلت وحدة ذرة الإصبع finger tip unit للكورتيكوستيرويدات موضعية

المرحلة	الوجه، الدراج، اليد	الذراع	الساق، القدم	اليد، اليد	الوجه، الظهر، مغطى باليد
6-3 شهر	1	1	1.5	1	1.5
2-1 دم	1.5	1.5	2	2	3
5-3 سنوات	1.5	2	3	3	3.5
10-6 سنوات	2	2.5	4.5	3.5	5
14-10 سنوات	2.5	3	4.5	7	7
18-14 سنوات	3	3	4.5	7	7
18-14 سنوات	3	3	4.5	7	7

لا تستعمل الكورتيكوستيرويدات الموضعية حالات الحشوي وهي مضادة استطباب في العدوى الفطرية مثلًا.

والهريس/ الخلد، والقوباء impetigo، والحرب scabies، لأن العدوى تُدار بـ 1-2. قد يتضمن مستحضر الستيرويد الكظري مضاد ميكروبات عندما يكون مناسباً، مثل الميكونازول، وحض الفوسيديك fusidic acid، في الإكزيما العنوية.

ينبغي تطبيق الكورتيكوستيرويد الموضعي على نحو شحيح ("Marriott rather than immersion"). تمتد وحدة ذرة الإصبع "finger tip unit" مرشدة مفيدة لتطبيق المرضي (انظر الجدول 1-16).

تكتفي الصعوبات والمخاطر في المعالجة المجموعية بالستيرويد الكظري لحصر استعمالها للحالات الحظورة (مثل الفقاع pemphigus، التهاب الجلد التقرشي المُعتم، غير المستحبة للمعالجات الأخرى).

دلائل إرشادية لأجر استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية

- استعمالها لتفريغ وليس للتوقية تبدأ.
- لفترة للفاعلية لمعالجة المنضبة (انظر الجدول 2-16)، أي للصدفية للوجه، أما في الحالات المقاومة، فاستخدم مستحضرأ قوياً جداً، لمدة 3 أسابيع مثلاً، لتجاوز للبهمة. وبثله بعدها باستخدام مستحضر أقل فاعلية.
- اختر السواغ المناسب، أي الكريم بالأماس مقي للأكزيمة النازة weeping، والمرهم للحالات البسفة الجافة.
- استعمل مستحضرأ توليفاً تسيرويد كظري ومضاد ميكروبي عند وجود العدوى.
- انصح للمريض بتطبيق المستحضر بطبقة رقيقة جداً، بما يكفي لتعمل سطح تجلد لاسماً قليلاً.
- يجب بمقايير صفوره لظنها كفاية، بحيث لا يحدث فرط استعمال. سطر بدون معرفة الطبيب، مثلاً، كمية كبيرة لريوية بحسب المجموعة (الجدول 2-16) أي: الفعولة جداً 15 غرام، الفعولة 30 غرام، الأخرى 40 غرام.
- ينبغي لتستخدام المضادات الإطباوية لمدة وجيزة فقط، لاحظ أن أقسطة الأطفال ثلاثية شكية تمتد ضمناً إلهادياً وينبغي كتمت تطبيق آسباب للراحة وتلميح الأجتماعية.

الاختيار CBnice، تُصنّف الكورتيكوستيرويدات وفقاً لفاعليتها العلاجية therapeutic potency (بمخاتها efficacy). تستعمل من ذروة تصبح فسيه للذراع إلى أوّل عضر اصطل نولاس cease.

الكورتيزون، clotrimazole. وعندما يزول العدوى يمكن الاستمرار بالكورتيكوستيرويد منفرداً.

تستخدم الحقن داخل الآفات أحياناً لتوفير تركيز موضعية مرتفعة بدون تأثيرات مجموعة في الجلادات dermatoses المزمنة، مثل الحزاز المسطح، الضخامي hypertrophic والتذنية الحماضية الفرساوية.

الآثار الضائرة Adverse effects. تُعدّ الكورتيكوستيرويدات الموضعية المستخدمة ضمن فيود، فعالة وآمنة، وتعمل الآثار الضائرة للتخلي أكثر محسوسة. المستحضرات المُرْتَبَة علاجياً على أنها قوية جداً أو قوية في الجدول 2.16.

• بالاستعمال القصير الأمد، قد تنتشر العدوى.

• بالاستعمال الطويل الأمد، يمكن أن يحدث حسور جلدي في خلال 4 أسابيع وقد يكون عكوساً على نحو كامل أو لا يكون. وبالعكس هذا انضور قدماً لتتسبح الصام بما سبب أيضاً الخطوط striae (المعلمة العكس) وعادة ما تحدث في مفرات يكون فيها المقاد الجلدي قوياً (الوجه، والمناطق الأربية groins، والأياط axillae).

تتضمن التأثيرات الأخرى: الشعرانية hirsutism الموضعية؛ التهاب الجلد المحيط بالعم (ولاسيما عند النساء الثقات) الذي يشبه لسحب الستيرويد ويمكن تنظيفه بالتراسيكلين هومياً لمدة 4 - 6 أسابيع؛ وقد يحدث إرنة التصبغ depigmentation (مرضية)؛ وآفة acne (نوصحي)، وينبغي عدم استعمال الكورتيكوستيرويدات القوية على الوجه ما لم يكن ذلك ضرورياً. يمكن أن يؤدي الامتصاص الجموعي systemic إلى جميع الآثار الضائرة. لاستخدام الكم نكروستيرويد الحسري سرعان ما تستنفذ بروجينات الفلوتيكارون والمومتازون mometasone عقب امتصاصها الجلدي بشأ يُنقص خطر السمية الجموعية. ويحدث تثبيط المحور الوطائي النخاعي سريعاً مع فرط استخدام العوامل القوية جداً، عندما يتخطى 20% من الجسم أيضاً إلى ضداد إيطافي مع عوامل خفيفة القوة. تتضمن المضاعفات الأخرى للصادات الإطابقية، العدوى والفريومية؛ والعدوى بالمبيضات (candidal) وحتى ضربة الحرارة heat

أي، بحسب الدواء والنسبة الشوية لتكيزه (انظر الجدول 2.16).

الجدول 2.16: المستحضرات الموضعية فكورتيكوستيرويدات مرتباً بحسب قوتها، علامياً.	
القوة جداً very potent	الكلوبيتازون clobetasol (0.05%) [وأيضاً مستحضرات ثنائي الفلوتيكارون (0.3%) halcinonide، هالسينونيد، diflucortolone، دي فلورتولون]
القوة poleca	الكليكميثازون halclemethasone (0.025%) [وأيضاً، مستحضرات بيتاميثازون betamethasone، والستيرويديد الكورونيد dexamethasone، الكورونيد، ثنائي الفلوتيكارون (0.1%)، الفلورتولون flucortolone، الفلورتولونيد flucinolone (0.025%)، الفلورسبرونيد flucisone، الفلورسبرونيد، وبنترات الديدنوكورتيزون chymolcortisone lityrate، ثنائي الفلوتيكارون (مرة يومية)، الستيروستيرون triamcinolone]
مفرات على نحو متوسط	الكلوبيتازون clobetasone (0.05%) [وأيضاً، مستحضرات الأكلوميتازون acclometasone، الكلوبيتازون clobetasone، الكورونيد، الفلورتولون (0.0025%)، الفلورتولونيد flucinolone، الستيروستيرون مع اليوريا (urea)]
ضعف على نحو خفيف	الستيروستيرون (0.1 - 0%) [وأيضاً، مستحضر الأكلوميتازون acclometasone، الفلورسبرونيد flucinolone (0.0025%)، ثنائي الفلوتيكارون (methylprednisolone)]

ملاحظة هامة: يستند هذا الترتيب إلى التعاليم إلى تركيزها؛ فبعضها قد يمتد في أكثر من ترتيب واحد.

يتعلق اختيار المستحضر بكل من المرض ومنه الاستعمال المقصود. وكثيراً ما نرى المستحضرات القوية جداً للحزب المنضج lichen planus والتذنية الحماضية الفرساوية؛ وعادة ما تكفي المستحضرات الأضعف (الستيروستيرون 2.5% 0.5) للكثير، والاستعمال على الوجه، وعند الأطفال.

عند وجود عدوى سابقة في الاضطراب الجلدي المطلوب للكورتيكوستيرويد، يُضاف مستحضر يحتوي مضاداً للمكروبات، مثل حمض الفوسيديك fusidic acid أو

حاجيات أشعة الشمس الماحية Absorbent
 الشمس. تحصر هذه المواد الكمائية، تعضوية الأشعة
 UVB وأشعة UVA عند سطح الجند (أكثر فعالية عموماً
 لأشعة UVB).

الحماية من أشعة UVB: يُستعمل حمض أمينوبنزويك
 acid aminobenzoic والأمينوبنزوات aminobenzoates
 (padimate - O)، والسينامات cinnamates، والسالميلات،
 ومشتقات الكافور Camphors.

الحماية من أشعة UVA: البنزوفينونات benzoin
 phenones (ميكسبون mexenone، أكسي بنزوي oxy-
 benzone)، ومركبات ثنائي بنزويل ميثان dibenzoyl-
 methanes.

حاجيات أشعة الشمس بالانعكاس Reflectant
 sunscreens، تعمل انعكاسات الخاملة مثل أكسيد التيتانيوم،
 وأكسيد الزنك والكالامين calamine، كحائل فيزيائي تحاء
 أشعة UVB وأشعة UVA: هي غير جذابة ترويحياً ولكن تعدُّ
 مستحضرات مساحيقها المصغرة micronised الأحدث
 مقبولة.

يُعبّر عن إنجاز حاجيات أشعة الشمس، بعامل الحماية من
 الشمس (SPF) sun protective factor الذي يشير إلى الحماية
 (تُقدَّر UVA أكثر إستصفاً، على النقيض ومُسنار إلى الحماية
 منها من خلال نظام التحمين الشحسي بحيث يشير وجود
 إشارة 4 نجوم إلى الأفضلية). يعني SPF مقدار 10 أن جرعة
 أشعة UVB المطلوبة لإحداث الحُمامي erythema يجب أن
 تكون أكبر بشرة أضعاف عن الجلد الشحسي مقارنة مع الجلد
 غير المحمي unprotected. وينبغي تصفير SPF كمرشحة
 تربية فقط، يستخدم المستهلك عملياً مقادير أكبر اعتيادية
 وأقل منطقياً، يُطبقها على الجلد. ينبغي أن تقي حاجيات
 أشعة الشمس من أشعة UVB وأشعة UVA، تُؤنّف المركبات
 الماحية والعاكسة معاً في بعض المستحضرات. وإنّ قابلية
 المستحضر لتفتيل (كما في ذلك بزائه بالشمع والسباحة) وثيقه
 الصلة بالنجاحة وتكرار التطبيق أيضاً تُنقذ بعض المستحضرات
 من خلال طبقة التفرقة (مستحضر padimate - O) لها فهي

stroke عند إطباق أو سدّ مساحات كبيرة. إنّ التكرير المضاد
 لتقطر الذي يحتوي للماروكورينزود، والمستخدم لنداء
 المبيضات المنهلي قد يُلوث البول ويُضلل كما يوحي بوجود
 معازمة كوشينغ⁶.

وقد تأسى التطبيقات على الحصين إلى العين وتسبب
 الزرق glaucoma.

يمكن أن تحدث المسورة الارتدادية للعرض بعد الإيقاف
 التفجائي للمعالجة. وقد يؤدي هذا إلى إعادة تطبيق المرض
 لمستويين، وهكذا تُخلق حلقة مَعِيَة.

الأرجية Allergy، قد تسبب الكورتيكوستيرويدات،
 لاسيما الحيدروكورتيزون والموديزونيد budesonide، أو
 للكربونات الأخرى في المستحضرة التهاب الجلد التماسي،
 وينبغي مراعاة حدوث ذلك عندما نفضل في الحصون على
 المنفعة المتوقعة.

حاجيات فتحة الشمس SUNSCREENS

(حُرُوق الشمس والتحمس الضوئي)

يتكون الإشعاع الشمسي فوق البنفسجي (UV) من:

- UVA (320 - 400 نانومتر): التي تسبب نشيج الجلد
 وترهه (تضرر الكولاجين) وربما تسبب سرطان الجلد.
- UVB (290 - 320 نانومتر): أكثر فعالية بحوالي 1000 مرة
 من UVA، يسبب التعرض الحاد المحرق الشمسي sunburn
 وديم tanning الجلد، أما التعرض الزمن فيسبب سرطان
 الجند وتشيخه ومرهه aging.
- UVC (200 - 290 نانومتر)، وهي تُمنع حالياً من الوصول
 إلى الأرض عن مستوى البحر بواسطة طبقة أوزون
 الستراتوسفير (الجزء الأعلى من الغلاف الجوي)، ويعتقد أن
 بإمكانها أن تسبب إصابة جلدية في المرتفعات الشاهقة.

حماية جند Protection of the skin

تكون الحماية من الإشعاع فوق البنفسجي UV فعالة
 بواسطة.

⁶ Kelly C J et al 2001 Raised cortisol excretion rate in urine
 and coadministration by topical steroids British Medical
 Journal 322:594

أكثر استلاماً من غيرها.

مضادات الفُفُكُل *antimicrobials*: النيكاربازين - dacarba-

crine, الفينلاستين *vinblastine*

مضادات المَكْرُوبَات *antimicrobials*: النيمبكلوميكسين

demycloeycline, الديموكسيسيكلين *deoxyxycline*

حمض الثايلديكسيد، السلفوناميدات.

مضادات التَّحْمَلِ *antipsychotic*: الكلوربيرازين

chlorpromazine الكلوربيرازين - prochlor-

perazine.

أدوية اضطراب نظم القلب *cardiac arrhythmic*:

الأميدارون *amiodarone*.

مدرات البول *diuretics*: الفروسيميد (*furo-*)

semide) انكلوروثيازيد، الهيدروكلوروثيازيد.

مشتقات حمض الفبريك *fibric acid*: مثل الفينوفبرات

fenofibrate.

خافضات سكر الدم *hypoglycemic*: التونوتاميد - tolbu-

amide.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية: البروكيكام.

السورالينات *psoralens* (انظر لاحقاً).

تصنّف المواد الطبية موضعياً *Topically*، والتي تبيح

تحسُّباً ضوئياً:

حمض البارز *aminocaproic* واستراته والمستحضمة

كحاحيات لأشعة الشمس)

سنتقات قطران الشمس *coal tar*

السورالينات *psoralens* من عصارات النباتات المنتوعة

(مثل زيت البورغاموت *bergamot*)

ك - مثل الكورمارين (المستخدم في العطور، ومعالج

الحلقة، وحاحيات أشعة الشمس).

فئة شكلاان من التحسس الضوئي هما:

السمية الضوئية *Phototoxicity*، مثل السمية الدوائية،

هي تأثير طبيعي لجرعة مرتفعة جداً من أشعة UV عند شخص

يتعرض للدواء أيضاً. ويشبه التفاعل حروق الشمس

sunburn. وتعود العتبة *threshold* إلى الطبيعي عند سحب

الاستعمالات *Uses*. لا بُدَّ حاجيات أشعة الشمس بدلاً

عن الملابس الكبيرة للضوء أو عن تَحْتَبِ الشمس. وتُرفع على

كل حال في حاية المتحسِّين ضوئياً *photosensitive* للأدوية

أو من المرض، أي من أصل الجلادات الضوئية *photo*

dermatoses كالتهاب الجلد الحسبي الضوئي، والطفح

الضوئي المتعدد الشكل، والطفحيات الجلدية والمذبة الخشامية.

ويبدو أن الاستخدام النظامي حاجيات أشعة الشمس يُفقد

وقوع سرطانة الخلية الوصفية/الحرشمية *squamous* عند الأفراد

المُعرَّضين.

تستقبل النخطة السفلى جرعةً منمومة من أشعة UV

ونكها قد تكون مهمة مع تطبيق حاجب لأشعة الشمس

(توافر مُحصرات نوعية للشفة *lip*). ويمكن لحاحيات أشعة

الشمس أن تسبب التهاب الجلد الأُرْجِي أو التهاب الجلد

الضوئي (ولكن ليس مع أكسيد الثيتانيوم، بل من الممكن مع

سواغه).

تكون معالجة حرق الشمس الخفيف عادةً بالدهون *lotion*

مثل دهون الكالامين الزنبي. وتُساعد الحاحيات الوعيمة

بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. ويمكن مضادات الالتهاب

غير الستيرويدية *NSAIDs* كالإندوميتاسين مثلاً أن تساعد

عند إعطائها في البداية، بحمها تكوين الود متاعلاتندينات.

التحسس الضوئي *Photosensitivity*

يسمى التحسس الضوئي للمرض حدوث الأثر الضار

نتيجة لتفاعل الدواء مع الضوء، وعادةً أشعة UVB، كثيراً ما

يكون مقدار الإشعاع فوق البنفسجي من تآبيب الإصابة

المتألفة كافيًا لإحداث ذلك.

أما الأدوية المتأخرة مجموعياً *Systemically* والتي

يمكنها لمرض التحسس الضوئي فهي كثيرة. زمن بين

المجموعات الثانوية المقدّمة لاحقاً، فإن المُتَبَّع عنها على نحو

أشيع هي:

³ هذه العنيت من الرسالة الطبية عام 1993، *Date from The Medical*.

Letter 1995 37:35

تخليق الـ DNA (وتستخدم المعالجة بالسورالين psoralen مع أشعة UVA (PUVA) على نحو رئيسي في الصدفية الوعيمية (مرض يتصف بزيادة تخليق proliferation البشرة) وفي لعفوما الخلايا المثالية الجلدية.

تفاعلات حساسية وحكة Severe adverse reactions

يمكن أن تحدث مع السورالينات والإشعاع فوق البنفسجي، ويتضمن زيادة اختطار سرطان الجلد (سبب التطورية mutagenicity المورثة inherent في لعفوما، وسرطان الأعضاء التناسلية الذكورية، والساد cataracts وتشيج الجلد السريع وتدهله؛ وتستخدم لتعالجه بوساطة المختصين فقط.

يُحرض التعرض المزمن Chronic exposure لضوء الشمس التحدُّد wrinkling والاصفرار بسبب التبدلات في النسيج الضام الجلدي، وكثيراً ما تُستخدم شبيهات الـ retinoids في محاولة عكس بعض هذه التبدلات التسيحية.

مواد متنوعة MISCELLANEOUS SUBSTANCES

حالات الطفلة القرنية Keratolytics تُستعمل لتخفيف النسيج غير المرغوب، مثل الثآليل warts والعرون corns. ولا بد من توضيح المرض الشديد على تجنُّد التقرُّح ulceration. وتتضمن حالات الطفلة القرنية حمض ثلاثي كلور الأسيستيك trichloroacetic acid، وحمض الساليسيليك salicylic acid والكثير غيرها، وبعد الريزورسينول resorcinol والكبريت sulphur حالات تقرُّن عديمة وتستخدم في العُدُّ (حب الشباب) acne.

السكوالان Squalane يُعدُّ هيدروكربوناً مشبعاً غير ذواب في الماء ولكنه يذوب في الشحم، ولذا يُفقد إلى الجلد ويُعدُّ موعداً لإثبات العوامل الدوائية؛ يقاوم الماء ويستخدم في السلس incontinence وفي الوفاة من قرحات الفراش bed sores. x حد في المستحضرات المختلطة.

حمض الساليسيليك Salicylic acid قد يُحسن من معالجة الصعوريد المرضي في الاضطرابات القرنية المتقرن hyperkeratotic.

القطرات tars هي مُطهِّرات خفيفة ومضادات للمسكة

الدواء، تُحرض بعض الأدوية، خاصة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، البرغوية الكاذبة pseudo-porphyrria، المشامة سريراً البرغوية الجلدية الأجلة tarda porphyria cutanea والتي تتحلل بمشاشة الجلد، والتفطتات blisters، والأخبيات milia على المساحات المُعرضة للشمس، وعلى ظاهر اليدين بوضوح.

الأرجية الضوئية Photoallergy فهي مثل الأرجية الدرجية، أي هي تأثير مناعي مُتوسط بالخلايا يحدث عند بعض الأفراد فقط، وقد تكون وعيمية حتى مع الحرارة المصغرة. تُعدُّ الأرجية الضوئية الناجمة عن الأدوية تبيحة لتفاعل كيميائي ضوئي يحدث بوساطة أشعة UVA بحيث يتولَّف الدواء مع بروتين النسيج ليكون مستصفاً antigen. وقد تستند التفاعلات لمدة سنوات بعد سحب الدواء؛ عادةً ما تكون إكريميائية.

الحماية الجموعية Systemic protection كَمُقاِب لتطمين

الدواء على المساحة المُعرضة، ينهى أخذها بين الاعتار عندما تفضل الإجراءات الموضعية. قد تكون مضادات الملاريا مثل هيدروكسي الكلوروكين فعالة، لئذ تصورة، في النطقح الضروي للعدد الشكل وفي الذئبة الحُمامة الجلدية.

السورالينات Psoralens (المستحصلة من فاكهة الليمون citrus وبساتين أخرى)، مثل الميثوكساليين methoxalen، تُستعمل لتخفيض التفاعلات الكيميائية الضوئية في الجلد. فبعد الإعطاء الموضعي أو الجموعي للسورالين psoralen والتبريد اللاجق لأشعة UVA يحدث تفاعل حاموي erythematous بدرجة أعشق من حرق الشمس الاعتيادي وقد لا يصل إلى مستوى الأعظمي إلا بعد 48 ساعة (يبلغ حرق الشمس إلى ذروته أثناء 12 - 24 ساعة). يجري تنشيط الخلايا الميلانينية melanocytes ويمدَّت التصبُّع على مدى الأسبوع التالي. يُستخدم هذا الفعل لإعادة تصبُّع المساحات المزلَّة التصبُّع المشوهة كاليهاق vitiligo عند الأشخاص ذوي الجلد الأسود.

يتأثر السورالين psoralen بوجود أشعة UVA مع الـ DNA، مكوناً مُثويات الكيمير dimers thymine، ويُنبط

وتُكَبِّطُ التَّمَرُّنُ kecatinisation بطريقة صعبة الفهم. وهي مأمونة بتركيزها المنخفضة وتستخدم في الصابون. يحدث التحسس الضوئي معها. ولثة مستحضرات كثيرة جداً، عادة ما تحتوي مراداً أسري، مثل مرهم قطران الفحم وحمض الساليسيليك وكثيراً ما يعيد إضافة السورويد الكظري إليه.

الإيكثامور *Schittanumol* هو الناتج عن تقطر قطرانسي كبريتي للسلك الاستحاثي الألفوري (يستحصل من Tyrol تنسايوية) له تأثير أصعب من قطران الفحم.

أكسيد الزنك *Zinc oxide* يقدم تأثيرات قابضة جفينة، وحالة *barrier* وإطافية.

الكالامين *Calamine* بالأصل هو كربونات الزنك التي تكتسب لونها القرمزي الأحمر الرودي من أكسيد الحديدين *feric* الأصفر. تشكل فعلاً قابضاً خفيفاً وتستخدم كمسحوق مُخَفَّرٌ في الدهانات المحفوقة والزيتيد. ولها قيمة محدودة.

اليوريا *Urea* تستعمل موضعياً للمساعدة في إتمام الجلد في السمك *ichthyosis*.

مُتَفَرِّقات الحشرات *Insect repellents*، ومثال ذلك، مضادات البوص، والقراد، والمراعيث؛ مثل الديث *deet* (ثنائي إيثيل اتولواميد *(diethyl toluamide)*)، وشاير مينين فثالات *dimethyl phthalate*. تُطَبَّقُ على الجلد وتطرد الحشرات بنجرها أساساً. ويجب تطبيقها على الجلد المكشوف كله، وفي أحيان كثيرة على الملابس أيضاً لإبعاد غرضها (يُصَنَّرُ بعضها بالمصنوعات البلاستيكية وإطارات النظارات). ويتحدد أمد تأثيرها بمعدل بنجرها (درجة حرارة الجلد والمحيط)، وبمسلمها (الشمق، الطر، الفجر بالنا)، وبمكس أن نسب تأثيرات أرجية وسامة، ولاسيما مع طول الاستخدام. يُمنص حوالي 10%، ويساطة، يُعَدُّ السواغ الذي يُطَبَّقُ به هاماً أيضاً، ويجري تطوير مادة مقبولة تُصنَّرُ تأثيراً أطول من بضعة ساعات. ولكن البديل الذي يَشْرُ ميد الحشرات في انبئة يسب تلوثاً عاماً وفتلاً غير مُضَيِّراً للحشرات، ولا يُعَدُّ مقبولاً. وتُعدُّ الإجراءات البيئية الانتقائية

ضد بعض الحشرات، مثل البوص، عملية في أحيان كثيرة. يمكن استعمال بشرات النسرل على الملابس؛ فتقوم الفصل مرة أو مرتين.

التفاعلات الدوائية الجلدية الضائرة

Cutaneous adverse drug reactions

غالباً ما تسبب الأدوية انطفقة موضعياً أو المأخوذة مجموعياً أضراراً *rashes*. تتخذ هذه الأطفاح أشكالاً مختلفة وقد يحدث أثناء نفسه أطفاحاً مختلفة عند أفراد مختلفين

تُعدُّ التهاب الجفد الشماسي الأرحس أو الميوجمي *Irritant* إكريمالياً وغالباً ما يحدث بتأثير مضادات الكروبات، والمخدرات الفوصية، ومضادات الهيستامين الموضعية، ويزداد شوعاً بالنيكورنيكوسترويدات الموضعية. وغالباً ما يكون سبب السواغ الذي يُطَبَّقُ فيه الدواء الفعال، ولاسيما الكريم. إن التفاعلات تجاه الأدوية للمطاة مجموعياً هي حُمامية

erythematous على نحو شائع، وهي مثل تفاعلات الحصبية *measles*، أو القرمزية *scarlatina* أو الحمامي المتعددة الأشكال *erythema multiforme*. ولا تُعَدُّ حلاً مفيداً للسيب. وكثيراً ما تحدث أثناء الأسبرعين الأولين من المعالجة، ولكن قد تتأخر بعض التفاعلات المانحة لعدة شهور.

ولدى المصابين بمثلزمة تقصر المناعة للكسب (الإيلز) احتطارات زائدة للتفاعلات الضائرة، التي غالباً ما تكون وخيمة.

يمكن أن تبدل الأدوية وينتهي المشكلات السوية الكمية نفسها ومثال ذلك: مريض ينشأ لديه طفحاً ينابل أرقاماً مختلفة كثيرة؟ فما الدواء الذي سب له الطفح، وما الذي ينبغي فعله حيال ذلك؟ إن الجواب ليس إيجاباً جميع الأدوية يساطة، ويُعَدُّ من وضع القيام بفعل ذلك، غالباً ما يُكَلَّف بعض الشك عن حناسة المريض لهذه الأدوية في الأمام الأول. تُستخد جميع الأدوية القيمة والطوية جداً من الاستعمال الإحصائي على أروحيات غير كافية إجمالاً. فالخاجة إلى بعض الدلائل الإرشادية واضحة ولكن لا توجد مجموعة بسيطة من القواعد التي يمكنها تغطية هذا الموضوع المقدم.

⁴ Hardie R A, Savlu J A 1979 British Medical Journal: 1935, in which we are grateful for this donation and

ينبغي طرح الأسئلة التالية في كل حالة:

- هل يمكن استبعاد أمراض جلدية أخرى؟
- هل تتوافق التبدلات الجلدية مع السبب الموثق؟
- ما الدواء الأكثر سرعة للمسؤولية؟
- هل توجد اختبارات إضافية جديرة بالاهتمام؟
- هل هناك حاجة إلى أي معالجة؟

إن هذه الأسئلة بسيطة ومضلفة وعادة ولكن غالباً ما تكون الإجابات صعبة.

الأطفاح للدوائية للتوعية

DRUG - SPECIFIC RASHES

يمكن تميز بعض الملامح حول الأطفاح الدوائية التوعية لمميزة الناتجة عن تناول المجموعى للأدوية على الرغم من التباين الكبير، وذلك كما يلي:

العدية والبثرية *Acne and pustular*: ومثال ذلك، الكورتيكوستيرويدات، والأندروجينات، والسيكلوسبورين، والبسيئات.

التهاب الأوعية الأرحى *Allergic vasculitis*: ومثال ذلك، السلفوناميدات، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSATDs، والثيازيدات، والكالوربروميد *chlorpropamide*، والغيتون *phenytoin*، والبسليين، والثريثينونات *retinoids*.
الحساسية *Anaphylaxis*: أوساط تباين الأشعة السينية *α-ray*، البسيئات، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitors.

تسبب القفاح الفقاعي *Bullous pemphigoid* للفروسيميد *fusamide* (والأدوية الأخرى المتعلقة - بالسلفوناميد)، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، البنسلين، البسليين، المعالجة بأشعة PUVA.

الإكزيمة *Eczema*: ومثال ذلك، البسيئات، والغيتونثيازينات *phenothiazines*.

الطفح الحمشي *exanthematic*/القيمة الخطاطية *maculopapular* تعد الأكثر تكراراً؛ يبدأ الطفح نموذجياً على

اليداع على نحو لا يشابه الطفح الفيروسي الظاهر؛ ويستثنى الوجه نسبة. قد يؤدي الاستخدام للمستحضر للدرء إلى احمرار الجلد *erythroderma*. ويشيع حدوث التفاعلات حوائي ليوم التاسع من المعالجة (أو في اليوم 2 - 3 عند المرضى المعرضين سابقاً)، مع أن البدء قد يتأجل حتى بعد إكمال المعالجة؛ وتضخم البسيئات سخانات السكر، ولايتا البسليين، والسلفوناميدات ومشتقاتها (مشتقات السلفونيل يوريا، الفروسيميد *furosemide* ومدرات التيازيد البولية). تعود الأطفاح الحصية الشكل *morbilliform* (الشبيهة بالأكيلس المذنب *measles*) نموذجياً بإعادة التعرض للدواء.

الحساسية المتعددة الأشكال *Erythema multiforme*: ومثال ذلك، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية *NSATDs*، والسلفوناميدات، والثيازيدات، والغيتون.

الحساسية العقدية *Erythema nodosum*: ومثال ذلك، السلفوناميدات، وموانع الحمل الفموية، والثيازوسين *prazosin*.

التهاب الجلد التقشري *Exfoliative dermatitis and erythroderma* واحمرار الجلد: الذهب، الغيتون، الكاربامازيبين *carbamazepine*، الألوپورينول *allopurinol*، البسليين، مضادات الأدهان، الإيزونيازيد *isoniazid*.

الأطفاح الناتجة *Fixed eruptions* هي نطفاح معادة في انقر نفسه، وحوال النقم غالباً، ومع كل إعطاء للدواء؛ ومثال ذلك، الفينول فتالين *phenolphthalein* (دواء ملين مستخدم ذاتياً)، والسلفوناميدات، والكينون (في الماء للقوي *tonic*)، والتراسيكين، والباريتورات، والثايروكسين *naproxen*، والثيفيديين *nifedipine*.

تساقط الشعر *Hair loss*: ومثال ذلك، الأدوية لضفاة للسرطان السامة للخلية *cytotoxic*، الأسيثريين *acitretin*، ومضادات الحمل الفموية، والميزرين، الستيرويدات الأدرجينية (عند النساء)، فالنرات الصوديوم، الذهب.

قرح الأشطر *Hyperkeratosis*. الكورتيكوستيرويدات، التسيكلوسبورين، الدوكسازوسين *doxazosin*، الميتوكسينيل

.minoxidil

.classification

الطفح الحزازي *Lichenoid eruption*: ومثال ذلك،
محفرات استقلالات الميتا، والكورتوكين، والقياريدات،
والفروسيميد frusemide (furosemide)، الكابتوبريل
captopril، الذهب، الفينيتازينات.

الذئبة الحمامية *Lupus erythematosus*: ومثال ذلك،
الميرالازين hydralazine، الإيزونيازيد isoniazid،
المروكابتاميد procainamide، الفينيتوين، مانعات الحمل
الشموية، أسلفاسالازين sulfasalazine.

انفرفرية *Purpura*: ومثال ذلك، التهابات
والسعودنميدات، ومركبات السلفريل يوريا sulpho-
nylureas، وفنيل الثيونازون، والكينين. ويُحَرَّصُ البتسيز
التهاب الشعيرات الدموية capillaritis (التهاب الجلد انفرفري
أشخص).

الحسس الضوئي *Photosensitivity*: راجع ما سبق.

النفثاع *Pemphigus*: ومثال ذلك، البنسلامين
والكابتوبريل captopril، والجروكسيكام، والبنسلين،
والريفاميسين.

الحكة غير المصاحبة مع الطفح *Prueritus*: ومثال ذلك،
مانعات الحمل الشموية، والقبوتيازينات، والثريفاميسين
(تفاعل ركودي صفراوي cholestatic).

التصبُّغ *Pigmentation*: ومثال ذلك، مانعات الحُمن
الشموية (الكثف chloasma ضمن التوزُّع انتحسُّس للشموي)،
والفيتوتيازينات، والمعادن الثقيلة، والأميودارون amiodarone،
والكلوروكين (تصبُّغ الأظفار والحكَّك palate، إزالة تصبُّغ
الشعر)، والمينوسيكليين minocycline.

الصدفة *Psoriasis*: قد تنفلقم بالليثيوم ومضادات الملاريا.
التسببة تصلب الجلد *Scleroderma - like*: المليمومون
bleomycin، قاتلوات العوديوم، ملوثات الترميتوفان
mycophan contaminants (متلازمة الألم العضلي، وكثرة
ليوزيمات).

داء الصلِّ *Serum sickness*: الفلوروبولينات الشاعية
immunoglobulins والمنتجات الدموية الأخرى المُعدَّلة
للمساحة.

متلازمة ستيفن جونسون *Stevens - Johnson syndrome*
وتقشر الأنسجة البثرية المتفرقة الحبيبية: ومثال ذلك،
مضادات الاحتلاج، وإسلفوناميدات، والأمينوبنسلينات
aminopenicilins، ومضادات التهاب غير الستيرويدية
NSAIDs من زمرة الأوكسيكامoxicam، والأكوبورينون
allopurinol، والكولوريميراتون chlorimexanone،
والكلورتيكوستيرويدات.

شعري شروعة *Urticaria and angioedema*:
ومثال ذلك، قسليات، وميطعات الإزيم المحوّل للأنجيوتنسين،
والذهب، ومضادات التهاب غير الستيرويدية ومثال ذلك
الأسبرين، والكوديين codeine.

يبدأ *Recovery* على نحو عام بعد سحب الدواء
المُسبب خلال بضعة أيام، ولكن قد لا تتعشَّن التفاعلات
الحزازية lichenoid بعد عدة أسابيع.

التشخيص *Diagnosis*. قد يعطى التاريخ الدوائي
لتعريض مفاتيح التشخيص. وتكون التفاعلات أكثر شيوعاً
أثناء أعتاجة الماكورة (أهم) مغارة مع ما يحدث بعد شهر من
تناول الدواء. وتعد التشخيص بإعادة إعطاء الدواء (تحريض
challenge) مأموناً مع الأطفاح الثابتة fixed eruptions،
وليس مع غيرها ولا سيما عندما تكون جزءاً من قاتلر مُعتم
مثل التهاب الأوعية vasculitis. تُعد اختبارات اللطخة patch
واللطخة الضوئية photopatch مفيدة في التهاب الجلد
الشموي، بإعادة إحداث العملية المُسببة ولكن ينبغي إجرائها
من قبل الخواء للتحصين فقط. إذ يمكن في أحيان كثيرة إعادة
إحداث الأطفاح الثابتة للشموي، لطفحة اختبارية من الدواء، فوق
المقر المصاب سابقاً.

أما للاختبارات داخل الجلد intradermal فأنسى بجميع
مشكلات الأرحية تجاه الأوعية، ومثال ذلك، الاستقلاب،
والتوليف مع الثورين، والشاق العائن (راجع لفصل 8).

المعالجة *Treatment*. أول السبب استخدم تطبيقات
التبريد cooling ومضادات الحكة؛ استخدم مُحصِر المستقلة

⁹ Roujeau C et al 1995, New England Journal of Medicine 333:1600

Formulations for use on the skin مستحضرات الاستعمال على الجلد
 280 يوجد في المملكة المتحدة حوالي
 مستحضراً للوصف الطبي في زمن كتابة هذا الكتاب (مع
 استعداد الفلونات الصغرى التي يتاح الكثير منها بالبيع
 المباشر للعموم). ومن غير العملي إعطاء أكثر من مجرد دليل
 عام للاعتبار وسوف يتقي الأطباء محالاً بعدد من المنتجات
 ويشجعون في معرفتها جيداً.

الصدفية PSORIASIS

يوجد في الصلابة ثكاثير زائد (10x) للخلايا البشرية
 الالتهابية والتهاب البشرة والأدمة dermis. إن نتيجة الأعداد
 الزائدة من خلايا القرنية horn cells التي تحتوي الكيراتين
 الإضافية هي عدم تشكيل طبقة متقرنة stratum corneum
 طبيعية. تستعمل الأدوية من أجل ما يلي:
 • إزالة الكيراتين (حَلّ الكيراتين).
 • تبطئ انقسام الخلية.

يُنقص المطرّي مثل الكريم المائي الالتهاب. ويمكن إزالة
 خلايا المتكاثرة. مستحضر الأنتراين dithranol (مضاد للتعلّق
 antimitotic) المطبق بمضوية على الآفات (وإن كان ليس على
 الوجه) لمدة ساعة واحدة ثم يزال، بدأ بنسبة 0.1% (وتزداد إلى
 1%. يتوفر الأنتراين dithranol في أسس كريمة أو عينة
 لاسار Lassar's paste) وهذه المستحضرات لا تُعطي بعضها
 عن الآخر). ويستعمل يومياً حتى اختفاء الآفات؛ يُعدّ
 مهيجاً irritant للجلد الطبيعي وتلويّن الجلد والأغشية. تُعدّ
 مستحضرات القطران أمثال أقل فعالية، ويشجع استخدامها
 لصنفية العروة¹⁰.

¹⁰ ولكن ليس بدون احتياط. لقد شوهد زرع عبره 46 عاماً كان يعالج من
 الصدفية بالكوتركونوزوليدات، الموضعية والظهور من الفصحي UV
 والتمزق بها، يشعل بالهيب في فضاء المستشفى. وقد بدأت سنة معوية
 من آثار فرق قسنة القسنة stemal notch. بعدة مسحات معقوفة
 عطف وقد انتقل المرض فجأة. وقد اعتقدت براندنله مباشرة قبل
 اشغال آثار التي كان مدها مطلقاً مع توزيع القطران على جسده.
 Fadel D J et al 1994 New England Journal of Medicine
 330:1541

الميثامبنة H₁ مجموعياً للشرى الخاداً اعطى السترويد
 الكُثري، للحالات الوحيدة.

رصد المأمونية SAFETY MONITORING

ينبغي رصد وضع أدوية شائعة الاستعمال في الاضطرابات
 الجلدية على نحو نظامي من أجل الآثار الصائرة (المجموعية
 الرئيسية). وهذه تتضمن:

- الأسيكلوفير Aciclovir (كرباتينين البلازما)
- الأزابوبرين Azathioprine (تعداد الدم ووظيفة الكبد)
- الكركثيسين Colchicine (تعداد الدم، كرباتينين البلازما)
- الـسيكلوسبورين Cyclosporin (كرباتينين البلازما)
- الدايسون Dapsone (وظيفة الكبد، وتعداد الدم والخلايا الصبكية reticulocytes)
- الميثوتريكسات Methotrexate (تعداد الدم، ووظيفة الكبد).
- أسعة PUVA (وظيفة الكبد، والأضداد المضادة للترية antinuclear antibodies)
- شبيهات اليراتين الأرومانية aromatic retinoids (وظيفة الكبد، وشحوم البلازما).

الاضطرابات الجلدية الفردية

Individual disorders

عندما يكون الجلد رطاباً جفافاً، ووظيفة الجلد جافة، تتضمن هذه
 للتصحية العامة حفيقة كافية من المعبد تريندها. ويُعدّ لتطويق مرة أو
 لثنتين في اليوم ضرورياً عند ما لم يُعمل تحمّل تعلم جيد ذلك.

لا يُقصد من (إغدول 5.16)، إعطاء معالجة كاملة حتى
 لأكثر الحالات الجلدية شوعاً، ولكنه مجرد إشارة إلى أسلوب
 معقول.

قد تُنظف البدنوى الثابوية للأهات غير العدرية عادةً
 إضافة مضادات مكروب موضعية أو مجموعية.

وقد يتطلب الأمر استعمال للمسكنات، والمُرَكبات
 sedatives أو المهدئات tranquilisers في الحالات المؤلمة أو
 المزعجة، عندما تُشكّل المرض بالانفعال emotion أو القلق
 anxiety.

الحالة	المعالجة	التعليقات
الثآليل (سبب الشباب) Acne التصلية Alopecia (1) الصلع الذكري المشكك male pattern baldnes	نظر المص	بلا حظ معظم المرضى الذين يتناولون المينوكسيديل فمورياً تفرط ضغط الدم، بعض المرفقات للشعر. قد يسبب تأثيرات سلبية مثل ميلوجينية على الخريجات الشعرية. تحدث الاستجابة في خلال 4-12 شهر: أقطع للعلافة إذا لم تحصل على نتيجة في عام واحد.
(2) اللقطة المنقعة alopecia areata	(2) الفيناستيريد finasteride بالفم (2) على الرغم من الصعوبة، غالباً ما تُخذ اختارته منخفضة دوماً. وقد استجاب بعض الأفراد لأشعة PUVA أو لتشمس بالشمس المخرّض بالميفينسيرون diphenacyprone.	مصادات الحركة موضعياً عند الحاجة؛ لا تفقد المسطويات الأخرى إلا يكون الناتج المفيد نتيجة لفعل المصاد لتسكروب. يعتقد التيهيوسوبرين في عدم العلافة بالمسكروب dapsone.
التهاب الجلد الحويصلي المشكك Dermatitis herpetiformis	يُعد فدايسون فعالاً ضمن نحو 6 أسابيع في خلال 24 ساعة، أو السلفايبونيد sulfapyridine. إن العلافة لفورية ضرورة، ويمكن لتظام الفلثاني المثالي من قسويون gulten أن يساعده.	مصادات الحركة موضعياً عند الحاجة؛ لا تفقد المسطويات الأخرى إلا يكون الناتج المفيد نتيجة لفعل المصاد لتسكروب. يعتقد التيهيوسوبرين في عدم العلافة بالمسكروب dapsone.
الإكزيمة Eczema التهارة الحادة Acute weeping	دهونات (أمينات الأليور، والكولامين)، الصادات الرطبة أو الصنوعات (كارباميد المصوديوم، فوق منادات الفوناسيوم)؛ كرم كورتيكوستيرويد موضعي أو كدهون. مع مضاد الفكروب إذا كانت مُعدية.	أوزن السبب ما أمكن. غالباً ما تُدار بالمصيون. يمكن وبملافة مصادات احكة (غير مصادات الميسترين أو المحدثات المُرضية) إلى الدهونات، والفكريمات أو الصانين pastes.
نحت الحادة subacute	لُغث الصنّات emollients صناد العلافة. كرم أو مسكروب أكسيد الزنك، مع حالاً تفرط ضعيف عند وجود تهارة حثية (يُضاف حمض الساليسليك أو فطران المصم)؛ ومرهم كورتيكوستيرويد.	لا تُفرغ ملعقة حمض الغاموليك (Epgnam)، وريت رةرة (لربح المسالي).
لرسة... مع آفة ترسنية حادة	صادات للقرن والكريمات الرطبة والمطويات؛ كورتيكوستيرويد موضعي.	ضع في المساد العلافة لفورية (PUVA)، الازاثيوبرين azathioprine أو المسكلوسوزين في معرفات علافة قصيرة، من أجل التهاب الجلد الزمن الوحيدة.
التهاب الجلد البشري Exfoliative dermatitis	عائل محال chelating إذا كان نسب معدداً نظيفاً. كريمات ترية. ومساحق موضعية. وكورتيكوستيرويد محسوعي إذا كانت الحثان؛ حيفة.	
الشعر الة Hirsutism عند النساء	في الحالات الوحيدة. أمة المانعة لمحمل التوليفية إستروديون أرو جوستين progestogen؛ أو سيرونون cypoterane مع إيثيل.	الأساليب التروفية المرضية: التثب بالشمع أو بالتحليل الكهربي electrolysis. قنف (الكلاياني)؛ مثلي، حمض التيرعوليكوليك، وسلمية.

المعالجة	الملاحظات
<p>إيسنترول (Dlanette). ريسندينم تسنج وبولاكتون، والسيتيدين. تقيض العضلات astringents إنتاج التعرق، ولا سيما كلوريد الألمنيوم السداسي الماء aluminum chloridehexahydrate (24%) في الكحول الإيثيلي (95%). وقد تساعد مضادات السكرين -بوصفاً أو مجموعاً) ويمكن إنجار تركيز مرضية مرتفعة بالإرجاع الأيوسى iontophoresis. ويُعدّ قطع المؤدي المهدود ضرورياً أحياناً، تصمّم المضاعفات فرط التعرق لتعويض في مكان آخر. تسبّب عدداً الوفاة في خلال (6 أسبوعاً) بحسب ديفان استشفبه <i>boutulinum toxin</i> الأكثر فعالية في الإبط <i>axilla</i>.</p>	<p>فرط التعرق Hyperhidrosis</p>
<p>المطريات لإزالة الجلد وتعبه، مثل المرهم الاستحلالي والكريمات النسي أساسها اليوريا urea: مثل <i>calmuid</i>. وقد تحتاج أنواع المرهم الموجبة للأستيرينين <i>acetretin</i>.</p>	<p>التهكك الشائع Ichthyosis vulgaris</p>
<p>الظفر النقي ذهونات التنظيف والمساحين. غالباً ما يساعد الكورتيكوستيرويد المخفض مع الكريم المضاد لالمهضة <i>antifungal</i>.</p>	<p>العداوى Infections المذح Intertrigo</p>
<p>التطهير، والتزلزل ولإزالة الاستحكاك. الألبندازول <i>Albendazole</i> (مدرجة معدة) أو ثيابندازول <i>thiabendazole</i> مرضياً.</p>	<p>داء هجرة اليرقات Larva migrans</p>
<p>مضادات الحكة: الكورتيكوستيرويد الموضعي القوي (نظراً المصوحى) مضادات الحكة: الكورتيكوستيرويد الموضعي؛ اشراج حلقة الحشش <i>serach</i> - الحكة <i>itch</i> للمرض</p>	<p>الحزاز المسطح lichen planus الحزاز البسيط Lichen simplex (والتهاب الجلد العصبي)</p>
<p>فقد يكون سببه دوائياً، مثل الفينوثيازين أو عصاه الملازها غطاء الآفة لتثبيح المهدى بمصاصة طرية مثلاً، فكتوريا ما تكبير الحلقة المعينة</p>	<p>الذئبة الحمامية Lupus erythematosus (البؤرة في الجلد)</p>
<p>المرض مجموعي، ولكن لادقة الحساسية الفرضية <i>discoid</i> لا تشكلت مظاهر مجموعية.</p> <p>لا بد من الحساسة من الضوء. استهويده (كظري) القوي موضعياً أو دامل الآفة. هيدروركسي كثوروكين أو المفاكين <i>mepacrine</i>. رصد مسببة متشككة مع فعالية مطوية الأمد. وتضمن العوامل الأخرى الأورادونين <i>auranofin</i>، والأستريتين <i>acetretin</i> وينيد لتأديوميد في حالة الذئبة الحمامية المتلاحمة <i>obtain LE</i> التوجيه</p>	

الحالة	المعالجة	الملاحظات
الحيوانات Malignancies	يمكن معاندة الطرقات السطحي actinic keratosis ودهاء بوبن Bowen's disease (الممرطانة الوصفية داخل البشرة) بـ 5- فلورويوراسيل (يُترَقَع قهيج الحلد) أو المعالجة بالبرد cryotherapy ونجد الإيميكيمويد imiquimoid مثبلاً موضعياً مُتكاملاً. وقد تستخدم الآفات الوردية لسماكة بلاستيكية بالضوء photodynamic: تخشيش الحلد باستخدام مُشعني هيماتوبورفيرين موضعي، ومثال ذلك: حمض الأمينوبروفينوليك ويُشع بالضوء المرئي أو مصدر ليزر. ويُعطّل علاج لطفوما الخلايا الثانية الجلدية Cutaneous T-cell lymphoma في مراحلها المتأخرة تحفظياً؛ وغالباً ما تُعطّل أشعة PUVA، الآفات تصعة شهور أو سنوات، وتتضمن البدائل المرطّل الآزوسني nitrogen mustard موضعياً، مثل انكارموستين carmustine وقد يستحب مرض احمرار الجلد لرحلان الصواني photopheresis (المداواة الكيميائية الضوئية خارج الجسم) مرمم يحتوي السترويد الكورتي ومضاد مكروب.	يمكن أن تكون الأورمية سبباً لاستئصال عور ملاحظة للمرض ويلزم علاجها.
التهاب الجفن الماشي Marginal blepharitis (بالكتابات الحية المتنوعة) قلع الحفاظ Nappy rash	التوابق: حُرر الحفاظات المتكررة الاستعمال بالصابون، والمنظفات والأمونيا ammonia بالمشطف. تدفأ على نحو متكرر واستخدم كزجاجاً مضرباً، مثل الكريم ساني. سماية الجلد. وتفيد الحفاظات المكلفة الرخوة الاستعمال. لتشماء: للطفح الخفيف: كريم الزنك أو دهون الكالامين، مع ما ذكر سابقاً للفو. وللوجع: السترويد الكورتي موضعياً، مع مضاد المكروب	
داء الثعلب Pediculosis (الفحل) وفحل الرأس، والجب، والأعضاء التناسلية	مدممترين Permethrin، أو الفيبوزين Phenthroin، أو الكورتيل carbaryl أو البيلانورث tmeftation (معدلات فكلولينستور) مع اعتماد الأمونيا على الاستقلاب الأسرع عند الإنسان مقارنة مع المشرات، وعين الامتناع من الفحل.	عادة إجراء تطهير يفصل بينهما 7 أيام لقتل الفحل من البيض النسي نسح من المجموعة الأولى
الطفح وضمه الطفح Pemphigus and pemphigoid	يمكن معاندة الحفالات الأضعف من الطفح بـ دابسون dapsone أو تريف النيكوتيناميد nicotinamide والنياسين. ويصح استعمال السترويد الكورتي، والكابتات المناعية	إن الطفح العامة وتعدده العامة هامة جداً.

الحالة	العلاج	الملاحظات
	الأحري، مثل الأزاثيوبرين <i>azathioprine</i> ، و <i>mycophenolate mofetil</i> لتثبيط الاستروجين للكظري، والذهب <i>gold</i> .	
التحسس الضوئي <i>Photosensitivity</i> التغذية الوردية <i>Pityriasis rosea</i> الحكة <i>Pruritus</i> الصدفية <i>Psoriasis</i> تقّيع الجلد الغنغريسي <i>Pyoderma gangrenosum</i>	انظر فصل مضادات الحكة والمطهرات وفق ما هو ملائم انظر فصل انظر فصل تعد الكورتيكوستيرويدات المجموعة لمعالجة عادةً ويمكن استخدام كابتات المناعة، مثل السبيكتر سورين لتثبيطها لتثبيط الاستروجين. ويستحب بعض المرضى للدايبيون، وفينوسيكليين أو الكلوفازيمين <i>clofazimine</i> . الترياسيكلون، والتروبرينازول، لمعوية أو موضعياً.	المرض مُحدّد ذاتياً.
الثعلب الوردية <i>Rosacea</i>	تثبيط الكورتيكوستيرويد النورث <i>Flushing</i> حسي، إلى- الإستروجين وبيانات للنورث (البيج) الإيماسي <i>menopausi</i> <i>Flushing</i> . طبق على جميع أفراد للنورث، والتغذية الوردية لمر التهاب الوردية. مثل التهاب الداخلية وأنظمة السرير عد التطبيق.	
الجزء <i>Scabies</i> (حُمّ الجرب) المتأثرة (<i>Sarcoptes scabiei</i>) التهاب الجلد الشفي <i>Seborrhoeic dermatitis</i> : قشرة الرأس (<i>Pityriasis capitis</i>)	بيريثرين <i>permethrin</i> كريم جلدي. وضع بالخصيان المونوسلفيرام <i>monosulfiram</i> أو نسزوات النسزبل في حالات المقاومة. البدن: الإيفرميكتين <i>ivermectin</i> (جرعة مفردة) ولاسيما للفاسات في المجتمعات المغلقة. الكروتاميتون <i>crotamiton</i> أو الكلامين للحكة التصالية. شامبو مناسب مع البيريثيون <i>pyrethione</i> مفيد لسيلينوم <i>selenium sulphide</i> أو لمطهرات فمسيما شامبو ملاكتركونازول <i>ketoconazole</i> في الحالات الأوسع وقد يكون دهون فكورتيكوستيرويد ضرورياً أحياناً. وساعد حالات الثغرة، مثل <i>Coxs</i> عند وجود المرض. انظر فصل	
التهري <i>Urticaria</i> التآليل الفيروسية <i>Viral warts</i>	جميع العلاجات مُحرّبه وبمضي نظيفها ببطء. المعالجة بالتبريد <i>cryotherapy</i> (نوروس) ساقن). حمض السيسليك 12% في الكولوديون <i>colloidion</i> يومياً. يوجد الكثير من المستحضرات الكاوية (مطابق للفرقة) الأعرق، مثل النورث أو علامة حمض السالسليك وجحم قلاكيك. والتآليل الإحصية المبرز بالبيد أو الفلورنارالبيد	قد تعسّ العلاجات للأجسامية بفتح التآليل بحيث يُمنع الفيروس، وتنشأ له أضداد تُرفض التآليل بمعيها. وغالباً ما تختفي فتآليل عفوية.

الحالة	المعالجة	المعطيات
	والبيروفيلين podophyllin (مضاد للفطريات antimitotic) لتأجيل الأوعية والمشرحة لتأسيب أثير نيمات الصنغ بدقة كبيرة. وعندما تفشل إحدى العلاجات لمرضية يمكن يتم بب تعط مختلف. يُعدّ الإيميكسود imiquimod لمرضية بشكل من أجل لتأجيل التسمية. وهو مهيج ويأخذ منهن.	
البهاق Vitiligo	لا توجد معالجة مأمونة ويعرف عليها إن الميثوكساليين methoxsalen أو حمض البوليسورالين psoralen موضعياً أو مجموعياً. مع التعرض اليومي لأشعة UVA (PUVA) يُعدّ معاً وغير فعال ضد التفرغزوين. ساحبات اشعة الشمس Sunscreen لحماية المساحات المشروعة للمباغ وانتقال تعريض الجلد لشمسها	ربما يكون مرضاً مآلها ذاتياً autoimmune ملاحظة: احتجاز مُعتمد على الجرعة لسرطان الخلية السرطانية squamous cell cancer مع أشعة PUVA.
الزوائد الصغراء الجفنية Xanthelasma palpebrarum	تطبيق حمض ثلاثي كلور الأسينث tribloroacetic acid بحرص بواسطة تعود برتقال.	أرصد شحوب البلازما
التهاب الجلد بالأشعة السينية X-ray dermatitis	التهاب الجلد والتهاب الكورتيكوستيرويد الموضعي المُخفف.	

موضعياً يُعدّ فعالاً بمقدار الأنترازين ditiranol والكورتيكوستيرويد. ويُمكن تكاثر الخلية ويحتمل على حمضها. ومع أنها أقل تأثيراً على الكالسيوم من الكالسيوم، فقد يرفع استخدامها الزائد تركيز الكالسيوم البلازما.

يؤدي فيتامين A (ريتينولات retinols) دوراً في الوظيفة الظهارية epithelial ويُنشط مُشتق حمض الريتينويك وهو الأستريتين acitretin (Neotigason، حمولياً) فرط الثغرين الصدفية لمدة 4 - 6 أسابيع. وينبغي استخدام الأستريتين بقرارات علاجية (6 - 9 شهور) مع فواصل (3 - 4 شهور). وهو مسخ teratogenic، مثل المشتقات الأخرى للفيتمين A. يجب إعلان الاحتياطات الصارمة للاستخدام عند النساء الحامل أن يحملن بالأطفال، من قبل المُصنّع ويجب اتساعها وتضمن منع الحمل لمدة سنتين بعد إيقاف تناول هذا الدواء لأنه يُخزّن في الكبد والنهن ويُطلق على مدى شهور عديدة.

الستيرويد الكورتي الموضعي Topical adrenal steroid

يقع انقسام اخلية البشرية، ويمكن تطبيقه، ولاسيما تحت الصدمات الإطانية أن يكون فعالاً جداً، ولكن لابد من زيادة الجرعات (الترافير) وقد يكون لارتداد rebound الذي قد يعقب سحب الدواء وحيداً، لذا لا يتوجب أبداً استخدام الكورتيكوستيرويد القوي إلا للآفات على القروة scalp والأكف والأصمير. وينبغي تجنب إعطاء الكورتيكوستيرويد الموضعي، لأن ذلك يحتاج إلى جرعات مرتفعة نشيط المرض، الذي يميل للمعاودة بطريقة أقل ثباتاً عندما تُسحب المعالجة، وهذا ما يجب عمله أيضاً لتجنب مضاعفات المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد.

يُعدّ الكالسيوم تريول calcipotriol والتاكاسيترول tacalcitol مضاعين للكالسيوم تريول calcitriol وهو الشكل الطبيعي الأكثر فعالية للفيتمين D (الفصل 38). ويبدو أن استعمالهما

يبلغ العمر النصفى البلازمي 3 شهور. ويمكنه أن يسبب حمية مطيرة أسرى (راجع الفيتامين A، الفصل 38). إن التازاروتين *tazarotene*، وهو شبه الرتين التوضعي، قد يرفع قليلاً في الصدمة الخفيفة ولكنه مهيج *irritant*.

إن الضوء فوق البنفسجي B فعال في الصدفية المقصّرة *guttate psoriasis* ويقوّي تأثيرات العوامل المرضية مثل الكالسيوم نيوزول والأشترالين *Althramol*. ويُستخدّم السورالين *psoralen* متبرعاً بالظوء فوق البنفسجي (PUVA) في الحالات الوخيمة (راجع السورالينات *Psoralens*).

مناهضات حمض الفوليك *Folic acid antagonists* مثل الميتوتريكسات، يمكن أيضاً أن تثبط لفعالية البشورية مؤقتاً وكذلك بعض السيكلوسبورين، ولكنها سامة جداً بالاستخدام ما لم تكن الصدفية أو التهاب الغاميل المصحوب معها مسّيكاً للعصر، ويُحدّد أن يكون المرضى قد تجاوزوا سنوات الإنجاب.

يُنصح من هذا المنظّط التمهيدي الرجيز أن معالجة الصدفية تطلّب حكمة جذرة ويعتمد الاختيار على جنس المريض، وعمره ووحامة الحالة. وربما يُعدّ توليف أشعة UVB والأشترالين الأكثر مأمونية. وعندما تكون الصدفية متوسّطة إلى وخيمة فإن تدوير المعالجات، مثل أشعة UVB مع الأشترالين *dithranol*، وأشعة PUVA مع الأشترتين، وأشعة UVB مع الأشترالين *dithranol* وهكذا، قد يساعد في تقاص التكررات مع المرغوبة لأي معالجة سفرمة.

العُدّ (حب الشباب) ACNE

ينتج العدّ عن الوظيفة المضطربة للحريث الشعري الزهمي *pilosebaceus* حيث يشكّل الكورثون الشاذ والزهم *sebum* (الذي يُعدّ إنتاجه سب أندروجيني) حطّاماً يصدّ ضحة الحريث *follicle*. وتُسبب المروريزونة للعدّة *Propionibact* *eram* acne هذا الحطّام ويُطلّق الفعل الحريثومي حوضياً دحيةً من الزهم (الشحم) *sebum*.

تستخدم المعطيات التالية بطريقة تدريجية وانتقائية عندما يصبح المرض أوجح، قد يحتاج الأمر إلى التطبيق لمدة تصل

حتى 6 شهور:

• إن تحضرات *Mild keratolytic* (المقشّر، المشهور) الخفيفة لا تحصر الأكتية الشعرية الوخيمة، مثل بيروكسيد البنزويل *benzoyl peroxide*، والكبريت *sulphur*، وحمض الماليسيك، وحمض الأزيلايك *azelaic acid*.

• العلاج المضاد للمكروب المجرعية والرضعية *Systemic or topical antimicrobial therapy* (الانتراسيكبين، الميتوسيكلين، الإريثروميسون، بجرعة منخفضة)، تستخدّم لشهور (تبدأ الاستجابة بعد شهرين). ولا تُعدّ المقاومة الحريثومية مشكلة؛ وسبب النعفة هو تثبيط تحلّل الشحوم الحريثومي للزهم *sebum*، الذي يولّد الحوض الدهنية الالتهابية. وقد حدث ارتفاع ضغط داخل ثقف وحصف وضعف نظرية مع استخدام التراسيكلين.

• مشتقات الفيتامين *Vitamin A* (حمض الريشويك) تُنفس إحتاج الزهم والققرّ. ويُعدّ الفيتامين A ماسحاً.

• الترتينوين *tretinoin (Retin - A)* يُطبّق مرضياً (بدون التوليف مع حالات كوراثينين أخرى). قد يُعزّز سرطان الجلد المُعرّض بأشعة UV. وينبغي تجنب الترتينوين في الطقس المشمس وعند الحوامل. وتُشاهد النعفة في خلال 10 أسابيع تقريباً. قد يكون الأدابالين *Adapalene*، وهو شبه الرتين التخليقي، أفضل تحملاً.

• الإيزوترتينون *Isotretinoin (Roaccutane)* (العمر الصغرى 15 ساعة) يُعدّ فعالاً جيداً (في مساق علاجي من 12 - 16 أسرع). ولكنه معروف كسابع عظم، ينبغي أن يخصص استخدامه عموماً للحالات الكيميائية *cystic* الوخيمة وكذلك المُكثّرة *conglobate*، حين تفشل المعالجات الأخرى. وهو متاح في مراكز تخصصيّة فقط. وينبغي قياس شحوم الدم السيامية قبل المعالجة وفي أثنائها وقد يرتفع الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية). وينبغي إعلام النساء اللاتي من المحتمل أن يتعرضن للحمل، حيناً عن هذا الاحتطّار، واعتبار الحمل قبل بدء المعالجة واللجوء لمح الحمل قبل أربعة أسابيع من استعمالها وأثناء استعمالها وبعد

يرافق استعمالها بأربعة أسابيع¹¹، وقد يقبَل استعمال
 الأبروزتينون تداًلات في المزاج واكتئاب وحس.
 • المعالجة الهرمونية *Hormone therapy*: الغرض هو إتقاص
 إنتاج الأندروجين أو التأثير باستخدام (1) الإستروجين،
 لتنشط الإنتاج الوطائي/الخامس الموحَّه للغدود التناسلية
 gonadotrophin، أو (2) المضاد الأندروجيني
 (السيروترون cyproterone). إن الإستروجين وحده هو
 سامة حذية للسيطرة على العد عند النساء، إذ إن
 الاستخدم الدوري يمنع الحمل الفسوي الذي يحتوي 50
 ميكروغراماً من الإستروجين يُنهي إفراز الزهم sebum
 بمقدار 40%. أما توليف الاينهل إستراديول والسيروترون
 (Dianette) فهوياً فهو فعال أيضاً عند النساء (له تأثير مانع
 للحسن، وهذا مرغوب لأن السيروترون قد يؤثت
 (يُختث) feminize) الجنين الذكر.
 • ينبغي عدم استعمال الكورتيكوستيرويد الموضعي.

التشمري URTICARIA

التشمري الحاد *Acute urticaria* (جاء الاسم من نشأها
 مع نسة القرص: *Urtica*) والوذمة الوعائية *angioedema*
 عادة ما يستحيان جيداً لمضادات اضمتهامين على التستقبلة
 H₁، مع أن الحالات الوعائية تُفرج على نحو أسرع باستخدام
 الأدرينالين (إبينيفرين) (حقن الأدرينالين 1 ملي غرام/مل؛ 0.3
 0.1 - 0.1 مل، تحت الجلد 5C). وقد عناج إلى
 الكورتيكوستيرويد المجموعي في الحالات الوعائية.

قد تتعرَّز انتبارات *welts* التشمري عند بعض الأفراد
 بالمعرض الضمري، كالاحتكاك (ككثوية الجلد، dermo-
 raphisism) والحرارة والبرودة. وقد يُحرض الضمريين

¹¹ يُمكن اعطار نعب الرادي عند أطفال نساء التواصي كز بيتون
 الإيزوتريتينون isotretinoin أثناء الحمل بحوالي 25%. تُجرنت الإفد
 الإحصاسات عند مثل هؤلاء نساء لـ الولايات المتحدة الأمريكية. ويوحج
 أن نسات من الأفعال الضمريين قد رُشوا بالفعل. ولم يكن هناك نرسي
 منس بوجود وصف غير مسووز هذا الهواء للعلالات غلبه فرسامة مثلاً
 إلى سلبية نساء هوا في تاجر وحس كهذا وإباحت واستماع به، قد تُعزى
 لخاصته العالية.

الإنتبارات، ولاسيماً على الجذاع العلوي (التشمري الكوليمرجية
 cholinergic). قد تشطب حالات التشمري المزمنة توليفاً من
 ضواد المستقبلة H₁ و H₂ على نحو كامل لإحصار التآثيرات
 الوعائية الهمستامين، الذي سبب يبيغ أي التورث flushing
 وانخفاض ضغط الدم، وعادة ما يُعدُّ السيروهيتادين
 cyproheptadine الاختيار المفضل كمنضام للهمستامين ولكنه
 يسبب النعاس drowsiness.

وعادة ما يُمنحيب التشمري المزمن *chronic urticaria*
 لضاد الهمستامين على للمستقبلة H₁ ذي الخواص المركبة
 sedating المنخفضة، مثل السيتيريزين cetirizine أو
 اللوراتادين loratadine. يُعدُّ الفيرنولادين فعالاً أيضاً، ولكنه قد
 يسبب اضطراب نظم القلب التوخيم عندما تتعدى الجرعة ما
 هو موصى به أو عندما يُعطى مع أدوية (أو عصير الكريب
 فروت) تنبُط استقلاله.

قد لا تستجيب التوذمة الوعائية الوراثية، المنغوزة لنبط
 الأستراز C₁- (منشط المنممة) لمضادات الهمستامين أو
 الكلورتيكوستيرويد ولكن تستجيب فقط لليلازما الطازحة
 المنممة أو لزكازة المنبُط C₁- المذكورة وهو الأفضل. وقد
 يؤدي التاجيل في بدء المعالجة إلى الوفاة بالوذمة الحسرية
 (حرب الأدرينالين 'إبينيفرين' بالعضل في الحالات الوعائية).
 ويمكن أن يكون الأندروجين (ستانازول، دنازول) فعالاً
 لوقاية الطوبئة الأمد.

العداوى الجلدية SKIN INFECTIONS

العداوى الجرثومية السطحية *Superficial bacterial infections*
 مثل، الفرباء *impetigo* والأكزبة هي عادة
 عداوى عنقودية أو عقلمية. تُعالج بمضاد المكروب لأقل من
 أسبوعين وتطلى مرتين يومياً بعد إزالة الجلب (فشور) crusts.
 اتسى تُنصح بإتاحة الدواء. يستحضر بوفيدون، أي اليود مثلاً.
 وحناج أخالات المشددة جيداً لمعالجة مجموعية.

ويفضل حمض الفوسفونيك والنويوروسين *fusidic acid*
 and *mupirocin* موضعياً (لأنهما لا يستخدمان اعتيادياً
 للعداوى المجموعية منمًا يقل من نشوء دراري مقاومة للدواء

dermatophyte السطحي أو عناوى المبيضة candida المكتمة
 للعند فقط أن تعالج بالإيميزول الموضعي (ومثل ذلك،
 الكوتريمازول، والميكرونازول). تكتفب الخشائية المرقشة
 pityriasis versicolor، وهي عدوى الخميرة yeast، الجذع
 عند الفتيان البالغين على نحو أولي؛ وقلمًا تستجيب
 للحميدازولات بعمامة imidazole، وأكن مستحضرات الثريينين
 terbinafine أو سلفيد السيلينيوم selenium sulphide
 الموضعية فعالة؛ قد تعطيب العموى الوعية استعمال
 الإتراكونازول itraconazole مجموعياً. ويتطلب غزو الشعر
 والأظفار بالفطر الجلدي وكذا العطار mycosis المعين معالجة
 مجموعية؛ أما الثريينافين فهو الدواء الأكثر فعالية. ولكن
 الثريينافين وكذلك الفريزوغولمين غير فعالان ضد الخميرة
 yeast، والسبيل هو الإتراكونازول يمكن استعمال
 الإتراكونازول itraconazole كعلاج قصيرة متكررة أسبوعياً
 كن شهر وبنة 3 - 4 شهراً؛ وهو أقل فعالية ضد الفطور
 الجلدية من الثريينافين.

العداوى الفيروسية Virus infections. مضادات
 الفيروس الموضعية: الأسيكلوفير acyclovir (acyclovir).
 (راجع الفصل 14). يستخدم الأسيكلوفير مجموعياً لعداوى
 الرخيمة جداً، مثل الإكزيمة الهربسية eczema herpeticum.

العدوى الطفيلية Parasite infection. مبيات
 الطفيليات موضعية (راجع الجدول 3.16 من أجل التفاصيل).

تطهير الجلد وتطهيره Disinfection and cleansing of
 the skin. تستخدم مراد كلمة جداً بحسب الحالات:

• تحضير الجلد قبل الحقن injection الإيثانول أو الكحول الإيزوبروبيلي isopropyl
 alcohol.

• للتطهير for disinfection: أملاح الكلورهيكسدين،
 مكناتيون الفاعل بالسضح (خافض للتوتر السطحي) carboxic
 surfactant (سوتريميد cetrinide)، الصابون الناعم،
 البوفيلون، أي اليود (اليود المعلق مع البوليغليسيرول والهدون)،
 مشتقات الفينول (الميكساكلوروين، التراكلوران)،
 وبرر كسيد الهيدروجين.

بما يخفف العواقب الموحجة). ويستخدم أيضاً الفراميسين
 framycetin والريلمكنات. يمكن أن يسبب التهاب
 الثيوبسين من جميع المستحضرات الموضعية إصابة خطيرة
 لعصب القحفي الثامن. وهو أيضاً مُتَسَّى بالتماس.

تفصل للمطهرات antiseptics الموضعية (مثل
 الكلورهيكسدين chlorhexidine) وتكون الفعالة البثرية
 أقل كمشكلة.

ويمكن توليف مضاد الكروب مع الكورتيكوستيرويد
 (لكنك التهاب) أن يكون مفيداً للإكزيمة العدوائية الثانوية.
 تُعدُّ أرجية التماس contact allergy من عداوى
 disadvantages مضادات الكروب وكذلك نشوء الكدمات
 الحية المقاومة (والتي قد تسبب العدوى المجموعية والموضعية).
 وقد يرجع فشل الاستجابة لنشوء أرجية التماس (الضفي) قد
 تُقنع بالكورتيكوستيرويد).

لا تتفع فرحات اتساق العدوائية عمومًا من مضادات
 المكروبات الطويلة الأمد على الرغم من الاستفادة من
 المرونيدازول عندما تكون القرحة كبرية الرائحة بسبب
 الاستعمار بالكائنات الحية السنية الغرام Gram.

يُفضل التظهُر (مع ضماد وافي بالضغط) عند الحاجة إلى
 المعالجة المضادة للكروب.

قد يشفى حاملوا العفوديات الأنفية Nasal carriers of
 staphylococci (غالباً مؤقتاً) بنوبيرون mupiran أو
 الثيوميسين موضعياً مع الكلورهيكسدين chlorhexidine.

العدوى الجرثومية العميقة Deep bacterial
 infections. مثل البصيل boils، لا يتطلب معالجة مضادة
 للمكروب عمومًا؛ وإن تطبقت فتكون المعالجة مجموعية.
 يتطلب التهاب العنق cellulitis (التهاب أنسج السنام الررس
 الخلائي) معالجة كيميائية مجموعية بدنياً بنسزل البنيسين
 والفلوكلوكزاسينين.

تعالج الحروق العدوائية Infected burns بأحد أنواع
 مضادات الكروب، ومنها سلفاديازين الفضة والنوبيرسون
 mupirocin.

العداوى الفطرية Fungal infections؛ يمكن للفطر الجلدي

James M 1996 Isotretinoin for severe acne. (A patient's experience.) *Lancet* 347: 1749

Kalka K et al 2000 Photodynamic therapy in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 42: 389-413

Kaplan K P 2002 Chronic urticaria and angioedema. *New England Journal of Medicine* 346: 175-179

Nousari H C, Anhalt G J 1999 Pemphigus and bullus pemphigoid. *Lancet* 354: 667-672

Paus R, Cotterill G 1999 The biology of hair follicles. *New England Journal of Medicine* 341: 491-497

Price V H 1999 Treatment of hair loss. *New England Journal of Medicine* 341: 964-973

Rittmaster H 1997 Hirsutism. *Lancet* 349: 191-194

Rivers J K 1996 Melanoma. *Lancet* 347: 803-806

Robert C, Kupfer T S 1999 Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *New England Journal of Medicine* 341: 1617-1626

Rudloff D, Lebowitz M 1998 Atopic dermatitis. *Lancet* 351: 1715-1720

Roujeau J C, Stern R S 1994 Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine* 331: 1272-1285

Russell-Jones R 2001 Shedding light on photopheresis. *Lancet* 357: 820-821

Stern R S 1997 Psoriasis. *Lancet* 350: 349-353

Williams H 2002 New treatments for atopic dermatitis. *British Medical Journal* 324: 1533-1534

GUIDE TO FUTURE READING

Brown S K, Shalita A R 1998 Acne vulgaris. *Lancet* 351: 1871-1876

Callen J P 1998 Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 351: 581-585

Chew A-L, Sachitz S T, Malbach H I 2000 Treatment of head lice. *Lancet* 356: 523-524

Chosidow O 2000 Scabies and pediculosis. *Lancet* 355: 819-825

Diffey B 2000 Has the sun protection factor had its day? *British Medical Journal* 320: 176-177

Pine J-D 1999 Management of acquired bullous skin diseases. *New England Journal of Medicine* 333: 1475-1484

Friedman P S 1998 Allergy and the skin. 11 -- Contact and atopic eczema. *British Medical Journal* 316: 1226-1229

Gibbs S, Harvey I, Sterling J et al 2002 Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *British Medical Journal* 325: 461-464

Greaves M W, Sahrue R A 1998 Allergy and the skin. 1 -- Urticaria. *British Medical Journal* 316: 1147-1150

Greaves M W, Wall P D 1996 Pathophysiology of itching. *Lancet* 348: 938-940

Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1505-1511

NERVOUS SYSTEM

الجهاز العصبي

Pain and analgesics

الألم والمُسكِّنات

تشمل كلمة غير "مرجع Unpleasant" بحالاً كاملاً من الشعور بالرفض disagreeable من كونه مجرد يأس غير ملائم وكَرْب وقلق واكتئاب ويأس desperation، بل المتعاقب النهائي ultimate بالاشحار.¹

• الدواء المُسكِّن Analgesic drug هو دواء يفرج الألم الناجم عن أسباب متعددة ومثال ذلك الباراسيتامول والمورفين. والأدوية التي تفرج الألم الناجم عن سبب وحيد أو متلازمة الألم النوعية فقط مثل الأرخوتامين ergotamine (التقيئة) والكركامازيبين (الألام العصبية)، وثنائي نترات الغليسيريل (الدخعة الصدرية) لا تصنف هذه الأدوية كمُسكِّنات، وكذلك الستيرويدات القشرية كقشرية التي تكبت الألم الالتهابي الناجم عن أي سبب.

• تصنف المُسكِّنات Analgesics إلى مسكِّنات مخدرة narcotic (التي تفعل في الجهاز العصبي المركزي وتسيب النعاس، مثل: الأفيونات) إلى مسكِّنات غير مخدرة non-narcotic (ذات الفعول المحيطي بصفة رئيسية، مثل الديكلوفيناك).

• الأدوية المُساعدة Adjuvant drugs هي الأدوية المستعملة إلى جانب المُسكِّنات في التيسير العلاجي للألم، وهي ليست مُسكِّنة بحد ذاتها، فهي قد تحوّل الإدراك المصاحب للألم الذي يجعل الألم أسوأ (العلى، الخوف، الاكتئاب)، ومنها:

¹ Melzack R, Wall P 1982 The challenge of pain Penguin, London.

² Loeser J D, Melzack 1999 Pain: an overview. Lancet 353. 1607.

⁴ Tricyclic antidepressants may reduce morphine

الألم يؤمن تالم، وهو أفتع من التورور المفردة، لأنه يفتب الصدر كله (التورور المفرد، حون ملون 1674 - 1608).

تخص

إن من أعظم الخدمات التي يمكن أن يقدمها الأطباء إلى مرضاهم هي المهارة المختصة في تقدير احتياجاتهم لتكم.

• الألم: ظاهرة الألم، لتقييم السريري للمُسكِّنات، اختيار المُسكِّنات، معالجة المتلازمات الأخرى، تشنج العضلات لتساق والمضطربة، الألم العصبي والشقيقة.

• الأفيون في قرعولة المادقة- للسيطرة على الأزمات؛ الألم • المُسكِّنات المخدرة أو الأفيونية، التناضبات، التناضبات الجذبية، التناضبات، المورفين، الأفيونات الأخرى، تصنيف المُسكِّنات حسب الحاجة، الاعتماد على الأفيون، الأفيونات المستعملة خلال الجراحة وبعدها، التناضبات الأفيونية.

• المُسكِّنات غير الأفيونية (مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs): راجع الفصل 15.

الألم Pain

الألم هو إحساس مزعج وغير سار وسائد، نقالية مترابط مع ضرر نسجي فعلي أو كامن أو نوصف بمصطلح الضرر damage، يُؤاسك الألم من طريق إثبات حسية بوجية إلى الدماغ الذي من علال تقديره الواعي قد يحوِّره بعوامل متباينة.

¹ Merskey H et al 1979 Pain terms a list with definitions and notes on usage. Pain 6:249

المسكنات³. لا يعدُّ الألم موضوعاً للتحليل من قبل الطبيب (والشرح للمريض) الذي ربما يُفْرَج بسبب نقص الإدراك. ويور ذلك بأن الأطباء لم يقدموا التفرح الكافي للألم الوخيم (بعد المراحة، الرعاية الملطعة في السرطان المتقدم) بسبب حياهم السني وفرط الاستعمال وأيضاً نقص الاستعمال (هام أيضاً) للأدوية؛ وبعلاقتهم الحية مع مرضاهم.

المظاهر المختلفة عن الألم

THE VARIOUS ASPECTS OF PAIN

الألم ليس إدراكاً بسيطاً، وهو ظاهرة أو متلازمة معقدة، والمكون الوحيد الذي ذكرته التقارير هو الحس الفعلي بالألم. يمتلك الألم أربع مظاهر رئيسية تحظى بمخى مختلف في كل حالة:

حس الألم⁴ Nociception ينجم عن الإصابة التسيحية (رضح، التهاب) التي تسبب إطلاق وسائط كيميائية تفضل مُسْتَقْبَلَات الأذى (دافعات الأذى) nociceptors التي تعرف بأنها مُسْتَقْبَلَات قادرة على التمييز بين المنبهات الضارة والمنبهات العديمة الضرر في التسيح. لقد افترض بأن مستقبلية الألم لا تتكون من سية هستولوجية نوعية وحيدة، ولكن مما تفعيل لمنبهات عندها الميالين unmyelinated في الجلد، والعضلات والمفاصل والأحشاء ونقل للمعلومات من الألياف الميالية الرقيقة (A-delta) والألياف اللامبائية (C) على الحبل الشعاعي والنخاع. لذا لا يعدُّ حس الألم ناهياً عن تبيه معرفت لمستقبلات اللمس أو المُسْتَقْبَلَات الأخرى على سبيل المثال. يشارك عند من المُسْتَقْبَلَات التي استُعرفت بوسائل نشوية، وفيزيولوجية وكهربائية وقامار كولوجية مع مُسْتَقْبَلَات الأذى، التي تنصم الأسييل كولين، والبروستاغلاندين⁵، والمُسْتَقْبَلَات الأدرينية، و-5 هينروكسي تريثامين، والغلوتامين، والبراديكينين والأفيون والأدينورين. قد تنطلق لجائن ligands هذه المُسْتَقْبَلَات في المحيط من العصبونات أو قد تكون من مشأ عصبونسي.

الأدوية النفسية التأثير، لو قد تحور الأسباب المستبطة مثل تشنج العضلات المساء أو العضلات الإرادية.

ابتداء العام هو أن المعالجة الأفضل للقرص تكون ينزع السبب المطين، ولكن يستعين أن يحصل هنا غالباً بما يتطلب تفرجاً عرضياً للألم بدواء مسكن.

يعدُّ الألم العرض الإنسيع الذي يجعل المريض يشاهدون انقباض. لا نعسي الشكوى بأن هناك حاجة للمسكن، يحتاج الطبيب للتدبير العلاجي للألم إلى معرفة ماذا حدث في نفس المريض وحسبه.

يتطلب التدبير العلاجي الأمثل من الطبيب أن يمتلك بية فضولية لتدبير حدث في نفس المريض وحسبه.

• يدبُر الألم الحاد على نحو أولي (وليس عنى نحو منفرج)، بالأدوية المسكنة.

• غالباً ما يتطلب الألم المزمن أدوية مساعدة بالإضافة إلى تدبير غير دوائية.

تختار المسكنات وفقاً لسبب الألم ووجاهات.

ظاهرة الألم Phenomenon of pain

لهم ظاهرة الألم يجب أن نقبل النقاط الآتية:

- يمكن أن يحدث الألم من دون إصابة تسيحية لو مرض السن واضح ويمكن أن يستمر بعد الشفاء الأذى.
- يمكن أن تحدث آذى تسيحية خطورة دون ألم.
- بعد الانفعال (القلق، الحورف، الاكتئاب) مصاحباً متلازماً للألم ويستطيع أن يحور شدة الألم والاستحابة السلوكية للضحية victim.
- ثمة عمليات هامة في مُسْتَقْبَلَة الأذى الواردة afferent nociceptive (راجع ما سيأتي) والدفعات impulses الأخرى في الحبل الشعاعي والنخاع.

إن تقدير الألم بأنه معاناة حسية وانفعالية (عاطفية affective) صبح للأطباء السريريين بإدراك أن تلبية شكوى الألم تنقائياً بالوصفة prescription وحدها ليس استحابة ملائمة، وثمة الكثير دائماً الذي يتطلب التمسكين أكثر من

³ Twyross R G 1984 Journal of the Royal College of Physicians of London 18:22

⁴ هولاجسي - جابل عار - nona - إيانه.

أنواع الألم TYPES OF PAIN

الألم الحاد acute pain يعرف بأن مدته أقل من 3 أشهر، ويتغل بالأساس عبر الألياف ذلك A- الموصلة ولكن تكتنف الألياف -C الموصلة لدى أهل، ويتنك مدخل مستقبلات الأذية الرئيسي (المرصح العيزيائي، التهاب العنبد، احتشاء عضل القلب، العرجة للعضية الشغوية). يدرك المرضى بأن الألم عابر، وأحياناً يكون ذا هشد وعيم ويشعيب المرضى وفقاً لذلك. بهذا الألم عرضاً يمكن التعامل معه بالأدوية وبأسلوب فعال ومن دون تردد. وحققاً عند الضرورة، وبالوقت نفسه يجري تحديد المرض المسبب. سوف يتفاوت الفلق للمرضى بحسب وحامة الألم، ولاسيما بحسب ما يعيه للمريض سواء انتهى الألم بالشفاء الذي يحدث قريباً، أم بجراحة موددة للحياة أم كان سابقاً للموت أو الإقعاد invalidism. يعتمد اختيار الدواء على تقييم الطبيب السريري لهذه العواس. ما زال حقن المورفين morphine بارز الأهمية منذ أكثر من 100 عام بسبب فعايته العائية كمضاد لاستقبال الألم وتأثيراته المضادة للفلق، لم تقم الأفيونات الحديثة بيند المورفين وهجره.

الألم العصبي Neuropathic pain يتبع ضرر الجهاز الشمسي. يكون الألم الحاد بدون مدخول مستقبلات الأذية nociceptive input الواردة في بعض الألام العصبية أقل حساسية للألمية ما لم يكن الوحي مضداً. وإن أي ألم حاد ناكس متواتر مثل ألم العصب الثلاثي التوائم، طرح مشكلات في التدبير العلاجي ويكون أكثر خرباً للألم المزمن.

الألم المزمن Chronic pain يُنقل على نحو رئيسي بالألياف من النمط C الموصلة (ولدى أقل بالألياف دنا A- لسريعة التوصيل). ويفضل مراعاته كمتلازمة¹ وليس كعرض (راجع ما سبق) لأنه مجموعة من الآلام المتباينة المدبدة، التي غالباً ما تتشارك مع انقضاير الاقشالية والسلوكية. يتحلى بمسئق كيب للصحية التي ترى مسبقاً بأنه لا يوجد قرار من المعاناة، ويحل هذه سبباً لمشكلات التدبير العلاجي الجديدة

إدراك الألم Pain perception يتبع إدراك الألم بحسب مدخول مستقبلات الأذية إضافة إلى بيزاز من المدخلات impulses مختلفة التواتر والشدة من المستقبلات المحيضية الأسمى، مثل مستقبلات الحرارة والمستقبلات الميكانيكية التي تتنزل عنة الاستجابة فيها عبر المستقبلات الكيميائية. تتم هذه العمليات في الدماغ حيث تعبر المدخلات النييطية لغورة تنظم المدخول الوارد المستمر. قد يحدث الألم دون حس الألم (بعض الألام العصبية) ولا يسبب حس الألم لغائب أذاً، يعتقد أن معظم الألم هو حالة ميكروكوجية غالباً ما يسبقه سبب فيزيائي.

المعاناة suffering هي نتيجة للألم ونتيجة نقص فهم المرضى لعنى الألم، وتشكل من الفلق والخوف (لاسيما في الألم الحاد) والاكئاب (لاسيما في الألم المزمن)، الذي سوف يصيب شخصيات المرضى واعتقاداتهم حول أهمية الألم، مما قد يكون مجرد تأخير انعطلة أو الموت أو شعور المستقبلين مع فقد الاستقلالية. إن الاكئاب هو المساهم الرئيسي ولكن علاجه يشبه الحالات العاطفية الأخرى المتصاحبة للألم.

السلوك الألمي Pain behaviour يتألف من ثلاثة مظاهرها، وتتضمن السلوك الذي يُفسر من قبل الأخرين كألم متن عند الضحية، مثل المظاهر للباشرة والواضحة كتعابير الوجه، والتسلل، وطلب العزلة (أو العصبية). وأخذ الدواء، ويظهر في الألم المزمن كذلك انحصام querulousness، والاكئاب، واليأس despair، والانسحاب الاجتماعي.

لذا من انفيد التعبير بين الألم الحاد (الحادث الذي يمكن الصبو بهايته) والألم المزمن (الوضع الذي لا يمكن الصبو نهايته كثيراً)، أو أنه ينتهي مع الحياة نفسها.

يقوم الطبيب السريري بتحديد أهمية هذه البود items لكل مريض والتعاطية للباشرة وفقاً لذلك قد تكون المتكثرات، وربما لن يكون بالضرورة، حجر الأساس في المعالجة، فد يحتاج إلى الأدوية المساعدة (اللامسكنة) وإلى المعالجة اللادوائية (الإشعاع، الجراحة).

¹ مجموعة من الأعراض والعلامات تتدرج لها لا تخلط لسبب ذاته وإنما (بالمودسي: dys، معاً: idrumeen، بركش).

² الأذة لفعسي Neuralgia هو شعور مزوج الألم في العصب لفضي.

آليات التمسكين MECHANISMS OF ANALGESIA

التواصل العصبي الأفيونية الداخلية المنشأ **Endogenous opioid neurotransmitters** تشكل هذه التواقيع في الحبل الشوكي والنساج جهازاً شاملاً للألم، وهي تتفاعل مع مستقبلات الأفيون الأذية والمدخولات الأخرى (تتضمن العلاجات مثل نبيذ الفصيص بطريق الحنك، الوخز الإبري) وتتوسط تأثيراتها من خلال مستقبلات نوعية، يقي تفعيل المستقبلات الأفيونية من إطلاق المادة P (عامل عصبي) وهرمون موصفي بكتف انتقال الألم، وتكون النتيجة تثبيط الانتقال الألي. لقد ميزت بعض أنواع المستقبلات ولاسيما مستقبلات: مو μ (mu) و κ (kappa) و δ (delta) حيث تكون اللجان **ligands** على التوالي: **metenkephalin, endomorphins** و **dynorphins**. أي الإندرمورفينات، والميتانسيفالين، أو الدينورفينات.

تتبع الأفيونيات التخليقية تسكيناً ألياً بتثبيد الأفيونيات الطبيعية في الجسم ويوجد أنواع مختلفة من المستقبلات تشرح التركيز المختلفة للأفيون. يعرض تعريف هذه المستقبلات وما دورها من أقسام الأمل في تصميم مستقبلات جديدة انتقالية ذات نجاعة عالية تحو من المساوي الموجودة في الأفيونيات.

النالكسون **Naloxone**. مناهض أفيوني تنافسي يرتبط مع المستقبلات الأفيونية ويحصرها ولكنه لا يمارس تأثيراً تعديلياً. يمتلك النالكسون ألفة عالية تجاه مستقبلات μ ، ويسبب للألم (السي). قد يشرح هذا التأثير بحصر إتاحة الأفيونيات الداخلية المنشأ إلى مستقبلاتها. وهو لا يحرص فرط الحالم **hyperalgesia** أو الألم العنصري لأن المسارات الأفيونية تكون هادئة حتى تعمل بمدخول مستقبلات الأذية والمدخولات الواردة الأخرى.

بالإضافة إلى هذه الآليات الأفيونية، فإن المسار اللاأفيونية التواسط **non-opioid** مثل السيروتونين تعد هامة في الألم. وثمة اقتراح بأن الآليات الأفيونية أكثر أهمية في الألم المزمن الحاد، والآليات اللاأفيونية هامة في الألم المزمن، وقد يكون

النسي مختلف عن الألم الحاد. يمكن أن تنشأ المعاناة والاضطرابات العاطفية وقد تكون نتائج التمدد العلاجي التفسر مطولة وحظيرة عند المرضى. غالباً ما تكون مستقبلات غير كافية، وتكسب الأدوية المساعدة بالإضافة إلى المعالجة غير الدوائية أهمية زائدة. وعلى الرغم من أن الاعتماد يعد مشكلة أقل من أن يُعاني منها، فإن الاحتمال لتفسر للأفيونيات العالية النجاعة مثل المورفين والبيتيدين يفضل اجتنابه عموماً في الألم المزمن (ما عدا الرضاعة للطفلة). ولكن قد تحتاج وتستعمل للأفيونيات المنخفضة النجاعة (كودين **Codeine**) **dextropropoxyphene**).

يتبعي احتساب التهانة وأن تكون المعالجة فسيوية إذا أمكن ذلك، يجب أن تكون التداوير محظية لاحتساب الألم الاحترافي؛ قد تكون مضادات الاكتئاب مفيدة غالباً. قد يحتاج للأفيوية النومة - المهانة مثل النسروديبازينات من أجل القلق ولكنها قد تخرض على الاكتئاب.

يستعمل مصطلح متلازمة الألم المزمن للألم المستمر عند احتفاء المرض القابل لتكشاف، كما في توبة ألم أسفل الظهر، الذي لا يستجيب بلرجه مميزة للمعالجة للبارية بالمستقبلات. وسواء كان الأساس عصبي المنشأ، أم نفساني المنشأ، أم ثقافياً اجتماعياً فيجب عدم تديوره بالمعالجة الدوائية المكثفة. يجب أن تسحب المستقبلات الأفيونية التي تسبب الاعتماد وتستهمل الأدوية النفسية مثل مضادات الاكتئاب أو مضادات النهان ويجب مراعاة معالجة غير الدوائية التي تتضمن المعالجة النفسية.

الألم العابر **Transient pain** يتعرض للعمل مستقبلات الأذية **nociceptors** في الحنك والأنسجة الأخرى في غياب ضرر السببي. يفتور الألم العابر لجسم الإنسان من الضرر الفيزيائي من تهانة أو الإجهاد المفرط للأنسجة. إن الألم جزء من الحياة الطبيعية وهو ليس سبباً يدعو لطلب المساعدة الطبية. ويشكل جزءاً من إنتاج الألم العابر في التجارب الفيزيولوجية التي تتخطى مفاهيم الألم التي تطورت.

٧. بلو إن النالكسون - أيضاً خلاصة بيروفات **pyruvate** (PMS) لقاسم شديدة الفعالية على النار وذلك بتسريع سلامتهم فوق القنم الحار.

لذلك علاقة باعتبار الأدوية.

مُضادات الالتهاب الالاسترويدية NSAIDs. عسما مصاب النسيج (من أي سبب) أو حتى فترة نتيجه، يزيد تخليق البروستاغلاندين في ذلك النسيج. لذلك البروستاغلاندينات فعولن ونسبن: فهي وساطة النهاية ونسبى انهيئات اعصبيه أيضاً، تخفف عتبة الاستجابة للنهيئات الميكانيكية، (المعنى الانتهايسي) والكيميائية، وسمح للوسائط الالتهابية الأخرى مثل الهيستامين، والسيروتونين والبراديكينين أن تشكل من تفعيل النهايات الحسية.

يمكن بىناطة للشيء الذي يقى من تخليق البروستاغلاندينات أن يكون فعالاً في تفريغ الألم الناجم عن أي نوع من الالتهاب، وهذا هو أسلوب عمل الأسبرين Aspirine ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. كان هذا الاكتشاف في 1971، إذ استعمل الأسبرين كثيراً في الطب منذ 1899¹². تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بتثبيط الأكسيجيناز الخلفي cyclo-oxygenase (راجع الفصل 15)، مما يهنا على أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفرح الألم عند وجود بعض الإصابة النسيجية مع عواقب النهاية، كما يحدث غالباً مع الألم. تفعل أيضاً على الجهاز الأعصبي المركزي (البروستاغلاندينات، على الرغم من اسمها، فهي تتحلل في جميع الخلايا عند النكريات الحمراء) وربما يوجد مكون مركزي للتأثير الممكن لمضادات الالتهاب الالاسترويدية NSAIDs.

إن التأثير الأسيكي والتأثير المضاد للالتهاب سوزيان، فضلاً بفرج الأسبرين الألم بسرعة وبمرعات لا تفقر الالتهاب، وأما به تأثيره المضاد للالتهاب بالمرعات الأعلى فقد يكون بطيئاً. يعد الباراسيتامول مسكناً فعالاً في الألم الخفيف بينما يكون تأثيره المضاد للالتهاب قليلاً في الالتهاب المتصل على

الزعم من تأثيره البارز في التورم ما بعد القلع السنسي. تظهر مضادات الالتهاب الالاسترويدية الأخرى مرتباً من التورم في فعلها ضد الألم والالتهاب (راجع الفصل 15).

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids تخفف جميع أنواع الالتهاب بالوقاية من تخليق البروستاغلاندين (فسموليباز A الذي يطلق حمض الأراكيدونيك، ينشط مثل هذا التخليق بالنيوكورتن - 1 (lipocortin 1) الذي يتج استجابة للقشرانيات السكرية). قد يكون الاستعمال القصير الأمد ذا قيمة، بينما يعترى الاستعمال المديد العديد من المشكلات (راجع الفصل 14). يجب بوجه عام سحب الكورتيكوستيرويد بعد أسبوع واحد إذا لم تكن هناك منفعة.

عتبة الألم منخفضة The pain threshold تكون في الغلق، أو الخوف، أو الاكتئاب، أو الغضب، أو الحزن، أو التعب، أو الأرق. وترتفع عتبة الألم بتفريغ ذلك (بالتدابير الدوائية أو غير الدوائية) بسبب تفريغ الألم الناجم عن تدوير تلك المشكلات، وما كان الاتقان عاملاً هاماً في الألم فليس من المدهش أن تخفف أقراص الألم piroxicam أو حقن الفلفل الألم ولكن من مساوئها أنها تفقد تأثيرها بسرعة بسبب التكرار.

توضح أهمية معنى الألم للضحية بإصابات الحروب والحياة الحديثة.

الجندي الفروخ الذي كان تحت جوان القذيفة لأسابيع يعد سره شيئاً جيداً (وهو ينسى نه فداة الحرب) وترابط مع أم أقل بالمقارنة مع المدنيين الذين يعتقدون بأن احتياجهم للعراحة هو كارثة¹³.

لقد وجدت رعة أقل للمشكلات بين ضحايا إصابات الحركة مقارنة مع إصابات المدنيين. على العكس من ذلك فقد وجد أن المورفين morphine غير فعال نسبياً في الألم النسيجي عند الإصابات، ربما لأن المورفين يفس بشكل أفضل ضد الألم ولأن نفعه المضاد للألم أهمية أقل للمريض.

مُسكنات جديدة New analgesics لقد طُوّرت بمساح باعتبارها على اعوانات، ربما لأن الاستجابة الانفعالية للألم

¹² برسم مجلة الطب النعم و complementary (البيبي) ناد الطب العلمي الاعيادي لن يعرف أي علاج، في الطب لنتم منداً، ما لم نعرف طريقة نأمره. وهذا ليس حقيقياً أن يكون مرز العمل غير معروف، لأن الملاحظة النسيجية لتوتقة مثل أمة العسة يكون دائماً مقوله.

التجريسي عند الخيوانات تكون قريبة من استجابة الإنسان
السريري أو الإجابة المارضية لا تعتمد الاستجابة الانفعالية
عسوماً عند الشخص المتطوع volunteered الذي يخضع
للمسارب المختبرية التي يمكن أن تتوقف بأي زمن، وقد
اعتبر بالواقع بأن الفعل يفرض في 3% من هذه الحالات.

التقييم السريري للمسكنات

Clinical evaluation of analgesics

غالباً ما تجرى التحارب العلاجية في الألم الحاد عنى
لمرضى الذين يخضعون للتحاربة البطينية أو لقطع الرحم السنية
الثالثة؛ وفي الألم المزمن على الحالات الروماتومية المزمنة. إن
المرضى فقط هم الذين يستطيعون قول ما يشعرون، وأفضل ما
يقاس به الألم هو استبيان questionnaire أو سلم مضاهي
إبصارى visual analogue scale، وهو عبارة عن خط 10
سنتيمي متر، يمثل إحدى نهايه الألم السعي الذي يمكن أن
يكون (الذي يحدده المرضى بالألم) والنهاية الأخرى بدون ألم،
يسم المريض الخط بالنقطة التي تمثل شعوره بالألم بين هذين
الطرفين، ويمكن كثيراً إعادة إنتاج هذه الطرق، ولما كان ما
يمكن قياسه هو ما يشعر به المرضى فإن التحربة يجب أن تكون
مرحوة التعصية.

يجب أن يكون المرقبون observers الذين يسألون المرضى
عن تفريح آلامهم (شدها ومدتها) وعن آثارها الضارة
ثابتين ومترابين. إذا سألت امرأة فنية حسناة فإن نسبة عالية
من المرضى (من كلا الجنسين) يميلون لتفريح الألم مقارنة
بالمسؤول نفسه لو وضع من قبل الرجل.

اختيار المسكنات

مرتبة بنجاحها السريرية¹⁴

RANKED BY CLINICAL EFFICACY

(راجع أيضاً ترتيب الأفيونيات في الفصل 19).

¹⁴ Based on Twycross R G 1978 In: Saunders Clancy M (ed)
The management of terminal disease. Arnold, London

عمل هذا المؤلف معهم كثيراً في هذا الفصل.

الألم الخفيف Mild pain

• المسكنات المتأخذة أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية
(NSAIDs)، مثل الباراسيتامول، إيبوبروفين، ديكلوفيناك¹⁵.
(فصل 15). عندما تفضل هذه الأدوية المستعملة بحال
الجرعة الكاملة، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم المعتدل Moderate pain

• المسكنات المتخذة (الأفيونية)، الأفيونيات ذات التحاعة
المنخفضة مثل الكوديين، الديهيدروكوديين، البروبوكسيفين،
البنزازوسين.
• المعالجة المشتركة (توليفة) من مضادات الالتهاب غير
الستيرويدية NSAIDs مع الأفيونيات ذات التحاعة
المنخفضة، إما بالمستحضر ثابت الجرعة إذلائم للألم الحاد،
أو المعالجة المنفصلة لإيجاد الجرعة المثلى لكل منهما، وهو
الأفضل من أجل الألم المزمن على الرغم من أنه أقل ملاءمة.
عندما تفضل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من
أجل:

الألم الشديداً Severe Pain

• الأفيونيات العالية التحاعة مثل المورفين، والديامورفين،
والتيدين، والبروبنورفين buprenorphine. إضافة إلى
مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تكون مفيدة
إذا كان هناك إصابة نسجية إضافية مثل القرص الغول
والنقائل العظمية.
عندما تفضل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من
أجل:

الألم الحاد الساحق Overwhelming acute pain

• الأفيونيات العالية التحاعة مع مهدئ أمزلي لتفنيق
(دايازيم) أو العيثونيازيبات المهدئة مثل الكلوربرومازين
والليفوميبرومازين (ميثونيميزولين) (الذي يمتلك أيضاً تأثيراً

¹⁵ لم يعط فرامبيتول في بعض الأحيان كمضاد التهاب لا-ستيرويدي
وذلك لأن حرره الخدم الالتهاب يختلف كثيراً من معظم مضادات
الالتهاب الستيرويدية، أي، أنه مركزي وليس محيطي، كما لوحظ أن
مخاطبه لتضاد للالتهاب صديقة في التهابات بعض الروماتيزم.

مسكناً.

لاحظ: قد تفيد الأدوية المساعلة (راجع أملاء) في كل درجات الألم.

مواصفة المُسكنات COMBINING ANALGESIS

بعد الاستعمال المتوالت لآتين من المُسكنات من طرازين مختلفين في الفعل رشيداً، وقد بعد استعمال نوالين من النصف تدسأوكية الفعل نفسها غير بافع، وقد لا ينفع ما لم يكن هناك فرق في التوكيد، فمثلاً فعل نسكيني وفعل مصاد للالتهاب (باراسيتامول مع الأسبرين). أو فرق في مدة الفعل؛ إن المريض الذي يتناول أحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs للديدة التأثير مثل التايروكسين naproxen (يستعمل مرة أو مرتين يومياً)، يتففع بإضافة دواء أقصر مدة في السورة الحادة acute exacerbation مثل إيبوبروفين، والباراسيتامول.

يمكن أن تنفس الأفيونيات المضعفة السحاحة فعالية الأفيونيات العالية السحاحة مانفاسة الساحة مع الأحرارة على مستوى المستقبلات. يستطيع أيضاً لتأهص الجزئي (ناهص) مناهص) من الأفيونيات مثل البنتازوسين متاعضة فعل الأفيونيات الأخرى مثل الهروين Heroin، وقد يخرض متلازمة الامتناع عند الأشخاص المعتمدين على التخيلرات.

التوليفات (العركبة) ثلثة النسبة

FIXED-RATIO (COMPOUND) COMBINATIONS

يقوم العدد الكبر من هذه التوليفات بصفة خاصة بقرء فحرة السحاحة بين الباراسيتامول والمورفين. يجب أن يقرء الأطباء صفة هذه المُسكنات قبل استعمالها. فقد تبين أن الكافيين يعزز التأثير المُسكن للأسبرين والباراسيتامول ويعجل من بدء التأثير ولكن يحتاج إلى 30 ميلي غرام، وربما إلى 60 ميلي غرام (وسطياً كوب من القهوة حوالي 80 ميلي غرام وكوب من الشاي حوالي 30 ميلي غرام).

تقدم لأقرص اتسي عُنوي الباراسيتامول (325 ميلي غرام) مع الباروبوكسيفين (32.5 ميلي غرام) (Co-proxamol، Distalgesic)، مقدار 1 - 2 قرص جرعة فعالة لكلا النواتين.

وكان لها شعبية بارزة بين الوصافين والمرضى. قد تأثر شعنتها تأثير شحقي euphoriant خفيف، إذ قد تسبب الاعتماد. أما الاهتمام الرئيسي فهو أن الموت من الجرعة المفرطة (المصعدة) قد يحدث خلال ساعة الأولى، نتيجة الامتصاص السريع للباروبوكسيفين، ويبدو أن مشاركته مع الكسول سفز. رليس هناك موزنة لترتيب (rank) المديد من المُسكنات بسبب نقص المعطيات المقارنة.

المتلازمة الألمية ومعالجتها

Pain syndromes and their treatment

يشأ الألم عموماً (الحاد أو المزمن) من التنسي الجسدية somatic structures (الجلد، العضلات، العظام، المفاصل) ويستجيب لمضادات الالتهاب الالاسترويدية NSAIDs. إن الألم الحاد الذي يشأ من الأحشاء سى التوضع وغير سار ويتشارك مع الغتبان، ومن الأفضل أن يعالج بالمورفين ولكن ذلك يخرض الاعتماد بالاستعمال المطول. هذا التمييز ليس مطلقاً بالطبع ونحتاج إلى الأفيونيات العالية السحاحة من أجل الألم الجسدي النوعهم مثل الأعظم الكسور. قد يستجيب الألم الخفيف من أي مصدر إلى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويجب دائماً تجريب هذه الأدوية.

تشلج العضلات للانساء الحشوية

SPASM OF VISCERAL SMOOTH

عندما ينجم الألم عن تشنج العضلات للانساء الحشوية مثل الفص الكلوي، أو المراري ويكون لا بد من جرعة كبيرة من المورفين، أو البنتامين أو الباروبروفين، فقد تسبب هذه الأدوية ذاتها تشنج العضلات للانساء الحشوية وبذلك قد تملك سلاً معوقاً مما يسبب ازدياد الألم. بعد التيمتاروسين والباروبرينورفين أقل مسؤولية في إحداث التشنج. قد يعطى في وقت واحد دواءً مضاداً للمسكارين مثل الأترزين أو الجيوسين شاعضة هذا التأثير.

تُكتشف الباروستاغلاندينات في ضبط العضلات المنسأة ويمكن معالجة المُعص مُضادات الالتهاب الالاسترويدية مثل الديكلوفيناك، أو الاندوميتاسين (عضلياً، أو تحاميل، أو فمويماً).

تشنج العضلات المخططة

SPASM OF STRIATED MUSCLE

غالباً ما يكون تشنج العضلات المخططة سبباً للألم الذي يشمل الصلح الزمن التوتري، توجه المعالجة نحو إنقاص التشنج بطرق مختلفة تتضمن للعلاج النفسية، التهذنة واستعمال مريحات العضلات المركزية الفعلة بالإضافة إلى المُسكّيات اللاحقة مثل الباكلوفين baclofen، والديازيبام، تتفاوت الفعالة للمبرية (راجع المريحات العضلية الأخرى في الفصل 18)، يكون أحياناً الإبرشاح infiltration الموضعي بالثغوكاين lignocaine (لدوكاين) ملائماً، قد يستعمل الثيزانيدين tizanidine شاهض مُسبلة وبه الأخرى لتفريج الشدج spasticity العظمي في السحاب المتعدد، وبمعالجة الجبل الشعاعي أو مرض الجبل الشعاعي.

الألم العصبية (ألم الاعتلال العصبي)

NEURALGIAS (NEUROPATHIC PAIN)

تتضمن الألم العصبي الثاني للهرس، وألم الطرف الشبكي، واعتلال الأعصاب المحيطي الناجم عن أسباب مختلفة، والألم المركزي كالذي يتبع السكبة، واعتلال الأعصاب الانضغاطي، وانتلازمة الألية الناحية المتعددة (تشمل احراق Causalgia)، عندما يوجد ضرر عصبي، والمخل اليودي الاحكاسي، حيث يوجد نسج ولكن يكون إصابة عصبية؛ يتحلى ذلك كمشكلة عظيمة الشدج.

غالباً ما تستعمل الأدوية المضادة للاكتئاب الثلاثية الحلقات وألم مُصنّات الصرع المشاعة في تديورها العلاجي، تقوم المسكّيات بلبور حزين.

• الأميتريبتيلين كثيراً ما يستعمل، يبدأ 10 ميلي غرام في المساء ويزاد إلى 75 ميلي غرام، بعد الورتريبتيلين أفضل عملاً عند بعض المرضى. يكون فعلة العام تبيط استرداد الشرأدريثالين (نورأسترفين) من التهابات العصبية وينفع في ألم الاعتلال العصبي الذي قد يتبع تعزيز السبل المُبلة للألم نورأدريسي في الجبل الشعاعي.

• الغابابنتين Gabapentin كثيراً ما يستعمل كنواء مضاد للصرع في هذا الموضع، وتضميرين والذي يرفع عنة الخلايا

العصبية تجاه التنبه الكهربائي) يستعمل فائتروت الصرديوم في الألام العصبية المقاومة.

• تنبيه العصب الكهربسي بطريق الخطه (Transcutaneous Electrical nerve stimulation: TENS) يساعد عند بعض المعانين؛ رعا يتضمن فعلة تمرير إطلاق الإندورفين. يستعمل الكيتامين ketamine (راسح نسبة 27) أو ثليدوكاين (ثغوكاين) (تسريماً ورشياً) في ظروف حاصد، وقد يُفراج الألم الناجم عن الانضغاط ثلعصبي بالشدج الموضعي للكورتيكوستيرويد.

• عند فشل هذه التدبير، لا بد من الأكتيونات، ويفضل الميتادون، أو البروبوكسيفين، أو الثرامادول، وجميهاا مختلف فعالة مناهضة مُستقبلة NMDA بالإضافة لأنها ناهضة لمستقبلة الـ الأفيونية.

ألم العصب الثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia

يختلف عن اعتلال الأعصاب المحيطية بتديوره العلاجي. لقد اكتشفت فعالية الثكرامازين (راجع الفصل 20)، المضاد للصرع عرضاً، وذلك من خلال إنقاص الاستثارية في النواة الثلاثية التوائم. يجب أن تكون الجرعة الأثرية منخفضة، ويجب أن يتعمد الأفراد عموماً بسرعة تبديل الجرعة بأنفسهم خلال الهدأة والنزوات (200-1600 ميلي غرام/يوم). ولا يستعمل للتوقفة. قد تحصل على بعض المنفعة في الحالات شفاومة باستعمال الأوكسكربازين oxcarbazepine الغابابنتين gabapentin واللاموترجين lamotrigine.

الألم العصبي التالي للهرس Postherpetic neuralgia

يلطف الألم الحاد في احدث المطاعي (هرس عظمي shingles) مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والأفيونيات postherpetic neuralgia (بالإضافة إلى الأسيكلوفير aciclovir فورياً، ويبدأ به خلال 48 ساعة من الطفح). ولو كان ونوع الألم العصبي التالي للهرس يتناقص على نحو معول عليه بتعالجه انبكرة بلواء مصاد للفيروسات فإن ذلك يجب أن يوهن عليه. بعد الأميتريبتيلين الخيار الأول للملائم، وعند فشله قد يستعمل الغابابنتين gabapentin. قد يطبق موضعياً Capsaicin spp المشتق من العليقلة (العامل والتعلل الحار)،

كمنهج، على الرغم من أن شدة الإحساس الحارق الأول قد يحد استعماله. وأما المسكنات الاعتيادية عبر فعالة.

الصداع HEADACHE

قد ينجم الصداع الذي يبدأ داخل الفم عن جرء traction أو تمدد الشرايين الناشئة من دائرة ويليس Willis؛ أو نتيجة الجرء على الأم الجافية، بينما قد يكون الصداع الذي يبدأ خارج الفم ناتجاً عن تشنج العضلات المخفضة انوصية¹⁴، فقد استُعرف حديثاً بوصف التشريحى بين العضلات خارج الفم والأم الجافية الرقبية الذى قد يساعد بشرح منتأ الصداع الرقبى. توجه المعالجة بالأدوية نحو نزع تشنج العضلات المتحة لتضى الأوعية أو ساطة إعطاء المسكنات، والبدء بتساق من المسكنات الأبخنرة مثل البراسيتامول، والإيبوروفين.

الشقيقة MIGRAINE

يبدو أن نوبة الشقيقة الحادة تبدأ في العصبونات السروتونية للفعول (5-HT) والتورأدرينية في الدماغ تصب أحداثات الأمين هذه الجملة الوعائية الدماغية وخارج الدماغية وتسبق أيضاً إطلاق مواد أخرى فعالة في الأوعية مثل الهيستامين والبروستاغلاندينات والبيبتيدات العصبية المكتنفة في الألم، فبدلاً من الانقباض العصبى اندأ بأدوية مضادة للشقيقة.

وقد ينجم الاضطراب الإحصارى أو الحسى لأورة aura الشقيقة من القشرة القذالية أو الخسية؛ ينجم الصداع الباطن throbbing من توسع الشرايين الحساسة للألم خارج الدماغ، التسي تتضمن شرايين القروة.

بعد استعراض العوامل المثيرة (عوامل الزناد) واجتلابها هاماً، والتي تتضمن الكرب (الإجهاد، الإنارة، الضيق، التعب، انغصص)، والطعام الذي يحتوي الأمينات الفعالة في الأوعية (الشوكولاته، الخبز)، والأرجحية العنقية، والظوء

الساطع، والظوضاء، والصوت المرتفع، والتبدلات الهرمونية أيضاً (الحيض، وموانع الحمل الفعوية) ونقص سكر الدم. قد نشأى هذه المؤثرات precipitants إطلاق مواد فعالة في الأوعية للحزة في النهايات العصبية والصبغات الدموية. لا تمتلك التوب المتعددة زناداً واضحاً.

المعالجة treatment. الأسلوب الشطقي¹⁵ هو الأسلوب ذو الخطوات في المعالجة.

• يجب معالجة توب الشقيقة بحمادة ميكراً بمحتصر مسكن قابل لتبخر dispersible (ذواب) حيث يمكن أن يمتص قبل حدوث القيء، ومرافقه للركودة العنقية والامتصاص التانه erratic للدواء. يعد الأسبرين Aspirin (600 ميلي غرام) مثلاً وقد يصيف معه المضاد لتصفحات مرة له، والبديل هو الباراسيتامول، والإيبوروفين والتاروكسين. إن الليتر كوبراميد أو الديمويريقون ناهضات للغوايين مفيدة كمضادة للقيء، حيث تحس الإفراغ العنقي وتوزد امتصاص المسكن. لا تعد الأفيونيات مثل الكودين، والتهديدروكودين والبرويوكسيفين ملائمة في الشقيقة.

• إذا كان طريق الفم غير ناجح، فالبدل المعتول هو غاميل الديكلوفيناك 100 ميلي غرام من أجل الألم والديمويريقون 30 ميلي غرام من أجل القيء. مع ذلك فإن الإسهال المرافق للشقيقة قد يمتص من جماعة هذه الأدوية. يكون الاستعمال الدارج للمسكن ومضاد القيء كافياً لتعظيم التوب الحادة.

• يجب معالجة توب الشقيقة الوحيدة التريبتان triptan مثل sumatriptan، وعلى عكس المعالجات الأعراضية يفضل استعمال triptan خلال طور الصداع من التوبة الحادة. قد يعود الصداع خلال 6 - 16 ساعة عند حوالي ثلث المرضى، ولابد عندئذ من جرعة ثانية.

• يفيد الأروغوتامين Ergocamine 1 - 2 ميلي غرام (نجاميل) إذا فشلت العلاجات الأخرى، ولكن ليس قبل 12 ساعة من الجرعة الأخيرة من التريبتان triptan، وبم ذلك عدم إعطاء التريبتان triptan إلا بعد مرور 24 ساعة من إيقاف

¹⁴ مرطبة بريطانية لدراسة لصداع 2001، موقع الويب: <http://www.bash.org.uk>

¹⁵ كما في صداع التوربي، أو الصداع المنهى الناتج عن إجهاد العين Eyastrain.

الأرغوتامين هو ناهض جزئي لمستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية) رناهض جزئي أيضاً لمستقبلات السيروتونين. يجب أن يستعمل بحرص شديد.

يضيق الأرغوتامين جميع الشرايين المحيطية (ينقوي هذا التأثير مُشاركته مع إحصار المستقبلات B الأدرينية)، وليس فقط للصابة بعملية الشقيقة، بل يوم تأثرها عنى الشرايين لمدة 24 ساعة بسبب ارتناؤها التشنجي وتؤدي الجرعات المتكررة إلى تأثيرات تراكمية تلوم أضول من نوب الشقيقة.

يحسن حرياً من السبل المندى للمري، وقد يفضل الإعطاء المنتظمي في النوب الحادة من الشقيقة. يستقلب الأرغوتامين بوضوح في الكبد (عمره العصبي ساعتان).

قد تحرس crushed الأقراص، 1 ميلي غرام، قبل بلعها مع الماء. يجب أخذ 1 - 2 قرص في البداية ويجب ألا تؤخذ أكثر من 4 أقراص خلال 24 ساعة، يجب عدم تكرار هذه المتوالي sequence لأكثر من 4 أيام، ويجب عدم أخذ أكثر من 8 أقراص في الأسبوع. يفضل الآن التحامض، 2 ميلي غرام، كجزء من المعالجة للثبة stepped therapy، وهي تخضع لتبهيذات الجرعة العظمى نفسها. يحرز الكافيين caffeine سرعة الاستصااص ودروة التركيز للأرغوتامين (وعتباراً ما يشرك معه، مع أنه قد يمنع النوم).

يُعد مثل Parasthesiae اليدين والقدمين تحذيراً من نقص التروية المحيطية. قد تسبب الجرعة المفرطة شغرة عصبية، تنبذ أفعال الأرغوتامين المتعددة على المستقبلات، وأفضل ما يناهض فعله المصيب للأوعية بإعطاء موسع للأوعية لا انتمائي مثل ثلاثي نترات الغليسوريل، أو اليفيديين، أو نبروبروسيد الصوديوم (بدلاً من مُحصر أُستقبليات α ألفا الأدرينية). يحرس المصابون بمرض وعائي تاجي أو محيطي للاحتظار بصفا خاصة.

الأرغوتامين هو معصل قوي للولادة ويكون خطراً في الحمل. قد يورث الذبحة الصدرية، من خلال زيادته لطبيعة التحميل والحصول للثوبة القلبية (تضيق شرياني ووريدي) بدلاً من تضيق الشرايين التاجية.

سوماتريبتان Sumatriptan

ينه السوماتريبتان (imigran) انتقائياً للمستقبليات 5- هيدروكسي تريبتامين-1 (النسي تدعى مُستقبليات 5-HT_{1D}) والنسي وحدت في الأوعية الدموية المقصية والنسي سبب تضيق هذه الأوعية. يتصر السوماتريبتان بسرعة بعد إعطائه فموياً ويخضع للاستقلاب قبل المعموعي الراضح Presystemic metabolism (84%)، ويكون توافره البيولوجي بطريق تحت الجلد حوالي 96%. وعمره النصفى ساعتان.

يعطى بجرعة مبرية 50 - 100 ميلي غرام، ولا تزيد الجرعة الإجمالية عن 300 ميلي غرام خلال 24 ساعة. يمكن اجتناب طريق الغم بإعطاء السوماتريبتان 20 ميلي غرام داخل الأنف intranasally، وتكرر مرة أخرى بعد مضي ساعتين عنى الأقل، ولكن ليس أكثر من 40 ميلي غرام في خلال 24 ساعة. أما عندما تكون الاستجابة السريعة عطلية، فيعطى السوماتريبتان 6 ميلي غرام تحت الجلد، ويجب إعادة الجرعة مرة أخرى في حال الضرورة بعد ساعة واحدة ولكن يجب أن لا يزيد الإجمالي عن 12 ميلي غرام في 24 ساعة.

إن السوماتريبتان جيد التحمل عموماً. قد يربط الاستعمال التموي مع تزعك، وتعب، ودوخة، ودوار، وغدلة. قد يتبع القي والغيان الإعطاء الفموي والحقن تحت الجلد. تتضمن الآثارات الضارة الأكثر أهمية الشعور بضغط صدري، والضييق والألم عند حوالي 5% من الحالات، وقد يرافق ذلك اضطراب نظم القلب الناجم عن تسرع الشريان التاجي. يجب عدم إعطاء السوماتريبتان للمصابين بمرض القلب الإقفاري، أو الذبحة الانستقرية أو سوابق احتشاء عضل القلب، ويجب أن سبق للاستعمال المتعلق بالأرغوتامين.

أما zolmitriptan و rizatriptan, naratriptan, almotriptan

فهي أدوية شبيهة¹⁶.

¹⁶ Ferreri M D et al 2001 Oral triptans (sumatriptan 5-HT_{1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 358: 1668-1675

يجب عدم استعمال الأرجونامين مطلقاً للوقاية من الشقيقة

الوقاية الدوائية من الشقيقة

Drug prophylaxis of migraine

يجب مراعاة الوقاية بعد تصحيح أسلوب الحياة، عند وجود فريجت أو أكثر في الشهر. قد تأخر المصحة حتى عدة أسابيع. تتضمن الخيارات (التي قد تساعد حتى 60% من المرضى) ما يلي:

- إحصار مستقبلات بيتا الأدرينية بالبروبرانولول (dl) propranolol، (تلكاوغ الأيمن) الذي يقصه فعل إحصار بيتا ومع ذلك يمتلك تأثيراً مثبتاً لثغشاء، وبقي من الشقيقة أيضاً، كما تفعل باقي المناهضات النقية (أتهول والميتوبرانولول) ولكن ليس المناهضات (الناهضات) الجزئية، راجع الفصل 23. يبدو أن إحصار المستقبلات بيتا الأدرينية ليس الفعل العلاجي الرئيسي. لاحظ أنه إذا ما أعطي الأرجونامين (من أجل الوباء الحادة) للمريض الذي يستعمل البروبرانولول للوقاية فسيحصل اختطار إضافي لتضيق الأوعية (بتواسط إحصار المستقبلات بيتا توسعاً بإضافة تضيق المستقبلات ألفا).

- قد تقلّم محصرات دخول أنكالكسيوم مثل اليراباميل، والفلونازين Lunarazine منفعلة.

- يُحصر البيزوتيفين pizotifen والسيروهيتادين cyproheptadine مُستقبلات (5-HT) السروتونية بالإضافة لامتلاكهما بعض الفعل لمصاد للهيسامين H₁، وقد تكون فوالة.

- مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، مثل الأميثريبتلين amitriptyline بجرعة منخفضة، يبدأ بحوالي 10 أملي غرام عند الليل ويزداد إلى 50 - 75 ميلي غرام.

- يُحصر الكسرجيد Methysergide (مشتق من الأدرغث) مُستقبلات السروتونين ولكنه يمتلك تأثيراً وحيماً ضائراً، وبسبب تيفاً نهائياً خلف شفاق وسياً انسداداً في الرحوم، وتحت الشفاف وتليفاً نامورياً وحبياً. نعدّ الإجازات الدوائية مثل الامتصاع عن الهواء كل شهر لمرضى

شهرين أو كل 6 أشهر وقاية حكيمة من هذا الاعتطار، لا يبدأ لييسرجيد الدواء المستمر الأول مع أن استعماله قد يُور عند المريض الذي يعاني من نوب وحيمة متوالية.

الصداع العنقودي Cluster headache قد يُعالج بناهض مستقبلات 5HT₁، مثل السوماتريتان كما في الشقيقة. إذ يمين هجمات الصداع فتكون محددة المدة في بضعة أسابيع مثلاً، وقد تكون مسافات courses قصيرة من الليسرجيد methysergide مبررة في اخالات المعلقة.

الشقيقة المسابفة للحيض Premenstrual migraine قد تستجيب الشقيقة لحمض الميفيناميك mefenamic أو مُلبر البول. ويستحق الأمر بعد ستة أشهر محاولة سحب بطيئة لأدوية الوقاية.

صداع ارتفاع الضغط داخل القحف Headache of raised intracranial pressure (الوذمة الدماغية) يستجيب للميكساميتازون (10 ميلي غرام وريدي، 4 ميلي غرام كل 6 ساعات، 2 - 10 أيام) إذ يقص الضغط، وكذلك يستجيب لمُسكنات الاعتدرة (راجع الرعاية للطفلة).

المتلازمات الألمية الأخرى

OTHER PAIN SYNDROMES

- يستجيب الالتهاب مُضادات الالتهاب الالاستيرويدية ولكن قد يحتاج للدعم support من الأفيونات المنخفضة النجاعة.
- التهاب المفصل: راجع الفصل 15.

- الترضح Trauma النصعير، مثل بعض الإصابات الرياضية، تعالج عموماً بالتبريد للوضعي المجد (بخاخ كلوروفلوروميثان Chlorofluoromethanes)، أو المهيحات التي تباع دون وصفة أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الديكلوفيناك، مجموعياً أو مرضعياً.

- مادة ما يحتاج الرضح الوحييم الذي يتضمن الألم بعد الجراحة (الفصل 18)، إلى المُسكنات المعتدرة.

- يجب معالجة القصور الوعائي المحيطي بالمُسكنات المعتدرة التي قد تتطلب فعياً الأفيونات المنخفضة النجاعة، ولكن قد لا تزود بشفعة مسارية.

الأعراض المقبولة للمريض، ينخفض الغلب على الأعراضات ولا سيما عندما تكون الغاية هي السماح للمريض أن يموت مرتاحاً في منزله.

قد يستعمل الاستنشاق عن طريق انصمام من أكسيد النيتروز nitrous oxide والأكسجين، كما في طب التوليد، قد يستعمل مولدات في الأوضاع الأخرى مثل التحصي البولي، وألم العصب الثلاثي التوائم، وفي أثناء المعالجة الفيزيائية التالية جراحة الصدر وفي سيارات الإسعاف.

الأدوية المستعملة في الرعاية للعنطة

Drugs in palliative care

مكافحة الأعراض Symptom control

الحقيقة العامة هي أننا سنموت حتماً، والفرق بين الأفراد هو بطول الزمن المتبقي وجودته¹⁷. تعنى العلة الانتهائية بأن الشدة (عمرها أسابيع) التي يكون فيها العلاج الفعال للمريض لم يعد ملائماً، والتأكيد بأن تكون الرعاية منطوقة، وذلك مثلاً بتقديم أقصى جودة للحياة خلال هذه الأسابيع الباقية. ويعني ذلك، بأن التحكم بالأعراض نه الأوثونة لأرد:

لا يستطيع أحد مساعدته بدرجة كافية يجعل الإنسان يقبل موته الوشيك، إذا بقي في تلك المرحوم. لا يستطيع أحد إعطاء التسريح الروحي للمرأة تقياً، أو مساعدة روحه وأطفال يقولون وداعاً للأب انحدراً بشدة ولا يستطيعون الاستجابة¹⁸.

عندما يقلص نطاق الحياة، فإن جودة ما تبقى منها يصبح ثمناً جداً. ويجب عدم السماح للأعراض بأن تخرب. كثيراً ما نكتفح الأدوية للأعراض، يُقدّم هنا حالة يفساحية ناجحة من الرعاية الملطفة:

وجل أس محترم مصاب بسرطانة مريء، صفة ولد كان

¹⁷ Mock R M 1984 Lessons from living with cancer. New England Journal of Medicine 311: 1640 (مقدمة):

المؤلف الشخصي لمراج كسب سرطانة مريء مع تفصيل

¹⁸ الدكتور ماري Mary James، ماري القديم كرمحور، لندن.

• يتطلب الدواء الخفيف مجالاً كاملاً من المسكنات والأدوية المساعدة والإجراءات (راجع الرعاية الملطفة).

• يتطلب الألم العظمي، الذي يتضمن التمثال السرطانية إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فقط أو مع الأفيونيات.

ناتج المسفونات Bisphosphonates مثل ماميدرونات الصوديوم sodium pamidronate، كلودرونات الصوديوم Sodium clodronate، تفرح ألم التمثال الحاد للعظم لسرطان الثدي وورم النقي المتعدد.

• يمكن أن يُفرّج الانضغاط العصبي بالكورتيكوستيرويد موضعياً (بريدنيزولون) أو بإحصار العصب (تخدير موضعي)، يمكن تخريب العصب بالكحول والفينول.

• عُسرنا انطمت، راجع الفصل 37.

• قد ينفخ حمض غامونيك gamolenic في ألم الثدي mastalgia (في زيت زهرة الربيع المسائية)، واللدنارول danazol، والبروموكريبتين Bromocriptine، أو من مشاركة حيوب منع الحمل.

يجب تجنب التبيدين pethidine في نوب فقر الدم المعلي بسب إمكانية تراكم مستقلة المورينيد، يقص اهله كسي بوريا التواتر (راجع الفصل 29).

التسكين المراقب من المريض

PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA

إن الانحداب الذي يُعكس المريض من تدبير تسكينهم الخاصة بهم بدلاً من أن يكون معتمدين على الآخرين يعد أمراً واضحاً. يسهل في الألم الحفيف والمتعدد التردد بأعراض هذه المغاية، ولكنه يلزم في الآلام الوخيمة للزمنة والآلام الحادة الشاكسة مثل العلة الانتهائية وبعد الجراحة والتوليد، طرق أخرى لتحقيق التفریح السريع عند الحاجة لهذه الأعراض. يتراوح مجال نظم بناء delivery الدواء من الأجهزة devices الاستشائية إلى مضخات مُراقبة من المريض لنحن في الطرق الوريدية، والعنابية، ونحت الجلد وفوق الجافية.

على الرغم من المشكلات الواضحة مثل تدريب المرضى، والإشراف، والوقاية من الجرعة المفرطة، فقد تصل إلى

الألم Pain

يجب أن نذكر سبب الألم أولاً. نعدُّ مُصنَّعات الاكتئاب الثلاثة الحلقاب ملائمة للألم الاعتلائي "عصبي" الناتج عن الاستدراك نورسي للأعصاب. بحيلة. يستعمل الكورتيكوستيرويد من أجل الانتخاج العصبي nerve entrapment والأفيونيات من أجل تدد الكبد مع الداء الثقلي، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs من أجل الغللات الثانوية لعظمية.

يجب أن نعطي المُسكِّنات بانتظام، وتعُدُّ حسب احتياجات المريض للوقاية من الألم وليس فقط لكب الألم. يتطلب كبت الألم جرعات أكبر، ولاسيما عندما يُحدث الألم قلقاً وخوفاً. وعندما يكون من المؤكد بأن الألم سوف يعود، فإنه يكون من المُصوِّة callous السماح له بذلك بوجود وسائل الوقاية.

يجب أن تكون جرعة المُسكِّنات متاحة للمريض، ولاسيما أثناء الليل، عندما تنجم المعاناة عبر الضرورة عن التردد في الاتصال بالمرضة أو إزعاج الطبيب. أما في العلة الانتهازية، فترقب السؤال فيما إن المريض سوف يعتدُّ أو لا يعتدُّ على الأفيونيات على أهمية مخادير الأصبغة مقابل الاعتماد. إذ لا يحتاج مسرعة - إلى تطبيق جرعات منخفضة مسرعة.

يمكن مكافحة الألم التوجيم دون الاعتراض بالتهذبة في الرعاية الملطفة بواسطة المورفين مع الأدوية المُساعدة (تعطى ضموراً) حتى عند حوالي 80% من المرضى. يُنقَضُ بالاستعمال الضموي عند المرضى غير المعتمدين بالاصالة لإنقاص نواتج الحقن المُزعج.

يمكن تحصيل التفريغ الكامل فقط بالإشارة للتفاصيل. لذلك تقدم وصفاً لاستعمال المورفين في هذه الياحة الهامة جداً من الرعاية.

المورفين الضموي لمكافحة الألم في الرعاية الملطفة

ORAL MORPHINE FOR PAIN IN PALLIATIVE CARE

لا سمح المعالجة الضموية بخادوك الاعتماد ويمكن أن تقدم في المشرف حيث يفضل معظم المرضى أن يموتوا

سناً متحمساً. وفي في مسوئه من دون ألم وحضر يور محضر الحدائق يوم السبت. وعمل في حديقة يوم الأحد ونول يوم الاثنين¹⁹.

كان يعالج باضويوين heroin (دهمورفين) تسرياً تحت الجليل. وفي حين تقدم الشجرة المعشاة ذات الشواهد ساساً رئيسياً للمعالجة المتقدمة، فإننا نخبرنا عن حدث عموماً، ومع ذلك تعدُّ الحكاية السريرية قيمة، فهي نخبرنا ماذا حدث، وتقدم لنا أمثلة محاكية. إن الاستعمال النذكي للأدوية الذي يتبع التحليل المستمر، يمكن الأضاء من جعل مرضاهم بغادرون الحياة بسلام²⁰، وكرامة مثل قتل المرحة²¹ euthanasia.

يمكن أن يوفر الاستعمال الخلاق للأدوية تفرجاً لا يقدر لمن ويستحق الدراسة بعناية، وهذا لا يحمي حقيقة الأسلوب، والفظن، والشعور الإنساني للمشرفين وهي من العوامل المساندة حينما تقوم الأدوية بمكافحة أي زيغ aberrations خطر جسدي أو نفسي²²، وتلدص احتياجات الاحتضار كآمن ورفقة ومعالجة أعراضية وتعرض طبي ورعاية منزلية. تحدث تقريباً حسب رغبات المرضى في إنجلترا وويلز في منازلهم الخاصة.

¹⁹ Russell P S B 1984 New England Journal

²⁰ كما في السبت من الأضاء كت تعيد عاشق للمرب المريح صي بالعيد من الأضاء لصفحة في العدد من القبول المسوَّحة rhyms-mused. بأحد نفسي في العود، لأن أكثر غسي للموت، بالموقف من منتصف الليل دون أ (سور كينز John Keats 1795 - 1821).

²¹ قتل المرحة Euthanasia (باليوناني en. نطق gentle) - easy thanatus (ثوب)، هو موضوع الجمع، وهو لا يعني القتل المادي للحد للشار: حيث بعد قتل مرحة يولي (طوعي). إن إعطاء جرعات مزيدة من الأفيونيات والأدوية للهدنة قد تعبر النهاية أيضاً (والمرضاة) وهي ليست حساً من وجهة نظراً. فحبت العاطفة غسي كودي لتفريغ، كما يعنى الطبيب وفقاً لسلوية لشارمة تلبية عرض تفريغ الألم أو الضافة دون بعد اعتل: تدير لجنة الأخلاق الطبية: House of Lords, January 1994. HMSO, London

²² أعطى معرفة من سخط partridge الطبيب، المقيد السال، والتوسع لردف، الباضى مية تدد لطفاً. حسب تحلب عن جميع عوسى، ولكن مع لمرضى ثدي في عمه، سيموسى بأنسي يجب ان الموت. 1917. (WHO. Auden 1973)

prochlorperazine يضبط الغثيان والقيء ويسحب بعد 5-4 أيام بمسقة واحدة.

• فلما يكون الحمود التنفسي مشكلة عندما يعطى المورفين هذه الطريقة.

• يجب عدم الخوف من الاعتماد dependence. إذ يحدث الاعتماد الفيزيائي والنفسي كلاهما ولكن يحدث الأخير بدرجة صغيرة بالمقارنة مع معارفة الدواء drug abuse في بقية المتلازمات الألية الرمنة. إن انقراض الاحتماعية والنفسية والطبية لاستعمال المورفين في الرعاية الملطفة ذات فرق كبير عن معارفة الدواء وتعدّ هذه المقارنات غير ملائمة. يجب التدرج في إنقاص الجرعة عندما يتطلب الأمر ذلك كما هو الحال بعد تفريج الألم بالمعالجة الشماعية للشظية أو بالإحصار العصبي. لقد تبين أن السحب المفاجئ (العارضي) بسبب متلازمة سحب خفيفة فقط.

• يُعامل التحمل المكتسب بزيادة الجرعة، ولا توجد حاجة لجرعة عظمى اعتيادية.

• قد يصعب الانتقال من الطريق الفموي إلى الطريق تحت الجلد ضرورياً كما في صعوبة البلع والقيء، يمكن أن يؤتسى بالديامورفين (يفضل نفيرون heroin لأنه أكثر دواماً عن المورفين) بمحقنة مساوية بحمولة syringe driver. يجب أن تكون تلك الجرعة فموية (تبلغ كل 4 ساعات).

• يتوافر أيضاً مستحضر الزرقة الجلدية ذات اللاصق الدائري الذي يعطى الفنتانيل fentanyl (25 ميلي غراماً ساعة لمدة 72 ساعة) عبر الأدمة لتفريج الألم في الرعاية الملطفة.

الأدوية المُساعدة ADJUVANT DRUGS

تعدُّ الفينوثيازينات phenothiazines مضادة للقيء، ومساعدة للقلق ومهدلة وقد تبدل الاستجابة العاطفية للألم (ولاسمًا ميثوثريمبراين methotrimeprazine).

تمتلك مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (وربما مُضادات الاكتئاب الأخرى) تأثيراً موفراً للمورفين حتى في غياب الأُكتر على المزاج.

قد يستعمل في حالات متفاة مجال كامل من طرق

• قد يستعمل محلول مائي³³ بسيط، وتعديل القوة بإعطاء 5 - 10 ملي لتر من الجرعة، يبدأ تحلاً بمرابي 1 أو 2 ميلي غرام/أميني لتر.

• يفضل كبديل إعطاء، أخص الإطلاق المستمر وربما يفضل (MST المستمر، Oramorph SR).

• يستعاض عن المُسكن الأضعف بجرعه بدنيه اعتماده لمويه مثل co-proxamol: 2.5 - 10 ميلي غرام كل 4 ساعات (2.5 ميلي غرام عند المُسن الضعيف) من المحلول المائي أو 10 - 30 ميلي غرام كل 12 ساعة من المستحضرات ذات الإطلاق المستمر sustained release. تستعمل كبديل استحليل أو المستحضرات الشدافية (تحت اللسان) (يتجاوز الطريق الأخير الإطراح قبل الجموعي presystemic ولا يتطلب جرعات أعلى مقارنة مع البلع).

• يجب أن تصحح الجرعة والتواتر لثليان احتياج المريض. يجب أن تبقى الفواصل بين أقرص الإطلاق المستمر دون تبدل أي كل 12 ساعة.

• يمكن مكافحة الألم الاخرنفي breakthrough pain عندما يأخذ المريض مستحضراً ذا إطلاق مستمر يضافه جرعة من المحلول المائي، وتعطي الثقة للمريض.

• قد يتطلب الأمر الانتقال نحو الأفيونيات لتعالية التسامح، وجرعات، سوء عناية من المرفوق الضروي

• قد يُسمح بجرعة أكبر في الليل (5 - 2 x الجرعة النهارية) أو إضافة سوس للمريض لفضاء الليل دون الاستيقاظ بسبب الألم (والمخاف جرعة ليلية واحدة).

• سوف يحدث الإسهال، الذي لا يد من تحيره.

• يعدُّ النعاس (بضعة أيام) والتخبط الأولي (عند المُسنين) شائعاً رجادة ما يتوقف.

• يشيع العثك والقيء: يقوم مضاد القيء، مثل بروكلوربيرورين

³³ تمسك محلول المورفين سائناً تعرض للهواء، وتفقد فعاليتها إذا تعرضت لضوء (تحمط في الضلام) والحرارة لمدة 2 - 4 أسبوعاً يتطلب ذلك تصبئة صيدلاب موهلة ونقصوا م تطوير مستحضرات تائه (Oramorph) بعد 1000 المورفين مرة، وقد صغار المرسو لصاركته مع الخرب للفت على أطام المر، وقد تستعمل الأقرص.

تشخيص الموضوعي والتأخي، والتي تشمل حقن المورفين خارج الجافية وداحل اتقارب intrathecal (الفصل 18).

الأعراض الأخرى OTHER SYMPTOMS

• يشيع انقهم *anorexia* عند تضايير بالسرطان المنتشر، وقد يساعد المويدنيزولون 15 - 30 ميلي غرام يومياً وألوان الكحول (الشكل القفص عند المرضى - غير المتلمن) قبل لوحات.

• قد لا يحتاج التخليط *confusion* إلى معالجة، ما لم يترافق مع التلمن، بيد المألوربدون، *haloperidol* أو الفيوثيزينات (أقل لمدة) في احالات الإمعافية أو المألوربدون (إذا كانت الشهادة مرضية).

• عادةً ما يحدث الإمساك *constipation* عند المرضى المعضرين، إما نتيجة التمسك الأنغوسي أو نتيجة لعدم كفاية منخون الطعام والسوائل²⁵، وعدم الفخالية الفيزيائية. قد يكون مزعجاً كثيراً ويجب أن يبدأ بنجوه الملاجي مبكراً لإحباط الاححتاج إلى النزوع الينوي للراز الذي يعدّ مزعجاً ومزعجاً ويدرحة أقل للحقن الشرحية. يجب أن تستعمل تدابير النظام الغذائي عندما تكون عملية، إن الملمن عليه الموار (دانثرون *danthron* مع بولوكسامير Co-danthraner: polaxamer) يجب استعمال الحنابل مثل الملبسول *glycerol* أو البسكوديل *Biscodyl*، إن لم نفتح الأمعاء حتى ثلاثة أيام ووحده المستقيم محتناً.

• الاحلجات *convulsions* تغض فاليروات الصوديوم فموباً ولكنها ففاعة في مجال واسع من الاضطرابات الترية (من أجل احالة الصرعية راجع الفصل 20).

• السعال: راجع الفصل 27.

• الإسهال: راجع الفصل 32.

• البرقة *dyspnoea* البرقة المزمعة (غير الناجمة عن العشل التنفسي) قد تُفرج بالأفون (سبب جهود مركز العرس وانقراض حسامية الشهات الكيمائية)، ولكن عند وجود القشل التنفسي اللاجم عن «اء رئوي، فإن أي لمدة قد تكون مهددة للحياة، يستعمل الأكسيجين عندما يكون سلاججاً، ويضطر البسزوميازين اتفق بسبب البرقة، ويضطر الديقساميتازون الانتهاج حول الأورام السادة الشسي تسب البرقة. بسبب تراكم المصاط عند المرضى المضعفاء حداً من طرده «صلصة الموت» *death rattle*؛ تعدّ هذه الحادثة الانتهاية من أكثر الفسوانق للأخريس بما هي للمرضى، ويمكن التخلص منها بتخفيف انقزرات بدواء مضاد للمسكارين (هيوسين أو أتروپين كل 4 - 8 ساعات).

• الاحالات الإمعافية مثل الشرف الرئيسي، والصلصة الرئوية، والشرق الوجيم *choking*، وكسر العظام الطويلة: يعطى لمورفين 10 ميلي غرام مع اهيوسين 0.4 ميلي غرام حقناً عضلياً؛ تقدم هذه التوليفة تخفيفاً رحيماً وبعض التساوة لتقصيرة الأمد بالطريق المراجع الشسي يمكن أن تمتد إلى نوبة غير كاملة مارة.

• الفواق *Hiccup* (نتيجة التنجج الحجاسي)، يكون معتناً ومنهكاً، قد يساعد إعطاء نكلوربرومازين (أو العينويازيمات الأخرى) أو انيتوكلوراميد؛ والباكلوفين *baclofen* أيضاً، واثيفيدين أو فاليروات الصوديوم.

• الأرق *Insomnia*. يستعمل تيمازپام *temazepam* أو زوبكلون *zopiclone* (الذي يكون أقل عرضة لإحداث التخليط عند المسنين).

• الحككة: راجع الفصل 16.

• البرونة الممغاوية: مثل الناجمة عن سرطان حرضي، والذي بسبب الألم قد يُعص بالميدانيزولون (15 - 30 ميلي غرام أياً يومياً).

• الضائقة النفسية: قد تساعد بمساة للاكتئاب أو بمهدئ بحسب الظروف. قد يتخدر المرضى بسهولة ويصحون صامتين دون شكوى، ولكن إذا لم تنبع ذلك فإن المرضى لا

²⁴ من فطيمي والمريح أن الموت حقيقاً بمرحة قبلة، حيث يؤدي السه للكلل لانتان، مثله ومع الإزعاج والتلمن والتلمن، وسيلات فصاء، وإصاعة الموت، تزيد أيضاً من الفص (مع زيد تمرز صمما الموت). إن الأنايب البرقية تحمل المصاة الشهانة مستحلة (Lancet) (Lancet & 1991). 137: 981

باللون في ضائقة عميقة.

... لا يطع الحزن أن يتكلم grief that does not speak ...

يهسى القلب المنحون، ويعرض للكسرة²⁸ (ويليام شكسبير).

ويمكن احتساب هذه الطريقة المرحمة في إلغاء الحياة بالاحتياز الجهد ولاسيما للمرجعات الدوائية.

• قد يتعمق لهم الخوف والمؤم عن داء التيفضات (يعالج بانستاتين nystatin)، أو التحفاف (يعطى المريض السوائل يتعقل عندما يمكن إجراء ذلك قموياً)، يمكن تشيير الأعراض بشربات صغيرة أو عصي الثلج المهوروس (مع نظافة فموية متبارة للوقاية من العدوى المزعجة)، إذا كان ذلك ناجماً عن الأدوية لنظاده للمسكارين، التي تتضمن مضادات الاكتئاب، فيجب سحب الدواء أو تعديل الجرعة.

• بسبب التثيان والقيء، سواءً التاجين عن المرض أم الدواء الأفيوسي ضائقة كبيرة، وقد يكون تديروهما أصعب من الألم، قد نحتاج إلى حوالين بعملان بأليات مختلفة عندما يغشل عامل واحد، مثل الفينوكولوراميد (مناهض لمستقبل D₁ الدوبامين) أو الأزندونسيبترون Ondansetron (مناهض لمستقبل 5-HT₃) أو المهيوسين (كمضاد مسكاريني)، استعمل من أجل القيء الناجم عن فرط كالسيوم الدم مضاداً للقيء وعالج السبب (الفصل 38).

• قد يسبب التعرق التالي ضائقة وأرقاً: يساعد الأندوميتاسين في ذلك.

• التثليل Restlessness في العلة الانتهائية عندما لا يوجد صيب واضح، مثل الألم، أو اللذانة المعتلقة، قد يعالج بالثيوثريميرازين rochloraminepromazine (أيفوميبرازين) أو مهدئ فينوتازينسي ذو تأثير مسكن) حقناً. قد يشرك مع المورفين (أو الديسامورفين، الذي يكون مهدئاً وسكناً أيضاً).

• قد يصعب بلع الأشكال ذات الجرعة التصنية وقد تلصق

هذه الأشكال في المريء عند المرضى الضعفاء المنطقيين، ولاسيما عند عدم أخذ كمية كافية من السوائل مع الجرعة (يجب اختلاص جرعتين كبيرتين أو 100 ميلي لتر عنى الأقل ويجب أن يكون صلح المرض عمودياً).

• تواتر البول urinary frequency والإلحاح والتسلسل البولي: لهد يهيد الفلافوكسات flavoxate والفليبريدين tolterodine والأوكسي بوتينين oxybutynin (مضادات مسكارينية)، قد تسبب هذه الأدوية احتباساً بولياً عند وجود احتباس تشريحي. قد يُلطف ألم التفتطار المستمر (مع تشنج العضلات الاتمكاسي) بإعطاء الثيازيبام.

• ارتفاع الضغط داخل القحف intracranial. قد يستعمل الديكساميثازون بأسلوب غير شديد، تنفس الجرعة إلى 5 ميلي غرام يومياً إذا أمكن تطبيقها.

• يمكن شتم الراتحة للقرّة الناجمة عن الأورام الكمية fungating والتقرحات الناجمة عن النمو انجرومي اللاهوائي. قد تكسب المنفعة من تطبيق اليفيدون إيودي الموضعي Povidone Iodide أو هلامة البيرونيديازول.

المسكنات المخدرة أو الأفيونية المفعول²⁹

Narcotic or opioid analgesics

التناهضات، التناهضات الجزئية والتناهضات

Agonists, partial agonists, antagonists

لا يوجد من بين العلاجات تسارة التي أعضاء الله سبحانه وتعال للإنسان لتفريغ معاناته، ما هو جامع وشامل مثل الأفيون opium (توماس سيدينهام: طبيب، 1680).

تقد استعمل الأفيون opium (العصارة الخالصة من رأس يدر المشخاض الأفيوسي) في الأزمنة ما قبل التاريخ، ولا تزال للممارسة الطبية تكفي على قدرتيه كثيرة، وتستعمل

²⁸ استعمل مصطلح أفيوسي opiate من أصل مفردات طبيعية، وتنتك الأفيونات وفيريدل لأمرى أيضاً شيهه. لا يعد تشيير ملحوظاً عموماً، وليس له علاقة خاصة: يستعمل هنا الأفيونسي المفعول opioidي لجميع المرد ذات المستقلة للجرعة.

²⁹ William Shakespeare (1564-1616), *Macbeth*, Act 4, Scene 3

كَمَسْتَكِبَات، ومهندئات ومُضادات للصدال، وفي معالجة الإسهال.

لقد نُزِلَ المكون الرئيسي الفعّال من الأفيون الخام في عام 1806 من قبل فومراخ سرتونر Friedrich Serturner، الذي اخترع المورفين النقي على نفسه وعُني ثلاثة من العتبان بالعتين. لاحظ بأن السوء سبب حرقاً دماغياً ومُرج وحيج الألسان ومما بعد ذلك²² Morpheus.

يحتوي الأفيون العديد من القلوئيات alkaloids ولكن أهمها المورفين (10%) والكودين ويستعمل البياهيرين كموسع وعائني أحياناً (راجع الفصل 27). تتوافر مستحضرات منقاة من المراج العقولانية الأفيونية مثل (Omnipon) papaveretum) للسلولة النوسكابين noscapine الذي يشبه بإحداثه للسمية الجينية genotoxicity.

طَرُقُ الفَعْلِ MODE OF ACTION

أعطيت البيبتيدات الأفيونية المفعول المشاحية أيضاً (إندورفين endorphins، والدينورفين dynorphins، والإنكيفالين enkephalins) مصطلح "مورفين الدماغ" لخاص. سُرح اكتشافها عام 1972 سبب امتلاك الدماغ لمستقبلات أفيونية بينما لا يوجد في اجسام أفيويات. لتتصق هذه البيبتات على المُسْتَقْبَلَات الأفيونية: شرعية، ولا سيما μ (مو Mu)، δ (دلتا delta) أو κ (كافا Kappa) المتوضعة في العديد من القدرات الشحامية وفوق الشحامية في الجهاز العصبي المركزي. تعدّ المُسْتَقْبَلَات الأفيونية جزءاً من عائلة المُسْتَقْبَلَات المتفرقة بالبروتين G - (راجع الفصل 7) وتعمل على فتح قنوات البوتاسيوم وتقي من فتح قنوات الكالسيوم ذات البريات الفولطاجية voltage-gated، إذ تنقص من الاستارية العصبية وتنبط إطلاق سوافل الألم العصبية بما فيها المادة P.

تعدّ المستفنة μ الأهم؛ وجرى تمييز شطون subtypes من الشبهة هما μ_1 المترابطة مع الشكين والنشق والاعتماد، والمستقبلة μ_2 المترابطة مع الحمود الشفسي وتبسط تحرك الأسماء. تكون مُسْتَقْبَلَةُ الكافا κ -receptor مسؤولة عن الشكين في الحمل الشداعي وتربط أيضاً مع الانزعاج. أما دور المستفنة δ عند الإنسان فهو غير متبيل للتسرح.

للمهندئات المورفين النقي الشبهة بالمورفين Pure morphine-like opioid agonists نفس على مُسْتَقْبَلَات μ و κ بصفة عامة.

مزيج المناهضات - المناهضة والمناهضات الجزئية Mixed agonist-antagonist and partial agonists الأدوية الأفيونية المفعول قد تكون ناهضة نصف واحد من المستفلة الأفيونية، ومناهضة نصف آخر، كما يفسر الفرق في طرر الفعّال المشاهدة. قد يمتلك الأفيون المفرد single opioid تأثيراً مزدوجاً ناهضاً/مناهضاً على المستفلة المفردة، يعرف هذا بالناهض الجزئي. إن البوبرينورفين Buprenorphine ناهض جزئي على المستفلة μ ومناهض على المستفلة κ . تنتج البنتازوسين Pentazocine تسكيناً أو تزجاجاً أيضاً لتعمل مُسْتَقْبَلَات κ كما الشائعة، ويكون دماغياً ضعيفاً للمستفلات μ . تمتلك المناهضات الجزئية سقفاً محدوداً من الشحامة العلاجية الذي سيورت بالمعامسة علاجية للاستماع إذا أُعطيت للأشخاص المعتمدين على النورفين أو على المبروس والمناهضات العالية الشحامة. إضافة لذلك فأنس المناهضات الضعيفة (المنخفضة الشحامة) (الكودين) الأفيون العالي الشحامة عنى المُسْتَقْبَلَات ولذا تنقص من شغل المستفلة، وتنقص من الشحامة العلاجية للأخير. لذا يناهض المناهض الجزئي التضعيف الناهض القوي. فليس من المفاجئ إذا وجود فرق بين الأفيونيات من حيث التأكيد وطراز العديد من أفعالها.

المناهضات الأفيونية التنافسية النقية Pure competitive opioid antagonists يُحصر النالوكسون والناتريكسون جميع المُسْتَقْبَلَات الأفيونية بينما لا يمتلك تأثيراً مُفعلاً. إن بعض إندورفينات، والدينورفين والإنكيفالين فعالة

²² في الشحات الكلاسيكية classical methodology كان Morpheus ابن إله النوم somnus، كان يسيطر على نوم القوت الجسمي internal city، كان يُعَلِّق على شكل حصو صحم، أي على شكل حسي نتج عن حشاش الأفيون opium poppies بدءاً وكانت وطقت لترجمة لرفوف إلى حجاب - سرير أبه، لنتم ذي السامر السوداء من الرين.

تأثير المورفين على الجهاز العصبي المركزي

MORPHINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

يعدُّ المورفين مُسكناً أقوى من حيث الأمان على نحو عام، ويعمل على إزالة الألم ويسمح للأشخاص بتحمل الألم، فمثلاً قد يتبدل الإحساس، ولا يستمر الشعور المزعج الناجم عن الألم، فهو يهبط الجهاز العصبي المركزي ويخمد كليهما، ويخفف على الارتخاء والتهدئة، والاقصان والعاقة (التشنج)، وأحياناً عدم السرور (الزعاج)، ويسبب الشغاس والغجر عن التركيز واليقظة، يفترض دائماً بأن حالة السرور هذه لا تتخرب بالفتيان والقيء الشائعين إذا كان المريض حراً، قد تحدث إزارة ولكن هذا غير معتاد. ينجو المورفين القطة والحصان، ومع ذلك فإنه من غير قانوني وضعه في الممارسة. يمتلك المورفين عموماً تفاعلاً منومة ومهدئة مفيدة ويجب أن لا يكون هناك تردد في استعماله كعقار كاملة في الظروف الثلاثة، كما في الألم الحاد والخوف من احتشاء عضل القلب وحوادث الطرقات.

المورفين يخمد التنفس، وتقلص بصفة راسية حساسة مركز التنفس بزيادة PaCO_2 في الدم، تنقص باجتماعات العلاجية في حجم التدفق الأول الناجم عن تناقص المعدل ومن ثم الحجم الذي. يحدث التحدر يناسي كميدي الكربون الذي يتطور باجتماعات عالية. قد يصاب المرضى بالجرعة المفرطة بمعدل تنفس أقل من 2/دقيقة.

يكون المورفين سطيحاً عندما يكون السوي التنفسي محدداً بالمرض، الذي يشمل احتباس CO_2 من أي سبب مثل انداء الربوي المزمن C.O.P.D.، والربو، أو ارتفاع الضغط داخل القحف.

قد يزيد المورفين لزوجة الإفرازات القصبية عند مرضى الربو، إضافة لتأثيره على مركز التنفس، التي سوف تزيد مع حمود السعال وتشنج القصبية مقاومة المسالك الهوائية.

يكت المورفين أيضاً السعال بفعل مركزي. فهو يهبط نواة الأعصاب الثالث مسبباً تقبص الحنجرة (حركات التذبذب) التي تنجم عن تضيق الحنجرة أو المزمن، تكون الخلقة باجتماعات العلاجية أصغر بصفة مجردة).

مثل المورفين وبعضها يمتلك نجاعة أعلى. ولقد فتح اكتشاف النواظرة الطبيعية للأدوية الأفيونية في الفيزيولوجيا والبيولوجيا انقضى أمام تطورات رئيسية في التدبير العلاجي للألم، وقد تزدى الآليات الأفيونية الداخلية منشأ دوراً كما في الصدفة.

المورفين والأفيونيات الأخرى

Morphine and other opioids

سوف يوصف المورفين بالتفصيل والمستجاب الأفيونية الرئيسية الأخرى بقدر ما تختلف عن المورفين. يعمل المورفين على نحو رئيسي مع مستقبله الأفيونية (مسكين، مخمق، اعتماد) ومستقبلات μ_2 (حمود نفسي، نقص حركية الأمعاء). يمكن أن تلخص أفعال المورفين الرئيسية كما يلي:

الجهاز العصبي المركزي

On the central nervous system

- انخمود depression الذي يؤدي إلى التمسكون، والحمود التنفسي، وحمود معكس السعال، والنوم.
- الاستثارة excitation التي تؤدي إلى التقيء، وتقبص الحلق، والتعكسات النعابية المفرطة النشاط (عند بعض المرضى فقط)، والاختلاجات (نادراً).
- تسكين المزاج، التشنج والانعراج.
- الاعتماد dependence الذي يهبط الأجهزة الأخرى أيضاً.

الجهاز العصبي المحيطي

Peripheral nervous system

- التمسكون وبعض التأثير المضاد للاشهاد.
- تنبيه العضلات العنساء Smooth muscle stimulation
- تشنج العضلات العنسية انعوية (تأخر إمرار المحتويات والإسالك).
- تشنج السبيل الصفراوي.
- تشنج القصبية.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system

- توسع أوعية المقاومة (الشريينات) والمواسعة (الأوردية).

يُنبه مركز القيء في منطقة الزناد بالمستقبلات الكيميائية chemoreceptor مسأ الغثان (10%) والقيء (15%)، وبالإضافة لتأثيره المزعج، فقد يكون خطراً عند المرضى الذين تعرضوا حديثاً للعمليات البطنية وحراخنة الساد cataract. ينقص مستحضر المورفين مع مضاد قيء مثل السيكليزين cyclizine (Dydomorph) من احتمال حدوث القيء. تُنبه أيضاً بعض المنعكسات الجماعية، مسببة رعباً عضلياً myoclonus. ولهذا فإن المورفين غير ملائم للاستعمال في التسمم المسبب للاختلاج والتكزز؛ فقد يسبب المورفين نفسه الاختلاجات.

يسبب المورفين فعلاً مضاداً لإدرار البول بإطلاقه للهرمون المضاد لإدرار البول، وقد يكون ذلك هاماً سريرياً. تنقص الشهية بالاستعمال المزمن.

الجهاز العصبي المحيطي Peripheral nervous system. قد يؤدي اكتشاف المُسْتَقْبَلَات الأفيونية في الأعصاب الحسية وتأثيرها للبطء للوسائط الانتهاية إلى تقدم في مكافحة الألم.

تأثير المورفين على العضلات الملساء

MORPHINE ON SMOOTH MUSCLE

المسبل الهضمي Alimentary tract يتأثر المورفين المُسْتَقْبَلَات الموجودة في العضلات الملساء للمعدة (الغار antrum) وفي الأمعاء الدقيقة والشعيطية مسبباً تقصصاً يقصص التمدد ويزداد التشنج. وبدلت بين المورفين العضلات الملساء وبخاصة تفرغ المعدة وبسبب الإمساك، مع حالة تقصص توترية في عضلات الأمعاء. وينجم عن تأخر إمرار محتويات الأمعاء امتصاص أكثر للماء ويزيد لزوجة البراز، الذي لا يسهم في الإمساك. ولا بد من التدبير العلاجي لهذا الإمساك الخرض بالأخيون.

يزيد المورفين الضغط في القولون السيني والرتوج القولونية التي قد تصبح مملوذة وتعمل في نسجها للقولون. لا ينتج البيبيدين Pethidine مثل هذا الضغط العالي، ولا يقي من تسرح ونذا فهو المفضل إذا كان ألم التهاب الزرع وعصبياً كما يكفي لطلب المسكن المخدر. يمرض المورفين

أيضاً لخطر نفاخ الأمعاء الغوري بعد العملية ويجب أن لا يعطى في اسداد الأمعاء (ما عدا في الرعاية المطلقة).

قد يرتفع الضغط داخل الحرارة كثيراً بعد المورفين (أكثر من عشرة أضعاف في عشر دقائق)، نتيجة تشنج مصرة تؤدي Oddi. وقد يصبح للخص الصفراوي المراري أحياناً أسوأ بالمورفين. عند المريض الذي يخترش أن تكفي الجرعة لزيادة الضغط داخل الحرارة، ولكنها لا تكفي لإنتاج تسكين خفيف إضافي. وقد يحدث لدى المرضى الذين استوصفت مراراً، متلازمة شبيهة باحتشاء عضل القلب فنسب التماساً في التشخيص. قد يحدث الثانوكسون Naloxone نرجماً عراضياً شديداً، كما يحدث بتلاشي تترات الغليسيرين. يشكّل المورفين سداً حلقياً لنعصارة البنكرياسية كتجبة أخرى لتقلعه، وبسبب ارتفاع تركيز أميلاز المصل. لذا يجب تجنب المورفين في التهاب البنكرياس، ولكن يمتلك المورفين تأثيراً أقل على ذلك الالتهاب.

العضلات القصبية Bronchial muscle تضيق العضلات القصبية، سبب إطلاق الهيستامين (جزئياً)، ولكن ببطء، وهو غير هام عدا عند المصابين بالربو إذ يجب احتسابها معها كمن سبب تأثيره المحدد للتنفس.

المسبل البولي Urinary tract قد يكون أي تقصص في المثالبين غير هام من الناحية السريرية. وقد يحدث احتباساً بولياً (ولاسيما في ضخامة البروستاتة) نتيجة التشنج المحتلط لمصرة المثانة وللهدة المركزية مما يجعل المريض يتجاهل: نرسائل المؤزدة من امثانة المثلقة.

عندما يستعمل المورفين، تكون تأثيراته على العضلات الملساء مسكروهة عموماً، وقد يعطى الأتروبين بأسلوب متواتر لمناهضة التشنج. وللأسف لا يمكن مقابلة ارتفاع الضغط الخرض في الجهاز الصفراوي على نحو فعال دتماً، أو استعادة تخرج Penstalsis للأمعاء. سوف يرضي تلاشي تترات الغليسيرول التشنج الخرض بالمورفين.

تأثير المورفين على الجهاز القلبي الوعائي

MORPHINE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

سبب المورفين بعاه المركزي اختلالاً في المنعكسات

يكون الدوران طبيعياً، ولكن سوف يتأخر الانقباض في الصدفة الدورانية ويفضل حينها أن يعطى المورفين وريدياً.

يُستقلب المورفين في الدوران المجموعي في الكبد والكلى؛ تتضمن المُستقلبات metabolites لثقلته الفعالة فارماكولوجياً المورفين - 6 - غلوكورونيد، والمورفين - 3 - غلوكورونيد²⁴ بطرح المورفين (10%) ومستقلباته بدرجة كبيرة من طريق الكلى ويكون ذلك في حال فشل الكلى، لذا لا بد عند مثل هؤلاء المرضى من وجود ضمانات كافية والحرص عند انقضاء المورفين وتقرير حرته والفترة بين الجرعات. إن العمر القصي للمورفين 3 ساعات (ومستقلباته الفعالة أطول قليلاً) ومدته تسكيتة المفيضة 3 - 6 ساعات (أقصر عند الشباب مقارنة مع المسنون).

يعبر المورفين المشيمة placenta ويكبت مركز التنفس الجنيني عند الولادة.

تتضمن الطرق الأخرى للإعطاء فوق الجافية epidura (في التوليد obstetric) وداحل القُرْب intrathecal (راجع الفصل 13)، حيث تُعطى جرعات منخفضة جداً بيد الاختصاصيين.

الاستعمالات الرئيسية للمورفين ومُضاهلاته

PRINCIPAL USES OF MORPHINE AND ITS ANALOGUES

- تخفيف الألم المتبدل إلى الوحيم الحاد (أو الألم المزمن وغالباً في لعدة الانتهائية).
- تخفيف القلق في المرض الحظوي والمزعب المتشارك مع الألم، مثل الرضخ.
- تخفيف الزلّة dyspnoea في فشل البطين الأيسر الحاد، وفي السرطان الانتهائي.
- التسهيد للتخدير من أجل الجراحة.

²⁴ يبدو أن مستقلبات مورفين تستنطن طائفة عضوية من الأروبيديا Allodynia، وذلك عندما يعاني من حبه نحو سؤوم بدرجة طبيعية على أن طرد، يعاني hyperalgesia وطء فنام، حيث يعاني من الألم المتزايد من حبه أمني معروف، وتوحظ ترميع عضلي myoclonia عند بعض المرضى بعد جرعات كبيرة ومطلوكة من مورفين، قد يكسب فرسخ المورفين - 3 - غلوكورونيد الذي يماض فنكرو لتسكن للمورفين والمورفين - 6 - غلوكورونيد.

الرعاية الودية (مسياً توسعاً وريدياً شريانياً) وتسهياً للمركز المنهي (تباطؤاً علياً) وسبب أيضاً إبطاً لنهستامين (توسعاً وعائياً). هذه التأثيرات غير هامة عادة، ولكنها قد تنفع في فشل البطين الأيسر الحاد، حيث تفرج الضائقة النفسية بالتهديته، والضائقة انغلبية بإنقاص السرق الودي وطبيعة التسميل (توسع الأوعية)، والضائقة التنفسية بإحلاس rendering المركز ليصبح عبر حساس للسنهات الواردة من الرئتين المحتفتين.

تتضمن التأثيرات الأخرى للمورفين: التعرق، وإطلاق الهيستامين، والحكة، وانقباض الشعير.

التحمل TOLERANCE

يقسم الاستعمال المزمن للمورفين والأفيونيات الأخرى بحمل مكسب للتأثيرات المنحمة الناهضة depressant agonist مثل القمل المُسكِّن، والحدود التنفسية (تصبح الجرعة السبته أعلى)، ولكن ليس لبعض التأثيرات الناهضة للتهبة stimulant agonist مثل الإمساك وتقبض الحنفة، التي تدرم.

تعرض الأفيونيات التي تمتلك أفعالاً ناهضة/مناهضة (ناهضات جزئية) على تحمل التأثيرات الناهضة وليس على تحمل التأثيرات للمناهضة؛ لا يُعرض شالوكسون (مناهض نقى) على الحمل بثاته. فمة تحمل متصائب cross-tolerance بين الأفيونيات (من أجل الاعتماد والتسحب راجع ما سيأتي).

يشامى التحمل المكسب مع الأيام بالاستعمال المتواتر المستمر ثم يزول (تغايرة الأفعال المتطلعة) على مدى بضعة أيام إلى أسابيع.

الحراك الدوائية PHARMACOKINETICS

يخضع المورفين التعموي للاستقلاب ما قبل المجموعي بوصرح (بدرجة رئيسية بالاقتران في حدار الأمعاء والتكبد) ويصل حوالي 20% من الجرعة فقط إلى الدوران المجموعي؛ تكون الجرعة البديئة القسوية حوالي صبعفي الجرعة المضمومة. يمتص بسرعة ولاسيما بعد إعطائه تحت الجلد أو عضلياً عندما

• إنكافحة لأعراضية للإسهال الحاد غير الخطير كما في إسهال المسافرين (كودين).

• كبت السعال (كودين).

• إنتاج التشنج Euphoria بالإضافة إلى تخفيف الألم عند الاحتضار (الموت).

قد يتداخل الغثاء، والقيء والانسراج المبرصين بالأفيون مع أي من التأثيرات الشرعية.

الجرعة Dose. ثمة اختلاف فردي كبير؛ إذ إن إعطاء 10 ميلي غرام من المورفين تحت الجلد أو عضلياً عادة ما يكون كافياً، وتزداد التأثيرات غير المرغوبة بجرعة 15 ميلي غرام التي تفوق الجرعة المسكنية، ويعطى وريدياً (بطء) بحوالي ربع الجرعة العضلية إلى نصفها، ويعطى عن طريق الفم، إذ يمكن تحصيل كبت الألم المستمر بإعطاء المورفين فمويًا تحت الجلد كل 4 ساعات.

المورفين والمرضى Morphine and disease. عندما يتراكم المورفين مع تضييق الأوعية المحيطية كما في الرضخ، فإن إعطاء المورفين تحت الجلد أو عضلياً قد يبدو غير فعال بسبب فصله بالدموع السريع للتوربان المجموعي، قد يؤدي تكرار الجرعة قبل امتصاص الجرعة الأولى إلى التسمم عندما يزول بعض الأوعية. يجب أن يعطى المورفين في مثل هذه الظروف وريدياً بطء (2.5 ميلي غرام كل 2 - 3 دقيقة). أما إذا كان حجم الدم منخفضاً، فقد يسبب المورفين نقصاً خطيراً في ضغط الدم.

قد تسبب الجرعات الصغيرة في حال الفشل الكلوي سباتاً (راجع الفصل 33)، وقد يكون خطراً في قصور الدرقية (بطء الاستقلاب). يعدّ المورفين خطراً في التوبة الربوية الحادة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects (نمط A). نوقشت التأثيرات الضائرة نمط (A). معالج الاعتماد والجرعة المفرطة أدناه. يتطلب استعمال الأفيون في طب التوليد عناية خاصة.

التأثيرات Interactions. تولّد المورفين (وأيضاً البنثدين والأفيونيات الأخرى) بمضادات أكسيداز أحادي الأمين.

سوف يمنع أي حمد للسهل المعبسي المركزي وما فيها

الكحول) فثيرات مُصنفة. يعدّ المرصبي المبرصين حديثاً للعوامل أنحصرة العصبة العصبية وما تمّ يعاكس ذلك شرحه كافية) بإعطاء نيومستيفين مثلاً (neostigmine) دوي: اختطار لتأثيرات المورفين المتصلة لتنعس. قد تُفقد تأثيرات الأدوية المدرة للبول لأن المورفين ينقص إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول. تمنعس التأثيرات المفيدة تقوية الأكر في تخفيف الألم بواسطة مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والديكساميثازون.

الاعتماد الأفيوني OPIOID DEPENDENCE

بدا الاعتماد الفيزيائي (الجسمي) بالحدوث خلال 24 ساعة إذا أعطي المورفين كل 4 ساعات، وبعد الجرحة عند مرض المرضى وربما يفتضرون على نحو غير مقصود! اللازمة الامتناع التي تفسر بالازعاج الثاني للجرحة عموماً.

سرعان ما قد يحل لتسبب انكسب لدرجة عالية، وقد يأخذ الألمس (600 ميلي غرام (تكاليف 400 ميلي غرام من المورفين) أو أكثر بعدة مرات يوميًا. ربما يأخذ الألمس الوسطي حوالي 300 ميلي غرام. تتفاوت مدة التحمل بعد توقف الإعطاء بحسب الأعمال المختلفة، من بضعة أيام إلى أسابيع. لذا فالألمس الذي يصعب تلسحب وفقدان التحمل والذي يستأنف سوية للأفيون فهما بعد فقد تكون جرعة المتقرحة لديه مغفلة.

يسبب الاعتماد على المورفين أو المبرصين عجزاً فيزيائياً واجتماعياً أكبر من الاعتماد على الأفيون (راجع معالجة الألم عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون). يؤدي التعرض لتأثيرات Opioids إلى تبادلات فلاحمة في الجهاز الأفيونسي انداحلي المنشأ وإلى تبادلات في عدد المسقبلات والحساسية والاستجابة المحلوبة. معادة ما يبرّض السحب المفاجئ للأفيون المعطى متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal) التي كثيراً ما تتضمن فعلاً متعاكسة مع الأفعال الطبيعية للأفيونيات، كذلك تنحور الآليات بواسطة الأفيونيات الداخلية المنشأ، حيث تحمد هذه الآليات بالإعطاء المستمر للأفيون، يمكن أن يوصف الارتداد الامتناع المفاجئ كماصنفة نورأثرينين.

(المورفين، المهيروين)

عندما تفوت المدمن حقيقته الأولى، يشعر بضائقة الامتناع الخفيف (يشعر بأن العادة قادمة)، ولكن قد يكون ذلك بسبب سيكولوجي أكثر من كونه فيزيولوجياً، يؤدي الخوف درراً هاماً في متلازمة الامتناع. فد يعطي المفلل ل هذه المرحلة تفرحاً، إذ يصبح المدمن في سلال 8 - 16 ساعة من الامتناع عصبياً على نحو متزايد ومصائباً بالتشمط والعقلي، عين الحجز المعلق لمقاومة هذه الأعراض، وسوف يبدأ للمدمن بالتناوب بين 14 سلال (مدمنة أقل عادة) على نحو موثراً، ويتعرق بغزارة ويحدث غثيث من العينين والأنف مع زكام وأسى وخيم مرافق.

ترداد قوة هذه الأعراض خلال 24 ساعة الأولى، بعد ذلك تتوسع الحذقة، وتحدث موجات ناكسة من لحم الوز أو جلد الوز goose-flesh، يحدث نقصان وخيم في العضلات خلال 36 ساعة ومعها مؤلم في الظهر والساقيين وفي البيض، تطلق جميع سوائل الجسم بفرارة، تكون القيء والإسهال سماءً، وتقل الشهية للطعام ويعجز الشخص عن النوم، ويرتفع معدل التنفس بأسلوب رسمي (steepley)، يزداد كل من ضغط الدم الانقباضي والانقباضي بمرحلة وسطية إلى درجة عظمى ما بين اليوم الثالث والرابع، ترتفع الحرارة حوالي 0.5 درجة مئوية وسطياً، وتختفي بعد اليوم الثالث، يرتفع محتوى سكر الدم بمدة حتى اليوم الثالث أو بعد ذلك، يزداد معدل الامتصاص الأساسي على نحو حاد خلال 48 ساعة الأولى.

يمكن أن تقاس هذه العلامات الموضوعية لضائقة انسحاب، وتكون دواعي الاستعمال الشخصية متساوية على نحو وسوم مع الصلة وتصل إلى الذروة peak خلال 48 - 72 ساعة بعد ابرعة الأخيرة من الأفيون، ثم تزول تدريجياً بعد ذلك في سلال 5 - 10 أيام تالية، تكون متلازمة الامتناع المحصورة محدودة ذاتياً self-limiting وسوف تكون البغيا عند معظم المدمنين بدون مساعدة طبية (يعرف هنا برغس لعادة أو الشيك لرومي فيارد). إن السحب المفاجئ غير إنساني inhumane ولكن مع استعمال الأدوية مثل الميثادون methadone فقد نقص ضائقة انسحاب بدرجة هامة جداً.²⁹

الأفيون Opioid عادة ما يُدبر الانسحاب من الاعتماد³⁰

بدواء أفيونسي آخر بديل. والميثادون هو ائعاجلة المختيار، إذ يمتلك أفة مستقبلية مو لم ويشبه المورفين ولكنه يشعل المستقبل لفترة أطول (24) ساعة ولكن تمدنيه وتأثيره البطيء مهون أعراض السحب، إن المعالجة المساعدة فتأثيره للوصول إلى الممرعة التي تقي من أعراض السحب بسطة سناً (الممرعة البدنية 10 - 20 ميلي غرام/يوم). ويتم بعد ذلك إنقاص الميلي في الممرعة، تأخذ معظم المداير الممرعة 7 - 21 يوماً ولكن عادة ما تتطلب هذه العملية عدة أشهر مع انحسار تدريجي يرافق مع انخفاض الممرعة. بدء الميثادون الدواء المفضل أيضاً في برامج الصيانة الأفيونية opioid maintenance programmes عند المدمنين الذين يتعمدون السحب.

يكون الميثادون مالياً diverted (تجارة السرق السوداء) مقارنة مع الأدوية بصورة الأمد. يقدم في المملكة المتحدة مبيع خاص من الميثادون Methadon Mixture 1 ميلي غرام/ملي لتر (يكون التركيز جزء من انقلب الرسمي) لتدبير العلاجي عند مدمنسي الأفيون، وهو ذو لون أحمر ومحضّر بطريقة تمنع حقه.³¹

بوبرينورفين Buprenorphine هو دواء بديل للميثادون، ويمتلك مدة فعل طويلة، ولكنه يئبه مستقبلية مو لم ويحصرها (فهو ناهض جزئي) ويمكن أن يعزز أعراض السحب عند المرصين الذين يأخذون جرعة عالية من الأفيون يبدو أن البوبرينورفين ذو تأثير حقيقي euphoriant أقل من المورفين. وهو غير نوعي، ويمكن استعماله كمناهض في الاختبار التشخيصي عند المدمنين المشتبه بهم، والذي يستعمل هو البالبريكسون nalbexone ائناهض الشقي، الذي يحصّر التأثير

of the authors and publisher

For a general account, see Drug Misuse and Dependence -³⁰ Guidelines on Clinical Management FIMSQ, London, 1999.

³¹ تملك لوة 2.5 من لوق linctus الميثادون، مر اجل السعال (اصفر ونسي) يجب أن لا يسبب لئياً.

²⁹ From Maurer D W, Vogel V H (1962 Narcotics and narcotic addiction, Thomas, Springfield, Illinois. Courtesy

الشمعي للأفيون وقد يستعمل لتوقاية من النكس عند المدمنين لاحقاً.

الأدوية الملائفونية Nonoploid. يمكن معالجة متلازمة الانتعاش أيضاً بأدوية لا أفيونية. إذ يبط اللوفيكسينين Lofexidine التدفق الودي المشغل ولكنه يمتلك فعلاً ناهضاً لمستقبلات α_2 (تلقا 2-) الأدرينية قبل المشبكية المركزية وبذلك ينقص تأثيرات فرط النشاط البرز أدرينسي (راجع ما سبق)، وهو شبه بالكولونيدين clonidine. (راجع الفصل 23) ولكنه فعلاً يسبب نقص ضغط الدم. توحي البيئة بأن اللوفيكسينين فعال مثل الميثادون في الإشراف على السحب عند مجموعات المقيمين في المؤسسات أو في الأوضاع المجتمعية؛ لا يمتلك قيمة في الشارع، ولا يُعرض للمتاجرة به. تحدث متلازمة الانتعاش عند التولدان من أمهات معتصمات، ولا بدأ من تجنب انخفاض استعمال الأفيون عند الألم في الخمل المتأخر، إذ قد نتج عن ذلك متلازمة امتناع وليدية neonatal وحيدة جداً، ولا يمكن التكهون بها.

الناهضة (حمود تنفسي، تقيض حنفاة، غيبوبة)، ويكون مأموناً كاستيار تشخيصي للمريض غير التواصي العضان المنتبه بتناوله جرعة مفرطة من الأفيون. إن العمر الصغري للبالوكسون (1) سبعة) أقصر من معظم الأفيونيات وقد يحتاج لجرعات متكررة أو للتسريب. يكون المرشد العلاجي هو الحالة التنفسية وليس الوعي. يجب مراقبة المرضى المفرطي الجرعة من أجل رجعة الحمود التنفسي، الذي يستطب فيه إعطاء آخر للبالوكسون. فضلاً عن البالوكسون تكون المعالجة نفسها في أي جرعة مفرطة لأي حمود دماغي، غالباً ما يأخذ المنعير النواء بجرعات مفرطة، إما على نحو عارض أو لا، يعاكس البالوكسون الحمود التنفسي المهدد للحياة وسوف يُحرض كذلك متلازمة الامتناع (التورأدرينية). تعدُّ المراقبة القلبية الرعائية المخرصة ضرورية، باستعمال عوامل إحصانٍ للمستقلة الأدرينية المحبطة وربما للوفيكسينين (راجع ما سبق)، وفقاً للاحتياج.

تصنيف الأفيونيات وفقاً لفعالية المسكنة

Classification of Opioids by analgesic efficacy

عامة الأفيونيات	
عالية الفعالية من أجل الألم التوجع	معتدلة الفعالية من أجل الألم الحثيف أو المتوسط
بوبروميد، buprenorphine*	كودون Cocode
ديكسوموراميد dexromoramide	ديهيدروكودون Dihydrocodeine
ديامورفين (هيدرو) diamorphine	بروكسيفيد dextropropoxyphene
دياناندين dipanandine	ناثرفين Naltorphine*
ميتازينول meperidine*	بنتازوسين Pentazocine*
ميتادون methadone	
مورفين morphine	
ببوبروميد papaverine	
بالباميد (ميتازينول) Pethidine (meperidine)	
بنتازوسين Phensucione	
ترايادول Tramadol	
* بعض حزني partial agonist	

ملك أيها الرمال أصبح ليبيكو بالوكسون الآن.

الجرعة للمفرطة OVERDOSE

يحدث الموت (من جميع الأفيونيات، المنخفضة الفعالية والفعالية المعتدلة، الناهضة وناهضة الجرلية) نتيجة الفشل التنفسي. يكون ضغط الدم عادة مُصاباً حيناً، إذا كان المريض يوضع الاستلقاء، وقد يسبب عوز الأكسجين فضلاً تورابياً. قد توسع في هذه المرحلة (حنفاة ثقوب الإبرة) الحنفاة (وكذلك إن كان هناك انخفاض في الحرارة). إن تزامن تقيص الحنفاة مع بدء الشفص يعطي التشخيص الذي يعدُّ حيوياً لوصف البالوكسون، المناهض التنافسي الانتقائي. ننقل للحياة¹². لا يمتلك البالوكسون أيّاً من تأثيرات المورفين

¹² كد يوصف التالي... رأينا هذا فرح مستلقياً على الأرض مع زخدن بجارلات ساعته. كانوا يملكون ساعته على الناس أيضاً ثم mouth-to-mouth - وكان كما عندما ركع عوهي: أن ذلك لم يقع، كان فرحاً مرزوقاً ويصر بصوت، اعطته مباشرة أموك للوكسون ثم أفكر أنني أستطيع أن أسد وريداً. عطف حنفاة بطنه في فرجه العموي، بدأ الرجل يستنقذ، وبدأ يتنفس ويريد قلباً. عطف، وصل مستحبو طبيب أموهم بأنسي اعطته المأمكسود... عفاوا ولم (علاج مخرج)

ملاحظات:

• إن انقسام إلى حامين ليس متفقاً إذ إن نفس الأدوية التي أدرجت من أجل الألم المعتدل قد تكون فعالة في الألم الوعيم ماخفين.

• بعد الفينتانيل، والألفيناتيل calfenatil، والرميفينانيل remifentanyl أوبويات عالية الحساسية تستعمل في الجراحة والتخدير.

الناهضات الجزئية Partial agonists لقد طورت دون

إمراك بأمل التخلص من احتمال العاقبة بينما ثبت بماعتها للثبات. إن هذه الناهضات الجزئية هي فعلاً أقل مسؤولية عن تحريض الاعتماد والحبوود التنفسي من الناهضات النقية، ولكنها قد تحرض تفاعلات محاكية للنعان psycho-mimetic. يكون فعلها المناهض antagonist بيتاً evident مقابل جرعات كبيرة من الناهض كما هو عند المدمنين.

الاسورفين Etorphine هو أقوى عالي الحساسية يُشرك مع

مضاد للنعان، يستعمل في تثبيت الحيوانات في الممارسة البيطرية. تكفي الجرعات المنسية في الميراثات الكبيرة لتثيل إنسان بالغ إذا تم رشُ splashed الدواء على الجلد أو الأذنعية المخاطية أو كان هناك حتمس بالإبرة. يجب أن يستعمل المناهض التنفسي، أي النالوكسون، (أو الدينامورفين الذي يراقق المستحضرات ثيفرية، ويكون مرموماً LABELLED للاستعمال عند الحيوانات فقط) مباشرة عند الإنسان في هذه الوضعية الإسعافية النثة. (لا تأخر في إحضار مستحضر بشري رسمي إذ حدث الموت أثناء عمل ذلك). غسل غسلاً عريضاً مقر الرأس فوراً.

ملاحظات على الأفيونيات الفردية

Notes on individual opioids

تراعى الأفيونيات التي متناقش فيما بعد بحسب العلاقة مع المورفين. لاحظ بأنه من غير الضروري أن يشير العمر التنفسي إلى مدة التمسكين الفعلة، التي تكون ذات علاقة بالألفة إلى المستقبلات الأفيونية، ولكن يعطى العمر التصني معلومات مفيدة عن التراكم.

الكوديين (ميثيل مورفين) COBINE (methyImorphine)

الكوديين هو أفيون سمفطى الصاعدة يرتبط بمستقبلات μ يتحول 10% منه إلى المورفين (عمره التصفي 3 ساعات). يفقد بجماعته تجاه الألم الوعيم ومعظم أفضاله تُقوى من المورفين بحوالي عشر مرات، أما الفروق الكيفية عن المورفين فهي أن الجرعات الكهه تسبب إثارة. يحدث الاعتماد ولكن بدرجه أقل من نورفين.

يستعمل على نحو رئيسي من أجل الألم الخفيف والنعان والسعال (بترافق الاستعمال المديد بإمساك مرمن)، ويستعمل من أجل ضبط الأعراض انقصور الأمد للإسهال الخفيف المدة. ثمة العديد من المستحضرات من أجل السعال، مثل نوري الكوديين Codeine Linctus، ومن أجل الألم حيث تتمتع مشاركته مع الباراسيتامول وأو الأسبرين.

البوتيدين (ميريدين) PETHIDINE (meperidine)

حذب البتيدين الانتباه كسكن يمكن لأنه يسبب انصاباً وتوقفاً في ذبول (tails) فتران المخبر (ظاهرة ستراب straub)، وتتصف الأدوية الشبهة بالمورفين بأنها تسبب تشنج انقصور البشرية.

يرتبط البتيدين بمستقبلات μ و κ ، وهو فعال في الألم المعتدل والوعيم ولكن مدة فعله أقصر من المورفين. وهو فعال مقابل الألم الذي يكون خارج سيطرة الكوديين. على الرغم من أن سببه لا تشابه كثيراً مع المورفين، يمتلك البتيدين العديد من الخصائص الشبيهة، بما فيها إمكانية مناهضته بالنالوكسون.

يختلف البتيدين عن المورفين كما يلي

Pethidine differs from morphine in that it

- غير مفيد في كبت السعال.
- قلما يحدث إمساكاً، ولكن تأثيره في الأمعاء الصغرة العلوية شبيه بالمورفين ويتضمن تقلص مصرة أودي.
- قلما يسبب احتباساً تولياً ولا يطيل الولادة.
- يمتلك تأثيراً خفيفاً كمنوم.
- يمتلك مدة تسكين أقصر (2 - 3 ساعة).

أُسْتُقْبِلَ البيتين في الكبد. بوضوح ويفرغ الدواء التوكي parent drug ومستقلاته في البول (عمره النصفي 3 ساعات)، وقد ثبت أن النوربيتين يمتلك فعالية فارماكولوجية وقد يتراكم على نحو خطير عندما تكون وظيفة الكلى محيطة أو مثقلة.

سبب البيتين القوي في أحيان كثيرة كما يفعل المورفين، ويمتلك تأثيرات شبيهة بالأتروبين، وتشمل أهداف الفم وتقيم الرؤية (شلل العضلة الهدبية وأحياناً توسع الحدقة، على الرغم من تقيض الحدقة عادة). يمكن أن تسبب الجرعة المفرطة أو استعماله عند مرضى الفشل الكلوي تسميها للجهاز العصبي المركزي (دمع عضلي، اختلاجات) ناجماً عن النوربيتين. أما خلاف في مدى إخماد البيتين للتعبس وربما تساوى حرعائه الأُسْكِنَة مع الجرعات المحددة للمورفين (equianalgesic).

يحدث الاعتماد على البيتين مع بعض الفصم، ولاسيما للتأثيرات الجانبية، ولكن تكون تأثيراته النفسية أقوى ثباتاً وأقل وضوحاً من المورفين. يمتلك البيتين ميزات واضحة أكثر من المورفين من أجل الألم الذي لا يكون وحيماً جداً، ويستعمل كثيراً. عادة ما يعطى فمويّاً (50 - 100 ميلي غرام): تحت الجلد أو عضلياً (25 - 100 ميلي غرام) وتطول تأثيراته 2 - 3 ساعات. كثيراً ما يستعمل في التوليد لأنه لا يؤثر في المنخاض كما يفعل المورفين، ولكنه يصل للجنين ويمكن أن يحدث التفسس عند الولادة.

الميثادون METHADONE

هو دواء تخليقي شبه بنويّاً وفارماكولوجياً مع المورفين، يعطى على نحو رتيب على مُسْتَقْبَلَة مو. يستقبل الميثادون بدرجة كبيرة إلى مشتقات تفرغ في البول (العمر النصفي 8 ساعات). إن للمدح الرئيسي للميثادون هو مدة فعله، وقد يديم فعله المسكينسي لأطول من 24 ساعة. إذا استعمل الميثادون من أجل الألم المزمن في الرعاية المطلقة (كل 12 ساعة) فيجب أن يقدم أيون ذو عمر نصفي قصير من أجل الألم الاختراقي breakthrough pain بدلاً من إعطاء جرعة

إضافة من الميثادون.

إن مدة فعله الطويلة مفصلة أيضاً في الاستعمال كعقوبة سحب الأفيون (راجع ما سبق). يتفصّل سفير المُسْتَقْبَلَات الأفيونية بنيثادون التأثيرات الفرعية للأفيونات الأخرى، ويتفصّل تعديل الطيء لوحامة السحب. يشعر المدمنون المتعاونون بدرجة كافية عند تناول الميثادون فمويّاً بقصر الاشتهاة (وقلة الضرب/الدين/انفجوم Kick/buzz/rush) من الإعطاء التريدي للهورين والمورفين لأن مستقبلاتهم تكون مشغولة مسبقاً بالميثادون ويجب أن يكون الدواء التريدي منافساً. يحدث الاعتماد ولكنه أقل وخامة من المورفين أو الهورين. ذكرت التقارير حدوث وفات عند المدمنين الذين أدخلوا لمرامح إعطاء الميثادون كبديل ونُسب ذلك إلى تأثيرات قاتلة وعامة لفعال مجت للنشأ على نحو غير شبيه بالمورفين. يشجع القوي بالميثادون (على الرغم من أنه أقل من المورفين) ولاسيما إذا كان المريض حوالي ambulant، وتكون التهذلة أقل.

يعيد الميثادون في السعال الوحيم.

ديامورفين (هروين) DIAMORPHINE (heroin)

حُلِقَ هذا الدواء على نحو جرمي semisynthetic أولاً من المورفين في مستشفى سان ماري في لندن SE Mary's Hospital, London في عام 1874. ثم أدخل كعلاج للسعال ولمعالجة إدمان المورفين عام 1898. ولقد نُسب فيما بعد بأنه يشفي من إدمان المورفين ثم أصبح هو نفسه عاملاً مسأ لإدمان.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يتحول الديامورفين (ثنائي أسيتيل المورفين) خلال دقائق في الجسم إلى المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين، للمستقبل لكلا الدوائين، تسبب تأثيرات الديامورفين على نحو رئيسي من أفعال المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين على مُسْتَقْبَلَات M وبتدرجة أقل على الكابا κ. يعطى الديامورفين حقناً ويمتلك عمراً نصفياً يعادل 3 دقائق. وعندما يعطى فمويّاً يتصح إلى الاستقلاب ما قبل العمومي بالمرور الأولي ويص

الأمريكية، التي منعت صناعة الديامورفين عام 1924، التي تحرمت بارتفاع مشكلة الإدمان، ولم تشجع بعد، عقب الحفرة بهذا الأسلوب في منع الكحول (1919 - 1933). لقد أتممت الجهود العالمية عام 1953 لتحويل حظر الديامورفين في الطب (لذا فإن أي ديامورفين، حيشا وأحد يُسكِّمُ محتلفاً لمبتازون) وقد وافقت العديد من البلدان. ولم نواتي المملكة المتحدة سبب الإمدادات الشرعية legitimate suppliers الطبية ولم تكن قد أُدخلت بعد في انقواب غير المشروعة illicit. (حيث بقيت متوافرة للاستعمال الطبي ولكنها لم تصدُر). سوف يكون الحظر الآن عديم الجدوى pointless إذ إنَّ الديامورفين المتخالف للقانون متوافر بسهولة حول العالم.

البنزازوسين PENTAZOCINE

يقدم البنزازوسين غطاً من التسكين يختلف عن المورفين. وربما يحجم تأثيره المُسكِّن عن مو ٥٠ (السي يعطى المورفين التسكين من خلالها). ولذا يستطیع البنزازوسين أن يمس متلازمة الامتناع عند ائدمين (تأثيرٌ ناهضٌ)، ويستطيع أيضاً تخفيض الاعتماد الميكولوجي والفيزيائي (تأثيرٌ ناهض)، وقد يكون ذلك وعبئاً. ثم يوهن على وجود تحول للفصل خصائص التسكين عن الخصائص المنتجة للاعتماد، كما كان الأمل في البدء. يتقارب تجارته لتسكينية من المورفين، ولكن فعائته (وزناً/وزن) هي حوالي ثلث المورفين. مقارنة مع المورفين، يتج البنزازوسين تقريباً أقصر مدةً للألم، وأقل اعتماداً (الذي يحدث بالتأكييد)، ويتج كذلك تأثيرات مُحاكية للنهان، وهو أقل تحديداً للتنفس (يمكن أن يعاكس التانوكسون الخمود التنفسي بمرط المرعاع).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُستطب البنزازوسين في الكبد بصفة أساسية ويفرغ ثقل من 10% منه دون تبدل في البول (عمره التصفي 5 ساعات).

الاستعمالات Uses. يعطى البنزازوسين لتفريح الألم المعتدل إلى المتوسط، ويعطى أيضاً في الألم للزمن لأن مسؤوليته المخرصة للإدمان أقل من المورفين. يحده تأثيره المرعج من

قطط المورفين (عمره التصفي 3 ساعات) ومستقبلاته إلى الدوران المجموعي. لنا بعد الديامورفين طلعة دواتة prodrug بالأساس. قد تصمم الفعالية الأكبر للديامورفين (1 ميلي غرام من الديامورفين تساوي 1.5 ميلي غرام من المورفين) عن مستقبلية 6- أحادي أسيتيل المورفين وإلى الاستعمال المتنازع للمورفين كسلفات sulphate والديامورفين كديهيدروكلوريد.

الاستعمال Use. يستعمل الديامورفين طيباً من أجل الألم الحاد مثل احتشاء عضل القلب والألم الفرس مثل الرعاية الملطفة. يقدم الديامورفين تقريباً أسرع للألم أكثر من المورفين لأنه أكثر ذوباناً في الشحم ويصل إلى الدماغ بسهولة أكبر. ومدة فعله مثل المورفين نفسه، وقد يسبب الضيق ونقص ضغط الدم بلوحة ثقل من المورفين. الديامورفين أكثر ذوباناً من المورفين بدرجة مفيدة³³. إن كل ذلك ومع فعائته الأكبر (فو بحاجة أكبر مع علاقته مع الوزن وتلك تتطلب حجماً أصغر) جعلت الديامورفين ملائماً لإتباته delivery تسرياً تحت الجلد من خلال مسواق ذي محقنة syringe driver عندما يتطلب الضبط المستمر للألم في الرعاية الملطفة، ولا يمكن تحصيل ذلك بإعطاء المورفين فمواً enteral (فموي)، شفوي (buccal، قماميل). (راجع التحكم بالتسكين عند المريض). يستعمل الديامورفين أيضاً لمعالجة السعال التوسيم (تورق الديامورفين).

المعاقرة Abuse. يعرف الآن أن الديامورفين (هوريس) هو لأكبر قابلية percent من بين جميع الأثيريات المُسكِّنة للاعتماد. بعداً أكثر فعالية من المورفين بالمسبة للأوزان weight-for-weight وهذا مهم في الهرب غير المشروع illicit traffic للديامورفين لأنه بأحد حيزاً أقل، تعد الآن كل البلاد التي تصنع الديامورفين حتى لو كان للاستعمال الطبي مخالفة للقانون illegal.

إن البند الأول الذي منع الديامورفين كعلاج بسبب الإدمان الدوائي الواسع الانتشار هو الولايات المتحدة

³³ الديبابه في شاه سعاده المورفين 1 ن 21، جدي، وكوربد الديامورفين 1 في 16.

جرعته المفرطة سرعة في انتصاحه فيحدث توقف تنفس خلال ساعة ونصف منسقط اندم (قد يكون ناجماً عن فعل مثبت للغشاء أو فعلاً شبيه بالكينيدس مسبباً اضطراب في نظم القلب). لذا يموت العديد من الأشخاص قبل الوصول إلى المستشفى. يعزز توليفه مع الكحول (شائع في التسميم الذاتي) احمود التنفسي. كثيراً ما يترك البروبوكسيمين مع الباراسيتامول (distalgesic, co-proxamol). يتأثر البروبوكسيمين مع الوراثة وينعزز عمله المضاد للتخثر.

ديهيدروكوديون Dihydrocodeine (DF11B) هو دواء أفيوني للفعل منخفض الحساسية مع نجاعة شبيهة بالكوديون. يستعمل لتفريغ الألم الحاد المعتدل والألم المزمن إما وحده أو كتركيبة مركبة (co-dydramol): الديهيدروكوديون 10 ملي غرام مع الباراسيتامول 500 ملي غرام). بسبب الديهيدروكوديون إطلاق الهيستامين ويجب عدم استعماله عند المرضى للمصابين بفرط التفاعلية في المسالك الهوائية.

ميبتازينول Meptazinol هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية. وهناك أيضاً نشاطاً كولينياً مركزياً يضاف إلى تأثيره المسكن. يستعمل لتفريغ الألم الحاد أو المزمن المعتدل كما في الولادة وما بعد الجراحة. لا يسبب ميبتازينول شعوراً بـ euphoria، ويشير أن تأثيرات المسكن لا تحدث عندما لا يسمر إخطاره. يبدو أنه لا يُحرض سلازمة انسحاب عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

ترامادول Tramadol هو أفيوني ذو أفعال إضافية، ويبدو أن أسامه في التأثيرات المسكنة مشتق من توليفه (نسباً ضعيف) مع فعل ناهض مستقبلات μ ، وتثبيط انقطة العصبونسي لنورأدرينالين، وتعزيز إطلاق السروتونين. يمتص بسرعة من السبيل المعدي المعوي، يخضع حوالي 20% من الجرعة الفموية إلى الاستقلاب بالمرور الأولي first-pass metabolism ويفرغ حوالي ثلث من 30% من الجرعة دون تبدل في البول (عمره النصفية 6 ساعات). تقارب فعالية البيثيدين في تسكين الألم التالي للجراحة، وفعالية المورفين في الألم المعتدل المزمن.

إن الترامادول أقل إحداثاً للإسك، وللحمود التنفسي

الفاخوات الضائرة Adverse effects. تضمن التأثيرات الضائرة لهذا الناهض الجزئي partial agonist: الغثبات، والغثي، والدوخة، والتعرق، وفرط ضغط الدم، والحرقان، وتسرع القلب، واضطراب الجهاز العصبي المركزي (تشنج، ارتعاج، نجاتاة للدهان). يؤثر البنتازومين على الجهاز القلبي الوعائي، فوضع ضغط الدم الانقباضي والضغط الشرياني الرتوي ولا يستعمل في احتشاء عضل القلب.

فينازومين Phenazocine هو ناهض ذو نجاعة عالية ولاسيما في المخص المراري لأنه يمتلك قدرة أضعف من الأفيويات الأخرى في إحداث تشنج مصرة أودي. قد يعطى تحت اللسان إذا كان المريض مصاباً بالقيء.

بوبرينورفين Buprenorphine هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية لمستقبلات μ ومناهض لمستقبلات κ . قد تشرح الفعالية المنخفضة (تعاكس الارتباط tenacity of binding) بسبب معاكسة الحمود التنفسي جزئياً فقط بالمونوكسون، وقد يحتاج إلى ميه التنفس (دوكسامام Doxapram) في الجرعة المفرطة، أو للتهدئة الميكانيكية. يمتلك مسؤولية أقل في تخفيف الإدمان واهمودة التنفسي من الناهضات شتفية، وتأثيره قليل على الجهاز القلبي الوعائي وربما لا يحرص على تشنج مصرة أودي. وعمره النصفية 5 ساعات، يعطى البرينورفين بالطريق الشدفي buccal (تحت اللسان) (200 - 400 ميكروغرام) أو عضلياً أو حقناً زهدياً (300 - 600 ميكروغرام). وهو مفيد كمسكن بسبب طول فعله (حوالي 6 ساعات) وقوة فعله، تعد مسؤولية عن الاعتماد قليلة، ويجب احتساب إعطائه حقناً عند الأطفال وعند المصابين باضطراب نسوي.

ديكستروبروبوكسيمين Dextropropoxyhene يشابه بنويماً مع الميتادون ويختلف عنه بأنه أقل تسكيناً، وأضعف كمضاد للسعال وأقل إحداثاً للاعتماد. تقارب قالدته المسكنة الكوديون. يمتص البروبوكسيمين بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويعادل عمره النصفية البلازما 5 ساعات. قد تحدث

Loperamid effect on the gut تتضمن نوجاميد
وديفنوكسيلات (العصل 26).

المناهضات الأفيونية Opioid Antagonists

النالوكسون NALOXONE (ناركان) (Narcan)

هو مناهض تنافسي يقي لجميع المُستقبلات الأفيونية، ولا يسبب مُتقبلات μ و κ ، لا يمتلك نشاطاً ناهضاً، ينمض النالوكسون كلاً من الأفيونيات الناهضة والمناهضة (علمي الرعم من أنه قد لا يكفي لمعاكسة تأثيرات حرط جرعة الثيوبرينورفين، إذ يكون ارتباط الدواء الأخر قوياً جداً مع للمستقبلات). يُحرص على ملازمة الامتصاص الحادة عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

يُمنع النالوكسون للإطراح القوي ما قبل الجراحة عند ما يُبلع، لذا لا يستعمل لهذا الغرض، يظهر حوالي 70% من هذه الجرعة في البول على شكل مستقبلات (عمره النصف 75 دقيقة).

يعطى وريدياً ويسبب معاكسة الحمود التنفسي المُحدث بالأفيون خلال 1 - 2 دقيقة، يعكس لتسكين وحمود الوحي بدرجة أيضاً. يعدّ التحسس الواسع الغوري في التحسس ذو قبة تشخيصية لفرط جرعة الأفيون، ولكن قد تحدث امتعانة عسرة أو عدم استجابة بسبب عدم كفاية إعطائه أو تحدث بالثيوبرينورفين (راجع ما سبق) أو نتج عن نقص أكسج دمائي أو انخفاض حرارة وحييم.

يفعل النالوكسون حوالي الساعة بعد الحقن الوريدي لحوالي 100 - 200 ميكروغرام، على الرغم من أن تأثيره النروي على الحمود التنفسي يكون مختصراً لعشرة دقائق. يفعل كمسكن أفيوني لمدة أطول من ذلك عموماً، يجب إعطاء لطعات وريدياً أخرى، من 100 ميكروغرام فترات كل 2 دقيقة حتى تحدث تبدلات في التنفس، أو الخدقة أو الرعي الذي تشير إلى الاستعانة، قد تعطى الجرعات اللاحقة حقناً عضلياً، قد يتطلب إعطاؤه تسريعاً وريدياً مستمراً في البداية من 2-4 ميكروغرام/كجم/ساعة لعدة ساعات.

ولالإدمان. ذكرت التقارير حدوث التحليط، والاختلاجات والمُلاوس والتأق anaphylaxis مع استعماله.

الديبينانولون Dipipanone هو أقل غدنة وأتصر فعلاً من المورفين، يلائم في ثلوث الحادة من الألم مثل الألم الاعترائي breakthrough في العلة الانتهاية (diconal وهو يبانول مع سيكلين cyclizine انضام لتقي).

ديكستروميثورفان Dextromethorphan هو المصاوغ اليمين dextroisomer للثيوبينورفان الأفيوني انفسم كمضاد للسعال، مثل اكتفيد Actifed، يستعمل لتواء الأخر للمعارة من قبل انفسم.

الأفيونيات خلال الجراحة وبعدها

Opioids during and after surgery

رغم يفيد إعطاء جرعات صغيرة من الأفيونيات مع التحريض على إفاض متعلبات جرعة الأفيون المستعملة خلال التحدير. من الأفيون المستعملة:

الفيتانيل Fentanyl (عمره النصف 3 ساعات) ذو فاعلة أكثر من المورفين؛ يدموم التسكين حوالي 30 - 60 دقيقة (جرعة وحيدة) ويستعمل وريدياً. يعطى الفيتانيل أيضاً من أجل الألم المزمن وألم السرطان المتحد على شكل لطخات لاصقة ذاتية self-adhesive patches حيث تطلق الدواء بما يقارب 25 ميكروغرام كل ساعة لمدة 72 ساعة. يعدّ الفيتانيل فعلاً جداً حيث قد تحتوي اللطخات التي تم التخلص منها discarded على كمية حرارية كافية لتكون خطورة

الألفانانيل Alfentanil (عمره النصف 1.5 ساعة) يعطى وريدياً. يقدم تسكيناً أعظيماً خلال 90 ثانية ويديم حوالي 5-10 دقيقة من جرعة وحيدة، يستعمل في العمليات القصيرة (المؤقتة).

ريميفنتانيل Remifentanyl يستعمل بسرعة، ليس في التكبنة بل في الدم وبالاستراز السريعة جعلته مدة فعله القصيرة ملامحاً بدرجة جيدة للتسكين الوريدي المستمر دون أن يسبب تراكم.

الأفيونيات (الملاصكة) من أجل التاكث المضاد لحركة

الأعلاء Opoids (nonanalgesic) for an antinodility

الالتهاب غير الستيرويدي و NSAIDs في ادرجة الأخط من
الألم (راجع العصفن 15).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Ashburn M A, Strate P S 1999 Management of chronic pain. *Lancet* 353: 1865-1869
- Besson J M 1999 The neurobiology of pain. *Lancet* 353: 1610-1615
- Billings J A 2000 Palliative care. *British Medical Journal* 321: 555-558
- Carr D B, Coudas L C 1999 Acute pain. *Lancet* 353: 2051-2058
- Cervero F, Laird J M A 1999 Visceral pain. *Lancet* 353: 2145-2148
- Chapman C R, Gavrin J 1999 Suffering, the contribution of persistent pain. *Lancet* 353: 2233-2237
- Goodby P J, Lipton R B, Ferrari M D 2002 Migraine - current understanding and treatment. *New England Journal of Medicine* 346: 257-270
- McQuay H 1999 Opioids in pain management. *Lancet* 353: 2229-2232
- McQuay H, Moore A, Justins D 1997 Treating acute pain in hospital. *British Medical Journal* 314: 1531-1535
- Nurmikko T J, Nish T P, Wiles J R 1998 Control of pain. *British Medical Journal* 317: 1438-1441
- Pottenoy R K, Lanza P 1999 Management of cancer pain. *Lancet* 353: 1695-1700
- Sneider W 1998 The discovery of heroin. *Lancet* 352: 1697-1699
- Woolf C J, Mannion R J 1999 Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1969-1974

الأفيونيات شسي ففك عمراً اصافياً ضوياً (ميثادون).
يستعمل الباراكسون أيضاً كعاكسة الاناثرات الأفيونية، فواتدة
بعد انسكين الجراحي أو بعد الولادة.

نالتريكسون Naltrexone (عمره الصفي حوالي 4
ساعات) مُستقلبه العفان 13 ساعة) شبه بالباراكسون ولكنه
أطول فعلاً مع فترة تأثير 1-3 أيام بحسب الجرعة. يمكن أن
يستعمل فعواً لمساعدة في تأهل العافرين السابقين للأفيون
ex-opioid abusers الذي تم امتناعهم تماماً (ما عدا ذلك
سوف يُعرض لملازمة امتناع حالاته) بفشل المرض الذي
بأحد الأفيون بعد ذلك في الحصول على الشسي، على الرغم
من أن النالريكسون لا يتحص الاشبه craving كما يفعل
الميثادون الشاهض. يتطلب هذا الاستعمال انقواء النالريكسون
بعاية والإشراف على الأشخاص.

الاعتماد على الأفيون

الألم عند مُعنى الأفيون

Pain in opioid addicts

إن السيفوبام nefopam هو انسكين اللاأفيوسي الفيد في
الألم عند مُعنى الأفيون (Acupan)، وهو ليس أفيوناً وليس
مضاد التهاب لاسيرويدي. فُرض فعله غير مفهوم تماماً ولكن
قد يكتشف آليات أدربية وسيرونوية المقول، وهو فعّال ضد
الألم للعدن، حيث ينتقل إلى مساوي الأفيونيات (الإسك،
الحمود التنفسي) ويمثلت نجاعة أكبر من مُضادات التهاب
اللاستيرويدي NSAIDs، يقدم كبدل، قد نستعمل مضادات

التخدير والإحصار العنصري العنصري

Anaesthesia and neuromuscular block

أو الحشيش cannabis. استطاع الجراحون إدخال التخدير العام لأول مرة مع المشاورة المحرصة. ولقد بدأ حل مشكلة تخويض فقد الوعي السريع والثامون والقابل للمعكس لأي مدة زمنية مرغوبة عند الإنسان في عام 1840 فقط وذلك عندما أدخلت مواد معروفة بمنها الطوبية بسرعة متلاحقة مثل أكسيد النيتروز nitrous oxide والكولوروفورم.

لقد كانت التفاصيل الخفية بالاستعمال الأولي لتخدير الجراحي ذبينة النزاع المرعى الأولوية الشبعة لمحاولة أخذ راءة اختراع الأثير present for other كانت الأدات الرئيسية الخبطة بذلك الزمن كما يلي:

• أعطى كلارك روغيسمر، في نيويورك عام 1842 الأثير من أجل الخلع التنسي، ولكن هذه الخادثة لم تعرف كثيراً في ذلك الزمن.

• أدخل هوريس ويلز، طبيب أسنان في هارتفورد Hartford، في كونيتيكت Connecticut أكسيد النيتروز لإحداث التخدير خلال الخلع الجراحي في عام 1844.

• أوضح ويليام مورتن في عام 1846 في أكتوبر/أشهرين الثاني/ جنح الخصالص التخديرية للأثر.

• أبحر شعالم زويرت لبتون في عام 1846 في 21 كانون الأول/ديسمبر/ العملية الجراحية الأولى في إنكلترا تحت

عشى ضمن نباتات البانانية solanaceous (قلويات شبيهة بالهوسن) تطوت، والب السنة كمنطوع من من القوع موه قريباً، ولكن الخرج كخطاء لزوجه. حيث وامن تلاتهم، بأنه يستطيع أن يجد زواحه أخرى، ولكنه لا يستطيع أبداً أن يجد لها أخرى (Journal of the American Medical Association 1966 197 10).

الملخص

عادة ما ينحصر إعطاء لوجية التخدير العلم ولوجية الإحصار العنصري، والعنصرى بالاختصاصيين للمدرست مع ذلك يُكتفَى غير الاختصاصيين برعاية الفترة المحيطة بالجراحة وسيستفيدون من فهم الأنسب الذي تعمل فيه هذه الأنسب. يشمل الأطباء من مختلف الاختصاصات للتخدير قموضعي وقد بوكتت فارماكوتوجيا هذه الأنسب بالتفصيل.

- التخدير (التبنيج) العام.
- فارماكولوجيا التخدرات (التبنيجات).
- التخدرات (التبنيجات) الاستنشاقية.
- التخدرات (التبنيجات) الوريدية.
- قمرخوات العنصرية: الأنسب للعنصرة لتوصيل العنصرى العنصرى.
- التخدرات (التبنيجات) لموضعية.
- لتسكين والتخدير لتوليدي.
- لتسبير عند المرعى شمن تناولوا عصبياً أنسب.
- للتخدير عند المرعى والمسفين (الأطلق) لتهدئة في وحدات العناية للمركز.

التخدير (التبنيج) العام

General Anaesthesia

خضعت الرعاية حتى منتصف القرن التاسع عشر لسرعة هائلة لأقصى درجة. وقد فعل الجراحون أفضل ما يمكنهم للمرضى المرغوعين باستعمال الكحول والأفيون، أو الهيرسينا

1. وخرج بناسي حوالي عام 1800 أن يصر بانه لتسبير لمريج

التخدير بالأثير²

الأدوية المستخدمة DRUGS USED

ربما تنقسم الفترة المحيطة بالجراحة إلى ثلاثة أطوار phases وسوف نحدد كل من هذه العوامل اختيار الأدوية المعطاة:

- قبل الجراحة بقيم ما يلي:
- الحالة الجسدية والنفسية للمريض.
- أي علة داعلة Intercurrent illness (أي المرض الذي يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق).
- العلاقة مع أي معالجة دوائية موجودة.
- قد يؤثر كل ذلك على اختيار الأدوية.
- أثناء الجراحة قد يتطلب تقديم الأدوية لتحقيق ما يلي:

- فقدان الوعي.
- التشنج.
- الإرتقاء العضلي عند الضرورة.
- التحكم بضغط الدم وسرعة القلب والتنفس.
- بعد الجراحة تؤدي الأدوية دوراً هاماً:
- معالجة الإختصار العصبي العضلي.
- تبريد الأم والغشاء البلعبي.
- المضاعفات الأخرى التالية للجراحة التي تتضمن الرعاية المركزة.

غالباً ما يأخذ المرضى مسبقاً أدوية تؤثر على الجهاز العصبي المركزي وأجهزة القلبى الوعائي ولما احتمال كبير للتأثر مع أدوية التخدير.

تعد الطرق النسي تعطى بما أدوية التخدير لتتحكم بالتهوية والأكسجة بالغة الأهمية، وهي خارج نطاق هذا الكتاب.

قبل الجراحة (التجهيد للتخدير)

Before Surgery (Premedication)

إن الغايات الرئيسية هي تحقيق ما يلي:

- إزالة القلق والتساوره Anxiolysis and amnesia لبدء أن يترجم المريض الذين سيخضعون للعملية الجراحية، ولكن بغض قلقهم بطمأنتهم وبالشرح الواضح لما هو متوقع. يفرز المرضى الغلقون بشدة الكثير من الأدرينالين (أدريفرين) من لب

• أدخل خمس سمسمون الأثير عام 1847، وهو أستاذ في القبالة في جامعة أدنبرة الكولوروفورم لتفريغ أم المخاض.

تقاً التطور الهام التالي للتخدير فقد حدث في القرن العشرين حيث ظهرت أدوية جديدة كأدوية التخدير العام الأولية والأدوية المساعدة (مترخيات عضلية) والأجهزة الجديدة والحجرة السريرية في جعل التخدير المطول مأموناً مما حول الجراحين لزيادة مجالهم. ولم تعد مدة الجراحة وتغطيتها تُحددان من خلال قدرة المريض على تحمل الأثير.

مراحل التخدير العام

STAGES OF GENERAL ANAESTHESIA

يقسم التخدير الجراحي كلاًسيكياً إلى أربعة مراحل هي: تسكين analgesia، والمذقان delirium، والتخدير العام (مقسم إلى أربع مستويات) والشلل اللبسي (العضلي) medullary paralysis (بالمجرعة المفرطة). وضعت السلية التدريجية هذه المراحل عندما أعطي الأثير ether للمرضى غير المحضرين للتخدير وكانت عملية بطيئة مزعجة. ولقد ترك الأثير الآن، وإن سرعة التحريض بالعوامل الاستنشاقية العصرية أو أدوية التخدير الوريدية جعلت الوصف التعصلي هذه المراحل المنفصلة زائلاً عن الحاجز.

يتطلب التخدير المتوازن الجراحي (التنويم مع التشنج والإرتقاء العضلي) بدواء مفرد single drug يتطلب جرعات عالية حيث تحدث تأثيرات ضائرة مثل الإفافة البهلونية المزعجة وحمود الوظيفة القلبية الوعالية والتنفسية. تستعمل في الممارسة العصرية أدوية مختلفة لتحقيق كل غرض، وبذلك تضاعفت التأثيرات الضائرة.

² 1847: إدوارد تشرشل، كبير علم شارع هلمري، ذا ساف هرت في مستشفى جامعة أكليه في لندن، بعد 28 ثانية من زرع سافه، كانت هناك ضرورة لمهارة صيرفي عن نفس المنبجات، استار روبرت كينون للطلاب ابرقيين وقال، هذه "حبة لمريكية bankoc dodge"، في ذلك ليلة عشره جراح في منزله بحضور مدينون Merrington W R 1976 University College Hospital and Hospital and its Medical School: A History Heinemann, London

والشراب، وفي الأكلوث الثالث من الحمل، وعند المصابين بقصور البصرة الغدية المريضة مثل التثني الحجابسي. قد تعطى جرعة مفردة من مضاد الحموضة مثل سيترات الصوديوم sodium citrate قبل التحدير العام لاستئصال الحمض المعدني عند ذوي الاعتطار العالي. وقمة بدليل أو داعم لهذا الاستئصال، إذ يقصر مُحَصِّر مستقبلات H₂ مثل الرانيتيدين ranitidine أو مضط مضخة البروتون مثل الأوميبرازون emeprazole حجم الإفرز المعدني بالإضافة إلى الحموضة. يعرض الميتوكلوبراميد metoclopramide على نحو مفيد من تفريغ المعدة ويزيد توتر البصرة المريضة السفلية ويهدد كمضاد للتقيء.

ثناء الجراحة During surgery

العناية هي التحريض على فقد الوعي والتسكين والاختفاء العضلي. يُتطلب الإرخاء العضلي الشامل (الشلل) في بعض الإجراءات الجراحية كما في الجراحة داخل البطن ولكن يمكن أن تُنجز معظم الجراحات بدون الإختصار العصبي العضلي. يتضمن التخدير العام التبرخي ما يلي:

• التحريض Induction

1. الثوريدي عادة؛ الأكسجة المسبقة للسي تصبح بمرجة صغيرة من مركب أفيوني مثل فتانيل fentanyl أو أفيونيات لتحفيز التسكين والتهدئة، ويتبع بالبروموفول propofol والأشيع استعمال الثيوبنتال أو الإيتوميديات لإحداث التخدير وبصان patency المسلك الهوائي بانسداد الهوائي الغموي والناعج الرجعي، أو القناع الحشري للمسلك الهوائي (LMA) أو الأنبوب الرغامي. يتطلب إقحام الأنبوب الرغامي إسدادات الشلل بالمُحَصِّر العصبي العضلي ويكتف وجود اختطار من الشغف الرئوي محتويات المعدة الفلسية regurgitated أو من الدم.
2. التحريض الاستنشاقى فلما يجري بالسيوفلوران sevoflurane. يستعمل عادة عند الأطفال، ولاسيما إذا كانت الإتاحة الوريدية intravenous access صعبة، وعند المتطرفين بانسداد المسلك الهوائي العلوي.

• التفرمة (التصيانة) maintenance

1. كتيو ما يعطى أكسيد النيتروز nitrous oxide

المكثف وهذا يجعل بعض المرضى أكثر عرضة لاضطراب الضغط القلبي، كانت تعطى التهذات في السابق تمهيداً للتخدير على الفراض أن جميع المرضى يمضون للجراحة. وقد تعربت هذه للممارسة كثيراً بسبب ازدياد نسبة العمليات التي تُنجز كحالات يومية والتسير بأن التهذة المنهدة لتخدير يُحتفظ بها للمقنين على وجه الخصوص أو الرضى الذين سيخضعون للجراحة كبرى.

تعطى النيتروإيازيبينات مثل تيمازيبام temazepam (30 - 10 ميلي غرام لكبارين) لإزالة التلق والسيارة في الفترة قبل الجراحة بالسرعة.

التسكين Analgesia يستطاب التسكين للمرضى أثناء في الفترة السابقة للجراحة أو تعطى بأسنوب لتداحني pre-emptively للوقاية من الألم التالي للجراحة. يعاج الألم السابق للجراحة بالأفيويات حقناً مثل المورفين. كثيراً ما تعطى مُصَادات الالتهاب الالاستيرويدية والباراسيتامول فموياً قبل الجراحة للوقاية من الألم التالي للجراحة بعد الجراحة الصغرى. يُضاد إلى هذه الأدوية في الجراحة الصغرى أو الكبرى دواء أفيونسي المفعول قبل غاية الجراحة.

تجفيف المفرزات القصبية والعناية Drying of bronchial and salivary secretions قلماً ننحاً إلى تخفيف المفرزات القصبية والعناية باستعمال الأدوية المُضادة للتسكارين لتثبط الجهاز العصبي اللاودي في هذه الأيام. وقمة استنشاقات تشمل المرضى الذين يتوقع أن يتخلعوا تنمياً بصرياً ليفياً fiberoptic بقضاً، أو الذين يخضعون للتظير القلبي. بعد انفليكروبرونيوم glycopyrronium مُسَاد المُسكارين المختار وبعد الأتروبيين والهيوسين دوائين يديلين هذه العناية.

التوقيت Timing يعطى دواء التهد لتخدير قبل الجراحة بجواني ساعة واحدة.

المحتويات المعدية Gastric contents. قد يسبب الشغف الرئوي تحريبات المعدة انتهاماً وثوباً وخبماً، ويتعرض المرضى لاختطار الشغف aspiration عندما يكون معنهم حايلة كما في انسداد الأمعاء، وعند الاستهلاك الحديث لطعام

المشيان والقيء التاليان للجراحة Postoperative nausea and vomiting (PONV) مما شائعان بعد فتح البطن laparotomy وفي الجراحة الكبرى المتعلقة بفتح البطن مثل استئصال الرحم بطرق البطن. ينقص البروبوفول propofol كثيراً جداً حدوث القيء التالي للجراحة (PONV)، وقد يساعد السكليزين scopolazine وانبوتولوبراميد metaclopramide والأوندانسيثرون ondansetron.

بعض الطرق الخاصة

SOME SPECIAL TECHNIQUES

التخدير التفارقي Dissociative anaesthesia هو حالة تسكون عميقة مع فقد الذاكرة التقدمي anterograde amnesia مع نوم أذني وتبقى البصائل خلاله مفتوحة (راجع الكينامين). يفيد ذلك على نحو خاص عندما تكون المعدات العصرية ناقصة أو عندما يكون الوصول للمريض محدوداً كما في الحوادث الكبرى أو مساحات المعركة.

التهدئة والمساواة Sedation and amnesia توفر دون تسكون بحق الستيرويدات midazolam وريدياً i.v. أو بدرجة أقل شيوفاً هذه الأيام بالديازيبام diazepam، يمكن استعمال هذه الأدوية منفردة من أجل الإجراءات المسببة للتألم وفي التخدير الخفيف مثل التنظير الداخلي endoscopy وفي التخدير للرضع. عندما يرفع الألم من 1-5 في نزع الأسنان العقل المشحونة impacted wisdom teeth. تسبب البسودوبازينات فقد الذاكرة التقدمي لكن لا تسبب فقد الذاكرة الرجوعي retrograde amnesia، يبقى المريض الموهناً بالتحريف sedated مستجيباً وحساساً. (للموصف العام للبرودوبازينات والمناهضات الساقية فلومازينيل flumazenil راجع الفصل 19).

يمكن أن تسبب البرودوبازينات حموداً نفسياً وانقطاع النفس ولاسيما عند المسنين وعند النساء بصعوبة نفسية. بعد توليف المركب الأفيوني مع البندوبازين حطوا على نحو خاص. إذ تحيد البرودوبازينات للتكميمات المنهزمة وتضع المريض باحتجاز استنشاق انقراوات الفموية أو الحظام السني.

والأكسجين، أو الأكسجين والغاز، مع عامل طهار من الإيزوفلوران isoflurane أو السيفوفلوران. ويعطى عند الحاجة جرعات إضافية من مُحصر عصبي عضلي أو مركب أفيوني المغمول.

2. قد يستعمل البروبوفول propofol تسريماً وريدياً عموماً لصبغة التخدير. لقد أصبحت هذه الطريقة من التخدير الوريدي الشامل total intravenous anaes- thesis أكثر شعبية لأن الإلحقة قد تكون أفضل مما هي بعد التخدير الاستثنائي.

إن الإختصار العصبي المحيطي مع التخدير الموضعي أو إختصار شعور العصبي مثل النخاع أو فوق الحافية يقدم تسكيناً ملامحاً أثناء العملية وإرتخاء عضلياً. تقدم طرق التخدير الموضعية هذه تسكيناً ممتازاً تالياً للجراحة.

بعد الجراحة After surgery

يجب أن يضمن تقسي التخدير (الخنار) anaesthetist زوال تأثيرات العوامل المحصورة العصبية العضلية والحمود التنفسية المحصر بالمركب الأفيوني أو المعاكسة بلوحة كافية بالمناهض antagonist، يجب أن لا يترك المريض منفرداً حتى استرداد الوعي، مع استرداد اليقظة المتعدية، والدوران المستقر.

تفريغ الألم Relief of pain يمكن بعد الجراحة بطرق عديدة. يقدم الشرب فوق الحافية epidural لتزيج من مخدر موضعي مع مركب أفيوني تفريجاً ممتازاً للألم بعد الجراحة الكبرى كما في فتح البطن. يفرج الألم المعتدل أو المتوسط بالإعطاء المتقطع للمورفين حقناً من قبل للمرضة أو من قبل جهاز مراقبة المريض patient-controlled system، ولكن ثمة احتجاز من العبث والقيء والتهدئة والحمود التنفسية. ستقدم الإضافة المنتظمة للباريتامول أو لمصادات الالتهاب غير الستيرويدية تفرجاً للألم وتنقص من متطلبات المورفين. يمنع استعمال مُضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs عند وجود تاريخ لقرح معدي معوي أو هريان دموي كلوي متفرص.

تقييم العوامل المُنبِجة

ASSESSMENT OF ANAESTHETIC AGENTS

تقارن نخاعة العوامل الاستنشاقية بقياس التركيز الأدنى (MAC) نلاكسيجين المطلوب للوقاية من الحركة النسي قد تحدث استجابة للشق الجلدي الجراحي المعياري عند 50% من الأشخاص. ينقص التركيز السنعي الأدنى للعامل الطيار عندما يعطى مشتركاً مع أكسيد النيتروز.

المُخدّرات (المُنبِجات) الإستنشاقية

Inhalation anaesthetics

للمُنبِجات المفضلة PREFERRED ANAESTHETICS

إن العوامل الإستنشاقية المفضلة هي التي تمتلك أخذاً لأدنى من الفعل للهيج بدرجة أدنى وغير القابلة للاشتعال وتضمن أكسيد النيتروز والهيدروكربونات للفلورة مثل ايزوفلوران *isoflurane*.

للحرائك الدوائية (المسوائل الطليورة والغازات)

PHARMACOKINETICS (VOLATILE LIQUIDS, GASES)

يرتبط مستوى التخدير مع توتر (الضغط الجزئي) لنسواء المُنبِج في نسيج الدماغ ويعتمد هذا على سلسلة تطورات للمدروج التوتر من إثناء ضغط جزئي مرتفع إلى الأساخ ويتناقص عمر الدم إلى الدماغ ولأنسجة الأخرى. يعتمد هنا المدروج على المعاملات الذوانية دم/أغاز وسيح/أغاز، بالإضافة إلى الشهوية السنعية وجريان الدم للمعضو.

يقدم المُنبِج الشديد اللوان في الدم، أيه، المُنبِج ذي معامل تقاسم *partition coefficient* دم/أغاز العالي، تحريضاً بطيئاً مع إحكام عنق التخدير. لأن الدم يفعل كمخزن *store* للدواء بحيث لا يتمكن الدواء من دخول الدماغ بسهولة حتى يمتلك المخزن الدموي. يمكن المخزون على التخزين السريع بزيادة تركيز الدواء المُستشقق منذ البداية وإحداث فرط قهوية للمريض.

تقدم الأدوية النسي لمتلك ذوانية منخفضة في الدم (أي معامل تقاسم دم/أغاز منخفض) (أكسيد النيتروز، سبوفلوران)

الفونوكس *Entonox* هو مزيج مؤلف من أكسيد النيتروز والأكسيجين 50:50، يتنفس من قبل المريض باستعمال الصمام المنظوب. يفيد بصفة خاصة في الهبة ما قبل السنعي وللإجراءات الوحيدة مثل تخير الأطراف.

فارماكولوجيا المُخدّرات (المُنبِجات)

Pharmacology of anaesthetics

تعمل جميع المُنبِجات الناسبة وريدياً أو استنشاقاً لأن هذه الطرق تسمح بتحكم أقرب تراكيزها الدموية ومن ثم تأثيرها على الدماغ.

طرز للفعل MODE OF ACTION

تعمل المُخدّرات (المُنبِجات) على الدماغ ودرجة رئيسية على الحالة التنشيطية الشكية للدماغ المتوسط. إن العديد من المُنبِجات ذواب بالشمع *lipid soluble* ولها علاقة جيدة بين هذا اللوان والسمية السديرية (خرفسية لوفوتون ساير *Overton-Meyer*) حيث يعمل العامل الأكثر ذواناً بالشمع ليكون أكثر فعالية تخديرية. ولكن غير واضحة هذه العلاقة لأن بعض عوامل التخدير غير ذواب بالشمع بينما تكون العديد من المواد اللوانة بالشمع غير مُخدرة. كان الاعتقاد الشائع حديثاً بأن المقر الرئيسي لفعل المُخدّرات العامة هو الغشاء العصوي انشمي المدروج الطبقة *bilayer*. أما المنظر الحالي فهو أن نشاطها التخديري ناتج عن التأثير مع مستقبلات بروتينية. ثمة العديد من طرز الفعل الممكنة، ولكن الآلية المركزية لفعل المُنبِجات الطليورة *volatile anaesthetics* يعتقد أنها تثبيط خمضي الغاما أميونوريك (*GABA_A*) ومستقبلات الغليسين. نفتح الناهضات في هذه المستقبلات قناة الكلوريد الأيونية ولذا تنفق أيونات الكلوريد إلى داخل العصيون مما ينتج عنه فرط استقطاب *hyperpolarisation*. يمنع ذلك انتشار *propagation* النبضات العصبية ويجعل المريض فاقداً للوعي. تزيد بعض المُنبِجات العامة من زمن فتح قنوات الكلوريد بينما تزيد المُنبِجات الأخرى من تواتر فتح قناة الكلور.

مخربضاً سريعاً لتخدير لأن عزن الدم يكون صعباً ويتوافر الدواء ليس إلى الدماغ فوراً.

يأخذ الدم العامل المُنتج (الدواء) على نحو انتقالي وسريع أثناء تخريض التخدير ويتج من ذلك فقدان المحم من الأساخ ومن ثم جريان العاص إلى الرئتين الذي يكون مستقلاً عن النشاط التنفسي، عندما ينقطع المُنتج يحدث العكس ويتحرك من اندم إلى الأساخ. يُعتقد في حالة أكسيد النيتروز nitrous oxide بأنه 10% من حجم الزفير له يخصص تركيز الأكسجين التنحي بلرحة هامة، ولذا يحدث نقص تأكسج خفيف ويادوم لأكثر من 10 دقائق، وعني الرغم من أنه غير مرذ فقد يعد عاملاً في توقف القلب عند المصابين بغص الاحتياط الرئوي والفلسي ولاسيما عندما يعطى انجاز بتركيز عال ومطول، ولاسيما عندما يكون التنفق غزيراً ولذا يجب إعطاء الأكسجين مثل هؤلاء المرضى خلال السقائق الأخيرة من التخدير ومبكرًا في الفترة التالية للتخدير. تحدث ظاهرة نفض التأكسج الانتشاري *diffusion hypoxia* بجميع المُنتجات الغازية، ولكن بصفة بارزة بالغازات اللاتوقية نسيًا في الدم، حيث تنتشر للخارج بسرعة عندما يتوقف إنتاج الدواء، مثلاً في التخريض الأسرع والإطراح الأسرع. يعد أكسيد النيتروز قادراً في هذا المجال لأنه يستعمل بتركيز تصل حتى 70%، يستشر العوامل الغازية النديان في الدم للخارج ببطء شديد أي تكون الإفاقة والتخريض أبطأ ولذا يعد التأكسج الانتشاري غير هام.

أكسيد النيتروز NITROUS OXIDE

هو غاز حلو قليلاً (1844) غير قابل للاشتعال والانفجار. ينتج تخديراً خفيفاً دون حمود واضح للتنفس، والمركز المحرك للأوعية ويحقق بذلك صيانة التوتر الطبيعي لتأكسجين.

المزايا Advantages. ينقص أكسيد النيتروز من الحاجة إلى العوامل الداخلية المُنتجة الأكثر فعالية والأكثر سمية. ويمتلك فضلاً سكةً قريباً، قد يودي استنشاق 50% من أكسيد النيتروز في الأكسجين entonox إلى تأثيرات شبيهة للمخدرات الجارية للمورفين. يكون التخريض سريعاً وساراً وقد يحدث

مع ذلك إثارة عابرة، وكما في كل العوامل، نادراً ما يزيد زمن الإفاقة عن 4 دقائق وحسب بعد الإعطاء المطلوب.

المساوي Disadvantages. يعد أكسيد النيتروز غازي الثمن وصعب النقل. يجب أن يستعمل بالمشاركة مع مُنتجات أقوى يُنتج تخديراً جراحياً كاملاً.

الاستعمالات Uses. يستعمل أكسيد النيتروز لتخدير التخدير الجراحي بتوليفه مع العوامل المُنتجة الأخرى مثل الإيزوفلوروان أو البروبوفول وللرحيات العضلية إذا تطلب ذلك. يقدم الأنتونوكس entonox تسكيناً في المنزلة التوليدية، وفي التخدير العلاجي الاستعالي للإصابات وأثناء الأعتلة التالية للجراحة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration. يجب أن يُمزج أكسيد النيتروز دائماً لمُدونة التخدير مع 30% من الأكسجين، ويخرج 50% من أكسيد النيتروز مع 50% من الأكسجين للتسكين الذي يكون كافياً عادة.

موانع الاستعمال Contraindications. يتمدد هذا الغاز في أي حيز مغلق قابل للتمدد، والذي يخلق باهواء عملاق إعطاء أكسيد النيتروز الذي يتحرك إليه من الدم. لذا يمنع استعماله عند المصابين بتجمعات واضحة من الهواء في الجنية pleural، وفي الأحياز التأمورية pericardial والصفاقية، وفي انسداد الأمعاء والانصمام الشرياني الهوائي، وفي مرض تخفيف الضغط، وداء المسلك الهوائي المسد المزمن أو توسيم، وفي الشفاخ emphysema. يسبب أكسيد النيتروز تبدلات في انضغظ في الأحياز المتعفة وغير المطاوعة مثل الأذن الوسطى والحجوب الأنفية والعين.

الاحتياطات Precautions. بعد استمرار إعطاء الأكسجين ضرورياً أثناء الإفاقة ولاسيما عند المرضى المسنين (راجع التأكسج الانتشاري).

التأثيرات الضارة Adverse effects. يرداد وقوع الغثيان والتقيء مع مدة التخدير. يتداخل أكسيد النيتروز مع تخليق المثيونين methionine واندوكسي تيميدين deoxythymidine واثنا DNA. يمكن أن يسبب القرض لأكسيد

التيروزز لأكثر من 4 ساعات تبدلات ضخمة الأرومات في نقي العظام. بسبب تعرض هيئة المستشمس المطول والسكرور إضافة للمرضى فقد يرافق ذلك مع حمود نقي العظم واحتظار ماسخ، تستعمل أجهزة كالمسحة scavenging systems لتخفيف من التراكيز المحيطة في غرفة العمليات، operating theatre.

التأثر الموائى Drug interactions. إن إضافة مريح 50% من أكسيد النيتروروبالأكسجين إلى مَنجج إنشاقى آخر بنفس الجرعة المطلوبة (التركيز السنخي الأدنى، MAC) للأخير إلى حوالي 50%.

المخزين Storage. يكون إيداد أكسيد النيتروز تحت الضغط ضمن إسطوانات يجب أن لهاان بدرجة 25 مئوية. تتوافر إسطوانات ما قبل المرح التي تحتوي 50% من الأكسجين و50% من أكسيد النيتروز entonox للتسكين. تفصل هذه الهنسى بدرجة 7- مئوية، يجب أن يحسن في هذه الحالة المرح الكافي قبل الاستعمال.

للمخدرات (المُبتجات) الهالوجينية

HALOGENATED ANAESTHETICS

بعد الهالوثان HALOTHANE أول عامل هالوجينسى استعمل على نطاق واسع، ولكن حل محله في العالم المتطور الإيزوفلورون ونايسوفلورون. تقدم هنا الوصف التفصصى للإيزوفلورون والعوامل الأخرى بقدر ما تختلف عنه. أما التركيز السنخي الأدنى لبعض العوامل الطيارة فهو:

• أيزوفلورون isoflurane	1.2%
• إينفلوران Enflurane	1.7%
• سيفوفلوران Sevoflurane	2.0%
• هالوثان Halothane	0.74%

الإيزوفلورون Isoflurane

هو سائل طيار عديم اللون غير قابل للاشتعال بالتركيز التخديرية الطبيعية وغير ذوات نسبياً ويحتلك معامل دم/عز أقل من الهالوثان أو الاينفلوران، الذي يسمح بالإحكام السريع لعنق التخدير. يمتلك رائحة لادعة نسب فيج

للقصبات مما يجعل التحريض الإنشاقى مزمعاً. يستقلب الإيزوفلورون بدرجة أدنى (0.2%) ولا تتعلق منصات تعطيله مع السمية التخديرية.

التأثيرات النفسية Respiratory effects. بسبب الإيزوفلورون حموداً تنفسياً؛ تزداد سرعة التنفس، وينقص الحجم المدي tidal volume، وكذلك ينقص الحجم بالنديفة minute volume. تنقص استجابة التهوية إلى ثنائي أكسيد الكربون. ومع أنه يهيج انبساطك الهوائية العلوية فهو موسع للقصبات.

التأثيرات القلبية Cardiovascular effects. نسب التراكيز التخديرية للإيزوفلورون 1 - 1.5 من التركيز السنخي الأدنى MAC اختلالاً خفيفاً فقط في فلووية عضلة القلب وحجم النضفة، عادة ما يهسان نتاج القلب متوسط متعكس يزيد من سرعة القلب. بسبب الإيزوفلورون توسعاً للأوعية المحيطة ونبالصاً في ضغط الدم. وهو لا يصيب التوصيل الأدهنسى البطينى ولا يحسس القلب تجاه الكاتيكولامينات. لا تزيد التراكيز المنخفضة من الإيزوفلورون (أقل 1 MAC) جريان الدم اندماخي ومن الضغط داخل القحف؛ ويهسان التنظيم الذاتي الدماغى cerebral autoregulation. يهذ الإيزوفلورون موسعاً فعلاً للأوعية وقد يسبب عؤد توزع الدم بعيداً عن الشاحة الناقصة للإروء، إلى الشاحة الطبيعية الإروء عند المهاسبين بتضيق الشريان التاجى. قد تسبب ظاهرة سرقة الشاخي 'coronary steal' نقص نزوية عضلية قلبية ناحية.

التأثيرات الأخرى Other effects. يرحى الإيزوفلورون العضلات الإرادية ويولد التأثيرات غير المزيلة للاستقطاب للمرحيات العظمية. يُحمد الإيزوفلورون شتاط مخطط كهربية الدماغ القشرى ولا يجرى عنى شتاط كهبرى شاذ أو اختلاجات.

سيفوفلوران Sevoflurane. هو مضمخى كيميائى للإيزوفلورون، بعد أقل المُنجات الطيارة ثباتاً من الشاخي الكيميائية في الاستعمال الحالى. يستقلب حوالي 33% منه في

الجسم ويتحرك بالتماس مع ماصات ثاني أكسيد الكربون، مثل هيدروكسيد الصوديوم soda lime. بسبب التفاعل مع جدر الصودا تشكل ثير فانيليني (مركب A) الذي قد يكون ساماً لتكليه. يعد السيفوفلوران أقل ذوباناً من الإيزوفلوران وتنفسه نظيف. سار جداً، مما يجعله اختياراً ممتازاً للتخدير الإنشافي في التخدير ولا سيما عند الأطفال. تشابه التأثيرات السمية والتقلبية الوعائية بالإيزوفلوران كثيراً.

إنفلوران Enflurane. هو متصاوغ isomer بسوي للإيزوفلوران أو أكثر ذوباناً من الإيزوفلوران. بسبب هوداً تنفسياً أكثر من باقي المنبجات الطيارة، ويعد فرط ثاني أكسيد الكربون في الدم hypercapnia حتمياً عند ذوي التنفس القوي. بسبب هوداً قلبياً وعالياً أكثر من الإيزوفلوران وترافق أحياناً باضطراب النظم القلبي. يستقلب 2% من الإنفلوران، وأما الإعطاء المطول أو استعماله عند المرضى المعرضين لإزيمياً فيولد بدرجة كافية فلوريداً حراً لا عضوياً من تحريمه الدواء فتسبب هشلاً كلوياً بولياً polyuric. تجمّع بضع حالات من البرقان والسبب الكبدية ترابط مع الإنفلوران ولكن وقوعها هو حوالي واحد من 2 - 1 مبدون تقدير وتعد أقل مما هو مع الهالوثان.

ديسفلوران Desflurane. يمتلك معامل تقاسم دم/غاز الأقل كسائل تنديري ولذا يمتطي تأثيراً سريعاً في بدء التأثير وتعديل التأثير. ولما كان يمتص لاستقلاب مهمل (0.3%) (5)، فإن إطلاق الفلوريد غير اللاعضوي يكون بحدته الأدنى، تستعمل ميرته الحسنة هذه في التخدير المطول. يعد الديسفلوران طياراً جداً ولا يمكن إعطاؤه بالمنبجات الاعتيادية conventional vaporisers. له رائحة لاذعة وبسبب لميح انسلت الهوائي إلى مدى يحد من معدل إعطائه لتخدير التخدير.

الهالوثان Halothane. يمتلك أعلى معامل تقاسم دم/غاز من باقي العوامل المنبجة الطيارة وتكون الإلفة من التخدير بالهالوثان بطيئة بالمقارنة. بدأ تنفسه لطيفاً وهو الجهار الثاني بعد السيفوفلوران لتخدير التخدير إنشافياً. ينفس الهالوثان نتاج القلب أكثر من باقي المنبجات الطيارة. يحسس القلب

للكاتكولامينات وتفرط ثاني أكسيد الكربون في الدم، يعد اضطراب النظم القلبي شائعاً ولا سيما التفرق الأذيني. البطني، والنظم العقدي والانتفاضة خارج البطينة. بسبب الهالوثان حرط الحرارة الجيثة عند الأشخاص المؤهين وراثياً.

يستقلب حوالي 20% من الهالوثان، ويخرض الإنسزيمات الكبدية عند المرضى والمخاض من anesthetic وارتطابين في عرقه العمليات. يحدث الضرر الكبدية بنسبة صغيرة من المرضى المعرضين. تتطور الحصى النعوضية خلال 2 - 3 أيام بعد التخدير وتشارك مع التهم (فقد الشهية)، والغثيان والقيء. يحدث البرقان العابر ونادراً عند الشعر الكبدية الميت في الحالات الوعائية جداً. يعد التهاب الكبد الوعيم مضاعفة للإعطاء المتكرر للتخدير بالهالوثان ونسبة حدوثه 1:50,000. ويتبع حساسية متاعية لمستقلب الهالوثان التأكسدي عند الأفراد المستعدين. إن هذه المضاعفة الخطيرة مع انسائز الأخرى للهالوثان وشعبية السيفوفلوران كتخدير إنشافي، أدت إلى التخلص من استعمال الهالوثان في العالم المتطور. ولكنه لا يزال شائع الاستعمال في أجزاء أخرى من العالم لأنه رخيص نسبياً.

الأكسجين في التخدير

OXYGEN IN ANAESTHESIA

يتمثل الإمداد بالأكسجين دائماً مع العوامل الإنشافية للوقاية من نقص تأكسج، حتى عندما يتمثل الهواء كعامل للغاز. عادةً ما يكون تركيز الأكسجين في الغازات التخديرية المستنشفة حوالي 30% على الأقل ولكن يجب عدم استعمال الأكسجين لغترات سطولة بتراكيز كبيرة. أكثر من الضروري للوقاية من نقص تأكسج الدم hypoxaemia. بسبب الإعطاء المطول والتراكيز انسي تتجاوز 60% للأكسجين تأثيرات سمية على الرئتين، حيث يتحلى ذلك بتفحيح خفيف تحت الغلب يترقى إلى احتقان رئوي، ونضح exudation وانحطاص atelectasis. بسبب استعمال الأكسجين بتراكيز عالية غير ضرورية في الحاضنات تنسحاً ليقياً خلف العدسة وعسي دائم عند الخدج.

يكون إمداد الأكسجين تحت الضغط بأسطوانات حيث

بقي بحالة غزيرة. تستعمل في أغلب المستشفيات مباحرات عازلة لثون الأوكسجين على شكل سائل. يقدم هذا حجوماً ضخمة من الأوكسجين العاري وسوف تُمد جميع ماسورات الأوكسجين بالمستشفى.

تلوث الجو في غرف العمليات

ATMOSPHERIC POLLUTION OF OPERATING THEATRES

لقد نشته بأن تلوث بالأنبجحات الاستنشاقية يشكل ضرراً على العاملين في غرفة العمليات. وثمة العديد من الدراسات الربائية فيما يتعلق بازدياد التلوثات والاحماضات والتهاب انكبيد والسرطان عند العاملين في غرف العمليات. إن الاستعمال الحسن لتدابير الوقائية جعل الاحتطار مهملأ، مثل الأنظمة الدائرية circle systems حيث تسمح بحريان عازي طازح ومنخفض، وأنظمة لكسح (الكس scavenging systems) ونحسين ثوية العمليات. إن ازدياد الاستعمال الإجمالي لتخدير الوريدي (TIVA) والتخدير الناحي سوف ينقص من التلوث أيضاً.

أو التسريبات الوريدية للأنبجحات ماسماً، البروبوفول تركماً كبيراً وبذاعة متأخرة. لقد أدت محاولات استعمال الثيوبنتال thiopental كمنبج وحيد في إصابات الحروب war casualties إلى وصفه على أنه الشكل المثالي لقتل الخسفة. والممارسة المشالعة هي تحريض التحدير وريدياً ومن ثم استعمال المنبج الطيار للصيانة. عندما يوقف إعطاء المنبج الطيار فإنه يطرح بسرعة عبر المرشش ويسترجع المرشش وعيه. تكون الإفافة من البروبوفول سريعة حتى بعد تكرر الجرعات أو إعطائه تسريباً. لقد أدت هذه المنبجات إلى إحلال البروبوفول مكان الثيوبنتال كمنبج وريدي أكثر شعبية.

البروبوفول Propofol

بنوافر البروبوفول (2 - 6 ناي ايزوبروبيل فينول 6 - 2 كيمتعلب 61% و2% سمث يحتوي زيت فول الصويا وفسفاتيد، البيض المنقى، يحدث تحريض التخدير بحوالي 1.5 - 2.5 ميلي غرام/كيلوغرام خلال 30 ثانية بأسطرب لطيف وسار مع وقوع منخفض للحركات الاستثارية. بسبب أنأ عند الحقن وينحلص من علث باضافة الليدوكاين lidocaine 20 ميلي غرام لأمولة ampoule البروبوفول. تكون الإفافة من البروبوفول سريعة، وبعد وقوع العشان والقيء، منخفضاً جداً عندما يستعمل البروبوفول كمنبج وحيد وكذلك تعد الإفافة من التسريب المستمر للبروبوفول سريعة نسبياً. يتناقص التركيز اللازم عند إيقاف التسريب بسرعة بسبب عودة التوزع التشريعية البوانية. إن انضخات ذات الخففة الخاصة syringe pumps القسي تضمن محوارزمية الخرائك البوانية pharmacokinetic algorithms تسمح لتقسي التحدير (الخفاار) بانقضاء التركيز اللازم المستهدف للبروبوفول (مثلاً 6 ميكروغرام/ميلي لتر لتحريض التخدير) بعد تسجيل تفاصيل المريض من عمر ووزن. تقدم هذه الطريقة من التسريب انضبط المستهدف target controlled infusion (TCI) طريقة ملائمة لتسريب الوريدي المستمر للبروبوفول.

الحدترات (الممنبجات) الوريدية

Intravenous anaesthetics

بسبب أن تعطى المنبجات الوريدية من قبل المتربين على استعمالها فقط والذين لديهم الخبرة بالجمال الكامل لطرق تدير المسطت الطوائف. مما في ذلك تبيب الرخامى.

الحوائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تسمح المنبجات الوريدية بتحريض سريع جداً لأن تركيزها الدموي يرتفع بسرعة فتتولد بذلك مجالاً تركيزياً حاداً (برحي steep) وتسرع من انتشارها إلى الدماغ. تعتمد سرعة النقل على ذوبانها في الجسم وعرض التركيز التريمانسي للجزء غير المرتبط من الدم وغير المثان non-ionised. تحدث الإفافة عند جرعة مفردة تحريضية للمنبج الوريدي بسرعة عندما يعاد توزيع الدواء حول الجسم وينقص التركيز البلازمي. لا تسبق الإفافة من جرعة مفردة من المنبج الوريدي مع سرعة تعطله الاستقلابي. ينجم عن الجرعات المتكررة

Halford J J 1943 A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. Anesthesiology 4: 67

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system. بسبب اليوبوفول جوداً قشراً معضلاً علم الجرعة وبعد مُضاداً للاعتلاج ويخمد المنعكسات المنحرفة أكثر من البازيتورات لذلك بعد مرة عند إدخال قناع المسلك الهوائي المنحرف.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system. ينقص اليوبوفول التوتر الوعائي فيحفظ المقاومة الوعائية المجموعه والضغط الوريدي المركزي. تنقي سرعة القلب دون تبدل مما ينتج عنه انخفاض ضغط الدم إلى حوالي 70 - 80% من مستوى التحريض المسبق وتناقص صغير في نتاج القلب.

الجهاز التنفسي Respiratory system. بسبب التحريض بالثيوبوفول، ما لم يؤخذ ببطء شديد، انقطاع نفس عابر. وثمة تناقص في الحجم المدي وازدياد في السرعة عند استئناف التنفس.

الاستقلاب Metabolism. يقارن اليوبوفول في الكبد مع الكلوكورونيد مما يجعله أكثر ذوباناً في الماء، ثم يظهر 88% منه في البول و2% في الرز.

الثيوبنتال (الثيوبنتون) Thiopental (thiopentone)

بعد الثيوبنتال من البازيتورات العصبية الفعل عدداً التي تخرض التخدير بسهولة، خلال وقت مرور الدوزان من الدراع إلى الدماغ. تسمح جرعة التحريض المعوذية 3 - 5 ميلي غرام بالتوزع السريع (عمره النصفى البدئي 4 دقيقة) وبالإفانة السريعة بعد جرعة واحدة. يكون العمر نصفى الانتهائي للثيوبنتال 11 ساعة وتؤدي الجرعات المتكررة أو التثريب المستمر إلى تراكم هام في الدهن ويطول الإفانة بدرجة كبيرة (يستقلب الثيوبنتال في الكبد. يكون وقوع التحيان والقيء بعد الثيوبنتال أعلى قليلاً مما هو بعد الثيوبوفول. بعد بقاء pl الثيوبنتال 11 وينتج عنه ضرر موضعي كبير إذا تسرب extravasates. بسبب أيضاً الحفز المعارض داخل الشريان إصابة حطوطاً بعيداً عن مقر الحقن.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system لا يملك الثيوبنتال نشاطاً مسكناً وقد بسبب فرط حس الألم

antanalgesic وهو مُضاد احتلاج فعول. ينقص سرعة الاستقلاب الدماغى لاستهلاك الأكميجون (CMRO)، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الدماغية ويصاحب ذلك تناقص في الحريان النحوي الدماغى وفي الضغط داخل الفحف.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system. ينقص الثيوبنتال التوتر الوعائي فيسبب نفس ضغط الدم وزيادة طفيفة مُعَاوِضة في سرعة القلب. قد تزيد خافضات ضغط الدم أو تُثبِتات انولية نتائج انخفاض ضغط الدم.

الجهاز التنفسي Respiratory system. ينقص الثيوبنتال سرعة التنفس والحجم المدي.

ميتوهكسيتون Methohexitone. هو مركب من البازيتورات شبيه بالثيوبنتال وعمره النصفى الانتهائي أقصر بكثير، عند إدخال الثيوبوفول، فإن استعماله غالباً ما المنصر لتخريض التخدير من أجل المُعالجة بالتخليج الكهربيسى electroconvulsive therapy (ECT). ينقص اليوبوفول مدة التوبة وقد ينقص بمجموعة المُعالجة بالتخليج الكهربيسى.

ايوميديات Etomidate. هو ايميدازول كاربوكسيلات حيث يصاغ في مزيج من الماء والبروبيلين غليكول. بسبب الألم أثناء الحقن، والحركات العضلية الاستثارية شائعة أثناء تخريض التخدير. يحدث الغثيان والقيء بعدد فرغ حوالي 20%. بسبب الايوميديات حموداً قشراً كظرياً بتثبيط 11 - 17 - بيتا هيدروكسيلاز ولذلك لا يستعمل تسريباً مطولاً. تسبب حرعات البلعة الوحيدة حموداً قشراً كظرياً غير هام سريراً وقصيراً. وعلى الرغم من هذه المساوئ، يبقى استعماله شائعاً ولا سيما في التخدير الإسعافي لأنه بسبب حموداً قنياً وعالياً ونقص ضغط الدم أقل من الثيوبنتال والثيوبوفول.

كيتامين Ketamine

الكيتامين هو مشتق فينسيكليديني (معدت للهالوسنة hallucinogen) ومناهض لمستقبلة⁴ NMDA. ينتج من حرعاته التخديرية حالة غيبوبة شبيهة بما يعرف بالتخدير

⁴ NMDA: N - ميثيل - D - اسارلات.

التخدير (هدنة، نسيان، تسكين).

الميزات Advantages: بدون التخدير حتى 15 دقيقة بعد حقنة وحيدة وريدية ويشيز بتسكين عميق. قد يستعمل الكيتامين كسكن وحيد في المداخلات لتطعيمية وفي الجراحة الصغرى، وبصورة مختلفة عن باقي الأدوية التخديرية، ينتج الكيتامين عادة تسرعاً قليلاً ويزيد ضغط الدم ونباح القلب، نرفع هذه التأثيرات من شعبيته لتخريض التخدير عند المرضى الصغار. تشارك التأثيرات لعلاية التخدير للكيتامين مع ازدياد التركيز البلازمي للنورأدرينالين (نورإبينفرين). لأن للمعكبات البلعومية والجنحية تكون ذات معدل غيل، لنا قد يكون انسداد الهوائي airway معرضاً لاحتجاز أقل مقارنة مع باقي الطرق التخديرية. بعد الكيتامين موسعاً قصبياً فعولاً ويستعمل أحياناً لمعالجة انسداد القصبي لوجيم عند المرضى بالزور الذين يتطلبون تخرية ميكانيكية. (راجع التخدير التخدي).

المساوى Disadvantages: لا يسبب الكيتامين ارتجاء عضلياً، إنه يزيد الضغط داخل القحف وفي باطن العين. قد يحدث الهلوس خلال الإفاقة (تفاعل النصح emergency reaction) ولكن تكون أقل إذا استعمل الكيتامين فقط كعازل عرض تبعه فنيج إنشاقى اعتيادي يقص وقوع الهلوس بإعطاء النورأدرينالين مهيداً للتخدير بعد الإجراء.

الاستعمالات Uses: يمكن أن تستعمل الجرعات تحت التخديرية للكيتامين لإعطاء تسكيناً للإجراءات المؤلمة القصيرة ائدة أي قبل ضماد الحروق والذخلة الشعاعية وأحد عمية انفي، وجراحة الصغرى لتقوم العظام orthopaedic. يستعمل الكيتامين في تخريض التخدير قبل إعطاء التبيحات الإنشاقية أو يمكن استعماله لكل من تخريض التخدير وحياته في المداخلات التخصصية والجراحية ذات النعومة القصيرة short-lasting والتي تتضمن الإجراءات السنية التي لا تتطلب ارتجاء عضلياً، وله قيمة خاصة عند الأطفال الذين يتطلبون تبيحات متكررة متواترة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration: يقص

التخدير لتخدير بإعطاء الأتروبين atropine للممرات العلوية المنتجة بتأثير الكيتامين وينقص المسرد، كما بن وقوع الهلوس hallucinations.

التخريض Induction: الطريق الوريدي 1 - 2 ميلي غرام/كغرام حقناً وريدياً مطلقاً على مدى 60 ثانية. تتح حرجة من 2 ميلي غرام لكل كغرام تخدير حرجياً في خلال 1 - 2 دقيقة، وتدوم 5 - 10 دقيقة. الطريق العضلي: 5 - 10 ميلي غرام/كغرام حقناً عضلياً عميقاً. نسب هذه الجرعة تخدير حرجياً في خلال 3 - 5 دقيقة ويتوقع أن تدوم حتى 25 دقيقة.

الدائمة (الصيانة) Maintenance: تتبع التخريض، تعطي جرعات متسلسلة تعادل 50% من الجرعة الوريدية الأصلية أو 25% من الجرعة العضلية للوقاية من الحركة التي تحدث استجابة للتمهات الجراحية. تحدث حركات توترية رمعية tonic and clonus تشبه التوب seizures عند بعض المرضى، ولا تشير هذه الحركات إلى مستوى خفيف من التخدير أو إلى الحاجة لجرعات إضافية من الفنيج.

تقدم جرعة 0.5 ميلي غرام/كغرام عضلياً أو وريدياً تكناً متتاراً وقد تكمل بجرعات أخرى من 0.25 ميلي غرام لكل كغرام.

الإفاقة Recovery: تتم العودة تلقوي بالتخريج، قد تحدث تفاعلات الصحو مع الهيدرات. ولكن يقص وقوعهما بإعطاء النورأدرينالين مهيداً للتخدير أو باحتجاب اضطراب المريض غير الضروري أثناء الإفاقة.

موانع الاستعمال Contraindications: تتضمن فرط ضغط الدم المعتدل إلى الوجيم، أو فشل القلب الاحتقاني أو قصة انسك؛ التسمم الكحولي الحاد أو المزمن، أو المرضع الدماغية؛ أو الكئنة أو انسرف داخل الدماغ أو أسياب أخرى ترفع الضغط داخل القحف؛ إصابة العين وازدياد الضغط داخل العين؛ الاضطرابات الضبية مثل اللصام والدنانات.

الاحتياطات Precautions: يجب استعمال الكيتامين

تحت إشراف طبيب سريري غير بالتنبيب الرغامى tracheal intubation عندما يصبح ذلك ضرورياً. يجب أن يُقَفَّ النبض وضغط الدم بعناية، غالباً ما يتطلب إضافة سُكَّرٍ أنفوسِي في الإحراجات الجراحية التي تسبب ألماً حشويًا.

الاستعمال في الحمل Use in pregnancy. يمنع استعمال الكينامين في الحمل قبل الولادة، حيث يملك نشاطاً معطلاً للولادة oxytocic. يمنع استعماله أيضاً عند المريضات للمصابات بالارتجاج eclampsia أو مقدمات الارتجاج pre-eclampsia. قد يستعمل في المساعدة في الولادة المهبلية من قبل غير أو نفسي التخدير. يلائم استعمال الكينامين على نحو أفضل أثناء العملية القيصرية caesarean وهو أقل إحداثاً للحموض الجنينية والوليدي من باقي المُبْنِجات .

المرخبات العضلية Muscle relaxants

الأدوية المُحصِّرة لتوصيل العنصبي العضلي

NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

يتطلب العديد من الجراحات ولاسيما البطنية تثبيت تقلص العضلات الإرادية التوتري والانعكاسي. يمكن أن يجر ذلك بالتخدير العام العميق، أو باختصار العنصبي الشاسي أو باستعمال أدوية مُحصِّرة لتوصيل العنصبي. سبب التخدير العام العميق حقوباً قليلاً وعالياً ومضاعفات تنفسية وبقاء الإنفاضة. قد يصعب الإحصار العنصبي الشاسي أو يمنع استعماله مثلاً في حال وجود عيب لِرَقَائِي haemostatic defeca. تسمح الأدوية الانتقائية المرجحة للعضلات الإرادية مع الأدوية المُحصِّرة لتوصيل العنصبي العضلي بالجراحة تحت تخدير عام خفيف مع التسكين، وتسهّل أيضاً التنبيب الرغامى من التحريض السريع والإنفاضة السريعة. ولكنها تتطلب مهارة ميكانيكية ومهارة تقنية. يجب أن تعطى العوامل المُحصِّرة لتوصيل العنصبي العضلي فقط بعد تحريض المحلر.

لقد جذبت العوامل المُحصِّرة لتوصيل العنصبي العضلي للملاحظة العلمية بسبب استعمالها في سُمِّ السموم arrow poisons من قبل المواطنين في أمريكا الجنوبية، الذين استعملوا

الكورار curare الأكثر فتكاً لقتل الحيوانات لضمامهم⁵ بالإضافة لقتل الأعداء. وضع السيد سخامون برودي Benjamin Brodie عام 1811 لطاخة من مسحوق الوروار woorara على خروج الخنزير المعنسي guinea pigs ولاحظ بأن الموت قد يتأخر ببلغ الثنتين عمر أنبوب يدخل إلى الرغامى. ومع ذلك لم يشعر حتى الإنفاضة التامة، وقد اقترح إمكانية استعماله في التكرار.

على الرغم من محاولات استعمال الكورار في أنواع الأمراض بما فيها الصرع والرقص وداء الكَلْب، فإن نقص المستحضرات شقية والمضبوطة معيارياً بالإصلافة إلى غياب الطرق الثلاثة للتهدئة للميكانيكية في حال حدوث الجرعة المفرطة، سعت من اكتساب مكان ثابت في الممارسة الطبية حتى عام 1942 عندما جرى التخلص من هذه الصعوبات.

تسبب الأدوية التي تفعل على الوصل العنصبي العضلي myoneuro junction شللاً تاماً للعضلات الإرادية، ولذا تكون الحركة مستحيلة ويحتاج للتهدئة للميكانيكية. لا يند أن يكون المريض المصاب بالشلل بحالة تسكين كامل وفاقداً للرغوي أثناء الجراحة⁶. ويندر جداً باستعمال طرق التخدير

⁵ تم استعمال كوروز، Curare من مصادر متعددة، ولكن كان أغلبها من Chandradenan sementosum كولبودونون تومبوسوم. ذكر الباحثان Biernland و Humboldt في جنوب أمريكا (1799 - 1804) في تقريرهم بأن خلاصة لحق bark كانت متركرة على شكل كلة شبيهة بالفطران واشتملت كذلاته للأسهم coat arrows. استُخدم على التعمال من الشجرة الأولى، حيث لم يستطع القردة الذي يطرب بنفسه ذي إنفاضة، أن يقوم إلا مرة واحدة قبل موته. واشكل الممعد أكثر الشجيرات لإحداث شلل للحيوانات، وبطلت بمسك الإنصاك جاحسة. بعد ذلك حثراً للملانة بين الجرعة - الاستجابة.

⁶ أحدث لطيف التوموكورازين في الجراحة أقرراً ملحوماً لقرار على نحو هائل أنه دون هذا الرغوي. وهكذا تم التخلص من الشللك في تجربة مقروءة. وحدث شلل تدريجي عند شحم طبعي (العلاج بالكوراز eurarized) بعد تزيين تفاصيل ومضاعفات جهاز الاتصال، بعد 12 دقيقة من بدء سرب كوروز، كذا الشخص، المروض على النفس الاصطناعي artificial respiration. يصنع تحريك رأسه فقط. كان يظهر بأنه غير مصروع، وكان عله صافياً ولم يرغب خزر أنبوب كامل الرغامى. كان الاتصال ممكناً معه بعد 22 دقيقة، من خلال حركة عقيمة بالمخاطب الأيسر، وكان فشللاً تماماً بعد 35 دقيقة وقُدِّد الاتصال المباشر. خُز المسك للرغوي

العصية مثل ذيفان الطشبة الرشيمية *clostridium botulinum* toxin (راجع الفصل 20) وبعض السموم.

تتداخل الأدوية المستعملة سريرياً بالتيتز وتيسيتين مع الانتقال العصبي العضلي:

1. بالتنافس **By Competition** مع الأستيل كولين (أتراكوربيوم *atracurium* - بوترانكوربيوم، فيناكوربيوم، بانكورونيوم *pancuronium*، روكورونيوم *rocuronium*، فيكورونيوم *vecuronium*). نعماً هذه لأدوية مناهضة تنافسية للأستيل كولين. لا تسبب زوالاً للاستقطاب بلها ولكنها تحسن اللوحة الانتهازية من زوال الاستقطاب بواسطة الأستيل كولين. بحسب عن ذلك شلل رخو *flaccid paralysis*.

يمكن إحداث محاكاة هذا النمط من الحصار العصبي العضلي بالأدوية المضادة للكولينستراز *anticholinesterase* مثل الثيوميسين، التي بقي من تحريم الأستيل كولين بواسطة الكولينستراز المنطلق من النهايات العصبية مما يسمح بتعزيز تركيز الأستيل كولين، ومن ثم ينقص التأثير التنافسي للعامل المحصر.

2. بزوال استقطاب **By depolarisation** اللوحة المحركة الانتهازية (ساكساميثرينيوم *suxamethonium*). تُفعل هذه الأدوية الناعضة مُستقبلة الأستيل كولين في اللوحة المحركة الانتهازية وتتخلص العضلات الإرادية عند تطبيقها الأولي، ولما كانت لا تتعرب فوراً كما في الأستيل كولين، فإن زوال الاستقطاب يدوم.

ربما يترفع أن زوال الاستقطاب المطول هذا قد يحسم عن بقاء العضلات متفلسة، ولكن الأمر ليس كذلك (ما علنا للدجاج). وبدون الإحطاء لتطول المُحصر للزبل للاستقطاب إلى مُحصر تنافسي (مُحصر مزيج). بسبب هذا الوضع غير المحدد، يفصل العامل المحصر التنافسي لأي شيء ما عن الإحراجات القصيرة.

العناضات التنافسية

COMPETITIVE ANTAGONISTS

الأتراكوربيوم *Atracurium* هو الوحيد الذي يُبدل في

العصبة والمترتبة أن يحدث الوعي خلال الإحراجات الجراحية للمريض المشلول عضلياً. يجب أن يُؤصد في المملكة المتحدة التحدير العام الذي يستعمل عوامل طيارة بواسطة المحلات *analyses* التي تقسم وتعرض نهاية التركيز للذي *end tidal concentration* للعامل الطيار. لقد أدت الاهتمامات المتصلة في السابق حول تأثير التغيرات، نظيرة عند الولاء بالعديد من تعني التحدير لاستعمال قليل للعامل الطيار عند إجراء التحدير العام من أجل السبب القيسرية. كانت بعض الأمهات وإعجات تحت هذه الشروط وعانين من الألم يسما كمن مصابات بالشلل ولكن غير قادرات على الحركة. على الرغم من قدرته هذه الأيام، فإن اخوف من الوعي تحت التحدير لا يزال السبب الرئيسي لتفلق عند المرضى الذين ينتظرون الجراحة.

الآليات **Mechanisms**

عندما تمر دفعة *impulse* من العصب الحركي إلى عضلة إرادية تسبب إطلاق الأستيل كولين من النهايات العصبية في الفتح المشبكي *synaptic cleft*. تفعل ذلك المستقبلات في اللوحة الانتهازية المحركة *motor endplate* وهي باحة متخصصة من الليف العضلي، فتفتح بذلك قنوات أيونية *ion channels* مرور خطي للصوديوم الذي يزيل الاستقطاب في اللوحة الانتهازية وينتدئ انقباض العضل.

تتداخل العوامل المحصرة للوصل العصبي العضلي المستعملة في الممارسة السريرية مع هذه العملية. فمما مراد طبيعية قد تحول دون إطلاق الأستيل كولين في النهايات

كانت الأبحاث سريرية، وبوصي تبيط العلم لها من عطلت كهمية لدماغ، بأن أوروبا والرعي كما سرين. تمت مساعده بعد وفاته بالتوتستين *neostigmine*، وأمد المحصر بأنه كان صان الفهم في كمنه جوداء. وأكد ذلك استدكار ما سمع ودهد، سبب له غور لسلط القوي داخل الرعي لسبباً سبباً، وما بسبب فواتة من ممكس لسبح العضلي، شعر أنه التندر فصناعي بأنه سوف يحس أي شيء حتى يكون فامراً على أحد نفس عيين حتى الرعم من كمامة لأكسجين. Smith S M et al. 1947. *Anesthesiology* 8. 1. Note: a randomized controlled trial is not required for this kind of investigation. ملاحظة: إن التجربة العشوائية ذات الشواهد غير مطلوبة لئلهذا النوع من الاستعماء.

نقصاً هاماً في ضغط الدم.

المُناهضة التنافسية للإحصار العصبي العضلي: نيوستمفين
**Antagonism of competitive neuromuscular block:
neostigmine**

يُناهض فعلاً مُحصّرات الأسيتيل كولين بأدوية الكولينستيراز التي تسمح بإفراز الأسيتيل كولين. يعطى النيوستمفين وريدياً (الفصل 21)، يمزج مع غليكوبيريدوم glycopyrronium للوقاية من بطء القلب الناجم عن تأثيرات لأدوية مُستقلة للنيوستمفين. يؤثر خلال 4 دقائق ويديم حوالي 30 دقيقة. قد يسبب الكثير من النيوستمفين إحصاراً عصبياً عضلياً بزوال الاستقطاب، الذي قد يسبب تخطيطاً ما لم يكن هناك بعض علامات الإفاقة قبل إعطاء النيوستمفين. يمكن رصد الشرفى بالبناء العصبى nerve stimulator.

لمُحصّر العصبي العضلي المزيل للاستقطاب

**DEPOLARISING NEUROMUSCULAR
BLOCKER**

سالكساميثونيوم (سكسينيل ثيونين)

succinylcholine (Succinylcholine)

يُسبب الشلل بالتحفيز حزمي عضلي fasciculation وقد يكون هذا سبباً في الألم العضلي الذي يعاني منه بعد استعماله بصفة عامة. قد يدوم الألم من يوم إلى ثلاثة أيام ويمكن التخفيف من الألم بأن يسبقه السالكساميثونيوم بجرعة صغيرة من عامل مُحصّر تنافسي. بعد السالكساميثونيوم مُحصراً عصبياً عضلياً يمتلك بدء فعل قصير جداً وقصر مدة للعمل. يمكن القيام بالتنبيب من 30 ثانية وينوم الشلل الإجمالي حوالي 4 دقائق وتحدث الإفاقة حوالي 80% في 10 دقائق (نصف عمر التأثير). يستطب بصفة خاصة في تحريض الشخير الجراحي عند المرضى الذين لديهم انحطاط التنفس aspiration. إن القدرة على تأمين مسلك هوائي سريع بواسطة الأنبوب الرخامي تعد هامة جداً. إذا تبين أن السبب مستحيل، فإن الإفاقة من السالكساميثونيوم واستئناف التنفس العفوي يكون سريعاً نسبياً. وللأسف فإذا كان من المستحيل لموبة المريض المصاب بالشلل الرنوي، فإن الإفاقة قد لا تكون سريعة بدرجة كافية للوقاية من بدء نقص الأكسج.

الجسم تلقائياً إلى شكل غير فعال inactive (عمره النصفى 30 دقيقة) بعملية كيميائية معقدة passive (إطراح هوفمان Hofmann elimination)، لا تتأثر مدة العمل (15 - 35 دقيقة) بمخاطبة الدوران أو الكبد أو الكلى، وهذا فهي ميزة هامة عند المصابين بأمراض كبدية أو كلوية وعند المسنين. يمتلك تأثيراً مباشراً ضئيلاً على الجهاز القلبي الرعائي ولكن قد يسبب الجرعات التي تفوق 0.5 - 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام إحصاراً للهيستامين مما يسبب نقص ضغط الدم ونقصاً قسبياً.

سيزتراكورتوم Cisatracurium مُصارع فرافغي stereoisomer للأتراكورتوم، يسبب إطلاق الهيستامين بدرجة أقل.

فيكورتونيوم Vecoronium مشتق ستروبيد تخفيفي يسبب إحصاراً عصبياً عضلياً كاملاً بعد حوالي 3 دقائق من الجرعة (0.1 ميلي غرام لكل كيلو غرام). إن مدة الفعل بعد هذه الجرعة هي 20 - 30 دقيقة. ليس له تأثيرات حامية قلبية وعائية ولا يسبب إطلاق الهيستامين.

روكورتونيوم Rocuronium مشتق ستروبيدي آخر يمتلك ميزة سرعة بدء الفعل. يمكن تحصيل التثبيت الرخامي بعد جرعة 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام بعد 60 ثانية. يمتلك تأثيرات قلبية وعائية مهملة ويشبه الفيكورتونيوم بمدة فعالة.

ميفاكورتيوم Mivacurium ينتمي إلى عائلة الأتراكورتوم الكيميائية نفسها. وهو المُحصّر العصبي العضلي غير المزيل للاستقطاب النوع الذي يستقلب بالكولينستيراز البلازمية. وهو قصير الفعل (10 - 15 دقيقة) بالمقارنة، وبحسب الجرعة الأولية. قد يسبب نقص ضغط الدم بدرجة قليلة ناجمة عن إطلاق الهيستامين.

بانكورتونيوم Pancuronium كان المشتق الستروبيدي الأول المُحصّر العصبي العضلي في الاستعمال السريري منذ تأثيره أطول من مدة تأثير الفيكورتونيوم وسبب تسرع قلب خفيف.

توبوكورارين Tubocurarine متروك وغير متوافر في المملكة المتحدة وهو البعض كامن للعقد المستقبلية وسبب

تفاعلات تأقية أو ناقابة وقد تكون محبة بفرحة دائرة. تعد المرجمات العضلية مسلوقة عن 70% من التفاعلات التأقية أثناء التحدير وبشكل الساكساميثونيوم نصف تلك التفاعلات.

المكدرات (المبتهجات) الموضعية

Local anaesthetics

لقد الفرح انكو كاين cocaine كمنج مرضعي للاستعمال السريري عندما استقصى سيبرند فرويد Sigmund Freud الفلوانسي alkaloid في فيينا Vienna عام 1884 مع كارل كولر Carl Koller الذي كان مهتماً لفترة طويلة بمشكلة التحدير الموضعي في العين، لأن التحدير العام له مساوي في طب العين، ومن خلال ملاحظته تشمل numbness في الوجه الذي حدث بعد أخذ الكوكاين هموياً فقد أدرك بأن ذلك هو أثر تخديري. حاول تطبيق الكوكاين على عيون اخواته وأدعيه في المنازة السريرية في طب العيون فيما كان فرويد في عطلة. لقد فكر فرويد مسبقاً بهذا الاستعمال وناقشه، ولكنه اعتقد بأن الخس كان أعظم أهمية من الجراحة، حيث ذهب لرؤية حبيبته fiancée. انتشر استعمال الكوكاين بسرعة واستعمل خصار الجنوح العصبية. بدأ الكيميائيون بعد ذلك بالبحث عن بدائل أقل سمية، ومنها ذلك أدخل البروكاين procaine عام 1905.

الخصائص المرغوبة Desired properties. تمتلك مركبات عديدة خصائص التحدير الموضعي، ولكن فئة منها ملائم للاستعمال السريري. يجب أن تكون المركبات المقيدة ذوابة بالماء، وقابلة للغميم بالحرارة، وتنتك بدء تأثير سريع، وتستغرق مدة فعلها العملية المراد إنجازها، وأن تكون غير سامة موضعياً وعند امتصاصها للدران وتغادر دون تأثيرات موضعية.

طراز الفعل Mode of action. تمنح للمبتهجات الموضعية ابتداء النبضة العصبية (جهد الفعل) وانتشارها. وتنقص إمرار الصوديوم عبر قنوات الصوديوم الأيونية ذات البوابة الفولطية voltage-gated فترفع العتبة الاستارية excitability. ولذا يحصر التوصيل في النهايات العصبية

الواردة؛ وفي الألياف العصبية الحسية والحركية. تتأثر ألياف الجنوع العصبية وفقاً للحجم، أي الألياف الأصغر (مستقلة، حسية) أولاً، قد يكون ذلك لأنها تمتلك باحة سطحية أكبر وأنسب، ومن ثم الألياف الأكبر (الحركية). وعلى نحو متناقض فإن التأثير في الجهاز العصبي المركزي هو تأثير تنبهي. (راجع أدناه).

الحرائك اللوائية Pharmacokinetics. تحدد سرعة توزع حرعة معرفة من المنج الموضعي بانتشاره إلى الأنسجة مع التراكيز المتقاربة للتحفة بالجريان الدموي (نصف عمرها هيلزومي بضع دقائق فقط). يكون المنج الموضعي عادة بالحقن أو الارتشاح infiltration فعلاً خلال 5 دقائق ويمتلك مدة تأثير مفيدة من 1 - 1.3 ساعة وقد تتضاعف بعض الحالات عند إضافة مصبق للأوعية.

تستعمل معظم للمبتهجات الموضعية على شكل أملاح حمضية، حيث تكون ذوابة ثابتة. يتفارق الملح الحمضي (عادة HCl) في الأنسجة ويمرر أساساً حراً free base، ويكون فعلاً بيولوجياً. يتأخر هذا التفارق في الخموض الشادة أي في الأنسجة الملتهبة، إن اختطار انتشار العدوى جعلت التحدير الموضعي غير مرغوباً في الأبحاث المصابة بالعدوى.

يختلف امتصاصها من الأغشية المحاطية بعد تطبيقها الموضعي وفقاً للمركب. تستعمل الأدوية التي تنصص حياً كمنبجات سطحية (كوكاين cocaine، لينوكاين lidocaine، بريكوكاين prilocaine). قد يكون امتصاص المنج الموضعي المطبق موضعياً سريعاً جداً وبسبب تراكيز بلازمية تشبه التي يحصل عليها حقناً. لقد أدى ذلك لثغرات من الجرعة المفرطة ولاسيما عن طريق الإحليل.

يستعمل للتأثير الموضعي على الجلد مزوج سهل الانصهار¹ eutectic من البروكاين أو اللينوكاين من أجل الإجراءات الإبرية needling procedures (EMLA مزوج سهل الانصهار من المنبجات الموضعية) يكون الامتصاص بطيئاً جداً ويطلق الكرم تحت ضمادة مسددة occlusive dressing لمدة لا

¹ يصبح المزج من هاتين المادتين سهلين مثلاً لأن المزج يمتلك درجة انصهار أخفض من درجة انصهار مكوناته.

النهايات أي: الإصبع، أصابع القدم، الأنف، القصب. قد ينقطع الإمداد الدموي كاملاً تبخراً شديداً للأوعية الشديدة لأسباب تشريحية واضحة، إذ قد يتضرر العضو أو حتى يُفقد. قد تمنع كمية كافية من الأدرينالين (إبينفرين) تأثيراً على القلب والدوران وتنفص بوتاسيوم (البلازم). قد يكون ذلك سلباً في المرض الشللي الوعائي وفي الإغماء المشترك مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والمدرات البولية المعقدة ليوناسيوم. لا يؤثر الفينيلبريسين (felypressin) (يُحلل من الفازوبريسين vasopressin)، بتركيزه المستعمل على سرعة القلب أو ضغط الدم وقد يحصل استعماله عند مرضى القلب والأوعية.

التأثيرات الأخرى OTHER EFFECTS

- تمتلك المُستحبات الموضعية أيضاً التأثيرات العامة السريرية التالية بدرجات مختلفة:
- استثارة أجزاء من الجهاز العصبي المركزي، الذي يظهر بالقلق والتلملل والرعاش، والشعور، والحياء وحتى الاختلاجات التي تتبع بالخمود بعد ذلك.
- أفعال شبيهة بالكينيدين على القلب.

الاستعمالات USES

- يستعمل المستحضر الموضعي عسراً عندما يكون فقد الوعي غير ضروري وغير مرغوب وكذلك كمساعد في الجراحة الكبرى لاحتجاب الطمعة العالية من التحذير اتعام. يمكن استعماله في الجراحة الكبرى مع التهذئة، مع أن العديد من المرضى يفضلون أن يكونوا فاقدي للوعي. وليس لذلك أهمية عندما يتوجب عنى الجراح أن يكون أيضاً حذراً (تنفسي تحذير) وهذا ما يحصل في بعض أجزاء العالم النامي.
- يمكن استعمال المُستحبات الموضعية بعدة طرق تقدم:
- التحذير السطحي، كحلول، أو هلام، أو كريم، أو قرص للمص (lozenge).
- التحذير الارتشاحي، لتشمل النهايات العصبية الحسية والأعصاب الجلدية الصغيرة.
- التحذير الناحي.

تقل عن ساعة واحدة. تعد هلامة التتراكاين 4% Tetracaine (Ameton) أكثر فعالية من كريم EMLA وتسمح بزول وريدي بدون ألم 30 دقيقة بعد التطبيق.

المركبات الإسترية Ester compounds كموكاين cocaine، بروكاين procaine، شراكاين tetracaine، بروكاين benzocaine). تحمله هذه المركبات بواسطة استرناز الكبد واللازما وقد تكون تأثيراتها مطولة عند وجود عور إستري وراثي.

المركبات الأميدية Amide compounds (نغوكاين (بوكاين)، مريلوكاين prilocaine، بوبيقاكاين bupiracaine، ليفوبوبيقاكاين levobupivacaine، روبيفاقاين ropivacaine). ينزع ألكيلها dealkylated في الكبد.

إن اعتلال وظيفة الكبد سواء الناتج عن قصور خلوي أولي أم الناتج عن انخماض حريان الدم الكبدية كما في فشل القلب قد يؤثر الاطراح ويسبب تراكيز بلازمية ذروة أعلى لكلا النمطين من المُستحبات الموضعية ربما يكون هنا هنأ فقط بالطواعات الكبيرة أو المتكررة أو التسرب. لا بد من مراعاة التدبير العلاجي لاضطراب النظم القلبي نسبياً وريدياً لمغوكاين (لبنوكاين) (راجع الفصل 24).

إطالة الفعل بمضيقات الأوعية

PROLONGATION OF ACTION BY VASOCONSTRICTORS

ينتهي فعل المُسج الموضعي بسرعته من مقر التطبيق، إذ أي شيء قد يلزم انحصاره إلى الدوران قد يطيل فعله الموضعي ونقص من مميته المجموعة عندما يستعمل مخدرات كبيرة. تسبب معظم المُستحبات الموضعية عند انكوكاين توسعاً وعائياً، إذ إضافة مضيق للأوعية مثل الأدرينالين adrenaline (إبينفرين) تنقص الجريان الدموي الموضعي ويبطء سرعة انتشار المُسج الموضعي ويطيل تأثيره، فضلاً عن ذلك فكل الألدوكاين من 1 إلى 2 ساعة، يجب أن يكون التركيز النهائي للأدرينالين (إبينفرين) 1 لكل 20000 ومع ذلك يستعمل أطباء الأسنان 1 لكل 80000.

يجب عدم استعمال مضيق الأوعية للإحصار العصبي في

التخدير النخاعي Regional anaesthesia

يتطلب التخدير النخاعي معرفة واسعة للتشريح والانتباه إلى التفاصيل من أجل النجاح والسلامة.

إحصار العصب Nerve block يعني تخديراً ناحياً، قد يكون صغيراً أو كبيراً بحقن الدواء حول الأعصاب الملائمة وليس للدواء عادة ما تتسبب إما عصباً محبطاً أو ضفيرة. يقدم الإحصار العصبي ارتخاءً خاصاً به حيث تكون الألياف الحركية حساسة بالإصابة للألياف الحسية، يمكن التأثير على الألياف الحسية أكثر من الألياف الحركية على الرغم من العناية بالإحصار التعريفي. ثمة أشكال سامة مختلفة وهي: إحصار الصغرة العضدية، الإحصار الجوار للفتقار، الإحصار حول عتق الخرج. قد يستعمل إحصار العصب الوددي في الداء الوعائي لتخفيض توسيع للأوعية.

داخل الوريد Intravenous. تطبق كفة مضاعفة double cuff على الذراع، تنفخ أعلى من الضغط الشرياني، يرفع الطرف بعد ذلك ينزح الدوران الوريدي، واملئ الأوردة بالمسح الموضعي، ومثال ذلك 0.5 - 1% لينوكاين بدون أدريثالين (إبينيفرين). يتم تخدير الذراع خلال 6 - 8 دقيقة. ويدوم التأثير حتى 40 دقيقة، إذا بقيت الكفة متفوحة، يجب عدم تفريغ الكفة إلا بعد 20 دقيقة على الأقل. تهيد هذه الطريقة في تقديم التخدير لمعالجة الإصابات عنى نحو سريع وملائم، ويستطيع العديد من المرضى معاناة انشغاف بعد الإجراء بوقت قليل، يجب أن تجرى الطريقة بدقة شديدة لأنه إذا انطلقت جرعة كاملة من المسح الموضعي على نحر عارض ومفاجيء إلى الدوران فقد ينجم عنها سمية وحمية وحساسية توقف قلب. لم يعد الوبىماكاين Bupivacaine مستعملاً في التخدير النخاعي الوريدي لأن التوقف القلبي الذي ينجم عن استعماله بعد مقاومة للمعالجة، يجب أن يكون المريض صالماً ويجب وجود شخص حاذق بالإعاش resuscitation.

خارج الجافية (فوق الجافية) Extradural (epidural). يستعمل التخدير خارج الجافية (فوق الجافية) في النواحي الصدرية، والقطنية، والعجزية (ذنية) كثيراً ما يستعمل التخدير القطني فوق الجافية في طب التوليد ويقدم التخدير

فوق الجافية أسهل التصدير تسكيناً ممتازاً بعد ضخ العظم. يجب حقن الدواء في الحيز خارج الجافية حيث يفعل على الجدار العصبي، لا يمكن أن تسبب هذه الطريقة نقص ضغط الدم مقارنة مع التخدير الشداعي spinal anaesthesia. يمكن تحصيل التسكين المتواصل على الأغلب إذا مرّح للمسح الموضعي مع مركب أيزونسي-وترين، عبر قطار فوق الجافية.

الإحصار تحت العنكبوتية (داخل القوام) (التخدير الشداعي) Subarachnoid (intrathecal) block spinal (anaesthesia). يستعمل محلول ذو ثقل نوعي ملائم مع إمالة المريض، يمكن للدواء أن يحفظ في مستوى ملائم. بسبب إحصار العصب الوددي نقص ضغط الدم. يمكن التخلص من الصداع الناجم عن التسرب leakage باستعمال بيرة صيقة جداً غير راضحة (atraumatic) كقطعة القلم.

تدر جذاً المضاعفات العصبية الموضعية الخطيرة مثل التعلوى والإصابة العصبية.

المسكنات الأفيونية Opioid analgesics تستعمل داخل القرب intrathecally وخارج الجافية، تنتشر إلى الشداع وتعمل في المستقبلات الأفيونية (راجع الفصل 17)، وتعد ذات فعالية كبيرة بالأيدي الماهرة في الأم بعد الجراحة والأم للبعد. قد تحدث حموداً تنسياً، يبدأ التأثير في 20 دقيقة ويدوم لحوالي 9 ساعات. قد يستعمل الدامورفين أو الأفيونات الأخرى الأكثر ذواتاً بالشحم مثل انفسانل.

التفاعلات المضاعفة ADVERSE REACTIONS

ينتج عن الامتصاص المتفرط مثل parathesiae (بالوجه واللسان)، والطفلي والرغاش، وحتى الاحتلحات الخطورة جلاً وتصح بجمود شعسي وقد تتطلب إعطاء الديازيبام diazepam أو الثيوبنتال thiopental للسيطرة عليها. تحدث الوهط القلبي الوعائي والغسل التنفسي بالتركيه البلازمية العالية للمسح الموضعي بسبب حموداً قليلاً مباشراً يتراكم مع زخم الأكسج الذي تشارك مع الاحتلحات. يجب البدء بالإعاش القلبي الرئوي مباشرة.

تتدر جذاً التفاعلات الشاذة بالتبعات الموضعية الأمية

وفد ذكرت التقدير بأن بعضها كان ناجماً عن الحفظ
preservatives. لقد كانت معظم التفاعلات المذكورة
بالتقدير تجاه المنتجات الموضعية الأמידية ناجمة عن الإعطاء
المشارك مع الأدرينالين (أبينفرين) أو الحقن داخل لوعائي أو
التأثيرات النفسية (ترب وعائية مبهمية). إن التفاعلات
بالتفاعلات الموضعية الأ-تريفة أكبر سرعة.

المُنتجات الموضعية للفرديّة

INDIVIDUA LOCAL ANAESTHETICS

(الحلول 1.18)

أميدات Amides

اللغوكاين، Lignocaine (لغوكاين، Lidocaine) بعد
الخيار الدولي الأول للاستعمال السطحي بالإضافة للحقن،
تتمتع بخاصة مشتركة مع نفس السمية نسبياً، أما عمره
النصفي فهو حوالي 1.5 ساعة. يفيد أيضاً في اضطراب تنظيم
انقباضي رشح ذلك فقد استفيض عنه بالأسيروغرون لمدة الثنية.
البريلوكاين Prilocaine يستعمل على نحو شبيه مع
اللينوكاين (عمره النصفي 1.5 ساعة)، ولكنه أقل سمية. يعد
الدواء المفضل للتخدير الشاحي الوريدي ولكنه لم يعد متولفاً
كمحلون حال من الحوافظ ويستعمل معظم الأطباء المريرين
الآن اللينوكاين بدلاً عنه. عندما مزج بلورات البريلوكاين
واللينوكاين فزاعاً تتوحد من هنا الشكل إلى مستحلب سهل
الانصهار eutetic emulsion ينفذ إلى الجلد ويستعمل في
التخدير الجلدي (EMLA) قبل بزل الوريد عند الأطفال.

بوبيفاكاين Bupivacaine بعد مليد المتعول وعمره
انصفي 3 ساعات (راجع الحلول 1.18) ويستعمل في
الإحصار العصبي الخيطي والتخدير فوق الحلقية والتخدير
التحاعي. وبدء التأثير مشابه لليدوكاين، ويحدث التأثير
اندروي لاحقاً (30 دقيقة).

ليفوبوفيفكاين Levobupivacaine هو المتواوِغ المرآسي
S-enantiomer لليوفيفكاين الراجمي. إن النسبة التلاسية
(ليفوبوفيفكاين: البوفيفكاين الراجمي) النسبية للمهاز العصبي
المركزي هي 1.03 مما يشو إلى أن الليفوبوفيفكاين ذو سمية

هامشية أقل.

وبوفيفكاين Robivacaine إذ يُعاطم توتريفاً أنصاف الحصار
العصبي الحركي والعصبي الحسي، يمكن تحصيل الحصار
الحسي التمثال دون أن يسبب ضغطاً حركياً. تتشابه سرعة
بدء الروفيفكاين مع البوفيفكاين، ولكن مدة التأثير الفعونة
انطقة للروفيفكاين أقل قليلاً. تتشابه تواسي الاستعمال مع
اليوفيفكاين.

الإسترية Ester

كوكاين Cocaine (قلواتسي alkaloid). يستعمل
المركباين في الطب كمنسج سطحي فقط (من أجل سمية
المعاقرة abuse toxicity، راجع الفصل 10) عادة كمحلول
4%، بسبب تأثيراته المضادة الشائمة والخطورة عندما يحقن.
وقد يحدث امتصاصاً كافياً للمنسج السطحي مما يحدث تأثيرات
صائرة خطورة ويستمر في التهلخ عنها؛ يجب أن تستعمل من
قبل الاحتصاصين فقط ويجب التحقق من الجرعة وتقييدها.
بني انكوكاين من قبط انكاثيكولامينات (أونينالين
واينفرين، نورأونينالين، نورإينفرين) في الشهايات العصبية
الودية، أي يريد من تركيزها في مغزات المستطيلات، ولذا
يعد انكوكاين فعلاً مضيقاً للأوعية. يفسر لنا ما يستبقى
مكانه كمنسج سطحي من أجل الجرعة التي تكتنف
الأغشية المسامية حل، لأنف. لا تمتلك المنتجات المرشحة
الأخرى هذا الفعل، إذ توضع معظم المنسجات الأوعية وأما
بصفة الأدرينالين (إبينفرين) فلا تكون كافية.

التسكين والتخدير التوليدي

Obstetric analgesia and anaesthesia

رغم أن التسكين التوليدي لم يعد يحتم غير ألاجي على
أرضية دينية فقد كاد يُعد موضوعاً منوياً للجدل منذ عام
1853 عندما أُظن أن المنكة فكتوريا استنشقت الكلوروفورم
chloroform أثناء ولادتها بطفها الثامن. سجلت مجلة
اللانست Lancet بامتقاراب شديد... من خلال الاستعمال
للنسي للكلوروفورم، "العامل الذي سبب على نحو موكد
موتاً آتياً في العديد من الحالات". ولكن المنكة (رئياً تجاهلت

الجدول 1.18: الجرعات لثلاثة من اللبانات الموضعية الأهمية الأكثر استعمالاً

مدة التأثير	الجرعة المحسوسة (بالميلين)	إشغول	إشغول	إشغول
1.5 ساعة	حصى 60 ميلي لتر	0.25 - 0.5% أدرينالين (أبينفرين)	لرنشامبي	Lidocaine
	حصى 50 ميلي لتر	1% + أدرينالين (أبينفرين)	إحصار محسوس سطحي	
	حصى 25 ميلي لتر	2% + أدرينالين	سطحي	
	حصى 20 ميلي لتر	2%	سطحي	
3 - 4 ساعات	حصى 5 ميلي لتر	4%	نسيج	
	حصى 60 ميلي لتر	2.5% 40	لرنشامبي	Bupivacaine
	حصى 60 ميلي لتر	2.5% 40	إحصار محسوس (محيطي)	
	حصى 30 ميلي لتر	0.5%		
1.5 - 3 ساعات	حصى 80 ميلي لتر	0.5%	لرنشامبي	Prilocaine
	حصى 40 ميلي لتر	1%	إحصار عكسي (محيطي)	
	حصى 20 ميلي لتر	2%		
	حصى 20 ميلي لتر	1% فيليپوسون (استعمال مسي)		

ملاحظة:

1. يكون زمن تأثير الفلورا 3 دقائق ما عدا قريبا كايون (راجع النص).
 2. تعد الجرعات العظمية من اللبانات الموضعية مع مضيق الأوعية سامة في حال غياب مضيق الأوعية ويجب استعمالها بحرصه كإل. إن هذه الجرعات كلها تقريبية فقط، إذ تكون الجرعات الكبيرة سامة ولكن حدوث وفورات بكميات أصغر، لذلك يجب استعمال الجرعة الأدنى الكافية.
 3. تعد الجرعة العظمية للأدرينالين (أبينفرين) 5000 ميكروغرام [راجع أدناه].
 4. تراكيز التخفيف والجرعة: تعددت أخطاء في الحساب وأحياناً تكون نتائجها ممتدة. تقدم هذا التوضيح لأن عمدة إجراء بعض الاستعدادات مع طلاب الطب قد علمتنا رقم عالياً ما معهم سهلات حساب الجرعة للدوائية المحسوسة المعروفة التركيز.
- 1% بمسي غرام واحد في 100 ميلي لتر = 1000 ميلي غرام في 100 ميلي لتر = 10 ميلي غرام لكل ميلي لتر: 2% - 20 ميلي غرام في ميلي لتر واحد وهكذا.
- حجر تقليدياً عن تراكيز الأدرينالين (أبينفرين) كما يلي: واحد في 200,000 أو واحد في 80,000 أو واحد في الألف 1:1000 واحد في الألف تعني 1000 ميلي غرام (1 غرام) في كل 1000 ميلي لتر = 1 ميلي غرام في 1 ميلي لتر.
- واحد في 200,000 بمسي 1000 ميلي غرام (1 غرام) في 200,000 ميلي لتر = 5 ميكرو غرام في ميلي لتر واحد.
- وهكذا الجرعة العظمية للأدرينالين (أبينفرين) 500 ميكروغرام (راجع أهلاء) هي معتادة في 100 ميلي لتر من محلول واحد في 200,000.

الميتيدين Methidine يستعمل كثيراً وفيه اختلاف قليل في تأثيرات الجرعات المتساوية التفاعلية equipotent لمورفين والبيتيدين فيما يتعلق بالتسكين، والضاقة التنفسية والتقيان والقيء (ونكز قد يكون تأثير المخاض أقل). قد تسبب جميع العوامل الأفيونية الضائقة التنفسية عند الوليد ولكن يمكن معاكسة ذلك بالتركيز naloxone عند الضرورة. إن الاختيار الشعبي للبيتيدين للتسكين خلال المخاض في المستشفى المتقدمة ليس بسبب أي ميزة فارماكولوجية، لكن لأنه يبقى الدواء الأفيوني الوحيد المخصص للاستعمال من قبل القابلات.

هذه الاحتطارات) تفتت وجهة نظر مختلفة، وكنت في محلها الخاصة حول "ذلك الكلورورفورم الرسم" وأضافت لقد كان التأثير لطيفاً.

يجب على الدواء التالي أن يفرج ألم المخاض دون أن يصيب المريض بالتخليط وعدم التعاون، ويجب أن لا يتداخل مع نشاط الرحم ولا يؤثر على الحين، فأن يسبب ضائقة تنفسية مثلاً بفعال مباشر من خلال إطالة المخاض أو نقصان إمداد الدم للرحم. يجب أن يكون أيضاً ملائماً للاستعمال من قبل القابلة midwife دون إشراف.

أكسيد النيتروز والأكسجين Nitrous oxide and oxygen

(50% من كل منهما: Entonox) قد يعطى من أجل كل نقلصة من الماكينة التي تعمل من قبل المُرَبِّطة نفسها أو لإشراق القابلة ويحتاج إلى 10 نفس جيد للتسكين (الأعطس).

التخدير Epidural الموضعي يقدم فوق الجافية تفرجاً كبيراً فضلاً للألم، ولكن لا يمكن القيام بهذه الطريقة إلا بعد التدريب الكافي. يبرز المخدرون anaesthetics للبيئات فوق الجافية في المملكة المتحدة.

التخدير التخاعي Spinal anaesthesia كثيراً ما يستعمل لأن التخدير فوق الجافية في العملية القيصرية. تجرى الآن الغالبية العظمى من العمليات القيصرية تحت التخدير الناحي بدلاً من التخدير العام.

المخدير العام General anaesthesia يسبب أثناء المراضى مشكلات خاصة. إذ يعد القلب المعدي والشلل من الاحتفظات الخاصة (انظر سابقاً). يجب مراعاة سلامة الجنين؛ تعر جميع التبيجات والمُسكنات عموماً للطبيعة كيميائية مختلفة، وبعبارة عن المخدود النفسي، لا تحدث تأثيرات هامة عدا أن الجرعات العالية تتداخل مع استجابة الرحم وقد يبعها نزف رحمي. يمكن أن تستعمل التوريل المُحصرة للوصول العصبى العظمى بأمانية.

التخدير عند المرضى الذين تناولوا مسبقاً

أدوية

Anaesthesia in patients already taking medication

إن المخدِّرين Anaesthetists الآن في وضع لا يسهلون عليه. إذ يتوقع منهم أن يقدموا خدمة مأمومة للمرضى مهما تكن حالتهم؛ وكذلك للمرضى الذين تناولوا الأدوية. لمة فرصة أحياناً لتمديد المعالجة الدوائية قبل الجراحة، ولكن لا يحدث ذلك غالباً يتطلب المخدرون تأريخاً دوائياً تفصيلياً خاصاً من المريض.

الأدوية التي تؤثر على التخدير

DRUGS AFFECT ANESTHESIA

الستيرويدات الكظرية Adrenal steroids: إن للعالجة للزمنة بالكورتيكوستيرويد التي تكافئ 10 ميلي غرام يومياً من الريدنيزيلون خلال ثلاثة أشهر سابقة تكثت المخدود الوطائي - النخاعي - الكظري. قد نفضل استعانة المريض تجاه الكرب stress الجراحي وبخاص بنقص ضغط الدم إذا لم يضب الستيرويد لفترة المهيطة بالجراحة (راجع الفصل 34). تُعتمد جرعة واحدة من الايتوميديتات etomidate المخدود الوطائي - النخاعي - الكظري ليصح ساعات ولا ترتبط مع نتائج ضائرة.

المضادات الحيوية Antibiotics تعزز الأميونوغلوبولينات مثل النيوميسين neomycin، والجاتاميسون gentamicin؛ الأدوية المُحصرة للوصول العصبى العظمى.

الأدوية المضادة للكولينستراز Anticholinesterases: تعزز الكاسيونيم.

الأدوية المضادة للصرع Antiepilepsy drugs: يعد الاستمرار بالمداواة أساسياً لاستجاب الحالة للصرع. يجب أن تعطى الأدوية حقناً (مثل الفينيتين phenytoin، فالبروات الصوديوم valproate sodium) أو باندستيم (مثل الكاربامازيبين carbamazepine) حتى يصبح المريض قادراً على الامتناع عن العوي.

خافضات ضغط الدم Antihypertensives من كل الأنواع: قد يتضاعف نقص ضغط الدم مع التخدير، ولكن من الأفضل الاستمرار بالمعالجة. تعرّض المصابون بفرط ضغط الدم لارتفاع مفرط في ضغط الدم وسرعة القلب أثناء التبيب الذي يكون خطراً بوجود مرض قلبي إقفاري. قد يحتاج لفترة من الزمن بعد الجراحة للمعالجة حقناً.

الأدوية المُحصرة للمستقبل بيتا الأدرينية β -adrenoceptor blocking drugs: يمكن أن تمنع الاستجابة القلبية الزدية الاستجابية تجاه التحديد القلبي وفقد الدم الناتج عن التبيجات.

المدرات البولية Diuretics: بوجود نقص بوتاسيوم الدم

فسوف تتقوى العوامل المحصورة للوصل العصبي العضلي ورتنا تويد المُنجات العامة.

إن موانع الحمل المصنوعة (Oral contraceptives) التي تحتوي على الإستروجين والمعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإيليس تُعرض للانصمام الخثاري (راجع الفصل 37).

الأدوية النفسية (Psychotropic drugs): تتقوى مُضادات الالتهاب مع الأفيونيات، و الميثومات والمُنجات العامة. مُضادات الاكتئاب (Antidepressants): تسبب مضطبات أكسيداز أحادي الأمين (MAOI) فرط ضغط الدم عندما تُشرك مع أمينات خاصة مثل النيتدين، أو مُحاكيات المودي المباشرة الفعلة مثل الإيفيدرين (ephedrine). تعزز مُضادات الاكتئاب الكاتيكولامينات وبعض الأدوية الأدرينية الأخرى.

التخدير عند المعطلين والمجموعات الخاصة

من المرضى

Anaesthesia in the diseased, and in particular patient groups

قد تتعدّل الاستجابة الطبيعية للتخدير بلوحة كجوة بالمرض. تتضمن بعض المظاهر القائمة ما يلي:

المرضى التنفسي والتدخين (Respiratory disease and smoking)

يؤهب المريض لمضاعفات رئوية ثابته للجراحة ولاسيما العدوى (infective)، إن مقر العملية مثل أعلى البطن، والصدر، ووخامة الألم يؤثر على اعتلال التهوية والسعال.

المرضى القلبي (Cardiac disease)

اعتاب الكرب النوراني (قد ينقص ازدياد عمل القلب كمية الأكسجين لعصل القلب) الناتج عن فرط ضغط الدم وتسرح القلب. تعطى الأدوية وريدياً وببطء حادة لتفحص من احتظار الجرعة المفرطة ونقص ضغط الدم.

يتعرض المرضى ذوي تاج للقلب التثبيت كما في نصيق الأهر أو التهاب التامور المضيق لاخطار نقص تاج القلب بالأدوية التي تُحمد عضل القلب والمركز المحرك للأوعية، إذ لا يمكن أن تُعاوض. إن تخريض التخدير بالبروبوفول أو الثيوبنتال مسؤول على وجه الخصوص عن التسبب بنقص

ضغط الدم عند هؤلاء المرضى. بعد نقص التأكسح ضاراً بدرجة واضحة. إن الأسلوب احتاذق فضلاً عن اختيار الدواء على أرضيات هارماكونوجية هو العامل الأهم.

المرضى الكبدية أو الكلوية (Hepatic or renal disease) يكون مسؤولاً عموماً عن لزيداد التأثيرات الدوائية ويجب مراعاته عند انتقاء الأدوية وجرعاتها.

فرط الحرارة الخبيث (Malignant Hyperthermia)

(MH) هو متلازمة وراثية نادرة تفرّج وفعولها ما بين 1:15,000 إلى 1:150,000 في أمريكا الشمالية، تبدي وراثية صبغية جسدية سالدة مع نقوذة متفجرة. تحدث الحالة أثناء التخدير أو مباشرة بعد التخدير وقد تُوزّت precipitated بعوامل إنتائية فعولة (إينفلوران، هالوثان، إبروفلوران) أو المساكاميلونيوم. ربّما يكون المريض قد عانى مسبقاً من التخدير العام بدون مضاعفات. تكتنف الآلية ارتفاعاً مفاجئاً في إطلاق الكالسيوم للربيط (المخزون) من اهيوبي العضلية، مبنهاً التقلصات، وانحلال الريدات (rhabdomyolysis) وحاله من فرط الاستقلاب. بعد متلازمة فرط الحرارة الخبيث حادثة إسعافية مهددة للحياة. يزداد استهلاك الأكسجين بمقدار ثلاثة أضعاف الطبيعي، وقد ترتفع حرارة الجسم بأسرع من درجة مئوية واحدة لكل خمس دقائق، ليصل إلى أعلى من 43 درجة مئوية. قد لا يكون مثل Rrigidity العضلات الإرادية يئياً في البداية أو في الحالات الخفيفة.

الدينترولون (Dantrolene) 1 ميلي غرام/كغرام جرام يعطى مباشرة وريدياً. تعطى جرعات أخرى بفترات 10 دقائق حتى يستجيب المرضى، الجرعة الأعظمي هي 10 ميلي غرام/كغرام غرام. قد يفعل الدينترولون منع إطلاق الكالسيوم من مخزن اهيوبي العضلية التي تتبع في العادة زوال استقطاب الفشاء العضلي، عمره النصفي 9 ساعات.

يحتاج إلى المعالجة غير الوعجة لأجل فرط الحرارة (تورود، أكسجين)، ويعطى الأنسولين والديكستروز من أجل فرط بوتاسيوم الدم الناتج عن إطلاق البوتاسيوم من العضلات المتقلصة. قد يطلق فرط بوتاسيوم الدم والمخاض الزناد لاضطرابات نظم قلبية وخيمة.

يجب أن تخضع المريض وجميع أقربائه لاستقصاء فرط الحرارة الخبيث خاصة تراً التوبة مباشرة. يمكن، ذلك، عرضة عضوية لاختبار حساسية عوامل الإنداء *Incubating agents*.

بمجرد التعرف عند المرضى المستعدين لفرط الحرارة الخبيث بأسلوب مأمون *safely* إجمالاً بالتخدير الوريدي باستعمال البروبوفول والأفيونيات. يجب توفير الداترولين للإعطاء الوريدي في غرف العمليات الجراحية، إذ العلاقة غير مؤكدة ما بين متلازمة فرط الحرارة الخبيث مع المتلازمة الخبيثة للدواء تُضاد لدهان (حيث يستعمل فيها الداترولين كعلاج مساعد، راجع الفصل 19).

راجع الفصل 35 من أجل الداء السكري.

راجع الفصل 36 من أجل مرض الدرقية.

راجع الفصل 8 (والجداول 2.8) من أجل البرفيرية

porphyria.

الأمراض العضلية *Muscle diseases* إن المرضى المصابون

بالوهن العضلي التويل *myasthenia gravis* حساسون جداً (غير متحملون) للأدوية المحصرة للوصل العصبي العضلي التناسلي ويسر للأدوية المثبطة للاستقطاب. قد يخفى المصابون بمثل آثار العضلي *myotonic dystrophy* بسرعة أقل من المصابين بالشكل الطبيعي من الحمود العصبي المركزي ومن الإحصار العصبي العضلي؛ فد يضلون في الحصول على الارتخاء بالسكاسميثيونيم.

داء الخلايا المنجلية *Sickle-cell disease* قد يؤثرت نقص

التأكسج والتخفاف التوبة.

الكولينستيراز الكاذبة اللاخوذجية (عوز) *Atypical*

pseudocholinesterase (*deficient*). يوجد تأخر في

استقلاب *succinylcholine* و*thiopentone*. تحدد مدة

الإحصار العصبي العضلي على شط الكولينستيراز الكاذبة.

الضغط المرتفع داخل القحف *Raised intracranial*

pressure قد يصبح أسوأ في التركيز الزفيري العالي للمعاصر

الإنشائية مثل *propofol* أكثر من 1% أو في نفس التأكسج

أو في فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، وفي الاستجابة للفرط، إذا كان التحدير عبر *CSF*. قد تسبب الجرعات المفرطة من الأفيونيات فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم وتزيد الضغط داخل القحف بدون دعم من التنفسي الميكانيكية.

المسنون *The elderly* يتعرضون للتخبط بالتحديدات

الدماغية ولا سيما الهوسين (راجع الفصل 7). عمر الأتروبين

أيضاً الخائل الدموي الدمائي *blood-brain barrier* ويمكن أن

يسبب التخبط عند المسنن؛ يفضل *glycol-pyramium*

يتطلب المسنن عموماً جرعات أصغر من جميع

الأدوية مقارنة مع الشباب. يتحمل المسنن نقص ضغط الدم

صعوبة، وهم عرضة لنقص التروية الدماغية والتأخية.

الأطفال *Children* (راجع الفصل 7). تعد المشكلات مع

الأطفال تقنياً، وفيزيولوجية ونفسية أكثر منها فارماكولوجية.

التهدئة في وحدة الرعاية الحرجة *Sedation in critical care units*

تستخدم لإتفاص قلق المريض وتأمين تحمل

الأنابيب الرغاسية والتهوية الميكانيكية، بلما إلى غثنة المرضي

عندما يمكن ذلك إلى المستوى الذي يسمح لهم بتخج عيونهم

استجابة للأمر اللفظي *verbal command*؛ تعد التهدئة المفردة

ضارة. تتضمن الأدوية الشائعة المستعملة البروبيوفول

والفيدازولام والأفيونيات مثل الفينتانيل، أو الفينتانيل أو

المورفين.

نادراً ما يتطلب الأمر استعمال التحصيرات العصبية العضلية

تساعد التهوية الميكانيكية، إذا دُثر الألم على نحو ملائم

واستعملت التهوية عند المرضي من السط المطلق للزناد، فإن

العديد من المرضي في وحدة الرعاية الحرجة لن يحتاجوا

التهدئة. تعد طمأنة المرضي من قبل للمرضات على نحو ودي

هامة جداً وأكثر فعالية من الأدوية.

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Bovill J G 2000 Mechanisms of anaesthesia: time to say farewell to the Meyer-Overton rule. *Current Opinion in Anaesthesiology* 13: 433-436

- anaesthesia. *Anaesthesia* 53 (S1): 4–12
- Harper N 2001 Inhalational anaesthetics. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2: 241–244
- Folland B J 2001 Neuromuscular blocking agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 281–285
- Sandim R H et al 2000 Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 355: 707–711
- Whitehead J B, Wildemith J A W 2001 Developments in local anaesthetic drugs. *British Journal of Anaesthesia* 87: 27–35
- Carter A J 1999 Dvale, an anaesthetic from old England. *British Medical Journal* 319: 1623–1626 (use of medicinal herbs to render a patient unconscious for surgery, before modern general anaesthesia)
- Columb M O 2001 Local anaesthetic agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 288–291
- Fryer J M 2001 Intravenous induction agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 277–280
- Gepts E 1998 Pharmacokinetic concepts for TC₁

الأدوية النفسية التأثير

Psychotropic drugs

للعظم الأمراض النفسية المنسحمة وفي جميع أطوار الحياة. لقد كانت المشاوة النفسية عاملاً هاماً في تحويل غلق أنثاري الفكتوري (Victorian asylums) إذ يشكل الآن جبهة المرضى النفسيين الداخليين جزءاً صغيراً بالمقارنة مع ما كان عام 1954 قرابة 148,000 مريض في إنكلترا وويلز.

القضايا التشخيصية DIAGNOSTIC ISSUES

يقسم التصنيف القديم للاضطرابات النفسية الأمراض إلى انهانات psychoses والمصابت neuroses. لا يزال يستعمل مصطلح المهان psychosis كثيراً لوصف الحلل النفسية الوحيدة التي تتحلل بالهلاوس hallucinations والتوهجات delusions وشذوذات السلوك الرئيسية التي تتضمن فرط النشاط والتخلف والهامود catatonia التي عادة ما تترافق مع نقص البصيرة. لذا تتضمن الاضطرابات النهائية الضباب والأشكال الوعيفة من الاكتئاب والوس. قد ينجم المهان أيضاً من مواد محظورة عم مشروعة أو حالات عضوية. ربما تقسم الملامح السوية الضباب إلى أعراض إيجابية تتضمن الهلاوس والتوهجات واضطرابات الأفكار وإلى أعراض سلبية مثل اللامبالاة apathy وتسطح العاطفة وفقر الكلام.

تتضمن الاضطرابات، التي صُغت سابقاً تحت المصانبات neuroses الاكتئاب depression في غياب الأعراض الذهنية، واضطرابات القلق واضطرابات الطلع، واضطرابات القلق العام، اضطراب الوسواس القهري، والهراب، واضطراب الإجهاد أو الكرب التالي للرضح، واضطرابات الأكل، مثل الفهم العصبي anorexia nervosa وشهام

الملخص

لحدث منهم في المعالجة لتولية ثورة في ممارسة طب النفسي على مدى العقود العسة الماضية. إذ تقدم الأدوية بركة من الاستقرار والتحكم في حياة الأشخاص الذين يعانون من الضباب، أو من علة مرعنة موهنة عيفة الأثر، إذ تشكل الأدوية 2-3% من نفقات الصحة الوطنية في المملكة المتحدة. وعلى نحو شبيه يؤثر المدلوة في تخفيف عبء عن الأفراد وعائلاتهم ومجتمعاتهم من الاكتئاب، الذي ينتشر على مدى عمر lifetime ليصل إلى واحد من كل ستة من سكان، وهو معدل انتشار كبير. كلاً ما تحسن الأدوية للضبابية حال prognosis الحالات المشاعة الأخرى مثل اضطرابات القلق، واضطراب نقص الانتباه مع فرط الحركة ADHD، والاضطراب اللوجنسي اللتالي للطلب.

تدرس المجموعات لتولية في هذا الفصل كما يلي:

- مضادات الاكتئاب.
- مضادات القمل (neuroleptics).
- مثبتات المزاج.
- أدوية القلق، واضطرابات النوم.
- أدوية خرف لرهاسر.
- أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط.

إن كتابة الوصفة سهل، أما فهم الناس فهو صعب (Franz

1883-1924).

كانت الأدوية النفسية التأثير في عام 1940 محدودة بميدرات الكلورال، والباربيتورات والأفيامين. على نحو متباين، يحتوي كتيب الوصفات Formulary العصري قوائم لثة دواء نفسي التأثير، لكن منها نجاعة علاجية متاحة

ثلاثية الحلقات	مضادات استرداد السيروتونين	مضادات أو كساد أحادي الأمين
دوليتين (Duloxetine) Doxepin	فلوكسيتين Fluoxetine	فينيلزين Phenelzine
أميتريبتاين Amitriptyline	باروكسين Paroxetine	يزوكارباميد Isocarboxazid
لوفبرامين Lofepamine	سيرترالين Sertraline	ترانيليبرومين Tranylepromine
كلوميبرامين Clomipramine	سيتالوبرام * Citalopram	موكلوباميد (RIMA) Moclobemide
إميبرامين Imipramine	فلوفكسامين Fluvoxamine	
تريميبرامين Trimipramine		
دوكسيفين Doxepin		
نورتريبتاين Nortriptyline		
ديسبرامين Desipramine		
مركبات جديدة		
نورالدرينية رابسية	سيرتونيوية المعول بالمرحلة رابسية	
ريجوكتين (Reboxetine) (NaRI)	ترازودون † Trazodon	
	نيفازودون ‡ Nefazodon	
مجموعة Mixed		
	فيلافاكسين Venlafaxine (SNRI)	
	ميرتازابين † Mirtazapine (NaSSA)	
	ميتاسبرام ‡ Milnacipran (SNRI)	

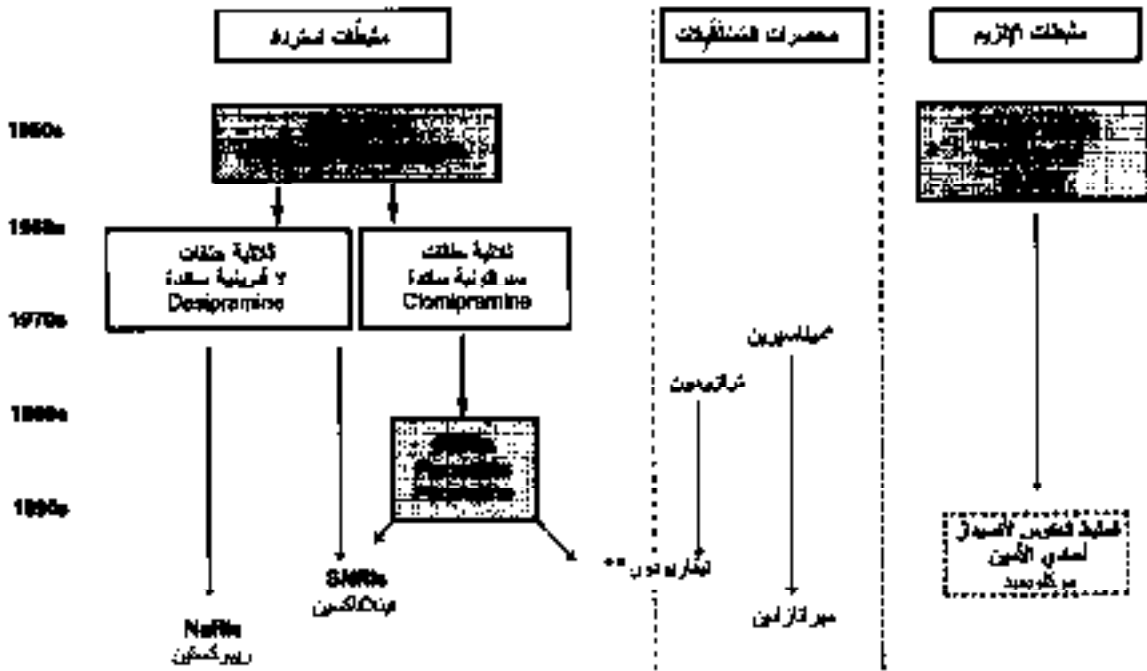
أصبح كل صنف class ونحت صنف subclass حسب رتبة تواتر وصفه في المذكرة المتحدة UK (1997). اختصارات abbreviations: RIMA - مضاد أكسيتاز أحادي الأمين العكس؛ NaRI - مضاد استرداد الترانزيبالين؛ SNRI - مضاد استرداد السيروتونين والتراديبين؛ NaSSA - لوجزولان ومعدن اكتئاب سيروتونيني المعول.

* ميتالوبرام Citalopram هو مزيج راسمي racemic من المتصوغات S وR. بكثير الشدائد لتعدد للاكتئاب للسيفرودم في المتصوغ S. ربما يقدم Escitalopram المتصوغ S فقط منافع مبررة تفوق المتصوغات المعقدة.
 † ترازودون Trazodone ونيفازودون Nefazodone وميرتازابين Mirtazapine (NaSSA) صُنعت كمضادات اكتئاب مُحصرة للسطح على أساس ممانعتها لمتصوغات السيروتونين سائد الشبكة postsynaptic في الأزرودون ونيفازودون) ومُستضلات لها - وهما منه لتشكل (ترازودون وميرتازابين). يمتلك النيفازودون نشاطاً ضعيفاً كضد لاسترداد السيروتونين الاضغالي SSRIs.
 ‡ هو موانع في المئكة المتحدة.

حاشي 1957 و1961 (الشكل 1.10)، وطلورت MAOis من عوامل مُضادة للسسل حيث لوحظ حينها بأنها ترفع المزاج mood. حَقَّقَ الإنجيراتين من الدواء أنضاد للضعان أي كلوربرومازين على نحو مستقل، ووجد أنه يمتلك خصائص مُضادة للاكتئاب بدلاً من خصائصه المُضادة للضعان. تضم صنف مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات على مدى 25 سنة التالية إلى أكثر من عشرة عوامل ذات شواكل عارماتكولوجية متعارفة نشأ وقد أدت التعديلات الأخرى على بنية الأدوية الثلاثية الحلقات الأصلية إلى ظهور الترازودون كضاد

يبيى. للتصنيف المعدل مُضادات الاكتئاب فقط على أية النقص (الشكل 1.19). إن معظم مُضادات الاكتئاب النسي تصمن TCAs, SSRIs والمركبات ذات العلاقة بعد كمضادات للاسترداد reuptake inhibitors. تعد بعض العوامل الجديدة مثل الترازودون trazadone والميرتازابين mirtazapine على أنها مُحصرات للستقبلات بينما تعد MAOis مضطبات إنزيمية.

ظهرت أول مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (إميبرامين imipramine وأميتريبتاين amitriptyline) و MAOis من



الأصناف الرئيسية للأدوية ضمن الصفوف boxed، تمثل الحقول المظللة المجموعات الثلاثة الرئيسية المتعددة للاكتئاب: ثلاثية الحلقات (TCAs)، ومضادات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومضادات استرداد أحادي الأمين. المركبات الجديدة تركت دون تطوير. Naloxone - مضاد استرداد النورأدرينالين، SNRI - مضاد استرداد النورأدرينالين والسيروتونين، RIMA - مضاد قابل للعكس للأوكسيتراز أحادي الأمين، * مianserin: نادر الاستخدام، سبب مشاركته مع فقر الدم اللاتنسجي. ** nefazodone: مضاد استرداد ومضاد لمستقبلات.

الشكل 1.10: عطلت بحريات تطوير الأدوية الحديثة للاكتئاب، وتصنيفها حسب آلية العمل.

آلية الفعل Mechanism of action

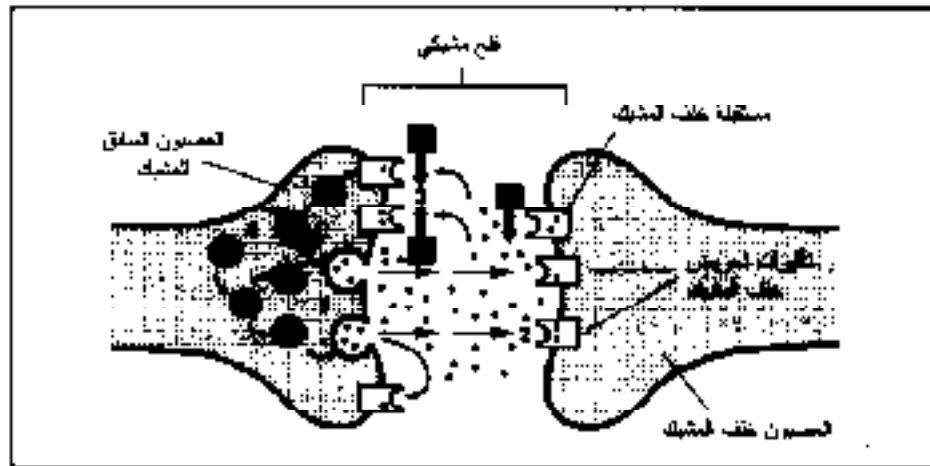
لاكتئاب (متميز فارماكولوجياً).

فرضيه أحادي الأمين monoamine hypothesis تفترض، في الاكتئاب، وجود عَوَرٍ في الناقلين العصبيين النورأدرينالين والسيروتونين في الدماغ الذي يعدل تأثير مضادات الاكتئاب. يمكن للأدوية التي تؤثر في الاكتئاب أن تعزز تخزين الأمين، أو إطلاق الأمين أو يبطئه (الشكل 2.19). يعزز بذلك تركيز الأميدات في النهايات العصبية والحواسل المستقبلات حلف الميثيلك. دُعيت فرضية أحادي الأمين باكتشاف الأمفيتامين amphetamine الذي يطلق النورأدرينالين والنورأدرينالين قبل المشبك من محازمها ويمنع عن استردادها، ويستملك الأمفيتامين تأثيراً مضاداً للاكتئاب ضعيفاً، بينما

وصل صنف جديد بالكامل من مضادات الاكتئاب مع مضادات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs في عام 1988، أولاً نفلأفوكسامين fluvoxamine ثم تبعه مباشرة الفلوكسيتين fluoxetine (بروزاك Prozac). ولقد شكّل صنف SSRI نصف وصفات مضادات الاكتئاب في المملكة المتحدة في خلال عشر سنوات، وكانت التطورات الأخرى في تطوير مضادات الاكتئاب بمركبات متكررة novel compounds مثل الفينلافاكسين venlafaxine والريبوكسيتين reboxetine والشيفازودون nefazodone والميرتازابين mirtazapine ومضاد أوكسيتراز أحادي الأمين القابل للعكس أي الموكلوبيمييد moclobemide.

clomipramine لإحصار استرداد السيروتونين أكثر من النورأدرينالين. يستطيع المركب الحديد الفينيلإيثانامين ventafaxme ممارسة تثبيط قوي لاسترداد كلا الناقلين، يظهر النشاط النورأدريناليني بجرعات أكثر من 200 مغمي غرام/يومياً. بسبب الموترزين أيضاً زيادة في الإثقال العصبي النورأدريني والسيروتونيني؛ من خلال مُنَاضِضَة المُسْتَقْبَلَاتِ الذاتية - ألقاير قبل السابقة للمشبك (المُستَقْبَلَاتِ التي تتوسط الارتجاع السلسلي لإطلاق الناقل، أي، نظام ارتجاع ذاتي للتثبيط autoinhibitory feedback system). يمتلك nefazodone حساسية منخفضة لاسترداد السيروتونين ويملك كذلك تأثيرات مُنَاضِضَة معقدة رئيسية على مُسْتَقْبَلَاتِ السيروتونين خلف المشبك، تتشارك هذه الخاصة مع الترازودون trazodone.

الريزيربين reserpine وهو العامل الخافض لضغط الدم يمنع تخزين النورأدرينالين الطبيعي مما يسبب الاكتئاب؛ كما يمنع التناقل التحريسي لطبقة السيروتونين أي تريبتوفان tryptophan. لقد وُضِحت أهمية السيروتونين باكتشاف إمكانية تعرض المرضى للمكتئين لتنظيم النازل down regulation لبعض مُسْتَقْبَلَاتِ السيروتونين عند. المشبكة. تفعل مثبطات استرداد السيروتونين العرقية كما يدل عليها اسمها على نحو سائد بمنح استرداد السيروتونين وقتلك تأثيرات محدودة أكثر على استرداد النورأدرينالين، تثبط مُضَادَاتِ الاكتئاب الثلاثة الخلفيات عموماً استرداد النورأدرينالين، ولكن كثيراً ما تختلف تأثيراتها على استرداد السيروتونين؛ تمتلك الديرسينين desipramine والنوربريتيلين protriptyline فرصة أقل لرفع تركيز السيروتونين، بينما يجمل الكلوميبرامين



العمليات الفيزيولوجية في المشبك:

1. عندما تصل الإشارة الكهربائية إلى العوارف قبل المشبكي، تندمج الحويصلات الأيونية قبل المشبكية في الغشاء الحبيباتي وتطلق محتوياتها في الفجوة المشبكية (synaptic cleft).
 2. ترتبط الأيونات في الفجوة المشبكية بالمستقبلات خلف المشبك وتُسبب استجابة مشبكية.
 3. قد تنزع الأيونات من الفجوة المشبكية باستمرارها إلى العصون السابق للمشبك.
 4. يسلك إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين الأيونات السابقة للمشبك.
- تأثيرات مُضَادَاتِ الاكتئاب:
- A. تمنع ثلاثيات الحثالث الاسترداد السابق للمشبك للأيونات: لنورأدرينالين والسيروتونين.
 - B. تحصر SSRIs على نحو سائد استرداد السيروتونين.
 - C. تنقص MAOAs من نشاط أوكسيداز أحادي الأمين الذي يحلل الأيونات السابقة للمشبك (تأثيره يتركه أيونات أكثر محتفظاً في الفجوة المشبكية).
 - D. تحصر بعض مُضَادَاتِ الاكتئاب (تيفازودون nefazodone) لمستقبلات خلف المشبك مباشرة.

الشكل 2.19: آلية فعل الأدوية المُضَادَة للاكتئاب في المشبك synapse.

الكطري HPA.

لقد اكتشف بأن الأدوية التي تمتلك أفعالاً شبيهة مع أفعال مُضادات الاكتئاب لها استعمالات أخرى. إذ يبطئ الأمفيتامين (البروبوكسين) *lupropium* استرداد السيروتونين والنورأدرينالين، وكان قد طور أصلاً واستعمل كمضاد للاكتئاب، ويحسن الآن الحالة في إقطاء المدمنين (راجع الفصل 10). بعد السيوترامين، المرخص كعامل مفهّم مقلد للمهية حبيلاً لاسترداد السيروتونين والنورأدرينالين (راجع الفصل 35). على الرغم من تشابه فعل السيوترامين *sibutramine* مع العنيلفاكسين *ventilaxine* وعلى الرغم من يفة تأثيره المضاد للاكتئاب من خلال الدراسات على الحيوانات، لم يحرف به حتى الآن كلواء فعال في الاكتئاب.

الحدائق الدوائية PHARMACOKINETICS

إن مُضادات الاكتئاب المدوية في (الجدول 1.19) جيدة الامتصاص عموماً بعد إعطائها العموي. يظهر تراكيز الحالة الثابتة *Steady-state* لمركبات TCAs اختلافات فردية كبيرة ولكنها ترتبط بتأثيرها العلاجي. قد يكون من المفيد قياس التركيز البلازمي ولاسيما عند وجود ثمة فشل ظاهري في الاستجابة (وذلك عبر متوافر غالباً). تعمل مُضادات الاكتئاب بدرجة رئيسية بالاستقلاب الكبدية بإنزيمات السيوكروم P450 (راجع الفصل 7). استُعرف العديد من النظائر الإنزيمية *isoenzymes* وأهمها في استقلاب مُضادات الاكتئاب السيوكروم P450 (CYP) 2D6 (الجدول 1.19) و *A2*، والسيوكروم CYP3A4 (الجدول 1.19). وتنضم الإنزيمات الهامة الأخرى الي P450: CYP 1A2 يثبط بواسطة SSRIs فلوفوكسامين، ويحرض بتدخين السجائر، تتضمن الركائز *substrates* الكافيين *caffeine* ومُضادات الأدهان اللائودجية أي كلوزابين *clozapine* والأولانزابين *olanzapine* ومجموعة CYP 2C (تثبط بالفلوفوكسامين والفلوكستين، المكتنفة في تعطل الموكلوبيميد). يستطيع العديد من إنزيمات CYP بواسطة الخطوة الاستقلابية نفسها أحياناً، فمثلاً تستطيع ستة نظائر إنزيمية والتي تتضمن CYP 2D6،

زيد مشطبات أوكسيداز أحادي الأمين MAOIs من نوافر التيرأدرينالين، والنسوروثين. يمنع تحريهما بإنزيم أوكسيداز أحادي الأمين النمط A في النهاية الساقفة للمشبك. ترتبط مشطبات أوكسيداز أحادي الأمين القليلة أي الفينيلزين *phenelzine* والثرانيسبرومين *tranylcypromine* والإيزوكربوكسيداز *isocarboxazid* على نحو غير عكوس مع إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين لتشكّل روابط (تساهمية *covalent*). يصبح الإنزيم غير فعال على نحو دائم، ويمكن أن يزعم النشاط الاستقلابي للأمين فقط بإنتاح الإنزيم الطازج الذي يحتاج لأسابيع. ولذا يدعى MAOIs أدوية نصرب واهرب *chit and run* حيث تنوم تأثراً طاقاً أطول من اكتشاف وجودها في الجسم.

ولكن كيف تنتج هذه التبدلات في مستويات الناقل لأحادي الأمين ارتفاعاً في المزاج؟ ينتج ارتفاع تراكيز الناقل العصبي تبدلات قورية (مباشرة) في تنشيط المستقبلات خلف المشبك، كما يؤدي إلى تبدلات في أنظمة الرسان الثاني (داخل الخلايا) وإلى تعادل تدريجي في التعبير العروتيني الخلوي. تزيد مُضادات الاكتئاب من بروتين ربط عنصر الاستجابة لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي *cyclic AMP* الذي يكتنف بدوره تنظيم انتساح الجينات *genes* التي تؤثر على البقاء *survival*، وتتضمن البروتينات الأخرى: العامل المشتت التغوي العصبي الدماغى (BDNF) الذي يمارس تأثيراته على النمو العصبي. يدعم دور BDNF في الاكتئاب بملاحظة أن الكرب ينقص ويضعف تخلق شسيج العصبي *neurogenesis*.

بينما تكون فرضية أحادي الأمين مفهومة، لكن الحقيقة هي وجود فرط بسيط *oversimplification* للصورة المعقدة. تتضمن الأنظمة الأخرى المتورطة في سبببات *aetiology* الاكتئاب، والتي تقدم أهدافاً محتملة للمعالجة الدوائية المحور الوضائي الخامس الدرني، واهور الوطائي الخامس الكطري. وقد اكتشف أن 9650 من المتباين للاكتئاب لديهم ارتفاع تراكيز كورتيزول البلازما مما يدل على أن الاكتئاب يرتبط مع زيادة سوى اهور الوطائي الخامس

الحديثة.

- قد تكون MAOis القديمة (مثل phenelzine) أكثر فعالية من باقي الأصناف في الاكتئاب اللائخوذجي، وهو شكل من العلة للمكتبة حيث يحتفظ بفاعلية المزاج، وقد يكون نقص الطاقة شديداً، وتكون الاملاح البولوية متناقضة مع اللازمة الفيزيائية، مثل زيادة الثرم والشوية وكسب الوزن.
- ترحي الهبة بأذ نرضي الذين أدملوا للسكتيني باكتئاب وخيم، تكون لديهم أصناف TCAs (أيضاً venlafaxine) أكثر فعالية يقليل من MAOis وكذلك SSRIs .

الإنقاء ► SELECTION

يجب انقاء مضاد الاكتئاب نيوافق متطلبات المرضى الفردية، مثل حاجتهم للتأثير المهدئ أو اختناث التأثيرات للسكارينية (ولاسيما عند المسنين). يسمه الاختيز في غياب العوامل المناسبة إلى السهل والسلاسة في بلرعة المبرنة وإمكانية الوصول إلى الجرعة الفعالة. تعد مشطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs: *isofepamine, mirtazapine* *nefazodone, reboxetine and venlafaxine* أبرز ما ينجر هذه الاحتياجات وأفضلها.

طريقة الامتصاص ► MODE OF USE

ينيب فعل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحنقات TCAs في تحسين المزاج بالأسبوعين الأولين من المشخة، ويستغرق 4 أسابيع على الأقل ليكون تجربة كافية. تلاحظ الاستجابة الصغرى خلال هذه الفترة. ولكن يفضل أن تمتد الصغرى حتى 6 أسابيع لمشاهدة أي مشفة أخرى يمكن تحصلها. قد يعاسي المرضى بتدرجة متبانية من تأثيرات غير مرغوبة للمواء مباشرة بعد البدء بالمعالجة (وينيب تحذيرهم) ولكن غالباً ما تتناقص مثل هذه الأعراض مع الزمن. تعابر جرعة البدء المنحمة عموماً مثلاً: أميتريبتيلين 30 - 75 ميلي غرام/ يوماً (25 - 50 ميلي غرام/يوم من الأيمبرامين)، مع زيادة أسبوعية لتحصر الجرعة العلاجية الأدنى التي عادة ما تكون حوالي 125 ميلي غرام/ يوماً (140 ميلي غرام/ يوم من أجل

يتج العديد من هذه الأدوية مُستَقَبات فعالة تطيل فعلها (مثل الفلوكتسين fluoxetine الذي يستلب إلى نورفلوكسين عمره التصفي 240 ساعة). تعد انتخااث الاستقلابية لبعض مضادات الاكتئاب الثلاثية الحنقات مُضادة للاكتئاب محد دافاً، مثلاً: النورتريبتيلين (من الأميتريبتيلين)، والديسبرامين (من الألفبرامين) والأيمبرامين (من الكايمبرامين). يتراوح العمر التصفي لمضادات الاكتئاب الثلاثية الحنقات عمداً 15 ساعة (إيمبرامين Imipramine) إلى 100 ساعة (نورتريبتيلين nortriptyline)، ويتراوح العمر التصفي لمُبطئات استرداد السيروتونين الانتقائية 10 ساعة (فلوفوكسامون) و 72 ساعة (فلوكستين).

يشكل حوالي 7% من السكان العرفازيين Caucasian نشاطاً إنزيمي محدود جداً لك CYP 2D6. وينب أن الجرعات الدفارية لذوي الاستقلاب الضعيف لمضادات الاكتئاب الثلاثية الحنقات غير قابلة للتحمين، ولهذا فيتم غالباً البدء بجرعة منخفضة جداً. إذا تم تحمل الدواء، فقد ثبت مفايسة التركيز البلازمي لشك بأن المريض مُستَقَبٌ ضعيف - poor metabolizers.

الشفاعة العلاجية ► THERAPEUTIC EFFICACY

يمت أن يستحب للأدوية للزيادة للاكتئاب المقدمة والمرصوفة بجرعة كافية والتي تؤخذ بانتظام، حوالي 70% 60 من المصابين باكتئاب معتدل إلى وخيم خلال 3 - 4 أسابيع. لقد أظهر تحليل ميتا Meta-analyses بينة صموة بأن أي دواء خاص أو صنف مُضاد للاكتئاب هو أجمع من الأدوية لو الأصناف الأخرى، ولكن ثمة أربعة استثناءات لهذا الهبان العام.

- توحى الشحارب الصغرة بأن جرعة عالية من عامل SNRI الفينلافاكسين venlafaxine (أكثر من 150 ميلي غرام/ يوم) قد تمتلك نجاعة أكثر من باقي مضادات الاكتئاب.

- يظهر بأن الأميتريبتيلين Amitriptyline أكثر فعالية يقليل من باقي TCAs وأيضاً SSRIs ولكن هذه الفيزة تكون مشقوقة بسبب شمنه الضعيف (العسر) سبياً مقارنة مع العوامل

تبديل مُضادات الاكتئاب وإيقافها

CHANGING AND STOPPING ANTIDEPRESSANTS

عندما يفشل مُضاد الاكتئاب من خلال نقص تحمّنه على الرغم من التحرية الكافية أو نتيجة للتأثيرات الجانبية غير المقبولة، يُنصح عموماً بالتحول إلى صنف مختلف. بعد من المنطقي عند المرض الذي لا يستجيب لدواء SSRI محاولة استعمال TCAs أو مركب حديث مثل venlafaxine أو reboxetine أو mirtazapine. قد تسبب هذه الخيارات زيادة في التورّد/التهالين المشبكي أكثر من SSRI غير الفعّال. ثمة بيئة توحى بأن المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لدواء SSRI قد يستجيبون لدواء مختلف ضمن الصنف نفسه، وهذا أسلوب يكون مفيداً عني لمحو عجز عن تناول الأصناف الأخرى المُضادة للاكتئاب غير مريحة سابقاً أو مجموعة الاستعمال أو تمتلك ميزات غير مرغوبة للطبيب أو المريض. مثلاً المريض الذي يصعب لاحتساب زيادة الوزن قد يفضل أن يحرّب SSRI مرة ثانية بعد الفشل التبدلي بدلاً من التحول إلى TCAs أو MAOIs لأن هذين الصنفين يعدان مبدئياً خالفاً لزيادة الوزن. قد يفيد أيضاً النوعي للفروق بين الأدوية ضمن الصنف الواحد فمثلاً قد تكون تأثيرات الكلوميبرامين clomipramine المفترزة للسهروتونين أكثر من الثلاثية الحلقات الأخرى؛ فمثلاً عند المريض الذي لا يستطيع تحمل أي صنف دوائي آخر.

عند التبديل When changing بين SSRIs و TCAs يجب أن تنقص الجرعات بالتدريج على مدى 2 - 4 أسابيع. عندما يتبدل دواء جديد فيجب أن يُنصف لتقديم وزيادة الجاهد بطريقة تبادلية cross-tapered، أي، تزيد الجرعة تدريجياً بينما تنقص الدواء القديم. يجب تدوير التبديل إلى MAOIs أو استبداله بحذر شديد حيثه تُعطى التأثير بين أصناف مُضادات الاكتئاب. لذا لا يمكن إدخال MAOIs خلال أسبوعين من إيقاف النوروكستين proxetine أو السيرترالين أو الثلاثية الحلقات (3 أسابيع من أجل الاكيبامين والكلموميبرامين مع ثراپانسهرومون وهو حطر بصفة خاصة). وحتسب بعد 5 أسابيع من إيقاف الفلوفوكستين، لأن مستقله الفعّال يمتلك عمراً نصيفاً طويلاً جداً (9 أيام). يجب

لوفيرامين) فينقص وقع الأعراض الضائرة قبل تطور درجة التحمل (ولسفة العلاجية). إن حركات البدء المحمّنه ذات أهمية خاصة عند المرضى المسنين. عندما يصل الدواء للجرعة العلاجية الأدنى ويستغرق 4 أسابيع عندها فقط بعد اختبار الاستجابة أو عدم الاستجابة كافيًا.

يحصن لدى بعض المرضى استجابة أو هداة باجرعات تحت العلاجية subtherapeutic doses، لأسباب تتعلق بجرثك الدواء والاستقلاب الفردي، أو طبيعة الاكتئاب المحدودة ذاتياً أو بتأثير الفعّال (يعزز بتجربة الآثار الجانبية ويقترح بأن الدواء يجب أن يمتلك بعض الفعّال).

مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات TCAs تعطى بجرعات مقسمة أو كجرعة مساوية مفردة للمركبات الأكثر قدوة.

مبطات استرداد السروتونين الانتقائية SSRIs تمتلك ميزة عن الثلاثية الحلقات ببساطة الإدخال والاستعمال. غالباً ما تكون معايرة الجرعة غير ضرورية إذ إن الجرعة العلاجية الأدنى يمكن تحملها عادة كجرعة يديّة. لا يطلب تقسيم الجرعة وتعطى جرعة مفردة صباحية أو مسائية. توحى البيئة بأن المريض الذي يبدأ بالعلاج بأدوية SSRIs يرحح أن يصل للجرعة الفعّالة أكثر من هؤلاء الذين يستعملون TCAs في البداية.

المركبات الجديدة The novel compounds. عادة ما يتطلب البنغازودون والترازودون معايرة للحصول على الجرعة العلاجية الأدنى وهي على أقل تقدير 200 ميلي غرام/يوم. قد تحدث الاستجابة للروبوكستين والفينلافاكسين والميرتازامين بالجرعة انديّة، ولكن قد يتطلب الأمر زيادة بعض الجرعات عموماً. يرحص الفينلافاكسين venlafaxine لمعالجة الاكتئاب المقنوم على المعالجة بجرعة تدريجية من 75 إلى 375 ميلي غرام/يوم. ثمة حاجة لمعايرة الجرعة عندما تستعمل MAOIs على الرغم من أن جرعات البدء الموصى بها (الفينزين phenelzine 15 ميلي غرام/ثلاث مرات يومياً) قد تكون فعّالة على نحو غير مشابه للأصناف الدوائية الأخرى، يوصى بعد الاستجابة بإفصا الجرعة إلى جرعة المُناوئة maintenance dose.

للمزاج mood stabilizer lithium. قد يكون الليثيوم فعالاً حقاً كصياغة إسامية في الاكتئاب ولكنه لا يفضل بسبب شاكلة تأثيره الصار والحاجة لرصد تركيزه البلازمي. إن وصفه ببولية مع مُضادات الاكتئاب السمي قتلت في إحداث الهدأة أكثر عادةً، ونوحى البيئة بأن ما يقارب 50% من المرضى الذين لا يستجيبون لمُضادات الاكتئاب للمعايرة يمكن أن يستجيبوا بإضافة الليثيوم. تتطلب إضافة الليثيوم معايرة التركيز البلازمي بحرص للوصول للمجال العلاجي مع تحقق دوري بعد ذلك ومراقبة السمية.

الهورمونات الدرلية Thyroid hormones تساعد أيضاً الفعّل المضاد للاكتئاب. ويعتقد أن توليفة ثلاثي يودوثيرونين (T3) و TCAs تكون أكثر فعالية. (ولكن قد تزداد تأثيرات لوفبرامين lofepramine بالليفوثيروكسين إلى مدى يتطلب اجتناب الإعطاء المشترك لهما). قد يزيد أيضاً انخفاض الأسمى المضاد L-tryptophan طليعة السيروتونين، ولكن يجب تفيد مثل هذا الاستعمال للاختصاصيين في المستشفى، الذين ينبغي لهم رصد المراقبة الدموية hematological (تشارك مع كثرة اليوزينيات وخللارمة الألم العضلي على الرغم من أنه هنا قد يدسم عن شائبة impurity بدلاً من التريتوفان اتياسر L-tryptophan نفسه). قد تساعد مُحصِرة المنقبلة B الأدرية، أي البيندولول pindolol على زيادة فعل SSRIs. قد يفعل البيندولول بالاقباط مع المنقبلة الثانية السيروتونية وبدات يتداخل بآلية استبابية homeostatic تعمل على إنقاص تركيز السيروتونين بعد الارتجاع الأولي بفعل SSRIs.

لا تعدُّ استراتيجيات الزيادة هذه مثالية، إذ تتطلب ذلك رصد البلازما (الليثيوم، تريبتوفان، T3) أو تعريض المريض لسمية محتملة (ليثيوم، تريبتوفان) أو امتلاك فقط بية معتدلة سبية على النجاعة (ثلاثي يودوثيرونين، بيندولول).

استطهيات أخرى لمُضادات الاكتئاب

OTHER INDICATIONS FOR ANTIDEPRESSANTS

قد تنفع مُضادات الاكتئاب في معظم أشكال اضطراب

بأسلوب مشابه عدم إدخال TCAs و SSRIs حتى بعد - 3 2 أسابيع من إيقاف MAOI (ولها مبيطات محكومة، انظر انعام). إن استعمال moclobemide وهو منبط أو كيميلاز أحادي الأمين لا يتطلب فترة غسل wasbout.

عندما تحصل الهدأة عند المريض When a patient achieves remission يجب أن يستمر مُضاد الاكتئاب لمدة 9 أشهر على الأقل بالجرعة التي أعادت للزاج لطبيعته. يربط إنقاص الجرعة انبسر أو سحب الجرعة مع ازدياد احتظار النكس. في الحالات التي يحدث فيها ثلاث نوب أو أكثر من نوب الاكتئاب، نوحى البيئة بأن الاستمرار المهد لمُضاد الاكتئاب يقدم تحصيماً من نكس آخر محتم في السنوات الثلاثة التالية.

عند إيقاف استعمال When ceasing use مُضاد الاكتئاب يجب أن ينقص على مدى 6 أسابيع لتجنب متلازمة الانقطاع (تضمن الأعراض: القلق، والهاج، والنعيان، وتراجع المزاج). بصاحب انقطاع SSRIs والفينلافاكسين venlafaxine إصاعة لما سبق مع الدوخة، والإحساس النسيه بالصاعدة الكهربائية والنذل. وربما تسبب الأدوية القصيرة الأمد النسي لا تملك مستعليات فعالة مثل هذه للمشاكل، يربط الباروكيتين paroxetine بصفة خاصة مع أعراض سحب الوخيم الذي يتضمن الأحلام السهنة، والنذل والدوخة (التي قد تشخص على نحو خاطئ بأنها التهاب لبيته labyrinthitis).

الأزيد AUGMENTATION

يستعمل الزيادة لتعزيز تأثيرات مُضادات الاكتئاب لمعايرة، مثل إضافة دواء إلى آخر، عندما يفشل دواءان أو أكثر في تخفيف الأعراض الاكتابية على الرغم من المعالجة بجرعة كافية ولمزمّن كافٍ. قد قدمت النجاعة العلاجية للعوامل الجديدة مثل venlafaxine للأطباء السريريين خيارات أخرى حيث يجلبون الآن لاستعمالها قبل الزيادة augmentation ولكن قد تستعمل للمتابعة.

بعد الزيادة شائعاً باستعمال كربونات الليثيوم المشقة

القلق تُسرى تشعل اضطراب الطلع والقلق للتعمم؛ واضطراب الكرب التالي للرضح، واضطراب التوساس الشهري والرهاب الاجتماعي (انظر لاحقاً).

تعد SSRIs فعالة في حالات اخفيفة من اضطراب الأكل أي التهام العصبي *bulimia nervosa* ولا سيما الفلوكستين (تطلب جرعات أعلى من الاكتئاب). بعد هذا التأثير مستقلاً عن الاكتئاب (الذي قد يوجد) وقد يكتف فعله على أظنة النقل بدلاً من تلك المكتفة نحو الاكتئاب. يظهر أن مضادات الاكتئاب غير فعالة في التهام العصبي *anorexia nervosa*.

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

نأ كانت معظم مضادات الاكتئاب لتلك بخدعة علاجية متشابهة، فالقرار المعلق بانتقاء الدواء يستد غالباً ربي شواكل profiles التأثير الضائر واحتمال إحداثه للسمية.

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة

'Tricyclic antidepressants (TCAs)

بعد العمل المضاد للمسكارين التأثير غير المرغوب الشائع والذي يتضمن جفاف الفم الذي يذهب لشخر الأسنان وتغير الرؤية وصعوبة المطابقة وارتفاع ضغط باطن العين (قد يورث الزرق *glaucoma*)، وانسداد عرق الشانة (الذي يؤدي لاحتباس بولي عند الذكور المستن).
قد يعاني المرضى أيضاً من نقص ضغط الدم الوطعي (غير تبيط المستقبلة ألفا الأدرينية) والتي غالباً ما تكون عاملاً محمداً لاستعمالها عند المسنين وتداخل مع الوصفة الجنسية، وكسب الوزن (غير حصار مستملات H₁ المستامينية) واستطالة فترة QT مع خلطط كهربية القلب التي تؤهب لاضطراب نظم قلبي ولا سيما بالجرعة المعرفة (يمنع استعمال TCAs بعد احتشاء عضل القلب).

تعد بعض TCAs (ولاسيما التريميبرامين *trimipramine* والأميتريبتين) مهدنة بشدة غير مولفة الأفعال المضادة للهيستامين والمحصرة لألفا الأدرينية. وهذا يسبب مشكلات خاصة عند هؤلاء الذين يكتف حيالقم قيادة السيارات (التعبات) أو إنجاز مهمات حادفة. قد تنفع التهدلة عند بعض

المرضى. مثل المشخص المكتتب بدرجة واضحة ولديه طرز مزوق من النوم أو المهاج الواضح.

لا بد من تدكر وجود تفاوية كبيرة في شاذلة التأثير الطائر بين مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة. إذ يسبب الإيمبرامين والليفوبرامين تركبناً عطفياً نسبياً، وتربط اللوفوبرامين مع تأثيرات خفيفه مضادة للمسكارين (ولكن يمنع استعماله عند المصابين بمرض كبدي وخبيم).

الجرعة المفرطة *Overdose*. بعد الاكتئاب عامل احتظار لكل من الانتجار التظاهري *parasuicide* والانتجار التام. ويشجع استعمال مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة (TCAs) عند الذين يتعملون ندى أنفسهم. يمتلك النوليبين *Doxiepin* *(dusalepin)* والأميتريبتين ممية خاصة بفرط الجرعة إذ أنهما مسؤولان عن 300 وفاة في المملكة المتحدة كل سنة عنى الرغم من توافر العديد من مضادات الاكتئاب البديلة. بينما تكون الوفاة من فرط جرعة اللوفوبرامين *lofepramine* أقل بحوالي 15 مرة، ويخلل الكونوميبرامين *clomipramine* والإيمبرامين مواضع متوسطة.

العلام السريرية *Clinical features* لفرط الجرعة تعكس قارما كثرجية مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة. ينجم عن التأثيرات المضادة للمسكارين جلد جاف، دافن ناجم عن توسيع الأوعية، وتبيط العرق، تميم الرؤية من شلل المطابقة، توسع الحدقة واحتباس بولي.

يتبدل الوعي ويعمد التنفس وقد يتصور انخفاض الحرارة. تتضمن العلامات العصبية فرط المعكسات، والرتمع العضلي *myoclonus* والحؤول المبعد. قد تترافق استجابة أحمص القدم الباسطة بدرجة قليلة من اعتلال الوعي وتقدم نطاقاً لتشخيص التحليل، كما في الضرر البنيوي للدماغ. تحدث الاختلاجات عند نسبة من المرضى، وتحدث الملامس والغذيان خلال استعادة الوعي، التي غالباً ما تترافق مع سحب غطاء الفرائس.

بعد تسرع القلب الجيبي منعماً شائعاً (ينجم عن حصار مهيمي) ولكن تترافق شذوذات التوصيل القلبي مع تسعم معتدل إلى وخيم، وقد تسبق اضطرابات النظم التسرعية أو

المستامينية للفعول المشاهدة مع TCAs. لا يربط استعمالها مع كسب الوزن، وعلى نحو تقريبي تحرض على فقد الوزن عبر التأثيرات المثبطة الشهية anorectic. تعد SSRIs مأمونة نسبياً بجرعتها المفرطة.

متلازمة السيروتونين **The serotonin syndrome** تعد نادرة لكنها مضاعفة خطيرة لمنظمات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs، وغالباً ما تؤدي ملامح التلطم والرعاش والارتعاد shivering والرمع العضلي إلى الاختلاجات، والسبات، والموت. يزيد الاحتضار بالإعطاء المشترك مع أدوية تعزز انتقال السيروتونين ولاسيما MAOIs، ودواء السوماتريبتان sumatriptan المضاد لنشيفة St. John's Wort.

ملاحظة Note عند مقارنة SSRIs و TCAs عند المرضى المتضطرن عن العلاج، تظهر معظم تحليلات meta analyses منفعة قليلة في تفضيل SSRIs. أظهرت المقارنات التي استنتت أدوية TCAs التي تمتلك تأثيرات مضادة للشكازين بارزة (أسيريبتلين والإسترامين) سطح حاشية في تفضيل SSRIs أو عدم وجود فرق بين المجموعتين. ولابد من الملاحظة بأنه على الرغم من التأثيرات الضارة الواضحة، يميل الأميترتيلين والإيميبرامين للاعتقاد على نحو معاري من TCAs مقابل SSRIs التي فورث معها. يعد Jontpramune ثاني أكثر دواء موصوف في المملكة المتحدة، وأحد أدوية TCAs التي تسبب عدته قليلة، ويختلف بضع تأثيرات مضادة للشكازين ويعد مأموناً مثل SSRIs في جرعة المفرطة؛ وله تمثيل أقل في تحليلات

المركبات الحديثة Novel compounds

القبلافاكسين Venlafaxine ينتج بعض التأثيرات غير المرغوبة التي تشبه SSRIs مع معدل وقوع أعلى للعيان. يعد قرط ضغط الدم الذات (الناج عن حصار استرداد النورأدرينالين) مشكلة لدى نسبة مئوية صغيرة عند المرضى بالجرعة العالية؛ يجب رصد ضغط الدم عندما يؤخذ أكثر من 200 ميلي غرام يومياً.

اضطرابات النوم البطية. قد ينجم نقص ضغط الدم عن توليفة من اضطراب نظم القلب ونقص قلووية العضلة القارية وتوسع أوعية الموسعة الوريدية.

تكفي المعالجة الداعمة لتعظيم الحالات. يستعمل الفحم المنشط activated charcoal فموياً للوقاية من أي استصاح آخر من السبيل المعصمي وقد يعطي للمريض الوعي في المنزرن قبل نقله للمستشفى. قلما تحدث الاختلاجات عند تجنب التثية عبر الضروري، ولكن غالباً ما تسبق الموت الوعجة والمتوترة اضطرابات النظم وتوقف القلب ويعد كبتها بالدهازينام هاماً. يجب أن يقاوم إجراء معالجة لاضطرابات النظم الفلبية إذا كان نتاج القلب والإرواء النسيحي كافياً. يعد تصحيح نقص التأكسج بالأكسجين وأحماض بالتسريب الوريدي ليبيكوبونات الصوديوم من التدابير الأولية الثلاثة والكافية عادة.

الميوكسيتين Reboxetine ليس له علاقة بنوية بالعوامل الثلاثية الحلقات وبعض على نحو سائد يشيط استرداد النورأدرينالين. تُوعج التأثير المضاد للشكازين أقل من المرضى فقط، قد يحدث نقص ضغط الدم والعتاة عند الذكور، ويعد مأموناً نسبياً في حالة قرط حرجه.

منظمات استرداد السيروتونين الانتقائية

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

تمتلك منظمات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs مجالاً من التأثيرات غير المرغوبة تتضمن العيان والقهم والوخة والاضطراب المعدي المعوي، والهياج وتعذر الجلوس akathisia (تأمل حركي) واللالملقة anorgasmia (فشل حمرة حمرة الجماع). ولا تسبب التأثير المهدئ المباشر وبعد ذلك حمرة عند المرضى الذين يتأمرن لسابقة التمرات. يمكن لمنظمات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs أن تعرقل (توق) نط النوم مع ازدياد اليقظة والنقص المعبر في كمية النوم ذي حركات تغيير السرعة REM وازدياد خفاء REM، ولكن يتحسن النوم بالتهابة نتيجة ارتفاع المزاج. لا يسبب هذا الصنف من مضادات الاكتئاب مشكلات نقص الصعط الرضعي، أو التأثيرات المضادة للشكازين أو التأثيرات المضادة

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومضادات استرداد

للمسروتونين الانتقائية TCAs and SSRIs

تأثيرات الديناميكا الدوائية Pharmacodynamic Interactions. بسبب العديد من TCAs قدنا فإعطاء

المتزامن مع عوامل مهدئة أخرى مثل المسكنات الأفيونية،
مضادات الحساسية، وحالات الحلق، والتهربات والكسول
قد تؤدي إلى نعاس مفرط ونهومة غامرة. قد تمتلك معظم
TCAs تأثيرات قلبية غير مرغوبة ولاسيما تطويل فترة QT.

يمكن أن ينشأ احتطار متناه لبطول QT بالعديد من الأدوية
الفلبية النوعية والتي تشمل الأميغرون، والمهسوبراميد،
والبروكيتاميد، والنيروفاينون، والكيتيلين، والتريفينادي،
والعوامل النفسية الأخرى أيضاً مثل الليموزيد pimozide
والسيرينيدول serinidole والثيوريدازين thioridazine. يعر
استعمالها حذيفة مع TCAs المعروفة بتطويل QT من احتطار
اضطراب النظم القلبي (راجع الفصل 24 من أصل
الناقضة). يعتقد أن توليفة الثيوريدازين مع أي من TCAs
ذات خطورة خاصة ومنوع استعمالها formally رسمياً. توجد
TCAs تأثيرات الكاتيكولامينات ومحاكيات الرودي الأخرى
ولكن لا تقلق، ناهضات مستقبلية بينا (β₁) المستعملة في
الربو، بل إن كميات صغيرة من الأدرينالين أو النورأدرينالين
في المنتجات الموصفة السبق قد تسبب ارتفاعاً خطوياً في
ضغط الدم.

قد يسبب كل من TCAs وSSRIs سمية جهازية عصبية
مركزية إذا وصفت مع أموية دوامينية مثل الامشاكابون
entacapone والسيليجلين selegiline (من أجل تاء
باركسون). توجد SSRIs من احتطار السمية (متلازمة
السيروتونين) عندما تشارك مع أدوية أخرى التي تنظم نقل
السيروتونين للأعلى مثل سوماتريبان (مضاد الشقيقة) الذي
يتمس SETT والسيبروترامين وهو الدواء المضاد للحمية (راجع
الفصل 35).

قد يتمس ثلاثي الحلقات وSSRIs عبة الاستعلاج ويحدث
صعوبة في التحكم في النوبة بالأدوية المضادة للصرع، ويظيل
زمن النوبة في المعالجة بالتخليج الكهربيسي electroco-

انثيفازودون Nefazodone يتعمس التأثيرات المضادة
للتسكارين ولكن قد يسبب نقص ضغط الدم الرضي
والانزعاج البطني، ويبدو أنه يحسن جودة النوم ولا
يتداخل مع الوظيفة الجنسية.

ميرتازابين Mirtazapine يمتلك منافع إضافية إذ قلما
يترافق مع خلل الوظيفة الجنسية وفي تحسين النوم على نحو
مستقل عن المراج، ولكن يشبه TCAs إذ قد يسبب قدلة غير
مرغوبة ركسباً للوزن.

ترازودون Trazodone يمتلك شهاً بيوياً مع TCAs
ولكنه قد يعرض كمنافس مستقبلية السيروتونين خلف المشك
postsynaptic، ويستقبل لنا المسابقة للمثبات. وبعد خياراً
للمريض عندما يتطلب قدلة ثقيلة. يتميز الترازودون أيضاً
بقلة التأثيرات المضادة للتسكارين وبأنه مأمون نسبياً في
جرعته المفرطة. يجب تجنب الكحول من احتمال التشنج (نقاء
الامتنا priapism) (نوعاً فضيبي مالم) جزئياً إلى حصر
مستغللات ألفا- الأدرينية.

مضادات أوكسيداز احادي الأمين

Monamine oxidase inhibitors (MAOIs)

تتمس تأثيرات الصائرة نقص ضغط الدم الرضي
(ولاسيما عند المسين) والدوخة. وبدرجة أقل شيوياً
الصداع، والغثيرة، واللابالاة، والأرق، والحمى، والرجح،
واضطرابات معدية معوية تتضمن خفاف الدم والإسهال،
وحلل الوظيفة الجنسية (ولاسيما للإيفانية)، وتغير الرؤية،
وصعوبة التبول، والتعرق، والوذمة المحيطية، والارتعاش،
والتمهل وفرط الحرارة، وقد تزيد الشهية على نحو غير ملائم
تسبب كسب الوزن

التأثر INTERACTIONS

يتأم استعمال مضاد الاكتئاب اطلاقاً لأبداً من مواهاته
للتأثر الضائر مع الأدوية الأخرى غير آليات ديناميكية حوية
وحرثيكية حوائية. لذا يعني الحذر والاحتق من المصادر
النوعية للنتائج غير المرغوبة المحتملة عندما يضاف دواء جديد
أو يسزج من قائمة الوصفة التي تحتوي مضاداً للاكتئاب.

SSRI تضاد للاكتئاب الذي يبطئ CYP 3A4 تستدعي عناية خاصة لزيادة جرعات الدواء المشهومة بطريقة التركيز اللازمي للكربامازيبين.

بعد الاكتئاب وفرط ضغط الدم حائشان شالمان وقد تكون مشاركتها المرضية حتمية، وبمشارك اضطراب الملح وباتياً مع فرط ضغط الدم. لذلك فإن الرصيف المشترك لمُصاد الاكتئاب النشط الإنزيمي مع مُحصر مُسغلية بيتا (ميتوبرولول، CYP 2D6) أو مُناهض للكالسسيوم (ديلتيازيم، ألدوديين، CYP 3A4) قد يبلغ من التأثير الخافض لضغط الدم.

إن نسيب الإنزيم P450 بواسطة SSRIs قد يزيد من تأثيرات الكحول والثرماندول والميثادون والميتوبندين (مخطر اضطراب نظم القلب) والمُنحاحات من مجموعة كايون كاين والتهوفيان.

مُثبطات أوكسيداز أهدى الأمين

Monoamine oxidase inhibitors (MAOs)

تفاعلات فرط ضغط الدم Hypertensive reactions. قد بسبب العديد من المواد أنحاجية للودي تفاعلات فرط ضغط الدم الخطيرة جداً إذا أخذها المرضي الذين يستعملون مُثبطات MAO. يتعرض المرضي الذين يأخذون MAOis لسرعة التأثير ليين، الأول؛ إن MAOis نسيب ازدياداً في مخزون الكاتيكولامينات في النهايات العصبية الثورأدرية والدوبامينية، وفيه تأييد لمُحاكات الودي التي تفعل مباشرة بإطلاق الهورأدرينالين المخزون، الثاني؛ يحرم المرضي الذين يأخذون MAOis من إنزيم MAO الموجود بكميات كبيرة في جدار الأمعاء والكبد. لذا فإن الإعطء العشوي لمُحاكات الودي التي سوف تعطل على عو ظمعي هذا الإنزيم يمكن أن تخفف بكميات أكبر بكثير. لاحظ بأنه لا يتوقع تأييد وضعف الأدرينالين والنورأدرينالين والاميزريرمالين لأد هذه المواد تتحرب بدرجة رئيسية بالكاتيكول - O - ناقلة ميثيل (conu) في الدم والكبد.

أعراض نوب فرط ضغط الدم ومعالجتها Symptoms and treatment of hypertensive crisis

involutive، وتتمدد الحالة أكثر من خلال قدرة الكربامازيبين بتحويل (لمرضي) استقلاب مُضادات الاكتئاب وتببط استقلاب الكربامازيبين بعض مُضادات الاكتئاب.

تأثيرات الحواثك اللدوائية Pharmacokinetic interactions يستقلب TCAs و SSRIs بوضوح بإنزيمات السيوكروم P450 لذا فإن الإضافة أو التبدل أو إيقاف مُضادات الاكتئاب في التديير الدوائي لها عواقب هامة.

تلاحظ التأثيرات المحتملة عبر إنزيمات السيوكروم P450 CYP 2D6 و CYP3A4 من (المهدولين A2.19 و B2.19). إن توليف الأدوية التي لها الركائز substrates الإنزيمية نفسها يتيح الفرصة للنسيب التنافسي لاستقلابها مع ارتفاع غير متوقع لتركيزها البلازمي. قد تسبب التثبطات الفعولة مثل فلوكسيتين وباروكسيتين (CYP 2D6) والثيوفوكسيتين والثيفازودون (CYP 3A4) والثيوفوكسامين (CYP 1A2)، على نحو شبيه، تأثيرات ضارة بانتصاصها المعطر الاستقلالي للأدوية المشاركة الموصوفة التي تستعمل بجرعات معيارية. كثيراً ما توصف مُضادات الاكتئاب مع مُضادات الأدهان في الأدهان الأكستاسي. قد تمتلك بعض التوليفات نتائج ضارة غير متوقعة ما لم تضبط الجرعة، مثلاً، paroxetine + thioridazine (CYP2D6)، fluvoxamine + serindole (CYP 1A2) و (CYP 3AL) fluoxetine + olanzapine ولكن يبرر أن التوليفات الأخرى أقل أهمية مثل fluoxetine - quetiapine (CYP 3A4). يتسبب التأثير أهمية خصوصية عندما يستعمل زولوكسيتوكزول zuclopenthixol أمينات لتهدئة المرضي الأدهانيين بسرعة التي يتلقون كذلك الفلوكسيتين أو الباروكسيتين ومُصاد أدهانسي فسوي. إن تببط استقلاب زولوكسيتوكزول zuclopenthixol (CYP 2D6) بالفلوكسيتين أو الباروكسيتين وتفاقمه من خلال تنافسه مع مُضاد آخر للأدهان على ركيزة CYP 2D6 قد يجرس على قفزة مفرطة خطيرة وحموداً نفسياً.

بعد الصرع عتة شالمة ومرضاً مشاركاً co-morbid عند المصابين بعتة نصبة مع عجز في التعلم إن ضرورة مشاركة الكربامازيبين المضاد للصرع والمُحصر للإنزيم CYP 3A4 مع

بدرجة رئيسية، ولكنه مشط عكوسي تامسي. بينما تعطل
 نشطات عبر العكوسة إزم MAO ولذلك نستمر في تسها
 لتأثر عطره خلال 2 - 5 أسابيع بعد الامتناع حتى تتخلق
 إزيمات أخرى أكثر، إن تثبط MAO العكوس غير تام فيما
 عدا التراكيز الهلالية الضرورية. إن التثبط التنافسي يمنع
 للبرامين زيادة التثبط من سقره الفئال على إزم MAO. لذا
 تعدّ تعييدات النظام الغذائي أقل عند المرضى الذين يستعملون
 moclobemide وتكون ذكرت بعض التفاصيل تعاملات حول
 فرط ضغط الدم.

الأغذية التي قد تسبب نوب فرط للضغط
تنتج الأطعمة لتأثيرات خطيرة رافعة للضغط وهي:
• الخبز: خاصة اللامضج جيداً.
• الفطر الأحمر (ولامبريا Chianti) وبعض العسر الأبيض وبعض لجة (البيرة Beer) علة ما يكون مطوفاها قليل من للبرامين.
• خلاصة للخميرة.
• بعض محلات البرويج (pickled herring).
• قرون قفول قمرينة (التي تحتوي الدوا، طليعة الأرينجول).
• لقول لسوداني للفتة، لتضج
• لحم الطراك Game
• للطعام القاد
• لقول للغم للسمنر بما فيها صلصة الصويا
• للسقن المخبزة (مثل Salsami)، معجون القريس (جمبري).
• للسكبات والملونات لتياتية البرونيتية.
هذه القائمة غير نامة وأي طعام متفكك جزئياً قد يسبب فقاعاً ويبدو أن تثبط والبن مأموران.

التأثيرات مع الأدوية الأخرى Interactions with other drugs. فمة عموماً في العديد من التأثيرات التالية، وقد يتجم
 بعضها عن تثبط إزيمات الاستقلاب الدوائية فيما عدا MAO
 حيث لا تعدّ MAOIs التنافلية تماماً في أفعالها. تتجم تأثيراتها
 لأسابيع بعد إيقاف MAOIs. قد تكون التفاعلات خطيرة
 جداً أو مميتة.

مضادات الاكتئاب Antidepressants: تمتلك التوليفة مع
 مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات احتشالاً لتأثيرات نوب
 فرط ضغط الدم التي تتراقد بمضاعفة فرط تشعكسات،

الصداع الوعيم المفاجئ التابض مع الخفقان البطيء، والبيغ،
 والاضطراب الإبصاري، والتخان، والقيء؛ وفرط ضغط الدم
 الرحيح. إذا حدث تضخاع دون فرط ضغط الدم فقد يكون
 ناجماً عن إطلاق الهيستامين. يتجم فرط ضغط الدم عن تثبط
 الأوعية التالي لتثبط مستقبلات ألفا الأدرينية وازدياد نتاج
 القلب التالي لتثبط مستقبلات بيتا الأدرينية. تتشابه الآلية مع
 فرط ضغط الدم الانتباضي episodic عند المصاب بوزم
 القوائم phaeochromocytoma. إن المعالجة المرشدة والفتحة هي
 استعمال محصر مستقبلات ألفا الأدرينية (فيتولامين phenox-
 lamine 5 ميلي غرام وريدياً) وقد يصاب لاحقاً محصر بيتا
 في حال تسرع القلب المفرط.

تثبط المريض Patient education. لا بد من تثخير
 المريض الذي يأخذ MAOIs بأن لا يستعمل أدوية متاحة
 بدون وصفة (over-the-counter) كما في العديد من
 العلاجات البسيطة التي تباع مباشرة للعموم مثل مزيلات
 الاحتقان الأنفي، ومضادات السعال والمزكام، التي تحتوي
 محاكيات الودي (إيميدرين، فيميل بروما نولامين). يجب أن
 يعطى المرضى تعليمات حول نظامهم الغذائي وأن يتفكروا
 احتياجهم لاحتمال التثبط من الأطعمة التي تحتوي كميات
 كبيرة من محاكيات الودي، وأشيعها التوامين tyramine
 الذي يقع بإطلاقه، التورأدرنالون من مخازنه لللجة. ومثال
 ذلك تترك بروتين الكازين casein، بوساطة الهرثيم المتبحة
 في الحلة الباضحة جيداً التي قد ينتج التوامين من الحمض
 الأميني التوروزين، ولذا يستعمل مصطلح تفاعل الحبر
 cheese reaction لوصف المرضى نوب فرط ضغط الدم
 بالإعطاء العموي محاكيات الودي (sympathomimetics).
 إن الأطعمة الفاسدة state خطيرة لأن الطعام يخضع لانحلال
 ذاتي أو لتفكك الميكروبي خلال التحضير أو الحزن وقد
 يحتوي كميات رافعة للضغط pressor amines ناجمة عن
 الأحماض الأمينية.

يقدم الموكلوبيمي moclobemide ميزات مبروحة من
 التنافلية تثبط MAO-A حيث يجب اجتناب تفاعل "الجبن"
 نظرياً وذلك باستثناء (حفظ) MAO، وهي MAO-B

المعدل المتأخر المحتملة للعلاج عشبة القديس جون (*Hypericum perforatum*). لم تُحدد بعد العناصر الفعالة في خلاصة hypericum وكذلك طرز فعلها غير واضح، مع أنه قد تُفرض العديد من الآليات المعروفة بوجود مُضادات الاكتئاب ولكن ذلك غير مضمون (تسيط استرداد أحادي الأمين وإزيم أوكسيد أحادي الأمين بالإضافة إلى تسيط مستقبلات حمض الغاما أمينوبوتيريك (GABA). لقد أُجريت العديد من البحوث الأصلية في ألمانيا حول فعالية عشبة القديس جون حيث قد وجد استعمالها جيداً. لقد أظهرت العديد من الدراسات مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية خلطات معدلات مكافئة من الاستجابة ولكن يجب أن تُفسر هذه الدراسات بحذر لأن العديد من التحارب فشلت في استعمال تصنيف معياري لأعراض الاكتئاب. يحمل المرضي تلقياً معالجة بالأدوية الثلاثية الحفلات بجرعة أدنى من الجرعة العلاجية، وأحياناً يتلقون hypericum بجرعات أعلى من الجرعة المُحددة الأعظمية من المستحضرات المُوافقة تجارياً. اكتشفت تجربة كبيرة متعددة المراكز بيّنة محدوداً لفعالية عشبة القديس جون بالمقارنة مع المُثل placebo في الاكتئاب الرئيسي الخفيف.

لما نسبة معينة قليلة من المرضي الذين على الرغم من هذه التحفظات، وبعد أن عُرِضت جميع الخلفيات المتوافرة، عبروا عن رغبتهم القوية بتناول عشبة القديس جون، ربما لأنهم يفضلون مركبات مشتقة عشبية أكثر من الطب الاعتيادي conventional medicine. يستحسن عند المرضي المنصوبين بالأكتئاب الخفيف، وبوجود البرية، الموافقة على رغبتهم بدلاً من تحريم استعمالهم العلاجي واحتظار وصف مُضاد اكتئاب معياري سوف لن يؤخذ من قبلهم.

بعد استعمال عشبة القديس جون مُقحداً بسبب نقص تقييم standardisation للمكونات، يجب أن يُشرك هؤلاء الذين يرغبون بأخذ هذه العشبة بأنهم ربما تسيب دوسعة وقائية واضطراباً معدنياً ومعوياً وتخليطاً. تُحصر أيضاً بترجمات P450

والصعل وفرط المحونة. قد تُعرض توليفات SSRI-MAOI متلازمة السيروتونين، المُهددة للحياة. تطبق قواعد (صارمة strict) بخصوص تترات الغسل washout عند تبديل MAOIs مع الأدوية الأخرى (راجع تبديل مُضادات الاكتئاب فيما سبق). نادراً ما يُوصف MAOIs مع باقي مُضادات الاكتئاب ولأن العديد من التوليفات خطيرة جداً فإن مثل هذه للممارسة يجب أن يُحفظ بها للاحتصاصيين فقط وأن تكون الفادر لأحمر.

الحدرات المُسكنة Narcotic analgesics: قد يتنج عن الإعطاه التزامن مع البنيدس الحشود الشنسي، والشمس وحسبى الغيبوبة، ونقص ضغط الدم أو فرسه (قد يحرم عن تسيطه ينسج انثيلة demethylation التكبدي). يحدث التاز مع الأيونيات الأخرى ولكن بدرجة خفيفة. تتضمن الأدوية التي تتأثر بدرجة صغرى مع منبطات MAO مُضادات انصرع (تخضع عنة للاحتلاج). والأدوية التوبامينية (مثل selegiline [منبط MAO B]). قد بسبب تثلل الحركة، أما الأدوية الخافضة لضغط الدم والمُضادة للمسكري: (ميثورميجن وسلفونيل يورباز، فلها تأثير مؤيد). يجب احتباب مشاركة أمفيبروناتون amifetamine/أوبرومين bupropion (التي تسعمل لموقف التدخين)، وسيوترامين sibutramine (انقاص الوزن) وناهضات 5HT_{1A} (الشفقة). عند استعمال العديد من الأدوية أثناء الجراحة وما حولها فمن الأفضل سحب منبطات MAOI قبل أسبوعين إذا كان ذلك ممكناً عمياً.

الجرعة المفرطة Overdose من منبطات MAOI تسبب هوساً شديداً، وغيبوبة ونقصاً أو فرطاً في ضغط الدم. تسعمل التباير العامة الثلاثة بإعطاء الحد الأدنى للأدوية: أي الكلوبرومازين من أجل التصلص والامتزاز؛ والتبيبولامين من أجل فرط ضغط الدم، ولا تعطى الأدوية الزائدة للتوتر الوعائي في نقص ضغط الدم، بسبب احتظار فرط ضغط الدم، (استعمل الرضعة والتلازما المُمددة للحجم).

عشبة القديس جون ST JOHN'S WORT

يُشرك العديد من المرضي المعابين بالأكتئاب الخفيف إلى

Shelton R. C. et al 2000 Effectiveness of St. John's Wort in major depression: A randomized control trial. Journal of the American Medical Association 285: 1978 - 1986

الدَّهان neuroleptics أو للمهدئات الرئيسية major tranquilizers، ولكن تم تسمية antipsychotics حيث ورد منها أكثر من عشرين مركباً إلى السوق خلال السنوات الثلاثين التالية. تصنف حسب البنية الكيميائية (مثل فينوثيازينات phenol-thiazines، بونروفينون bupropionones). تقسم المركبات ضمن مجموعة الفينوثيازينات الكبيرة إلى ثلاثة أفرع على أساس السلسلة الجانبية إذ عمل هذه السلسلة الجانبية للتنبؤ بشواكل profiles التأثير المضطر (الجدول 3.19).

إن استمرار البحث عن المهدئات الكبيرة والتحمل الأفضل قاد الباحثين والأطباء السريريين إلى إعادة استقصاء كلونازين clozapine، وهو دواء مرخص أصلاً في الستينات، ولكن سحب فيما بعد بسبب تأثيراته الدموية الخطيرة. ظهر الكلوزابين ليعرض فعالية عظيمة في معالجة الفصام schizophrenia مقاوم، ويمتلك بمقاومة ضد الأعراض النفسية بالإضافة للإيجابية (راجع الجدول 4.19). وقد كان نقل احتمالاً في نسبة للأعراض الحركية خارج الهرمية، يُعد ترجيحاً في توافر التسميمات مع متطلبات صارمة (معدة strike) لمعالجة الجرعة وتوصد النموي. فقد نبت الباحثون إلى تجدد الاهتمام بالكلوزابين وبمقاومته غير المعتادة وتحمله لأجل اختيار الأدوية المضادة للدَّهان اللائق.

إن التمييز الأهم لتصنيف المعاصر للأدوية المضادة للدَّهان هو بين العوامل الكلاسيكية (المسودجة) مثل الكلوربرومازين، والفانثوبيرينول، والروكسولينيكمسول zuclopenthixol، ومهدئات الدَّهان اللائق الحديثة التي تشمل الكلوزابين، clozapine، ولان الريزيبيريدول، والأولازابين، والكوبيتابين. تعدُّ العوامل الأخرى اللائقة الحديثة atypical في طرز عملها وتأثيرها على حيوانات التجريب (تقص الأعراف الحركية خارج الهرمية عند الجرعات) وشواكل التأثير الثنائي، إن تصنيف العوامل اللائقة حسب بنيتها الكيميائية ذو قيمة محدودة سريرياً لأنها متغيرة نسبياً جداً. قد يظهر تصنيفها بحسب شواكل ارتباطها بالمتغلة مع نحو تينة على الأهمية السريرية لأفعالها على الحُمل الناقلة transmitter systems.

(CYP 3A4, CYP 1A2) بلوحة هامة ونتيجة لذلك ينقص التراكيز اللائق والنجاحة العلاجية للكلوزابين، وموانع الحمل الشهرية، وبعض مضادات الاختلاج، ومضادات الدَّهان، ومبيطات HIV برونيازولريم المنصحة التوكسية. قد يجب الاستعمال للقران للثريوتوفان مع عشبة القديس جون لتأثيرات سيروتوبية للعقول تفسد العيان واضعاج.

المعالجة بالتخليج الكهربسي

ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT)

تكتف المعالجة بالتخليج الكهربسي إمران شحنات كهربية صغيرة عبر الدماغ بتطبيق مساري كهربية electrodes على المناظر الجبهة الصدعية من العروة بهدف تحريض نوبة توترية - رمعية tonic-clonic. إن الإشارة إليها هنا يدل على مكانتها الأساسية في العلاج تتطلب المعالجة بالتخليج الكهربسي ECT من المريض الخضوع إلى التخدير العام. كما يحمل اختطارات صغيرة مكانة لتلك للربطة مع التخدير العام في العمليات الجراحية الصغرى. قد تسبب عيوباً deficits في الذاكرة ويكون ذلك عارياً ودا ومن أجل سهولة التسمية لاستعمال الأدوية المضادة للاكتئاب، تُذكر المعالجة بالتخليج الكهربسي كعلاج نفسية عندما تكون المعالجات اللواتية غير ناجحة أو عندما تكون فرصة التحسن في المعالجة بالتخليج الكهربسي محيرة. قد يظهر ذلك عند المصابين بحالة نفسية خطيرة. غير سبيل المثال المريض المكتئب بشدة والذي توقف عن الأكل والشرب. بعد التخليج الكهربسي المعاصر مأموراً وبدلاً فعلاً عن المعالجة الفارماكوتوجية ويض الخيار الأولي في الظروف السريرية عندما تكون الاستجابة السريعة مرغوبة، وتكون منقذة للحياة.

الأدوية المضادة للدَّهان Antipsychotics

التصنيف CLASSIFICATION

اخترت بالأصل كأدوية مُصادة للهستامين ثم اقترحت كمضادات للدَّهان، ظهر الكلوربرومازين chlorpromazine كمعالجة فعالة من أجل العلة الدَّهانية في الخمسينات 1950s. اصطلح على الأدوية، المشابهة بالكلوربرومازين أصلاً كمضادات

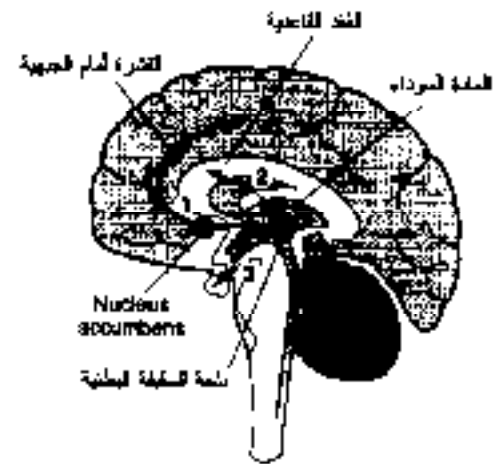
D₁, D₂, D₃, D₄، ويحصر مستقبلات الأستيل كولين المسكارينية، كما تفعل العوامل الكلاسيكية (مثل الثيودارين)، قد تنقص هذه الخاصة من المعاناة من تأثيرات السهول خارج الجسم، يرتبط الكلوزابين بسهولة كمناهض مع مستقبلات ألفا-الأدرينية أكثر من الأدوية الكلاسيكية ويحصر أيضاً مستقبلات السيروتونين والهيستامين (5HT₂ ومبرها).

تختلف الأدوية النفسية التأثير الجديدة كثيراً في شواكل profiles ارباصها مع مستقبله. يشابه الألوبرامين والكورتيفان شاكلة الكلوزابين في تأثيراتها العلاجية ويظهر أهما بشتقان من قصفهما مع مستقبلات وجلل باقله عتلفة. تقوم جميع الأدوية اللائودجية (عدا أميسليبرون) عناهضة مستقبلات 5HT₂ أكثر من مستقبلات D₂ مقارنة مع العوامل الكلاسيكية. يظهر أن الأدوية اللائودجية النفسية تهاض مستقبلات D₂ الدوبامينية تمتلك ألفة عالية للمستقبلات في الجهاز الحوفي المتوسط mesolimbic system (نسبية تأثيراً مضاداً للدهان) بدلاً من الجهاز السوداوي المحططي (يرتبط مع تأثيرات حركية غير مرغوبة). على نحو متباين مع مضادات الدهان الكلاسيكية، يشارك الرزيبريدون risperidone الكلوزابين مقترته على مناهضة مستقبله ألفا-2 الأدرينية، فد تقدم هذه الخاصة في معالجة النقصام وقد تشاهد على أهما ناحة اهتمام لتطوير أدوية جديدة.

الديناميكية الدوائية PHARMACOKINETICS

تشابه مضادات الدهان مع مضادات الاكتئاب، فهي تمتص وتوزع حيناً بعد الإعطاء الفموي. أما في الحالات التي تتطلب تفرجاً سريعاً جداً للأعراض أو السلوك المضطرب فيمكن إعطاء قسط أسرع في البلازما عبر طريق الحقن العضلي. وبالمشاركة مع مضادات الاكتئاب، فإن مضادات الدهان تستقلب بدرجة رئيسية بظائر الإنزيم السيبروكروم P450 في الكبد مثل (CYP 2D6 risperidone, sertindole) CYP 3A4 (الجنول 2.19)، (clozapine, alanzapine) cyp 1A2، بعد استقلاب بعض المركبات معقلاً (مثل الكلوروبرومازين).

AMP بينما يمتلك تفعل نطيات D₁, D₂, D₃ تأثيراً مناهضاً. تشارك جميع العوامل المضادة للدهان الكلاسيكية بقدرتها الكبيرة على إحصار مستقبلات D₂، ونسبت تأثيراتها في تمسين الدهان إلى منع تفعل هذه المستقبلات. لذا يترضى أن تكون النقيصة الرئيسية في النقصام هي إرهاد نشاط الدوبامين، الذي تقدم ارتفاعاً في عدد مستقبلات D₂ الدوبامينية، أو فرط حساسية المستقبل أو زيادة تولف الدوبامين من أجل تفعل مستقبله D₂ من لإنتاج الفرط أو نقص الحروب عبر العوز الإنزيمي.



الشكل 3.19: مقطع سهمي للدماغ يوضح لشل الدوبامينية.

1. السيل الحوفي المتوسط (مفرط النشاط في العلة للدهان وفقاً لفرعية الدوبامين في النقصام)، VTA = باحة النقيفة البطية.
2. السيل السوداوي المحططي (يكتشف محيط الحركة، عبر فعال في داء باركنسون ويتشارك مع أعراض حركية خارج المييل الجسمي).
3. السيل الأندوسبي القسبي (تبط إطلاق النورولاكين من العلة).

بعد التوقع أكثر نقيفاً إذ إن شاكلة profile المستقلة الترابطة للكلوزابين والعوامل المضادة للدهان اللائودجية الجديدة تقترح بأنه ليس من الأساسي إحصار مستقبله D₂ من أجل التأثير المضاد للدهان. تفعل الأدوية اللائودجية على العديد من المستقبلات وتقوم العديد من تفاعلات الجسم لتناقل. بعد الكلوزابين فعلاً كمضاد للدهان، إذ يمتلك ألفة قليلة للمستقبله D₂ مقارنة مع الأدوية الكلاسيكية ولكنه يرتبط بشدة مع النقيصات subtypes الأخرى للدوبامين مثل

هالوبيريدول) إذ يكتشف أكثر من سبيل رئيسي واحد، يستعمل إزيمات متعددة من P450 ويؤدي لإنتاج العديد من المستقلبات العاطلة. قد تزداد المستويات اللازمة لمُضاد الذُهان لو تناقص بالوصف المشترك مع أدوية قد تكون مُثبِّتات أو مُحرضات أو ركائز لنظير الإنزيم isozyme نفسه. بعد أسيتيريد Amisulpride استثناءً عن القاعدة العامة حيث يطرح من الكلى دون استقلاب كسدي.

تتضمن الأخطاء عن الأعمار التصفية لمُضادات الذُهان ما يلي: كويتياين 7 ساعات، كلوزابين 12 ساعة، هالوبيريدول 18 ساعة، وأولانزابين 33 ساعة. تتوفر حقن عضلية مُدخِرية depot إذ يطلق الدواء على مدى 2 - 4 أسابيع.

النتيجة EFFICACY

يُحصد الأعراس في المُضام على أنها إيجابية وسلبية (المحلول 19 4). بينما يجب أن يقدم الدواء المُضاد للذُهان معالجة كافية للأعراض الإيجابية التي تتضمن الهلوس والذهانات. غالباً ما يترك المريض دون بُرء unresolved من الأعراس السلبية في أقل من 60% من الحالات مثل الانهلاء apathy وتسطع الوجدان anergia. نوحى البيئة بأن الكلوزابين والأدوية اللاكومودجية الجديدة تمتلك ميزة هامة عن الأدوية الكلاسيكية ضد الأعراس السلبية. يمتلك الكلوزابين ميزة أخرى عن باقي مُضادات الذُهان سواء الكلاسيكية أم اللاكومودجية، بأنه قد يكون فعالاً عندما تفشل مُضادات الذُهان الأخرى المُعطاة بالجرعة الكافية أو عندما تكون غير محتملة.

غالباً ما يستمر المُضام بحسب مزم من النكس والذُهان. يمنع لقل من ربع المرضى الذين يعانون من نوب ذُهانية وينصحون على أنهم مصابون بالمُضام في احتساب نوب أخرى. على الرغم من ذلك فإن أُعد مُضادات الذُهان الوقائية تنقص على نحو هام من احتمال النكس.

طُور الاستعمال MODE OF USE

لما كانت فاعلية العوامل المُضادة للذُهان (علاقة النتيجة العلاجية مع الوزن) تختلف بوضوح بين المركبات، فمن المفيد التفكير بالجرعة الفعالة المُضادة للذُهان للعوامل الكلاسيكية

بدلالة مكافئات الكلوروبرومازين (راجع الجدول 19 - 5). مثلاً، يمتلك الهالوبيريدول فاعلية عالية نسبة إذ إن 2 - 3 ميلي غرام منه تكفي 100 ميلي غرام من الكلوروبرومازين، بينما يتطلب 200 ميلي غرام من السكبيريد sulphiride (والمخفض الفاعلية) ليعطي التأثير المُضاد للذُهان.

يجب أن يبدأ "الفرضي السذج neuroleptic naïve" تجاه المُعالجة المُضادة للذُهان (هؤلاء الذين لم يأخذوا سابقاً أي عامل مُضاد للذُهان مطلقاً) بجرعة الأدمى المنخفضة، مثلاً 0.3 ميلي غرام يومياً من الهالوبيريدول أو 25 ميلي غرام يومياً من الكلوروبرومازين، وكما في حانه المريض الذي يمتلك استعداداً خاصاً للتأثيرات المُضارة ولاسيما الأعراس الحركية خارج الهرمية. تُحيداً أيضاً الجرعات البدئية المُحافظة عند المسنين وعند المرضى المُصابين بعجز التعلم الذين قد يتطلبوا أدوية مُضادة للذُهان لمُعالجة الذُهان أو الاضطراب السلوكي النوحيم. يمكن أن نعالج الجرعة على فترات حتى الحصول على التأثير المرغوب في مُعالجة الأعراس الذُهانية، أو قديلة انسلوك المُضطرب أو الحصول على مُدته فاعلة. تعتمد المُقررات على السياق، وعلى الوضع المنع والاستعمال المسبق لمُضادات الذُهان التي تُعد عوامل تُعجل من المُعارة المُضادة (العولوية). إن القضية الهامة هي أن الذُهان الذي يُترك دون علاج لفترة طويلة تكون نتائجه أقل تشجيعاً لذا يجب أن تُعرض المُعالجة اللوائية حثلاً تسمح فترة التقييم الكافية بتوطيد تشخيص مرحلي.

يُرحص لكل عامل مُضاد للذُهان بجرعة عظمى، مثلاً حتى 1000 ميلي غرام من الكلوروبرومازين يومياً قد يُعطى بتريحي في المملكة المتحدة. يتطلب وصف الجرعة العظمى المُرخصة موافقة الاحصاصي، فيجب عند مشاركة إعطاء اثنين من مُضادات الذُهان، أن لا تزيد الجرعة العظمى المُرخصة بمش المُضادات عن 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوروبرومازين/ يوماً يستثنى ذلك عندما تكون تحت إشراف اختصاصي. تُعد الجرعة العظمى المُرخصة لبعض مُضادات الذُهان أقل من 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوروبرومازين/ يوماً. فعلى سبيل المثال تُنقص الجرعة

الكلوزابين Clozapine قد يبدأ به تحت إشراف اختصاصي فقط عندما يفشل موابان من مُضادات الذهان الأخرى بسبب نقص النحاعة أو التأثيرات الضائرة. بالإضافة لذلك إن غُدَّ الكريات البيضاء أمراً إلزامياً واحتياطاً ندرة المحبات) وكذلك فحص ضغط الدم (للتأثير المنخفض لضغط الدم). يكون الرصي أكثر عرضة لندرة المحبات عند اعتناء المعالجة حيث تحدث 75% من الحالات في الأسابيع 18 الأولى. يجب متابعة جدول معايرة الجرعة بصرامة، يبدأ بالكلوزابين 12.5 ميلي غرام وتنتهي بعد أربعة أسابيع للمعركة العلاجية المستهدفة 450 ميلي غرام يومياً.

استراتيجيات الإعطاء البديل في الاستعمال الحاد للأدوية المضادة للذهان

Alternative administration strategies in acute use of antipsychotics

توافر بعض مُضادات الذهان كحقن داخل العضل عند المرضى غير الراغبين (للمستحقين) اجلاع الأقراس (لأما شائعة في الذهان والاضطرابات انسوركي التوحييم). إن اخالويويدول هو الأكثر استعمالاً عند المرضى الداخليين في الأوصحة. (لا يعطي الكلوربيرومازين نتيجة إحدائه لنقص ضغط الدم وتشكل عقيدات جندبه). قد بعضى الأولانزين عضلياً في اضطراب السلوك الحاد في الفصام. يقدم هذا الدواء أيضاً على

العظمى المرخصة لثيوزينازين إلى 600 ميلي غرام أيومية تبعاً للاحتياجات سرل نسبة التقنية الرومانية. لاحظ أنه يجب فحص اللازما ومخطط كهربية القلب عند الإدخال أو لدى زيادة جرعة الثيوزينازين ويجب مشاهدة مخطط كهربية القلب قبل وصف البيموزيد pimozide والسيرتيندول sertindole.

وصف Prescription مُضادات النُهان اللائودجيه يتبع قواعد شبيهة مع قواعد الأدوية الكلاسيكية، إذ تبدأ بجرعات منخفضة عند المرضى الشدج. مُضادات الذهان. على الرغم من وجود مجال واسع من الجرعات المعالجة لتعنيده من العوامل الكلاسيكية (مثل الكلوربيرومازين 25 - 1000 ميلي غرام/يومياً)، فإن العوامل اللائودجيه تمتلك مجالات ضيقة (الجلدول 5.19). إن مُضادات الذهان الكلاسيكية مرخصة لتدبير السلوك المضطرب الحاد بالإضافة إلى الفصام، بينما تعد العوامل اللائودجيه عموماً مرخصة فقط للاستجابات الأخرى، على الرغم من أن ثريزيبيريدون risperidone يعد الأوسع. بين معظم العوامل اللائودجيه المستعملة في الفصام، فإن من افتداد معايرة الجرعة لفترة مخنصرة بواسطة بروتوكول لتحديد الجرعة العلاجية الأندسى، مثلاً، ديريدول 4 ميلي غرام/يوم، كوتيامين 300 ميلي غرام/يوم. يستطب لزيادة الجرعة عندما لا تحصل استجابة بعد أسبوعين وقد مكررها حتى الوصول إلى الجرعة العظمى المرخصة.

الجدول 4.19: أعراض الفصام schizophrenia

الأعراض السلبية	الأعراض الإيجابية
تظاهر بـ: طبع الوعدان بهام بديل نديم فرسة مع نفس الترامن هو الضمر، اتصال جنسي غير، نقص الاستجابة، بناء حركي نفسي	هلوسات، hallucinations، أشبهها السحبة (أصوات) من شخص ثالث، قد يكشف المرضى لحدودها. قد تعطي الأموات لوتر، وقد تخلص الإحصارية نادرة
محص لطقن بlogos غياب سرقي للكلمات يظهر سريراً نفس الكلام الخلفائي (عدم للكلام).	مُتلاذات cataplexis أشبهها الاضطهادية، ظاهرة اللاعالية، تشلّل مُتلاذات أفكار اضطرابية عريضة، أنكار إيجابية، أفكار سحبة، العنجات أو الشعور.
استقام البشذ Avolition (عدم القدرة على الحصول على اللقا من أي نشاط)، والانهالية (نسيب الاحتسامات والتملال العلاقات)	اضطراب العصب ويشمل الهياج، وإزالة التقيد الجنسي، سلوك التكرار. ارتفاع اللايم الخلفة لنظر وغير ثلاثة.
الامبالاة Avolition ونكبت نفس العانة والقدح للصل. نفس التامع للمساعدة بأي نشاطات أو ابتداء أي سلوك مباشر الرمي، ونقص النظافة الشخصية.	تظهر اضطرابات الأفكار والفعل في تنظيم الكلام حيث يسراج عن النقطة (الذبة) (الماسية)، ولا يصل أبداً إلى المقصد (القطعة) (أنتداب) ينتقل من موضوع إلى آخر على نحو عشوائي (رابط) نحو، تفكير العارص المتحرك، يكسر معاداً لاتباع موضوعاً لا علاقة له (سروج عن الخط) (تخرق) أو ينتقل من موضوع إلى آخر على أساس كسباب لها أسباب عيبي (تلاسي).
مشكلات في الذاكرة، تكثف عدم الإدارة على التركيز على أي فعلية أو الاشتغال الكاس عن الترامن.	

جدول 5.19: الترتيب النسبي للتأثيرات المعتدلة الانتقائية للأدوية المضادة للذهان

الغذاء	الجرعة المكافئة للكولورومازين (ميلي غرام) CPZ Equival (Dose (mg)	الجرعة العظمى يومياً (ميلي غرام) Max dose (day)	البنية	تأثيرات خارج هرمية	تأثيرات مضادة للفعل الكوليقي	تأثيرات بروماتين الدم	كسب الوزن	سمية قلبية	احتلال دماغي	الهدوء
الكلاسيكي										
كلورومازين Chlorpromazine	100	1000	نقط 1 بيرثازين	--	++	+++	--	+	+	+++
ثيوثيازيم Thiothixime	50	300*	نقط 2 ثيوثيازيم	+	+++	+++	+++	+++	+	+++
تريثيوبيرازين Trifluoperazine	5	50	نقط 3 تريثيوبيرازين	+++	+	+++	++	+	+	+
هاربيريدال Haliperidol	3	30	نقط 1 هاربيريدال	+++	+	+++	++	+	+	+
سولبيريد Sulpiride	200	2400	بدون بيرثازين	*	+	+++	*	-	-	-
زوكلوپينكسول Zuclopentixol	25	150	نقط 1 زوكلوپينكسول	++	++	+++	++	+	+	++
	مخدرات الدنا الفعالة (باليوم) Min eff. Dose (day)	الجرعة العظمى (اليومية) Max dose (day)								
اللايمونجيني										
كلوزابين** Clozapine	300 mg	900 mg	ديبرودولامين	-	+++	-	+++	+	---	+++
كلوزابين Clozapine	10 - 5 mg	20 mg	ثيوثيوبيرازين	-	++	+	+++	-	*	++
كيتيابين Quetiapine	300 mg	750 mg	ميتازولاميد	+	+	-	+	-	+	+++
ريسبيردين Risperidone	4 mg	16 mg	ديزيمولفين	+	+	++	+	-	+	+
أميسولبريد Amisulpride	5-800 mg	1200 mg	ديليل البيوليد	+	..	++	+	-	+	-

المفادح الجرعة المكافئة للكولورومازين (CPZ). يُعد هذا التقييم ذا قيمة عند المقارنة بين فعالية مُضادات الذهان الكلاسيكية. إن حالات الجرعة ليست نوعية إذ إنها واسعة كتقياً وعادةً حاصراً الأدوية من الجرعات المنخفضة (مثل الكولورومازين 25 ميلي غرام أو مكافئها) حاسي يتم تحصيل الآثار التكاثرية المُضادة للذهان إذ الوصول إلى الجرعة العظمى. إن الجرعة المكافئة للكولورومازين ذات قيمة مُضادة للذهان اللايمونجيني إذ حُددت الجرعات المُضادة للذهان (Min.eff.dose) والحدود العلاجية للأدوية. يمكن أن توجد الجرعة العظمى (Max. dose) حسب إشراف استشاري مُشرف.

* أُنصفت الجرعة المُكافئة العظمى للثيوثيوبيرازين إلى 300 ميلي غرام يومياً أو 600 ميلي غرام يومياً في المستشفى، مع متابعة الاهتمام بتعاقب QT وحساب اضطرابات نظم القلبية الشبيهة بالمرحلات القلبية.

** نعد جرعة الكولورومازين 50 ميلي غرام مكانه تقريباً 100 ميلي غرام من الكولورومازين.

† حسب الجرعات المُخفضة من الأميسولبريد (مثلاً 100 ميلي غرام) عند المرضى لضباب بالهراس المُضخم الشبيهة فقط.

شكل "velocab" حيث يلوب بالتماس مع اللسان مما يسمح لدواء بالالتصاق على الرغم من نقص التعاون عند المريض المضطرب.

الحقن (المُدخِرة) الممتدة المفعول

Long-acting (depot) injections

يُعرف المألوف بديسول والبروبوكسول والفلوربيزول والفلوربيكسول والسيونيازول كحقن عضلية مُدخِرة للمعالجة الصالحة maintenance treatment عند المصابين بالأمراض والاضطرابات النفسية الأخرى. تروود لمرضى الأرقين willing يأخذ الحقن المُدخِرة، عادة من قبل ممرضه الرغاب العسية عنى فترات 2 - 4 أسابيع. مما يستبعد الحاجة لأخذ الأقرص 2 - 3 مرات يومياً. تعد المطوعة العسرة للمداوة الصوية السبب الشائع للقيول في المستشفى بنكس المُصام. يجب إعطاء جرعة أولية محتزنة من الدواء المُدخِري مع مراجعة التآثرات غير المرغوبة بعد 5 - 10 أيام.

لتهينة العريفة Rapid tranquillisation

ابتكرت بروتوكولات التهينة السريعة للمرضى المضطربين لدرجة وخيمة والعيفين أو مع احتمال العنف والذين لا يتجاوبون للأدوية غير الفارماكولوجية. إن احتفظونات إعطاء الأدوية النفسية للتأثير (مثل اضطراب نظم القلب بالجرعة العنيفة لمضادات الأهدان) قد تغلب على احتطار ترك المريض دون معالجة، والنسي تصمم الرضخ العيزيائي وفرط إسهاد الجهاز القلبي الرعاشي.

بعد البنزوديازول مثل الفلورازيولام 1 - 2 ميلي غرام وريدياً (في ورهه كبير) حيث يفضّل الحقن العسلي (يخفف بحجم متساوي من الماء أو المحلول الملحي الفيزيولوجي) الخيار الأول إذ لم يعط المريض مسبقاً دواء مُضاداً للأهدان. إن المرضى الذين يتطوبون قدتة سريعة كثيراً يأخذون مُضادات الأهدان من أجل لعلة الراسخة بالإصالة لذلك قد يستعمل مُضاد الأهدان إذا لم يتلقَ المريض جرعة كافية، ما عد ذلك يجب إعطاء البنزوديازول. يفضّل حانياً المألوف بديول 2 - 10 ميلي غرام حقناً عضلياً لتهينة السريعة، ونكس قد تنطور بروتوكولات جديدة بتطوير مُضادات الأهدان اللاعوزجية

النسي يمكن إعطائها عضلياً. عندما يعطى مُضاد الأهدان لو البنزوديازول الهادئ على نحو إسعافي فحجب أن يراقب النبض وضغط الدم وحرارة والتنفس، وقولس التأكسج البضي (الإشعاع بالأكسجين) إذا فقد نوعي.

عندما يفسن المألوف بديول محرعتين على الأقل حقناً عضلياً يفتاح السجة المرغوبة، فإن البدن حر الزولكوبينيكسول Zucopentixol أسميات الذي يعطى حقناً عضلياً. ينتج هذا الدواء المهدئ شدتة تأثيراً مهدتاً خلال ساعتين ويوم 2 - 3 أيام إذا استعملت الجرعة الملائمة. يجب عدم وصف زولكوبينيكسول مطلقاً للمرضى السذج تجاه الأدوية المُضادة للأهدان. يجب ملاحظة أفضي برعابة فائقة بعد إعطاء الدواء. قد يحتاج بعضهم جرعة ثانية خلال يوم أو يومين.

يقوم الأمولوباريتون amylobarbitone والبارالدهيد paraldehyde بنور في الحوادث الإسعافية عندما تكون عوارث مُضاد الأهدان والبنزوديازول مستنفذة.

التآثرات الضائرة (راجع الجدول 5.19)

ADVERSE EFFECTS

غالباً ما تُسبب العائل الأهدانية الفعالة عد أفضي الأهدان لديهم بصرة عسيرة (ضئيفة) من سالتهم، ومن تآثرات اندوائية غير المرغوبة التي يمكن أن تسارم على المطوعة الهدية المسبقة وتؤدي لاحتساب النكس.

مُضادات الأهدان الكلاسيكية Classical antipsychotics

قلماً ينحور أي مريض بأخذ العوامل المُضادة للأهدان الكلاسيكية من تآثراتها الضائرة. لذا لا بد أن تناقش التآثرات غير المرغوبة المحتملة مع المرضى وعلى عو منتظم لمراجعة هذا المنظر من الرعاية.

الأعراض خارج الهرمية Extrapyramidal symptoms

تعدُ جميع مُضادات الأهدان الكلاسيكية قادرة على إنتاج هذه التآثرات لأنها تفضل على إحصار مُستقبلات الدوبامين في السيل السوداوي المخططي. تكون النتيجة أن 79% من المرضى يعانون من الأعراض عوارج الهرمية التي تظهر بعد مدة قصيرة من البدء بالدواء لو بعد زيادة جرعته (تآثرات

حادثة)، وأحياناً بعد توطيد مستوى خلوص لفمجرعة (تأثيرات متأخرة).

الأعراض خارج المسيل المبرهي الحادة - Acute extra-

pyramidal symptoms. يتظاهر خلل التوتر *Dystonias* بحركات شاذة في اللسان والوجه مع وضعيات ثابتة وتشنج، تتضمن الصعر *torticollis* وحركات عينية صعبة (توب شحوص الصعر). تسبب الأعراض الباركنسونية الثلاثي الكلاسيكي من بطء الحركة والصلل والرعاش. يعتقد أن الأعراض الباركنسونية وخلل التوتر يتحان من زيجان للمصلحة الكورينية بدلاً من الانتقال الدوباميني في المسيل السوداوي المخطط (راجع الفصل 20). تعيد العوامل المضادة للفعل الكولينسي مثل بروسيكلين *procyclidine* أو أورفينادين *orphenadine* أو بنزفروين *benztropine* لتوازن لمصلحة الانتقال الدوباميني ولكنها مسؤولة عن تحريض تأثيرات المضادة للمسكارين (حذف الفم، واحتباس البول، والإمساك، وتعاقم الزرق، والتخليط). ولكنها لا تعرض تفرجاً لخلل الحركة المتأخر الذي قد يصح أسوأ، يجب أن تستعمل فقط كاستجابة لتبديد خلل التوتر أو الأعراض الباركنسونية بدلاً من التوقية. تعد البنزوديازيبات بدلاً بتأثيرها العامة المبيطة. إن النوريبلازين والفينوثيازينات من النمط الثاني أقل أماناً في تحريض التأثيرات. خارج المبرية ولا تحصر الانتقال الكولينسي (ولكن قد يعانسي المرضى من تأثيرات مضادة للمسكارين). لاحظ أن التخليط الناتج عن التأثيرات ذات الفعل الكولينسي قد تحاكي أو تسبب في مضاعفات اضطراب الأفكار العسامي.

تعذر الجلوس *Akathisia* بعد حالة من التلطم الحركي

والبيكولوجي، إذ يقوم المرضى بهز القدم يوماً *foot tapping*، وتلاحظ حركة الساقين المتكررة وعدم القدرة على الاستقرار والارتقاء. لقد لوحظ ترابط قوي بين حضورها عند النمساوين المعالجين والانتحار اللاحق. تعد منحصر مستقبلية بيتا (β) الأدرينية العلاج الأفضل، على الرغم من أن العوامل المضادة للفعل الكولينسي فعالة وجود تعذر الجلوس مع خلل التوتر. إن نميز أعراض المبرية الذهانية عن التأثيرات الدوائية

الضائرة عالماً ما يكون صعباً؛ قد يخطئ ما بين تعذر الجلوس المبرض دوماً وللهاج المبرض بالذهان.

خلل الحركة المتأخر *Tardive dyskinesia* يصيب حوالي

25% من المرضى الذين يأخذون الأدوية المضادة للذهان الكلاسيكية، ويزداد الاحتظار بإطالة مدة التعرض. كان يعتقد سابقاً بأنه ناتج عن تنظيم الأعني للمستقبلات أو فرط حساسية المستقبلات الدوبامينية. يفصل تقسم خلل الحركة المتأخر بأنه نال تضرر تأكسدي *oxidative damage* بعد أن تحرض مضادات الذهان الازدياد في انتقال الغلوتامات. يعرض المرضى طبعاً من الحركات لشاذة من تبارز قليل للسان، ولعن الشعاع، والحركات التذبذبية باللسان والتكشيرة الوجهية، والحركات للكثفة الرقصية في الرأس والعنق وحتى الغفل والالتفاف لكامل الجسم. إذ احتمال الهدئة بإيقاف العامل للمسبب أقل من خلل التوتر البسيط والأعراض الباركنسونية. يجب سحب أي عامل كولينسي الفعل مباشرة. وغالباً ما يصح بإنقاص جرعة مضاد الذهان ولكن قد تسوء الأعراض الذهانية أو تتكشف. يستطيع مضاد الذهان اللائودجي أن يزود بتحسن سريع بينما يستقي التحكم بالأعراض الذهانية. يمكن للأدوية اللائودجية ولاسيما بالجرعات العالية، أن تسبب تأثيرات خارج مبرية وهذه الاستراتيجية ليست دائماً مساعلة. إذا استمر مضاد الذهان الكلاسيكي ببساطة فإن خلل الحركة للمتأخر يبدأ تلقائياً عند 30% من المرضى خلال العام. ولكن نأ كانت الهدئة صعبة التحمل، فقد يكون المرضى متحسين لتحريض أدوية أخرى على الرغم من أن الهدئة تقترح أن مبدلات سماح الهدئة ممنوعة. يتضمن ذلك القيامين نا والنوريبلازينات، ومحصرات بيتا والنوروموكريبتين والثيرابينازين *Terahenazine*. قد يستعمل الكلوزين الذي يسبب خلل الحركة للمتأخر، في اهدئة الوهممة عندما يتطلب الاستمرار بالمعالجة مضاد الذهان ولا تسحب الأعراض للاستراتيجيات العلاجية الأخرى.

التأثيرات العقلية الموعانية *Cardiovascular effects*. قد

ينجم نقص ضغط الدم الوضعي من احتصار المستقبلات ألفا (α) الأدرينية. وهو ذو علاقة بالجرعة. قلما يؤدي تطاول فترة

QT في الدورة القلبية إلى اضطرابات بطيئة وموت مفاجئ (لذا تُطبق تحذيرات خاصة وتُؤخذ على استصدار الليورينازس والبيموزيد).

ارتفاع البرولاكتين *Prolactin elevation*. ترفع مُضادات الذهان الكلاسيكية تراكيز برولاكتين البلازما من خلال حصر فعلها على مُستقبلات الدوبامين في السبيل الأحملي القضي (الشكل 3.19 والفصل 37) وتُسبب أن تسبب تلدي الرجل وتر اللبن *galactorrhoea* عند الجنسين، واضطرابات الخيش. إن التبدل إلى عامل لا نموذجي مثل كويتابين أو أولانزابين (لكن ليس ريزبيريدون أو أميسبيريد) يجب أن يفل هذه التأثيرات. إذا كان استمرار وجود مُضاد الذهان الكلاسيكي إجبارياً، فقد يتفح إعطاء ناهض دوپاميني مثل البروموكريتين أو الأمانتين *Amantadine*.

التهاة *Sedation*. رُشما تكون المعالجة الحادة لعللة الذهان مرغوب فيها بشدة ولكن قد لا تكون كذلك لأن المريض يشد الاستمرار في العمل، أو الدراسة أو العلاقات.

قد تترافق مُضادات الذهان الكلاسيكية أيضاً مع:

- كسب الوزن (مشكلة معظم مُضادات الذهان الكلاسيكية باستثناء لوكسابين *Loxapine*؛ رُأوضح بالفلوبازين والغلوبوكسون).
- الصرب وقد يفض كفلوربرومازين وثيوريدازين من عبدة الاختلاج).
- شدءحل مع تنظيم الحرارة (انخفاض الحرارة أو فرط الحرارة، ولاسيما عند المسين).
- المشكلات الجنديه (الفيوتيازينات، ولاسيما كفلوربرومازين، قد تفرص التحسس الضوئي مما يستوجب النصيحة حول التعرض لملود لضوء الشمس. قد تحدث أيضاً الأطفاح والشرى).
- حلل الوظيفة الجنسية (مشكلات في التفق عمر حصار مُستقلة أنفاً الأدرينية).
- تصبغ الشبكية (الكثوربرومازين، الثيوريدازين، تُصاب الرؤية إذا كانت الجرعة مطونة وعالية).
- عناءات قلبية وعديسة.

- الإعتلال الدموي (تدرة الهيبات وقلة الكريات البيض).
- تفاعل النظام (تشارته مع ارتشاع البرولاكتين).
- برقان (يشمل الركود الصفر لوي).

مضادات الذهان اللاعلاجية *Atypical antipsychotics*

يمكن للأدوية اللاعلاجية أن تُعرض عملاً من التأثيرات الضائرة شبيهة بمضادات الذهان الكلاسيكية، ولكنها عمومأ أقل منها درجة (مع بعض استثناءات). وفيما يلي بعض الفروق الرئيسية.

تُعرض مُضادات الذهان اللاعلاجية تأثيرات خارج هرمية أقل (أقل انخفاضاً مُستقلات D₂ الدوبامينة في السبيل السوداري المخططي)، على الرغم من ذلك تشاهد التأثيرات خارج الهرية ولاسيما بالجرعة فعالية من الريزبيريدون (-12) 8 ميلي غرام باليوم) والأولانزابين (*olanzapine*) (أكثر من 20 ميلي غرام باليوم).

بعد الكلوزابين والأولانزابين أكثر العوامل اللاعلاجية احتمالاً في التسبب بالتأثير الضاد للكولين (مُضادة للمسكارين). وهما أكثر احتمالاً في التسبب بكسب الوزن (قد يحلل تحمل الفلوكوز ويجب أن يرصد عند الأفراد للمستعدين) وماتان ناتياً بعد *quetapine* في تأثيرهما المعشمة. إن حلل الوظيفة الجنسية والمشكلات الجنديه نادرة بمضادات الذهان اللاعلاجية. قد يرفع الريزبيريدون والأولانزابين تراكيز البرولاكتين ويسبب تر اللبن مثل مُضادات الذهان الكلاسيكية.

وبإشارة أخرى إلى الكثورزابين، فهو ذو قيمة عند مرضى الفصام المقومين للمعالجة أو المصابين بمرض خارج هرمية ذات علاقة بالمعالجة. قد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي والتسرع القلبي ويُعرض لنواب عند 3 - 5% من المرضى بالجرعات التي فوق 600 ميلي غرام يومياً. إن اختطار ندرة الهيبات هو الأهم ويصل حتى 2% من المرضى (مقارنه مع 0.2% بالأدوية الضادة للذهان الكلاسيكية). عندما يُحص الكثورزابين أولاً لم يطلب رصد تعداد الكريات البيض بانتظام، مما تسبب بوفيات كبيرة من المشكلات الدوية. وبفضل الرصد الصارم *strict*. منذ أن كعيد إدخال الكثورزابين إلى السلكة

للشدة، فلا توجد أي وفاة بسبب ندرة المضادات الناجمة عنه. وأما معدل الوفيات، ودياً بين الألفية العشرين للذين تطورون ندرة مضادات فهو أقل من واحد بالألف.

المتلازمة السامة للتواء العضلات للذهان

Neuroleptic malignant syndrome

قد تتطور هذه المتلازمة ونسب حوالي 1% ممن يتناولون مضادات الذهان وهي أكثر انتشاراً بالجرعات العالية. يُعتقد أن المسبب وللصابين مرض عضوي في الدماغ وفرط الدرقية أو التحقاف أكثر استعداداً. وتضمين التلامح السريرية ما يلي:

- الحمى.
- التحليل أو موج الوعي.
- صمغ العضلات الذي قد يصبح وخيماً.
- عدم استقرار في الجملة المستقلة يتظاهر بتغير ضغط الدم.
- تسرع القلب.
- السلس البولي أو الاحتباس البولي.

يوصى ارتفاع تركيز كيناز كرياتين Creatine Kinase وتعداد الكريات البيضاء (ولكن على نحو غير حازم) بالإصابة بالمتلازمة الحسنة للتواء المضاد للذهان. ثم بعض التركيب السريري مع "متلازمة السيروتونين" الذي يزيد من انتظار مُعارضة استعمال مُضادات الاكتئاب SSRI (رئياً TCAs) مع مُضادات الذهان.

بعدم الاستمرار بمُضاد الذهان أمر أساسي عندما يشبه هذه المتلازمة ويجب الاستعداد لنقل المريض إلى الجناح الطبي لإسهاء rehydration. يتطلب إعطاء المسزودهازين كإجراء وقد يكون تأثيره الهدئي مفيداً عندما يترك الذهان النفعال بدون معالجة. تمنع ناهضات شوبمان (بروموكريبتين bromocriptine، دانترولون dantrolene) في بعض الحالات. ثم بيئة أيضاً تدعم دور التخليق الكهربي في معالجة المتلازمة الحسنة للتواء المضاد للذهان. حتى عندما تميز الحالة وتعالج، فإن الوفيات عند حملة الحالة condition carries 12 - 15% بسبب اضطراب نظم القلب والحلال الزبيدات rhabdomyolysis والمغش التفسسي. عادة ما تلوم الحالة 5 - 7 أيام بعد إيقاف

مُضاد الذهان ولكن قد تستمر أكثر من ذلك عندما يستعمل مستحضر مُدعري، Depot preparation. عمل الذرة يتكون (يعيشون survive) لعدم ديمومة التأثيرات الفيزيائية من محتهم ordeau وثق الحسد.

الأنوية المُضادة للذهان الكلاسيكية مقابل اللامونوجية CLASSICAL VERSUS ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

لقد تم ترميز مُضادات الذهان اللامونوجية كمقابل عن العوامل الكلاسيكية، وقدّم ذلك إلى الأطباء السريريين معضلة dilemma إذ يجب أن تكون حارهم الأول عند مرضي الفصام والعلل الذهانية، وفي الحقيقة ثمة مور كافٍ لنقل المريض المستمر على عامل كلاسيكي إلى عامل لامونوجي.

قد تمتلك مُضادات الذهان اللامونوجية ميزات في ثلاث باحات. الأولى، يبدو أنها أفضل تحملاً، لأنها أقل احتمالاً من العوامل الكلاسيكية على تخريض التأثيرات خارج الهرمية وفرط برولاكتين الدم (مع تندي الرجل وتر اللين). مع أن هذه الأخيرة تنفي مع الريزيريدون risperidone والأميسليبريد amisulpiride ويحسّن التحمل مطاوعة أفضل بأخذ العوامل الكلاسيكية؛ ولذا نقص فرصة عدم معالجة الذهان مع احتمال النكس relapse عندما تحصل اهدأة remission. الثانية، تعد مُضادات الذهان اللامونوجية باحة أكثر صمد الأعراض السلبية للفصام ولاسيما عند التفكير في العلة المزمنة. وأما الباحة الثالثة، يعد الكلوزابين (وتنكس ليس العوامل

2 بينما تلوم ميزات مضادات الذهان اللامونوجية واضحة بالمقارنة مع مضادات الذهان الكلاسيكية، فقد استحصلت نتائج عنيفة عما هو من تحليل واحد استعمل فقط التحارب النسي كانت جرعات مضادات الذهان الكلاسيكية عنده عمره هالبروبول 12 ملي غرام ليوبياً أو أقل أو مكانة (تعد الآر للمفود العليا للاستعمال الشلل عند عوامل). مع ذلك أنتت عوامل اللامونوجية أن إحدائها للتأثيرات الخارية حارج الهرمية كانت أقل نواتراً ويبدو أن التحلل وانحادة الإجابة كانتا متشابهت. Geddes J et al 2000 Atypical مضادات الذهان غير النموجية في معالجة الفصام: مراجعة منهجية وتحليل متا الاستعادي. British Medical Journal 321: 1376 - 1377.

اللائموزجية الأحداث) ذا فعالية أقوى من العوامل الكلاسيكية في الغُصام المُقارم.

إن مُضادات الذهان اللايموزجية أغلى بكثير من الأدوية الكلاسيكية. وسيكون هناك في بعض البلدان نسخة المدفَع *overriding argument* لاستفَاء العوامل الكلاسيكية كخيار أولى في الغُصام. لأن المرض الذي يخارم بسجاح على مُستاد الذهان الكلاسيكي يصعب توريه نقله إلى عامل لائموزجي. عندما لا تحصل نتائج متالية يُضاد الذهان الكلاسيكي أو تسبب تأثيرات غير مرغوبة، فإن ذلك أكثر إقاعاً لتبديل إلى عامل لائموزجي.

نكن يجب أن يأخذ التحليل الاقتصادي بالحسبان العوامل ما بعد التكلفة الخام للأدوية. فإذا تسببت مُضادات الذهان اللايموزجية بظهور أعراض خارج هرمية صانفية أقل وحسنت من المتوقعة، فقد بقي من نكس العلة النهائية وتُحصن المريض ضد ديمومة الضرر من فترات الذهان غير المُعالج. وسوف تقدم للعلاج الفعالة الكبيرة للأعراض الشللية للمرضى المُصابين بالغُصام فرصة أكبر للانعماج مع المجتمع وتعملهم مساهمين إيجابيين للمجتمع كبديل عن تأهينهم المهدي. تُخفف مثل هذه العوامل من وطأة تكلفة العلة النهائية على المجتمع، ويجب أن تشكل جزء من الحساب الإجمالي ما بين الأدوية الكلاسيكية واللائموزجية كخط علاجي أول.

مُثَبِّتَات المزاج Mood stabilisers

يعاني المُصابون بالاضطراب الوجداني الثنائي القطب *bipolar affective disorder* من نوب الهوس *mania* والهوس الخفيف والاكئاب، مع فترات من المزاج الطبيعي فيما بينهما. تكتشف النوب الهرسية ارتهاً كبيراً في المزاج لتحلله خرمات من الهيوجية أو تحت الاستثارة، وترافق مع أعراض بيولوجية (ازدياد لطاقة وازدياد الدافع الجنسي)، وفقدان التثبيط الاجتماعي، والشعور غير المسؤول وهوس العظمة *grandiosity*. قد تتجلى الملامح الذهانية، ولاسيما التفكير المضطرب الذي يتظاهر بضلالات هوس العظمة والأفكار الطائرة (تسارع طراز الأفكار والكلام السريع). يعد الهوس

الخفيف *hypomania* أقل شدة وخطراً ولكنه يستقي على ملامح الشقاق *elation* كالمهوجية *irritability* والأعراض البيولوجية، تعد شذوذات الكلام محدودة بزيادة كثرة الكلام *talkativeness* والقرط في التصرف الاجتماعي المتزهد والتحمل الخفيف. قد تتضمن النوب الاكتئابية *depressive episodes* أسد الأعراض الاكتئابية الموسومة مسبقاً وقد تتضمن ملامح ذهانية.

تعد عُرفاً على نحو سردي *anecdotaly* أن أملاح الليثيوم *lithium salts* تمتلك تأثيرات نسبية ناعمة منذ منتصف القرن التاسع عشر، وقد اتبعت الية العلمية لهاعتها موهبة الاكتشاف بالصدفة (سرديبية) *serendipitous*. في عام 1949، خلال البحث عن مواد فعالة بيولوجية في الهوس، حَقَن البول من مريض هوسي في الخنازير الفيسية *gunea pig*. نين أن الحيوانات للفصاية ترافق لديها كميات كبيرة من اليوريا وافترض بأن إعطاء اليورات يعاقم التأثيرات الهوسية. اختبِت يورات الليثيوم، الذنوية بسندة، لمُرحلة الاستقصاءات في السمية بتأثيرات. واكتشف بالها مُهدنة وتُحصن ضد سمية البول الهوسية. ثم جرُبت كبريتات الليثيوم *Lithium carbonate* عند المرضى المُصابين بالهوس، فوجد أنها فعالة في اختالة الحادة وتمنع نكس النوب³ فيما بعد.

تعد أملاح الليثيوم غير فعالة في الوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب عند حوالي 35% من المرضى وتسبب العديد من التأثيرات غير المرغوبة. لقد أنتج البحث عن البدائل أدوية بألوية أكثر مثل مُضادات الاختلاج، ولاسيما الكاربامازيب، وفاليورات السودوم واللاموتريجين *lamotrigine*.

الليثيوم LITHIUM

طُرُز الفعل *The mode of action* ليس مفهوماً تماماً. وقد يكون التأثير الرئيسي لليثيوم بتثبيط حلمهة إنوزيتول فسفات *inositol phosphate* مما ينقص عودة دوران

³ Gade J.F. 1970 The story of lithium. In: Ayd F.J. Blackwell (eds) Biological psychiatry. Lippincott, Philadelphia

الإينوزيتول آخر من أجل تخليق الفوسفاتيديل إينوزيتيد phosphatidylinositides. إن الجزئيات داخل الخلايا جزء من جهاز الإشارة عبر الغشاء التي تعدّ هامة في تنظيم تركيز أيون الكالسيوم، داخل الخلايا، الذي يؤثر لاحقاً على إطلاق الناقل العصبي. فكتف الآليات المشهورة الأخرى جهاز المرسان انفاصي ذاً مادي مُستجاب الأهوروس الحلقني cyclic AMP والثوابل العصبية ذات المفعول الأحادي الأمين muscarinic وanticholinergic والتكولبية الفعل cholinergic.

الخرفاتك الدوائية Pharmacokinetics. إن معرفة الخرفاتك الدوائية للثيوم هامة من أجل الاستعمال الناجح إذ يقترب التركيز البلازمي العلاجي من التركيز السمي (منسب علاجي منخفض). إن الليثيوم أيون صغير يعطى فعولياً ويمتصر بسرعة عبر الأمعاء. ينجذب التركيز البلازمي للبروية العالية باستعمال مُستحضرات الإطلاق المستمر sustained-release Formulations التي تولّد تركيز الثيوم البلازمي البروية في حوالي 5 ساعات. ينوزع الليثيوم أولاً عبر الماء خارج الخلية ولكن باستمرار يعطاه يدخل إلى الخلايا وينوزع في النهاية ضمن ماء الجسم كله مع تركيز عالٍ نوعاً ما في الدماغ والعظام والغدة الدرعية. يكون حجم التوزع الظاهري حوالي 50 لتر في كلّي 70 كيلو غرام (يعادل ماء الجسم الإجمالي عند شخص 40 لترات) الذي يتوزع على سن ذكره. إن الثيوم شكل قابل للتدليان dialyzable من الدم ولكن مشرّج للتركيز من الخلايا إلى الدم لس كبراً، لذا فإن تركيزه داخل الخلية (الذي يُحدد النسبة) ينخفض ببطء. يدخل الليثيوم الخلايا بسهولة مثل الصوديوم ولكنه لا ينفذ الخلية بسهولة (الآلية غير معروفة). لا يتقلب الثيوم لأنه أيون معدني، ولا يرتبط بروتينات البلازما.

يطرح الليثيوم فقط من الكليتين عنى نحو شيه بالصوديوم، يُرشح من الكليتين ويعاد امتصاص 80% منه في تسيب البانسي ولكنه لا يمتص من التسيب القاصي. يُحدد مدخول الصوديوم واذاء بمرجه رئيسيه من إطراحه. يُمتص الليثيوم في الجسم في حالي عوز الصوديوم، ولذا فإن الاستعمال المُصاحب للمدرات البروية قد ينقص تصفية الليثيوم حتى 50%

وإورث السمية. يستعمل كلوريد الصوديوم والماء لمعالجة سمية الثيوم.

يعادل العمر النصفى البلازمي للثيوم حوالي 15 - 30 ساعة بالاستعمال النظمي. عادة ما يعطى الليثيوم كل 12 ساعة لاحتجاب أي موج (تركييز البروية والمور trough) ويعادوم على التركيز البلازمي تحت مستوى التسيب خط. ينجر تركيز الخالة الثابة البلازمية بعد 5 - 6 أيام (أي بعد 5 أعمار تصحيح) عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية. يمتلك المسنون والمصابون باعتلال الوظيفة الكلوية عمراً تصفياً أطول ولذا نصل إلى الخالة الثابة في وقت متأخر ويجب أن نُصحح زيادة الجرعة وفقاً لذلك.

الاستطبيات والاستعمال Indications and use. تعدّ كربونات الليثيوم فعالة علاجياً في أكثر من 75% من نوب الهوس الحاد والهوس الخفيف؛ عادة ما يستعمل الليثيوم بتوليفة مع البنسزوديازيبين مثل اللورازيبام أو الديازيبام لأن فعله العلاجي يمتاح 2 - 3 أسابيع حتى يتطور (أو بتوليفة مع عامل مصاد للتهان عند وجود ملامح دُعائية).

للتوقية Prophylaxis يستطب الليثيوم عند وجود نوبتين من اضطراب المزاج خلال سنتين، وعلى الرغم من ذلك يُصحح في بعض الحالات الاستمرار بالاستعمال التوقائي بعد بونة واحدة وحيدة. عندما تؤخذ جرعة كافية من الثيوم بأسلوب ثابت، فإن حوالي 65% من المرضى يحققون تحسناً في التحكم بحلهم.

يمتلك المرضى الذين يبدؤون بالليثيوم فقط ليقطع بعد سنتين نتيجة أضعف poorer outcome مقارنة مع المرضى الذين لم يعطوا توقية فارماكولوجية. يُفرض وجود التأثير الارتباضي rebound effect بأن الاستماسة بالمعالجة البديهة عظيمة الأهمية.

يستعمل الليثيوم لزيادة فعل مُصنعات الاكتئاب في حالات الاكتئاب المتقدمة على المعالجة.

المستحضرات الدوائية Pharmaceutics. لا بد أن يلتزم أي مريض بالمستحضر التوقائي التجاري نفسه؛ إذ يعتمد تولّد جرعة أيون الليثيوم (Li⁺) بكل قرص عنى المستحضر

الصيدلانسى. فمثلاً، يحتوي قرص الكاسوكليت *Canacolit* 250 ميلي غرام على 6.8 ملي مول، ويحتوي كل قرص من ليسكونيوم *liskonium* 450 ميلي غرام على 12.2 ميلي مول ويحتوي كل قرص من بريادل *Priadel* 200 ميلي غرام على 5.4 ميلي مول من الليثيوم. لذا يجب أن يذكر الاسم المسجل للملكية *proprietary name* على الوصفة. لا يستطيع بعض المرضى تحمل مستحضرات الإطلاق البطيئة لأن إطلاق أيونات الليثيوم بعيد في الأمعاء الغاصية يسبب الإسهال، ربما بفضل التزود بمستحضر سائل سيترات الليثيوم *lithium citrate* الذي يتحسن في الأمعاء ثلثية. يجب أن يبدأ بالليثيوم عند المرضى السذج بجرعة منخفضة من المستحضر النقي. يستدعي أي تغيير في المستحضر مراعاة التحذيرات نفسها عند ابتداء المعالجة.

الرقب Monitoring. إن الفرق ما بين الجرعة العلاجية والسمية ضيق ويجب أن تُرشد المعالجة برصد التركيز البلازمي حتى الوصول للحالة الثابتة *Steady state*. تزداد الجرعة على فترات أسبوعية حتى تصبح التراكيز ضمن المجال المُنوب أي 0.4 - 1 ميلي مول/لتر (المدامومة على المستوى المنخفض هو الأفضل عند المسنين). إن توقيت أخذ العينة (الاختيان *Sampling*) هام، إذ تؤخذ عينة الدم قبل جرعة الصباحية بأقرب ما يمكن إلى 12 ساعة ما بعد الجرعة المسائية. حتى الوصول إلى الحال العلاجي، يجب فحص التركيز البلازمي كل ثلاثة أشهر. يجب مراقبة السمية عبر قياس وظيفة الكلى (خاصة عند النساء) ووظيفة الكلى (كبريتينين البلازما والكهارن) قبل البدء وكل 3 أشهر خلال المعالجة.

تثقيف المريض Patient education حول دور الليثيوم في الوقاية من الاضطراب الوجداني التالي القطب ومناقشة العوائد والمضار في أخذ الدواء هام جداً لتشجيع المتابعة العلاجية، بسعمل بطاقات المعالجة وورقيات المعلومات وأشرطة الفيديو بحسب الظروف.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يترابط الليثيوم مع ثلاث فئات من التأثيرات الضائرة.

• يعاني المرضى عندما يكون التركيز البلازمي ضمن الحال

العلاجي (راجع ما سبق) من رعاش ناعم (يكتنف الأصابع برسه شامس، وإذا كان من السمية تسك فقد ينتج سُمر بيتا β)، والإمساك والبول والعمُاش (الذي يحم عن فقد القدرة على التركيز في السيب المولي القاصي)، والتهدي المعدنسي في القم، وكسب الوزن، والوذمة، والدُرق، وقصور الكرقية، والعد *racine* والطفح، والبوله القهقهه واضطرابات النظم القلبية. وقد يوجد اعتلال معرفي ضعيف واعتلال في الذاكرة.

• علامات السسم، تترابط مع تراكيز بلازمية أكبر من 1.5 ميلي مول/لتر، وهي معدية معوية بصفة رئيسية (إسهال، قهم، قرء) وعصية (تعييم الرؤيه، الضعف العضلي، الثعاس، الشكوك والرُعاش الغلظ، ويؤدي إلى الدُرام *giddiness* والرنج، والزنة).

• السمية العصبية *frank toxicity* نتيجة فرط الجرعة أو الإلتقام السريع في التنصبة الكلوية، تترابط عادة مع تركيز بلازمية أكبر من 2 ميلي مول/لتر، وهي تشكل حادثة طيبة طارئة حادة. قد يحدث ما يلي: فرط المنعكسات وفرط التمديد، والاحتلاجات والأذهابات المسيف، والعشي وقلد البول، والغيرة حتى الموت، إذا لم تُجر المعالجة الإسعافية.

فرط الجرعة Overdose تعالج باستعمال السوائل وزهدياً بالاحتفظ على إنتاج بولي حيا تُرشد بالقياس لشكرك نكهارل البلازما والأوسمولالية *osmolality*. بشر فرط صوديوم الدم إلى احتمال البوالة الضمة *diabotca inspidus* ويجب أن يستعمل الدكسروز المساوي للنتور *isotonic dextrose* حتى يصبح تركيز صوديوم البلازما طبيعياً. قد تحتاج أشكالاً ملحية مساوية لنتور كحجر، من نظام السوائل (ولكن يجب عن فرط الاستعمال فرط الصوديوم) وإضافة ليوديوم، بعد الديال الدموي *haemodialysis* فعلاً، ولكن يجب أن يكرر كثيراً عند ارتفاع التركيز البلازمي بعد نقص الحاد (نتيجة الموازنة لأن الليثيوم يترك اختلافاً وكذلك بسبب الامتصاص المنسر من مستحضرات ذات الإطلاق المستنم).

التأثيرات Interactions. يتداخل العديد من الأعاط الدوائية مع إفراغ الليثيوم من السبيبات الكلوية، فتسبب ارتفاعاً

ترتبط مع التأثير الارتدادي لتكس الأعراس الحسية التي قد تشارك السحب، الشكر للمعالجة بالشوم.

أدوية أخرى Other drugs

تظهر البيئة مراعاة للإمو تريجين lamotrigine في الرواية من الاضطراب الوجداني التالي القلق ومعالجة الاكتئاب الثاني القلق. استعملت أدوية أخرى لزيادة من فعل العوامل الموجودة وتضمن مضادات الاختلاج التالية: غابابنتين gabapentin، والبزوديازيبين مثل الكلونازيبام clonazepam وعوامل إحصار قناة الكالسيوم مثل الفيراميل verapamil ونيموديبين nifedipine.

الأدوية المستعملة في القلق واضطرابات النوم

Drugs used in anxiety and sleep disorders

تقارب تكاليف، تعجز والصحة الناجمة عن اضطرابات القلق مع الحالات الطبية الشائعة مثل السكري، أو التهاب المفاصل أو فرط ضغط الدم. يعاني انصابون باضطرابات القلق من اعتلال هورموني واعتلال في النوم الوظيفي، يدق فقد انكسر من أيام العمل نتيجة هذه العلة ويزداد الاعتلال في العمل ويزداد استعمال الخدمات الصحية. ولقد ازداد فهمنا كثيراً لطبيعة القلق بسبب تقدم البحث في علم النفس والعلوم العصبية. ويمكن الآن التمييز بين الأنماط المختلفة للقلق مع الأعراض البيولوجية والمعرفية المتغيرة. قُبلت معايير الرخصة تشخيص اضطرابات القلق المتفاوتة. شهد العقد الأخير تطورات في المعالجات الدوائية والنفسية فمثلاً يمكن تصميم علاج من الخيارات العلاجية على نحو فردي للمرضى وحالاتهم.

حمض الغاما أمينوبوتيريك A معقد مستقبلية

بنزوديازيبين

The GABA_A-benzodiazepine receptor complex

إن هذا الموضوع هام في أي دراسة للقلق ومعالجته. يعد حمض الغاما أمينوبوتيريك (GABA) الملل انشط الأهم في الجهاز العصبي المركزي. تتوزع عصبونات GABAergic

في التركيز اللازمي. تتضمن هذه الأدوية: مُددرات البوليد (التياريدست أكثر من السط الرودي)، وحبطات ACE ومناهضات أنجيوتنسين II- والمُسكنات المضادة للالتهاب اللاستروبيدية. يقص الشوفيلين ومُضادات الحموضة العسي تحتوي الصوديوم من التركيز اللازمي للشيوم. قد تكون هذه للتأثيرات هامة لأن الليثيوم تمتلك نسبة علاجية منخفضة 10:1 therapeutic ratio. قد يسبب انهيارات، والفيراميل، والكريبنديبين والفينونين حمية عصبية دون أن يسبب ليثيوم المتصل. يجب اجتناب الاستعمال المصاحب للثيوريدازين لأنه قد يسبب اضطرابات نظم قلبية.

الكربامازيبين Carbamazepine

مُرخص الكربامازيبين كبديل عن الليثيوم للوقاية من الاضطراب الوجداني التالي القلق، ومع ذلك فإن البيئة من التجربة السريرية تعد أقوى على دعم استعماله في معالجة المرض الحاد. يبدو أن الكربامازيبين أكثر فعالية من الليثيوم في التدوير السريع للاضطرابات الثنائية القلق، كما في الانتقال السريع اليكس من المرض إلى الاكتئاب. يعد أيضاً فعالاً بتوليفه مع الليثيوم. يعتقد أن طرُق فعله يكثف تأثيراً نامضاً agonism لانفعال حمض الغاما أمينوبوتيريك GABA تثبيطي في مركب مستقبلية GABA بنزوديازيبين (راجع المصريح أيضاً الفصل 20).

حمض الفالپروات Valproic acid

يعد حمض الفالپروات الخيار الأول لوقاية من الاضطراب الوجداني الثاني القلق في الولايات المتحدة، على الرغم من نقص البيئة الصاعدة للتجربة السريرية التي تدعم هذا الاستطباب. ولكن تعد معالجة بمرض الفالپروات سهلة الإبتداء (مقارنة مع الليثيوم بوحه حاصل)، وهو جيد التحمل، ويبدو أن استعماله قد يتسع بحسب البيئة. يُرخص حمض الفالپروات كملح نصف صوديوم semisodium salt للاستعمال في معالجة المرض الحاد الذي لا يستجيب لمركبات الليثيوم. (بعد فالپروات الصوديوم غير مرخص لهذا الاستطباب، راجع الفصل 20).

يبدو أن معالجة بالكربامازيبين أو حمض الفالپروات لا

غالباً ما تستعمل الأدوية التي تعمل كنواضغ agonists على هذه المستقبلات، ولكن ليس بصفة استثنائية في اضطرابات النوم والقلق. تحدث البنزوديازيبينات (راجع أذناه) أفعالاً مهدئة ومهدنة ومزيلة للقلق ومضادة للاختلاج مريحة للمعضلات (مركزية). وتشكل معالجة علمكولوجية هامة ولكنها ليست الجزء الوحيد فقط المتوفر للمعالجة الدوائية، كما هو موضح في الوصف التالي.

تصنيف اضطرابات القلق

Classification of anxiety disorders

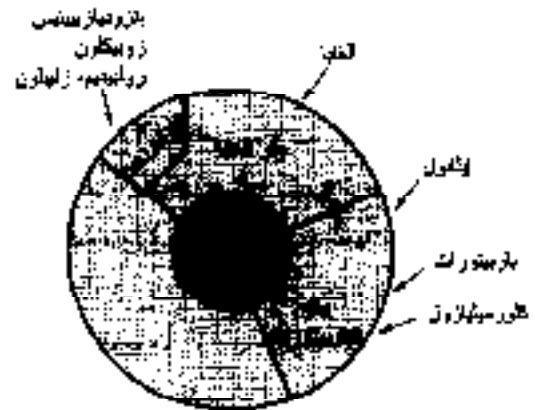
تستعمل عموماً المعايير التشخيصية من DSM-IV (النايل) (التصنيف الدولي للأمراض). ينقسم كلاهما القلق إلى سلسلة من المتلازمات الفرعية sub-syndromes مع معايير ميدانية واضحة تساعد في تمييزها. قد يحدث المرضي بأي زمن أعراضاً لاكثر من متلازمة واحدة ولكن لابد من وضع التشخيص الأولي الذي يؤثر كثيراً في اختيار المعالجة. تشمل الملامح الرئيسية للقلق فيما بعد، مع وصف عملي لاختيار المفضل للأدوية وجرعتها ومدتها.

اضطراب الهلع PANIC DISORDER

إن الملح الرئيسي هي النوب المفاجئة غير المتوقعة من الخفقان، فترات متعرجة من الخوف الشديد تترافق مع أعراض فيزيائية مميزة مثل التخطي skipping وخفقان القلب، والتعرق، وتبيخ الساعن أو النفضان، والتارتعش trembling والرعاش shaking وصعوبات التنفس، والألم الصلري، والغثان، والإسهال والأغراض المتعددة المعوية، والندوخة، أو عجة الرأس. غالباً ما تحدث نوبة الملح الأولى دون تحذير ولكنها قد تترافق فيما بعد مع أعراض نوعية مثلاً، التمر المزدهم، الساقية. يتطور القلق المبكر والسلوك الاحتشاسي استجابة لهذه السلسلة من الأحداث. يجب تمييز هذه الحالة عن سحب الكحول والتسمم بالكافيين وفرط الدرقية (بادراً) ورم القواتم Phaeochromocytoma.

كثيراً في الجهاز العصبي المركزي ولكن يعترض غيرها خارج الدماغ والنخاع. يتحكم GABA بإخالة الاستثارية في باحات الدماغ ويحدد التوازن بين الإثارات الاستثارية (والتي غالباً ما تكون غلوتامية Glutamatergic) والنشاط GABAergic مستوى النشاط العصبي الشائع. إذا تراجعت التوازن تصحح غالباً GABA يظهر عندها الهدئة والنسابة وانخفاء المعضلات والرنج ويثخن القلق والعصية. يؤثر الإنفاس الحفيظ لنشاط GABAergic، تنيفظ والقلق والتحمل والأرق ويقاوم التفاعلية.

يرتبط الغابا GABA مع مركب مستقبل - بنزوديازيبين - GABA_A، فترداد تقودية مستقبله النسب المركزي central pore لأيونات الكلوريد، مما يسمح بدخول أيونات أكثر إلى العصيون وتناقص الاستثارة. تعزز البنزوديازيبينات التكلابكية (BDZs) في الاستعمال السريري من فعالية الغابا GABA من خلال حفص تركيز الغابا المطلوبة لفتح القناة، مما يمكن دارات GABAergic من إنتاج تأثير تثبيطي أكثر (شكل 4.19). تعد هذه الأدوية ناهضات agonists للمستقبل، ولها مناهض (فلومازينيل flumazenil) تمنع الناهضات من الارتباط مع مقر المستقبله وتمنع من تعزيز وظيفة الغابا.

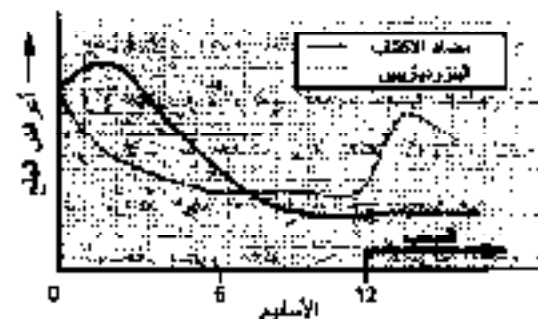


المشكل 4.19: تمثيل ترميمي لمعد مستقبل - بنزوديازيبين - غابا. لاحظ أن الأدوية التي ترتبط بمقر مقبله البنزوديازيبين لا تفتح قناة الكلوريد مباشرة ولكنها بدلاً من ذلك تزيد من قدرة الغابا في العمل. تعزز البنزوديازيبينات بالتقابل المخرجات المشحونة من فعل الغابا ولكنها بالمخرجات العالية تعمل مباشرة على فتح قناة الكلوريد.

لا يحتم غالباً المرضى الذين يعانون من نوب الpanic ماذا يحدث لهم، ولما كانت الأعراض مشابهة للحالات القلبية الرعائية أو التنفسية أو العصبية لك تقدم دائماً حنجات غير نغية تقدمها أسماء الإصابات، وأطباء الأسرة، والاختصاصيون الطبيون، وقد يجري الاستقصاء الشامل أو تعداد الضمائم بأنه لا يوجد شيء خاطئ. يختص أخذ القصة المرضية بحرص من إمكانية هذا الخلل.

المعالجة Treatment. في خيار ما بين البنزوديازيبين السريع الفعول مثل ألبرازولام Alprazolam (1-3 ميلي غرام/يوم فمويًا) ودواء آخر ذو نجاعة متأخرة، ولكن يتلث مشكلات سحب قليلة مثل مضادات الاكتئاب الثلاثية الخلفات TCA مثل الكلوميبرامين Clomipramine (250-300 ميلي غرام/يوم فمويًا) أو مثبط لاسترداد السيروتونين الانتقائي مثل الباروكسيتين Paroxetine (10-30 ميلي غرام/يوم فمويًا)، يصور اختلاف المساق الزمني بين هذين الصنفين من اضطراب الpanic في (الشكل 5.19) (راجع أيضاً الجدولين 5.14 و6.19).

نقص البنزوديازيبينات بسرعة من تواتر الpanic ووجعته ويستمر لتكون فعالة لعدة أشهر؛ بعد التحمل لغام للفعال العلاجي غير شائع. قد يحدث عند سحب البنزوديازيبينات، حتى بالسحب التدريجي، ازدياد أعراض الpanic ونوب الpanic، وتصل إلى الذروة عند إيقاف الجرعة النهائية. يعجز حوالي 20% من المرضى عن سحب البنزوديازيبين ويقفون على أحد أدوية البنزوديازيبين لفترة طويلة.



الشكل 5.19: تمثيل ترميمي للمساق الزمني للحالات المع.

تمتلك مضادات الاكتئاب (SSRI وTCA) بدء فعل

بطيء، وقد تُعرض ازدياداً أولياً في القلق وتواتر الpanic، وثنا قد يوقف المريض الدواء حتى بعد الجرعة المعروفة. يلمح هذا التفاعل التحريضي حوالي 2-3 أسبوع؛ يتحسن بعدها تواتر الpanic ووجعته ولكن يحتاج المريض مساعدة للبقاء على المعالجة خلال هذه الفترة. ينبغي للأطباء أن يشرحوا بوضوح مساق الأحداث، ويحب البدء بمضاد الاكتئاب نصف الجرعة البدئية المعتادة لإنقاص احتمال السوارة exacerbation. قد يقدم البنزوديازيبين المديد العمول لسبب فيسود منة عندها تكون السوارة بصورة القلق. عادة ما تكون الجرعة النقطوية من سداد الاكتئاب لمعالجة اضطراب الpanic عالية أو أعلى من تلك النقطوية لمعالجة الاكتئاب، ولا تظهر المنفعة الأعظمية maximal benefit إلا بعد 8-12 أسبوعاً. لذا يجب أن يتلقى المرضى جرعة عالية يمكن تحملها لفترة طويلة من الزمن.

إذا لم تكن هناك استجابة كافية لتجربة SSRI، تنسى يليها TCA، فيجب أن يستعمل MAOI أي الميفينبرين phenelzine بجرعات تصل إلى 90 ميلي غرام يومياً. تميل مضادات MAOI لإنتاج سوارات عند بدء المعالجة بدرجة أقل من مضادات الاكتئاب الأخرى ولكن قد تزيد القلق والpanic عند الأفراد الأكثر حساسية.

اضطراب القلق الاجتماعي

SOCIAL ANXIETY DISORDER
يضم الملمح الأساسي لرحاب المجتمع بخوف ملحوظ ودائم من القيام بأمر ما عندما يشعر المرضى بأنهم سيكونون مركزاً للانتباه، وبأنهم سوف يفعلون شيئاً ما مُنذراً أو مُربكاً. قد تكون الأوضاع التي تُعرض هذا الخوف نوعية محددة، مثل مخاطبة العموم، أو أن يكون الوضع أكثر عمومية، ويكتف الخوف من أغلب التأثيرات الاجتماعية، بدء بالكلام أو الاستمرارية، والمشاركة في مجموعات صغيرة، والمؤتمرات، وعاطية أي شخص في السلطة. غالباً ما يُعرض المرضى لتوضيح الخوف ويُسلوب ثامت قلقاً مع أعراض شبيهة بالسي يعانسي منها المصابون بنوب الpanic، ولكن يبدو بعضها بارزاً ومصحباً مثل التورد blushing، والرعاش، والتعرق، والشعور بالجلفاف عند التكلم.

منفعة ولكن اليمة حول نجاعتها العلاجية غير حازمة. كثيراً ما تستعمل مُحصرات بيتا الأدرينية حتى الرغم من عدم إثبات نجاعتها في رهاب المجتمع. ولكنها تمتلك مكانة في معالجة قلق الإنجاز performance anxiety النوعي كما هو الحال عند الموسيقين، عندما يكون التدهور العلاجي للرغاش حاداً. تعادل هذه الحاجة في تكون أطول قليلاً مما هي في الاكتئاب، وقد تستمر طول العمر.

المعالجة Treatment. الأدوية التي وُثِّدَت نجاعتها هي SSRIs، الباروكسين paroxetine، ومطيط MAO، الميبيلين phenelzine، وRIMA، والمركنوبيمييد smonlobemide إذ تستعمل بلرعات نفسها كما في الاكتئاب. يحتم عن هذه الأدوية درجات مكافئة من التحسن؛ تمتلك الفينيلزين بدء فعل أسرع قليلاً ولكنه يسبب آثاراً صائرة أكثر. ذكرت بعض التقارير أن بعض البنزوديازيبينات و SSRIs الأخرى تقدم

الجدول 5.19: التغطية النسبية للمعالجات التوقية في اضطرابات القلق.

Other أدوية أخرى	TCA مطبات الاكتئاب التلامي الحلقية	SSRI مطيط واسترداد السيروتونين الانتقائي	Benzodiazepine بنزوديازيبين	
MAOI ++	+++	+++	++	اضطراب القلق
MAOI ++	+	++	+	الرهاب الاجتماعي (اضطراب القلق الاجتماعي)
++ فينيلزين	++	++	++	اضطراب القلق المعمم
MAOI -				
++ بوسبرون Buspirone				
بيانات مضاد القلق	++ (كلوريد لينين)	++	+/-	اضطراب الوسواس القهري
	+	++	+	اضطراب الكرب التالي للصبح
			++	تفاعل الكرب الحاد

الجدول 6.19: خصائص الأدوية المعتادة للقلق.

مضادات الاكتئاب		Buspirone بوسبرون	Benzodiazepine بنزوديازيبين	
TCAs مضادات الاكتئاب التلامي الحلقية	SSRIS مططات استرداد السيروتونين الانتقائية			
بطيء	بطيء	بطيء	سريع	أثيرة
	أحياناً (سامة لثوس)	نادرة	لا	أعراض أولية متعمدة أعراض الامتاج
أحياناً	أحياناً	لا	نعم (حوالي 30%)	إعادة
لا	لا	لا	نعم (حوالي 10%)	أثيرة
مهم	صفر	صفر	منخفض	احتمال المضارة
		فيل	ملحوظ	التآر مع الكحول الآثار المضارة
بعض TCAs	لا	لا	نعم	كبد
مهم	لا	لا	نعم	نسابة
نعم	لا	لا	لا	قلبية وعائية
لا	نعم	مهم	لا	معلية معوية
لا	مهم	لا	لا	حسية
لا	لا	لا	أحياناً	اكنتاب
لا	نعم	نعم	نعم	تأثيرية النسبية للمجوعات المخرطة

اضطراب الكرب التالي للرضح

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD)

تتبع الأعراض المميزة التعرض لحادثة كربية رضحية. يتضمن ذلك تكرار المعاناة المستديمة للحادثة الرضحية، واستمرار اجتناب المشهات المترابطة مع الرضح والخدر (النمل numbing) العام في الاستجابة واستداعة أعراض التيقظ المترابدة. وعادة ما يتضح أثناء أخذ القصة المرضية الارتباط مع الحادثة. يُشير PTSD عن اضطراب الكرب الحاد باستدائه إذ تبدأ أعراض الأخير خلال 4 أسابيع. عادة ما يترافق الاكتئاب مع اضطراب الكرب التالي للرضح PTSD ويجب أن يستمر عن ذلك من القصة المرضية.

المعالجة Treatment كانت البحوث فيها ضعيفة وثمة بعض التحذير الثقيلة ذات الشرح. وجميعها على الأغلب تجارب مفتوحة أجريت على عدد صغير من المرضى بعد فترة طويلة من التعرض للمسبب. وقدمت التقارير مجازاً واسعاً من الأدوية التي تقدم بعض المفعة وهذه تتضمن النيسزوديازيبينات، TCAs و MAOIs رخص الباروكيتين (SSRI) (20 - 50 ميلي غرام/يومياً فموياً) الان لهذا الاستطباب في المملكة المتحدة. يجب ان تكون المعالجة انباشرة المفضة بعد العارض incident بسباق قصير من مركب بنسزوديازيبين لتحسين النوم، والمساعدة في تصهر تجربة الأداء النفسي للرضح الذي قد يؤدي إلى استمراره. يبدو أن المعالجة المديدة مستطبة بالجرعات المستعملة نفسها في اضطرابات القلق.

اضطراب الكرب الحاد/اضطراب الإحكام

ACUTE STRESS DISORDER/ADJUSTMENT DISORDER

يعد اضطراب الكرب الحاد قلقاً وهو استجابة إلى كرب حدث مفرط جداً. وقد يكون في بعض النواحي تفاعلاً طبيعياً ومنهوماً لأي حدث، وإن المشكلات المترابطة معه ليست فقط الضائقة الرخيمة والأحاس القلقة ولكن قد يتطور أيضاً الاحتطار إلى حالة مستديمة.

المعالجة Treatment يستعمل البنسزوديازيبين نداء قصيرة

وهو الأسلوب المفضل في معالجة القلق العام (المائل) overwelning الذي يجب أن يخضع للمرضية. فرج الدواء بصفة خاصة للقلق واضطراب النوم المراقير. إن أوكسازيبام oxazepam (60 - 120 ميلي غرام/يومياً عن طريق الفم) هو دواء بطيء في بدء التأثير ويسب اعتماداً وانسحاباً أقل ويُعتن عن الأوية التي تشمل إلى تصاع سريعاً مثل الديازيبام واللوورابام يجد بعض المرضى صعوبة في الانقطاع عن البنسزوديازيبين، لذا يجب الاحتياط باستعمالها للمصابين بالضائقة القصوى التي تعرض الاستراتيجيات الطبيعية للتلازم.

اضطراب القلق المعمم

GENERALISED ANXIETY DISORDER (GAD)

إن للملمح الأساسي لهذه الحالة هو القلق المزمن. يبدو أن بورة القلق غالباً ما تكون مبتئمة trivial مثل إجراء العمل المنزلي، أو التأخر عن المواعيد، التي تكون متبعة على المريض. غالباً ما يرتبط القلق مع الأمراض الأخرى، التي تتضمن التملل، والتصعوبة في التركيز، والمهرجة، والتوتر العضلي والاضطراب في النوم. يعد سباق الاضطراب نموذجياً زسماً مع سموات في أزمة الكرب التي غالباً ما ترتبط مع الاكتئاب. إذ طبيعتها المزمنة وزيادة سولها في أزمة الكرب تساعد على تمييز GAD عن القلق في شكل نوب الملح التوائية المترابطة مع القلق المبكر (اضطراب الملح). يجب استبعاد مرض الدرقية وهي التسمم بالكافيين.

المعالجة Treatment. شوهنا ناربها بأن البنسزوديازيبينات

أكثر الملاحات فعالية في اضطراب القلق المعمم، فهي تقص القلق بسرعة وتحسن النوم والأعراض الجسدية. ولذا يفضل المريض استعمالها ولكن الطبيعة المزمنة لاضطراب القلق المعمم GAD ترفع قضايا مدة المعالجة والتحمل والاعتماد وتفاعلات السحب.

بوسيترون Buspiron ليس له علاقة بنوية مع مريلات القلق الأخرى، وكان أول عامل غير بنسزوديازيبيني توضح بصلته في اضطراب القلق المعمم. وتلوز فعله عبر واضحة، على الرغم من معرفتنا أنه يكبت انتقال SHTA عبر

تنشيط الانتعاش للمفاعل الطبيعي السابق للمثبت لمدة 5-HTA. يمتلك البوسيرون مسرراً نصفياً يمدد 7 ساعات، ويستقلب في الكبد، ويملك مستقلات فعالة يمكن أن تتراكم في خلال أسابيع. يفضل إعطاؤه مرتين يومياً، بحان عادة ما يتراوح بين 15 - 30 ميلي غرام فموياً، ولا يتجاوز 45 ميلي غرام يومياً.

هذا البوسيرون أقل فعالية من البنزوديازيبات وأبطأ منها ولا يُحسّن النوم، ولا يمنع في أعراض سحب البنزوديازيبين. أما ميزته فهي عدم التسبب بالاعتماد أو بتفاعلات انسحاب ولا يتأثر مع الكحول. يبدو أن البوسيرون أقل فعالية عند المرضى الذين أخذوا مسبقاً البنزوديازيبات ولذا ربما يفضل استعمالها عند المرضى الساذجين naïve patients على البنزوديازيبين. وأما ميلته فهي أن تأثيره المزيل للقلق يتأخر لأسبوعين أو أكثر.

يمكن أن تتضمن التأثيرات الضائرة الدوخة، والصداع، والغثبية، والإثراء، والعيان، وتسرع القلب، والغثاس.

الماروكسين والفلدلافاكسين Paroxetine (SSRI) and venlafaxine (SNRI) هما فعالان (ومرضعان من أجل اضطراب القلق النمط GAD في المملكة المتحدة) وقد ندر. أن TCAs تمتلك بعض النعمة. تمتلك هذه الأدوية بدء عمل أبطأ من البنزوديازيبات، وأقل تحملاً، ولكن تسبب مشكلات أقل من الاعتماد والسحب.

لا تعد الاستجابة المتأخرة في اضطراب قلق التسم حاسمة critical كما في الفلق الحاد للوضع acute situational anxiety، ويمكن البدء بالبوسيرون لمدة 6 - 8 أسبوع بمقدار 30 ميلي غرام على الأقل يومياً (خاصة عند المرضى الشدج على البنزوديازيبين). ويزداد على 2 - 3 أسابيع لتقليل الأفعال غير المرغوبة؛ يجب تحذير المرضى بأن لا يتوقعوا مفعلة فورية. يجب أن يتلقى المرضى الذين لم يستجيبوا سواءً مصفاً للاكتئاب (SSRI أو ثيفلافاكسين) لمدة 6 - 8 أسبوع بالخبرة العلاجية الكاملة. ثمة بعض المرضى الذين يفتشرون في الاستجابة عن فهم الذين لديهم تاريخ طويل من استعمال البنزوديازيبين. قد يكون البنزوديازيبين الدواء الوحيد

الذي يزود بتبريج للحالات اللغومة ويمكن استعماله كمعالجة وسيلة.

مدة المعالجة The duration of therapy تعتمد على طبيعة العلة المُستَظَنَّة. فإذا كانت الأعراض متقطعة، وتظهر بالأوضاع المُحرَّضَة للقلق، فقد يكفي الاستعمال المُتقطع للبنزوديازيبين (البضعة أسابيع). يتطلب GAD على نحو أكثر نموذجية معالجة لمدة أكثر من 6 - 8 أشهر مع السحب التدريجي للمداوية بعد ذلك. وهذا قد يكفي، ولكن قد يعاني بعض المرضى من قلق وخيم متواصل (دون هدنة) ويكون اللاذ الأقضل هو المعالجة الصائمة الرمة بالبنزوديازيبين (المصاحبات analogous للبدلة المفعول المستعملة في الصرع). إن مثل هذا الإشراف السريري لاستعمال البنزوديازيبين يعدّ مسرراً لأنه بدون المعالجة، غالباً ما سيستمر المرضى ارتياحهم من الكحول الذي يعدّ مريلاً للقلق ومتيسراً هم على نحو واسع ومتوفرراً بسهولة.

الرهاب النوعي Specific phobia

الرهاب النوعي هو خوف محدد بموضوع معين أو حالة سرورفة، على سبيل المثال الخوف من الحماكب، أو الخوف من الطيران. لا يشك عادةً في التشخيص. يكتف المساق العلاجي من قبل مُعالِج مُثَرَّب المُعرَّض المُدرج للمبهاات المُخيفه وهذا بعد معالجة مختارة ويمكن أن تكون فعالة شدة. ولكن قد تولد مثل هذه المعالجة بطبيعتها فقفاً وخيماً وربما تُسمح بالبنزوديازيبين عند المرضى الخاصين تماماً للمعالجة.

الاضطراب الوسواسي القهري

Obsessive-compulsive disorder (OCD)

تمتلك الاضطراب الوسواسي القهري مكونين رئيسيين هما:

- تكرار الأفعال أو الأفكار التي تكون لا إرادياً، وتتميز بأن المصابين يولدونها في أدمغتهم ولكنهم لا ينفذونها في عملياتهم الفكرية الاعتيادية أو فهمهم، ولذا فهي مزعجة جداً.

• تطلق المُحرَّض محادوث مثل هذه الأفعال أو الأفكار.

أشهر على الأقل، وتسحب على مدى 4 - 8 أسابيع إذا كانوا عائلة حيلة. قد يحتاج المرضى للمصابين بالنعلة النازكة معالجة لمدة 1 - 2 سنة لجعلهم قادرين على التعلم ووضعهم في مكان ملائم للأساليب السلوكية لمشكلاتهم. تستمر نمل في العديد من الحالات طوال العمر ونعد لمعالجة العصابة المترمة شروزة إذا سببت شعساً حاداً في جانبهم ووظائفهم. وبما تكون توليفة من الأدوية مع الأساليب السلوكية أنفع ولاسيما في الحالات المقاومة.

اضطرابات النوم Sleep disorders

النوم الطبيعي NORMAL SLEEP

يقضي البشر حوالي ثلث وقتهم في النوم ولكننا لا نفهم تماماً لماذا ننام. النوم هو حالة من عدم المراقبة تتوافق مع فقد الوعي وتقص ملحوظ في الاستجابة للمنبهات البيئية. عندما يسجل عخطيط كهربية الدماغ (EEG) وانتميات الفيزيولوجية الأخرى مثل نشاط العضلات وحركات العين أثناء النوم (تسمى هذه الطريقة polysomnography)، يظهر طراز النوم الذي يتألف من خمس مراحل مختلفة. يختلف هذا الطراز من شخص إلى آخر، ولكن غالباً ما يتألف من 4 أو 5 دورات من انوم (الدائى المتناوب مع نوم تناقصي أو فاعل ذي حركات عينية مربعة (REM)؛ مع فترات أطول من النوم التناقضي في النصف الأخير من الليل. يعرف تمثيل هذه المراحل والدورات cycles، مرور الوقت، عخطيط النوم hypnogram واستمد أهداء من شخص طبيعي في (الشكل 6.19) وهو صور النوم التناقضي بإحداث مظلمة.

يقسم النوم للدائى quiet sleep إلى أربع مراحل، لكل منها مظهر مميز عن عخطيط كهربية الدماغ، يوجد خلالها ارتفاع متري في العضلات وتنفس منتظم أيضاً عند الوصول إلى المراحل الأعشق. تحدث أغلب مراحل النوم الأعشق في النصف الأول من الليل.

يشابه مظهر عخطيط كهربية الدماغ خلال النوم التناقضي paradoxical sleep بالاستيقاظ أو العانس. ثمة نفس غير منتظم، وفقد تام للتوتر في العضلات ليفيكية وحركات طورية

غالباً ما يبدأ الاضطراب الموسمي القهري متأخراً في مرحلة المراهقة ويأخذ مساقاً زمنياً واسع الانتشار إذا لم يعالج. يرتبط الاضطراب الموسمي القهري الذي يبدأ متأخراً في الحياة مع اضطرابات وجدانية أو مع القلق. غالباً ما تخفف الأعراض باحتصار إذا أخذ الفرد إلى بيئة جديدة.

المعالجات Treatments تتضمن معالجة سلوكية معرفية SSRI أو كلوميبرامين clomipramine (أي مضاد اكتئاب يعزز الوظيفة السيروتونينية)؛ يستعمل بجرعة عالية لفترات أطول من الاضطرابات الاكتابية. يمكن أن نستعمل مُصادات الدمان اللاموذجية بجرعة منخفضة والبنزوديازيبات بنجاح لزيادة SSRI إذا لم تكن فعالة تماماً خاصة عند المصابين بالهزات tics (تقلص متكرر معتاد في عضلات محددة). لا تزال الجراحة النفسية psychosurgery تستعمل أحياناً من أجل الحالات الوبعية والمختلة على المعالجة. تعد السيل اندماغية المستهدفة من قبل الجراح عنى عومئو للاهتمام هي تلك التي تظهر شذوذات الصورة العصبية (PET) في دراسات اضطراب الموسمي القهري كما في السيل القديبة الأمامية basal ganglia/الغيبية الحماية orbitofrontal.

تعليقات عامة على المعالجة الدوائية لاضطرابات

القلق

GENERAL COMMENTS ON DRUG TREATMENT FOR ANXIETY DISORDERS

إن الجرعة الفعالة من مضاد الاكتئاب المستعملة في القلق عموماً أكبر من الجرعة ذات التأثير المضاد للاكتئاب وتأخذ مدة أطول لتظهر التحسينات (على الأقل 4 - 8 أسابيع مقارنة مع 2 - 3 أسابيع في الاكتئاب). يجب أن يداوم المريض على الجرعة العالية التي يستطيع تحملها لمدة 8 أسابيع على الأقل قبل تبديل الدواء. بعد تنقيف المريض حاسماً للحصول على التصلون.

غالباً ما تكون مدة المعالجة موضوعاً متوقاً للجدل. تعد اضطرابات القلق (بعبارة عن التفاعل الحاد للكرب الحدود ذاتياً) حالات مزمنة قد تتطلب معالجة كالتسي استعملت في الاكتئاب. قد يحتاج للفرضى بالثبوت الأولى لتصلواوة لمدة ستة

متواترة ولاسيما في العينين، تتضمن حركات متقارنة غالباً ما تكون جانبية ولكن قد تكون أيضاً عمودية ولذلك وضع مصطلح النوم ذو المحركات العينية السريعة، تحدث معظم الأحلام في هذه المرحلة.

تختلف مدة النوم الإجمالي في اليوم ما بين 3 و10 ساعات في الأشخاص الطبيعيين: ورسطياً في الفئة العمرية 25 - 45 عام ما بين 7 و8 ساعات. يتناقص زمن النوم عند المسنين إلى حوالي 6 ساعات بسر ترقى 70 عام، مع ازدياد الفترة (التقيلولة napping) النهارية وتناقص أكثر في زمن النوم الليلي، تختلج كمعة الزمن التي تصرف في كل من المراحل الخمسة بين الأشخاص ولاسيما مع التقدم مع موجة النوم البطيء التي تكون أقل عند الأشخاص المسنين. يزداد عدد اليقظات awakenings بعد بدء النوم أيضاً مع تقدم العمر. يكون لدى الشخص الطبيعي عدة يقظات قصيرة خلال الليل، معظمها غير مُدرك كيقظات ما لم تستمر أكثر من حوالي دقيقتين. ربما لا يلاحظ وعياً كاملاً ولكن قد يمتلك الشخص أفكاراً مختصرة أحياناً حول كم هو مريح أو كم هو متعب أن يشعر بأنه لم يمح وقت التهويض حتى الآن مع العودة المباشرة للنوم. إذا كان هناك بعض العوامل خلال الفترة القصيرة من الاستيقاظ التي سببت التقلق أو الغضب مثلاً ضجيج طائرة أو شخير الفريز أو الرعب من أنه مُستيقظ فقد يترقى إلى اليقظة الكاملة وفرصة تذكره أكثر. تزداد شكوى الأشخاص من النوم غير نضج كلما زادت أرملة جنون ذلك. يستعمل زمن النوم المفضي كسمة مئوية من زمن النوم في السرير كقياس لكفاءة النوم sleep efficiency (96% من الحالة التي تشاهد في الشكل 19 6).

إن أحد أشيع الطرق لظهور الأرق هو "مراقبة الساعة" stock watching يتحقق الأشخاص من الزمن عند الإيقاظ ويتذكرون ويكررون هذه الدورة في عدة أوقات من الليل. إن تذكر الزمن خلال الاستيقاظ يعزى إدراك الأشخاص بالنوم السيء (عسوف) فترات من النوم في الوسط تكون مهمة) ويسبب الغضب والإحباط الذي يجر عودتهم للنوم وقد يفسح قية بعد على اليقظة.

أنماط اضطراب النوم

TYPES OF SLEEP DISORDER

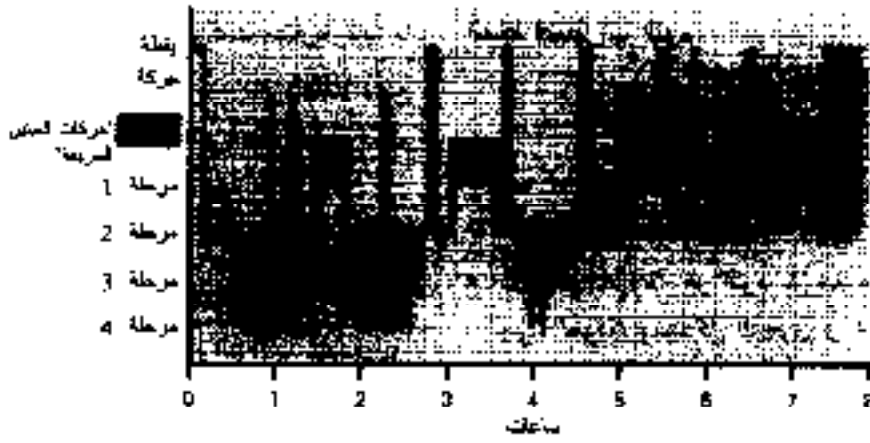
ميزت عدة أنماط لاضطراب النوم وكان تفرقتها هاماً، ويُعنى هنا خلاصة بسيطة بالرجوع إلى DSM و ICD أو ICD⁴ متوضّح التعابير التشخيصية بنفد.

- الأرق insomnia: هو النوم بنسجة غير كافية، أو النوم المسيء الجودة، ومشاكل الدخول في النوم (الأرق البدني) أو البقاء في النوم (أرق المشاومة) أو الاستيقاظ المبكر.
- فرط النوم hypersomnia: تعاس لخازي مفرط.
- عطل النوم parasomnia: يحدث عادة في الليل. الكوابيس، الدعر الليلي، المشي الليلي.
- اضطراب سلوك حركات العين السريعة الريم RSM.
- أخرى
- اضطراب النوم المُعطل (اضطراب النوم المتقطع، النوم المتقطع، متلازمة تملل السفين، حركات الساق المتوربة أثناء النوم.

الأرق Insomnia

يتميز الأرق بشكوى من النوم السيء poor sleeping، أو الصعوبة إما بابتداء النوم أو بحفاظة عمر النوم خلال الليل. يمكن أن يحدث عني نحو استثنائي في مساق اضطراب هيرياتي (عسوف) كما في الألم، والاضطراب النفسي مثل الاكتئاب أو اضطراب النوم مثل انقطاع النفس التومي يُعد الأرق عند نسبة كبيرة من المرضى المضطرباً يوماً لولياً وسبب اعتلالاً اجتماعياً ومهنياً هاماً أو اعتلالاً في اليحات الأخرى الهامة وظلياً، الظهر منح واحد شمس شباعة في حودة الحياة بسبب المؤرقات عند المصابين بالاضطرابات المديلة مثل السكري.

⁴ DSM-IV. مراجعة المسية الأمريكية (1994) لغنى التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية (DSM-IV)، ملحقاً لأول للإطالة نسبة الأمريكية، ومنمن. رابطة المظاهرات النوم الأمريكية (1992) تصنيف مدوني لاضطرابات النوم؛ التعديل التشخيصي والترميز. تصنيف التوبولي لاضطرابات النوم العاشر لمطلة الصحة العالمية ICD-10-WHO (1994) تصنيف الاضطرابات نفسا والسلوكية.



الشكل 19: عطفة لارم hypnogram العربي

يلخص (الجدول 7.19) العوامل المؤثرة الأرق.

معالجة الأرق TREATMENT OF INSOMNIA

إن للمعالجة في الوقت المناسب للأرق، المقصود الأمد ذات قيمة، إذ تقي من ترقى الحالة إلى الإزعاج، ويصعب تحقيقها عند ذلك. تكون المعالجات البيولوجية فعالة وقد تكون المعالجة الفارماكولوجية إما غير ضرورية أو تستعمل كمساعدة بصورة الأمد. تتضمن الأساليب ما يلي:

- معالجة أي سبب مؤرث (كما سبق).
- التثقيف حول العوامل (المثيرة = الزيادة) المؤدية للنوم وطبائنة المريض بأن النوم سوف يتحسن.
- توظيف نوم صحي جيد.
- مراعاة المدواة الشترمة.

صحة النوم Sleep hygiene

- المحافظة على أوقات النوم والاستيقاظ بانتظام.
- إقاص العفوة (قيلولة napping) النهارية.
- التمرين النهاري (وليس الليلي) والتعرض لضوء النهار.
- اجتناب المشروبات والسجائر عند المساء.
- ترسيخ وقت معين للنوم الإرتخاء بعد النشاط wind down) فد يساعد شرب اللبن.
- اجتناب الانشغال بالتفكير بالمشكلات في السرير.
- يجب أن يكون السرير مرتباً وليس دافئاً جداً أو بارداً جداً.

يملك حوالي 60% من المرضى المصابين بالأرق شذوذاً في النوم عندما يقاس بأسلوب موضوعي ولا يملك بقية المرضى شذوذاً يمكن قياسه في الأوقات الحاضرة، ومع ذلك فهم عاجزون عن إدراك أعراضهم كما هو الحال عندما يكون انوم قابلاً للقياس.

قد يترافق الأرق أو لا يترافق مع التعب النهائي ولكنه لا يترافق عادة مع شعور شخصاني subjective sleepiness خلال اليوم عندما تُقاس بزعة النوم في النهار بوسائل موضوعية (توقيت محطط كهربية الدماغ التومي) فإن هؤلاء المرضى في الحقيقة يُعدون أقل نوماً من الأشخاص الطبيعيين.

يُحدد زمن الدخول في النوم ثلاثة عوامل، تحدث عند الماتمين على نحو طبيعي وقت النوم. وتتضمن (a) التظلم اليوماوي؛ مثل ساعة الجسم الطبيعية في الموطاء التي تزدى إلى الراحة/النوم كجزء من دورة النوم - اليقظة، (b) الإرهاق (التعب) مثلاً الزمن منذ النوم الأخير، يكون عادة 16 ساعة و(c) انخفاض اليقظة النفسي والفيزيائي. إذا تمزقت disrupted إحدى هذه التعمينات يصبح حينها اجلاء النوم صعباً وقد دُرست هذه العوامل من قبل برنامج صحة النوم المعيارى sleep hygiene program (راجع أدناه). إن الالتزام الصارم خلال المساق المكر للأرق بمبادئ انوم الصحية وحدها قد تعمد طراز انوم المسابغ المرضى ولكن تكود، العمليات اليوماوية عند بعض المرضى أقل ثباتاً وندا بعد هولا أقل استمداء هذه الإجراءات.

العوامل الجزيئية

- الأدوية بدون وصفة مثل الكافيين أو الكحول، يتعطل الكحول ومن بدء النوم ولكنه يترك النوم لاحقاً في الليل. إن الاستهلاك المنتظم والمفرط يترك استمرار النوم، بعد الأرق ملحاحاً رئيسياً لسحب الكحول. يسهم التدخين المفرط من النيكوتين والثيوبيلين وحسن شرب الشاي والقهوة أو الكولا أيضاً في الأرق.
- إن بدء الملاحظة بتصابات كدمات ممتدة، حماسة مشطبات استرداد السيروتونين الانتقالية (مثل فلوكسيتين، فلوفوكسامين) أو منظمات لبط أحادي الأمين، ربما تترك الأرق النوم بعد 3-4 أسابيع.
- بعض الأدوية الأخرى التي تزيده النشاط الودي الرئيسي والسيروتونيني للشهات مثل الأمفيتامين، والكوكايين والميثيل هيدرات ومحاكيات الودي مثل ناهض مستقبل بيتا (β) الأدرينسي والسيتراتامول والبركات المترابطة.
- سحب الأدوية المنومة: عادة ما يكون قصير الأمد.
- قد يترك النوم المماثل كحسرات المتبقية في الأروية، ربما بسبب نعلها السيروتونيني، يحصل حوله حصر ليلاً بحر الخائل فسوي البدائي بصعوبة مثل الأيتونول (amisol).

نفسية: سحب فرط الضغط عن

الكرب.

- الحاجة إلى ليلة بقطة مثلاً بسبب مرض الأكليل أو الأظلمان الليلي.
- إن تكون تحت الضغط كالمس.

الفيزيائية:

• الأرق، إن التسكين الكافي للحالة يُحسن النوم.

• الحزن.

- السخا أو الأزيز، إن الضغط الكافي لمر مع الأدوية المبهة قد تحسن (بطريقة متناقضة) النوم بإفهامها الاستيقاظ الناجم عن عسر النفس.
- الاضطرابات التنفسية والقلبية الوبائية.

• علامة لتسكين: شد يؤثر ذلك على نوم تحت المبردة المبردة لنوم.

• الاضطرابات الحسية: مثل المسكتة، اضطرابات الحركة.

- حركات تصلب المبردة أثناء النوم (بعضها متواترة أثناء النوم) فَمَا نقص جودة النوم الشخصية ولكن الأرجح أن يسببها الشخص من قهرن النوم.

طبية نفسية

- غالباً ما يحدث الصابون المبردة الاكتئابية صعوبة الدخول في النوم عند الليل والشكوى من التسلسل، وانتزق وعدم الاتساق في النوم، والاستيقاظ المبكر في الصباح. عندما يُحتمل أنهم يرسلون polysomnography، يكون لديهم زمن بدء النوم متطاولاً، وثمة نوعية للنوم ذي احركات التبية السريعة الذي يحدث في الجزء الأول من الليل، مع نقص النوم المتأخر في السابعة الأولى وبعد بدء النوم وزيادة الاستيقاظ خلال الليل. قد يستيقظون في الصباح الباكر ويفشلون في العودة للنوم ثانية.

• قد تجعل اضطرابات القلق المرضى يتسكرون من نومها، إما بسبب بعض استمرارية النوم أو بسبب قهرات طهيمة من الاستيقاظ الليلي حيث تكون بطريقة ما أقل تحملاً. تحسن هجمات الغلغ الليلي المرضى حائزين من مصادرة النوم.

• سرف نام المصابون باضطرابات شلى تفتل (الموسر الحاضف أو المظور المرضي أقل من المتعاد وأحياناً يتبدل طراز نومهم الذي قد يكون، تحضراً مسكراً على نومة وشبكة.

تخرق النظم اليومي Disruption of circadian rhythm

رحمان العن، ارماني السفر والروتين غير المنتظم الذي يسبب الأرق، لا يستطيع بعض المرضى النوم عندما يرغبون بذلك.

إن العامل المهم في المعالجة المتقدمة للأرق هو الفلق حول النوم، الذي يشأ من السلوك الشكفي مما يذهب إلى زيادة التيقظ والتوتر وقت النوم، ولذا تتوافق عرفة النوم بعدم النوم والتفكير السلبية تلقائية حول عملية النوم التي تحدث عند المساء. تساعد المعالجة السلوكية المعرفية *cognitive behavioral therapy* في التعامل مع الأرق النفسي الفسيولوجي وبعد تكثيف المريض وصحة النوم تديراً "كما سبق" علاجاً معتاداً للأرق الأوتوني المتعدد. يُعزب سعالجو السوك، كعقري طريقة خاصة على تعديل السوك والأفكار حول النوم، مع التركيز الخاص على تعلم سوك توافر النوم وتلقاها الأفكار السلبية وقت النوم، غالباً ما يكون ثور مثل هذه العلاجات محدوداً ولا يرحب بعض المرضى بها أو قد لا يتمكنوا من الاندماج مع تلك العلاجات.

قد تقوم المعالجة الدوائية بما يلي:

- تعرج الأرق القصير المدة عندما لا يمكن تحسين الأسباب المؤثرة.
- تقي من الترقى إلى مشكلة مديدة بتوطيد عادة النوم.
- تقطع دائرة العيبة للفلق حول النوم نفسه.

أدوية الأرق DRUGS FOR INSOMNIA

تعص معظم الأدوية المستعملة في الأرق كناهضات *ago-nists* (راجع مستقبلية الغابا GABA) في مستقبلية γ -GABA - بنسزوديارين وتتملك تأثيرات أخرى عدا فعلها المهدئ المباشر التي تتضمن ارتخاء العضلات، واحتلال الذاكرة والرتج، الذي قد يسبب احتلال إنجاز للهارات مثل قيادة السيارة *driving*. إن هذه الأدوية ذات بدء الفعل ومدته الفعل الواضحين تحدد فترة الليل الذي سيكون أكثر فعالية في الأرق ولقل عرضة للتأثيرات غير المرغوبة خلال اليوم، ربما نصيب الأتوية التي تمتلك مدة فعل أطول الإنجاز الحركي النفس، والذاكرة والتركيز، وها أيضاً تأثيرات مزيلة للفلق ومرعية للعضلات.

البنسزوديازيبينات Benzodiazepines

يبدأ الرصف العام للبنسزوديازيبينات ملائماً هنا، مع أن

استطاباتها تمتد بوضوح إلى خارج نطاق استعمالها كمسومات. إن جميع السزوديازيبينات والأدوية الشبيهة بالبنسزوديازيبين اخذتة مأمونة وفعالة في الأرق، إذا احتج التركيب بالتوقيت الصحيح لبدء الفعل والإطراح. يجب أخذ، مع ذلك، عند وصفها للمصابين باضطرابات مرضية متزامنة مع اضطرابات نفس ذات، علاقة بالنوم مثل متلازمة انقطاع النفس الانسدادي النومي (انظر أدناه) الذي يتفاقم بالبنسزوديازيبينات. تظهر الناصر للوضعية للنوم بأن البنسزوديازيبينات تقصر زمن بدء النوم والاستيقاظ أثناء الليل؛ بعد التأثيرات التحصالية لتحسن النوم، كثير عادة من التبدلات الموضوعية *objective* قد يكون ذلك بسبب التأثيرات المربلة للفلق (تكونه الانتدائية منخفضة ما بين التأثير المزول للفلق والتأثير المهدئ). تعتمد التبدلات الأخرى في هندسة النوم بدرجة ما على مدة الفعل، إذ تتملك المركبات القصيرة الفعل جداً التأثير الأقل. كثيراً ما يتناقض النوم الخفيف جداً (مرحلة 1) وتزداد المرحلة 2 من النوم، نكتت الجرعات العالية من الأدوية المتدبة للمعول المرحلة السطوية للنوم *slow wave sleep* جزئياً.

تسبب أحياناً المركبات الشاهضة (المهدئة *sedative*) بالاستعمال الخالي تأثيرات متناقضة *paradoxical effects* مثل الاستشارة، والعدوانية وأفعالاً معادية للمجتمع. يمكن التخلص من هذه التأثيرات بتعديل الجرعة زيادة أو نقصاناً (كما في الكلوروديازيبين في الحالة الوحيدة الحادة).

الحوالك الدوائية *Pharmacokinetics*. تعد البنسزوديازيبينات فعالة بعد زرعائها فموياً ولكنها تدخل إلى الدوران بسرعات مختلفة جداً وتعكس سرعة بدء تأثيرها، بعد النوازولام مثلاً *alprazolam* سريعاً والأوكسامازيبام بطيئاً (الجدول 8.19). يقوم الكبد باستقلاب هذه الأدوية إلى مستقلابات عاطلة، ولكن قد تتج بعض المركبات مستقلابات فعالة ذات عمر نسقي طويل يعطل فصل الدواء ككثيراً فالكلوروديازيبوكسيد *chlordiazepoxide* وكلورازيبات *clorazepate* والديازيبام جميعها مثلاً تشكل انديازيبام *desmethyldiazepam* (عمره النصفى 80 ساعة).

الاستعمالات Uses. تستعمل البنزوديازيبينات في الأرق، والقلق، وحالات سحب الكحول، وتشنج العضلات الناتج عن عدة أسباب والتي تشمل التكويز والتشنج المخي والصرع (كلونازيبام، رايح الفصل 20)، والتصدير والهدنة من أجل التشنج التذاعبي وتقوم نظم القلب cardioversion بمدد اختيار الدواء كمنوم ومرين للقلق من خلال حواصه الممرانكية البدوائية (راجع الجدول 8.19).

الجرعات Doses تعطى الجرعات القموية كمزيجات للقلق مع استجاباتها (انظر أعلام) ويظهر (الجدول 8.19) الجرعات القموية للمنومات، المستحضرات القابلة للحقن injectable preparations.

• مستحضرات وريدية، مثل الديازيبام diazepam 10 - 20 ميلي غرام، يعطى 5 ميلي غرام في وريد كمر (الخضرة أمام المرفق) للتخفيف من الحثارة: قد تكرر الجرعة مرة كل 10 دقائق في الحالة الصرعية أو كل 4 ساعات، بعد المداورولام

midazolam بدلاً قصير الفعل في القلق الخاد الوخيم أو المياج ويستعمل من أجل التشنج التذاعبي مثلاً. تعاور الجرعة حسب الاستجابة مثل نملي الأحفان، والكلام، والاستجابة للأوسر.

• يمتص الديازيبام بالحقن العضلي بطريقة غريبة وقد يكون أهدأ في عمله من الجرعة القموية، ويخص اللورازيبام والمليدازولام بطريقة أسرع.

التحمل Tolerance لا يبدو أن تحمل التكرارات المتزمنة للقلق هو مشكلة بحد ذاته وهذا الوضع ليس واضحاً في اضطرابات النوم: أظهرت الدراسات على حردة النوم الشخصاني subjective sleep quality وحواد تحمل لنجاحه ولكن تشير حردتي نصف الدراسات الموضوعية objective (لمحطظ كهربية الدماغ EEG) إلى تناقص هذه التأثيرات بعد 4 - 8 أسبوع، مما يدل على تطور التحمل. يُقال أن ضرورية تصعود الجرعة نادرة في اضطرابات النوم.

الجدول 8.19: خصائص الأدوية المسجلة في الأرق.

المسوية	تأثيرات قهابة	الجرعة المجددة	نمسر انصقي (ساعات)	مدد سريع	استعمل على نحو الطمحي على	المسوية
Safety	حفاار Hangover	(قموية) ميلي غرام			يعبر GABA 48%	
√	نعم؟	7.5	6 - 1.5	+	√	زوبيكون Zopiclone
√	لا	10	3 - 1.5	+/-	√	زوليدم Zolpidem
√	لا	10	2 - 1	--	√	زاليون Zaleplon
√	نعم؟	20	12 - 3	√	√	تمازيبام Temazepam
√	نعم؟	1	1.5 - 2	√	√	لورازيبام Lorazepam
√	نعم؟	1	14 - 8	+	√	لورميتازيبام Lormetazepam
√	نعم	10 - 5	48 - 20	+	√	نيرتازيبام Nirazepam
√	نعم	1 - 0.5	20 - 10	+	√	لورازيبام Lorazepam
√	نعم	10 - 5	60 - 20	+	√	ديازيبام Diazepam
√	نعم	- 1.5	24 - 5	+	√	أوكسازيبام Oxazepam
√	نعم	0.5	20 - 4	-	√	مداورولام Alprazolam
√	نعم	1 - 0.5	50 - 18	+	√	كلونازيبام Clonazepam
x	نعم؟	1 - 0.7	12 - 8	-	x	مهدرات الكلورال بندي، الكلورال
						Chloral hydrate Chloral betaine
x	نعم	192	8 - 4	+	x	كلوميتزابول Clometiazole
x	نعم			+	x	باربيتورات Barbiturates
√/x	نعم؟	25	14 - 7	x	x	بروميثازين promethazine

* يمكن أن تؤخذ خلال النهار، قبل أكثر من 3 ساعات لتفيدة المريحة

الاعتماد Dependence. أظهرت البحوث على كل من الميراث والإنسان بأن الاستجابات الانعكاسية تتبدل من حين لآخر استجابةً للمعالجة المزمنة بالبنزوديازيبينات، ولذا سوف تأخذ رصماً للمعركة إلى مستويات ما قبل المعاودة بعد إيقاف المداواة. تختلف ملامح انسحاب والاعتماد، فمع تفرع شائع من الاعتماد الميكروبيولوجي مبني على حقيقة أن للمعالجة تعمل على إنقاص قلق المريض واضطراب نومهم ولذا فهم لا يرغبون بإيقاف المعالجة. قد يكون هناك تكس إذا أوقفوا المداواة، حيث تعود الأعراض الأصلية، وتوحد أعراض انسحابية *rebound*، ولا سيما بعد إيقاف المومات، حيث نسيء، لاضطراب النوم لفيلة أو ليلتين، مع اختفاء بدء النوم الأطول وازدياد الاستيقاظ أثناء النوم الذي يكون شائعاً. توحد في اضطرابات التيقظ بضعة أيام من ازدياد القلق والعصبية *edginess* التي تروأ بعدها، على نحو محتمل عند 10 - 20% من المرضى. يتدرأ وجود متلازمة الامتناع *withdrawal syndrome* الأطول التي تتميز بظهور أعراض لم يعتاد منها سابقاً مثل الهياج، وانسحاب، والتهوية، والهبوطية، والغيب، وتبدد الشخصية، وفقد الحساسية لموضوعات والتهبات البصرية. تتضمن الأعراض العزوبانية الغثيان، والغثية، وانفص العضلي، والتعرق، والضعف، والألم العضلي أو المفاصل والرنج. قد يسبب انسحاب المفاجئ للمحركات العالية المنوية المنهبط، والتهديان، والدخان والاحتلاجات. ننحمن هذه المتلازمة باستئناف المداواة ولكن تروأ في خلال أسابيع، وننوم عند عدد قليل من المرضى، وقد خضع هؤلاء المرضى لكثير من الأبحاث مع التركيز الرئيسي على عواملهم الشخصية والمعرفية.

الانسحاب withdrawal يجب أن انسحب البنزوديازيبينات تدريجياً بعد 3 أسابيع على الأقل من الاستعمال، ولكن يجب أن يكون انسحاب بطيئاً جداً عند المرضى مهددي الاستعمال؛ مثلاً، حوالي 0.125 (8/1) من الجرعة كل أسبوعين، على أن ينتهي خلال 6 - 12 أسبوع. يجب أن يكون انسحاب بطيئاً إذا حدثت أعراض ملحوظة وقد يفيد استبدالها بدواء ذي عمر نصفي طويل (ديازيبام) لتصفير التموجات السريعة في التركيز

البنزوديازيبينات. قد يسبب التخلي *abandonment* عن الجرعة الأعمرة مضايقة خاصة. قد تُساعد انسحاب في الحالات الصعبة بالاستعمال المتزامن مع مضاد الإكتئاب.

التأثيرات الضارة Adverse effects. إضافة لما سبق، يمكن أن تصيب البنزوديازيبينات الذاكرة والتوازن. قد ينشأ الخطر عند قيادة السيارات أو العمل على الآليات بسبب التناوة واحتلال الوظيفة الحركية التنسية بالإضافة إلى النوم (جنأ المريض). تحدث التناوة *amnesia* للأحداث بعد إعطاء الدواء بجرعات ووبدية عالية من أجل التنظير المناخلي، والجراحة السنية (مع السج للموضعي) وتقوم نظم القلب، وقد تكون التناوة في مثل هذه الحالات هبة من الله³.

قد تعاني النساء (واحدة من كل 200) من تحيلات جنسية *sexual fantasies* تشمل الاعتداء الجنسي بعد استعمال جرعات كبيرة من البنزوديازيبينات في بعض الجراحات السنية، مما سبب مساءلة قانونية لمعالين الصحين الذكور، ونقد وجدت المحكمة صعوبة بالغة في تقرير من تصديق. ولم تقع مثل هذه التهم *charges* من قبل الرجال ضد المرأة.

قد تحدث أحياناً تأثيرات سلوكية تناقضية (راجع ما سبق) واضطرابات إدراكية. قد يحدث الصداع، والغثام *giddiness*، وانزعاج السبل المضني، والأطفاح الجلدية وتقرح الشفتين *libido*. تعدد التفاعلات العكوسة خارج الهرمية بالفلورمازينيل *flumazenil* نادرة.

البنزوديازيبينات أثناء الحمل Benzodiazepines in pregnancy. لم يعرف بانسحاب أن هذه الأدوية مأمونة، وبالْحقيقة فإن البنزوديازيبام يعد ماسخاً عند الفتران. لذا يجب اجتناب الأدوية في الحمن المبكر بقدر الإمكان. يجب تذكر أن المأمونية في الحمن ليست فقط مسألة اجتناب الوصفات بعد

³ على الرغم من أن رجلاً نصيفاً سرراً يعتقد بأنه كان مستيقظاً عندما أمر أن تنطوي المناخلي من الخمر. لم الاعتد على عيب وهذا بالتصوير العصبي. كان مرتكباً حياً فيما بعد، واعتد على محرر *Lurie Y et al* (1990, *Lancet* 336: 576). اشترى مريض آخر بعد العمل للمراسل لسي لطفاً علاج صنيعة ثم أدان زوجته لاحقاً بنفسه.

حذوث الحمل ولكن النساء قد يصبحن حوامل في خلال العلاجات للدمية. تعبر البنزوديازيبينات المشيمة ويمكن أن تسبب اضطراب نظم قلبي جنيني ونقص توتر عضلي ومغبرة في الرضاعة، وانخفاض الحرارة وخصوصاً تنفسياً عند الوليد.

التأثيرات Interactions: جميعها تؤدي لتأثيرات الكحول والمخدرات العصبية الأخرى، وربما نفاقم جميعها صعوبات التنفس الذي يكون مسبقاً مشكوك فيه مثل انقطاع النفس الانسدادي الومي.

الجرعة المفرطة Overdose: تعد البنزوديازيبينات مأمونة بوضوح في الجرعة المفرطة الخادئة وتُحرض الجرعة العلاجية $\times 10$ الموم حيث يستطاع بسهولة إيقاظ الشخص منه، وقد قيل أنه لا توجد حالة معروفة حولها حول وفاة من أخذ البنزوديازيبين وحده من قبل شخص ذي صحة فيزيائية جيدة (ولاسيما التنفس)، وهذا يشير بوضوح إلى سلامتها safety (منب علاجي عالي)؛ حتى كان هذا الشأن حقيقياً بدرجة مطلقة، فإن الموت يجب أن يكون نادراً جداً. ولكن حدثت للوجبات من توليفات combinations مع الكحول (توليفة شائعة عند الأشخاص الذين يقومون بالانتحار) وفي مضاعفات فقد الوعي المفولة. يعاكس الفلورمازين Flumazenil تأثيرات البنزوديازيبين رينيد في التشخيص والعلاج (انظر أدناه).

تيمازيبام Temazepam هو أحد أنواع البنزوديازيبين وكان حتى فترة قريبة الموم الأكثر شعبية، على شكل كبسولة مملوكة بمائل هلامي لين soft gel liquid-filled capsule وكانت سهلة الحقن، وقد حرت محافره abused كثيراً مما أدى لسحب للاستحضر. يصنف التيمازيبام الآن كنواء مُضبط controlled drug؛ ويتوفر كإقراص مع زمن امتصاص زمنية فعل أطول بكثير مما يجعل تأثير الخمار hangover أكثر احتمالاً. وبالتالي لم يعد يوصف كثيراً.

فناهض البنزوديازيبين: الفلورمازينيل Benzodiazepine antagonist: flumazenil هو متناهض تنافسي

لمستقبلات البنزوديازيبين وقد تمتلك بعض الأعمال الناهضة؛ أي، بعض الجزئي. تتضمن استعماله السريعة معاكسة التهلكة بالبنزوديازيبين بعد التنظيم الداخلي وفي طب الأسنان والعناية للكثيرة. يصبح المريض انهداً بشدة بظناً في 5 دقائق. عمره النصف ساعة أقصر من عمر معظم البنزوديازيبينات (راجع الجدول B.19)، لذا قد يُحتاج لإعطائه التوربيدي المتكرر. وتحتاج فترة الإفاقة للإشراف خشية عودة التهلكة! إن السعمل في الجراحة النهارية day surgery لايتُ من إخبار المريض بعدم قيادة السيارة إلى المنزل. تعطى الجرعة 200 ميكروغراماً بأخمن التوربيدي على مدى 15 ثانية وتبع بحوالي 100 ميكروغرام على مدى 60 ثانية عند الضرورة، لتصل إلى الجرعة العظمى وهي 300 - 600 ميكروغرام. يفيد الفلورمازينيل في تشخيص التسمم التناسلي وفي معالجته أيضاً؛ حيث يعطي 100 - 400 ميكروغرام شرب وريدي مستمر ويضبط حتى اليقظة.

تتضمن التأثيرات الضائرة للفلورمازينيل القلق والتهوب عند المتعاطين بالصرع المتعاطين بالبنزوديازيبين وتورث متلازمة الامتاع عند الأشخاص المعتادين. ونادراً ما يتعرض القوي بوسيون Busiprone (راجع ما سبق).

المُؤمات غير البنزوديازيبينية التي تفاعل على مستقبلات

البنزوديازيبين

Nonbenzodiazepine hypnotics that act at the GABA_A-benzodiazepine receptor

رغم أن هذه المؤمات ليست ذات قرابة بنوية مع البنزوديازيبينات إلا أنها تؤثر على مُعقد مُستقبل كبير الجزيات ولكن في مقرات مختلفة عن مقرات البنزوديازيبينات؛ يمكن أن تُحصر تأثيرها بالفلورمازين، نشاهض للمستقبل. تعد الأدوية التالية الموصوفة فعالة كلها في الأرق، ومنها قنبلاً لإحداث التحميل والأرق الارتدادي وأمراض السحب واحتمال المعاقرة ولكن ثمة معضيات قليلة عن تأثيرها في الدراسات طويلة الأمد.

الزوبيكلون Zopiclone له بنية سيكلوبولونية cyclopyrrolone يمتلك بدء تأثير سريع (حوالي الساعة) وهدوم 8 - 6 ساعات، مما يجعله دواءً فعالاً في المعالجة البدلية والصانعة

النصفى 8 ساعات). يعد الكولورال خطراً في الفشل الكلبي والكلى ويفاقم القرحة الهضمية. لا يتوقع التأثر مع الإيثانول إذ يُستقلب كل منهما بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول. يبدو كذلك أن الإيثانول مُعرض لتشكيل ثلاثي كلوروايثانول الذي يصل إلى تراكيز بلازمية أعلى إذا أعطي بالتزامن مع الكحول ويؤذي الجهاز. إن التريكلوريمس (Triclofos (Tricloxy) والبيثامين كلورال (Welldom) مركبان متقاربان.

الكلوميثازول Clomethizol هو علاقة بتوية مع البيثامين B1 (الثيامين thiamine) وهو منوم، مهدئ ومضاد للاحتلاج. هو بالمقارنة حال من الخمار hangover قد يسبب التهيج الأنفي والعطاس. يحدث اعتسافاً ويجب استعماله لمدة وجيزة دائماً. يخضع عند إعطائه النموي للاستقلاب الكلبي بالمرور الأولي first-pass metabolism (الذي يكون معيماً عند المستوي ونصابون بضرر كلبي كحولي فيكون لدى هؤلاء تراكيز بلازمية ذروة أعلى)؛ ويعادن عمره النصفى 4 ساعات (مع تفاوت عند المسنين أكبر مما هو عند العتيان)، يمكن إعطائه أيضاً حقناً داخل الوريد.

الباربيتورات Barbiturates تمتلك منبأ علاجياً منعضاً، فقد تعرض مثلاً جرعة مفرطة صغيرة نسباً الحماة للخطر، وتسبب الاعتماد أيضاً وهي من الأدرية الشعبية التي كان يتم معاقرةا بعد استعمال الأدوية المتوسطة النعمول (أميلوماريتال amylobarbital، البروباريتال propobarbital، بوتوباريتال butobarbital، والسكوباريتال secobarbital) محووداً الآن للأرق الوخيم البعد عند المرضى الذين يأخفون منبأ الباربيتورات (ببب استعمالها عند المسنين). يستعمل المبرباريتال phenobarbital الشديد النعمول في الصرع (راجع فصل 20)، ويستعمل الثيوبنتال thiopental في التخدير (راجع الفصل 18). قد تمتلك جرعة افرفة التائية لتسبب انداسي ناباربيتورات المشومة ملامح وخيمه تتضمّن نقص ضغط الدم (الذي قد يؤدي إلى فشل الكلبي)، وانخفاض الحرارة، والحمود التنفسي والغبوية. قد تكفي الإجراءات اللطمة بالسوائل الثوربية لإعادة الضغط الوريدي المركزي ونجاح القلب بالنسبة، إذ فشل ذلك، يستعمل دواء ذو تأثير على

للأرق. قد يمس عند سحبه مشكلات أقل من استيزودارينامت. تطول مدة فعله عند المسنين وفي قصور الكبد. يعاني حوالي 40% من المرضى من مذاق فلوي معدني metallic aftertaste. يجب الحرص بالمداوة المصاحبة التي تصيب السنين الامتقلاسي (راجع الجدول 2.19)، تعادل جرعته 3.75 - 7.5 ميلي غرام فويو.

الزولبيديم Zolpidem تمتلك بنية تشبه إيميدازوبيريدين imidazopyridine وبدء فعل سريع (30 - 60 دقيقة) ومدة فعل قصيرة، يمتلك المرضى فوق عمر 80 عاماً تصفية أبطأ لهذا الدواء.

الزيلون Zaleplon هو بيرازولوبيريميدين pyrazolo-pyrimidine، يملك بدء فعل سريع ومدة فعل قصيرة. أظهرت الدراسات على الإنجاز الحركي النفسي عند المتطوعين volunteers بأنه لا يملك تأثير على للمهارات الحركية النفسية، مما فيها مهارات السباقة عندما أخذ قبل 5 ساعات من الاختبار. يعني ذلك أنه يمكن أخذه خلال الليل (حتى عند المرضى الذين يحاولون الدحول في اليوم بيس طويل أو يستيقظون خلال الليل ولا يستطيعوا العودة للنوم) دون تأثير خماري hangover.

قوية أخرى تفعل على مستقبلات البنزوديازيبين

OTHER DRUGS THAT ACT ON THE GABA_A BENZODIAZEPINE RECEPTOR

تعزز هيدرات الكولورال والكومشازول والباربيتورات أيضاً وظيفة الغابا GABA ولكن تمتلك جرعة عالية قدرة اعناية مباشرة على فتح قناة الكلوريد انفضائية (راجع الشكل 4.19)؛ قد يؤدي هذا إلى حمود تنفسي هيمت محتص وبشرح نسبها الملامي المنخفض. لهذه الأدوية أيضاً نزعة لسعاقرة abuse وسوء الاستعمال misuse ونعداً خطراً ثانياً للمعالجات second-line treatments.

هيدرات الكولورال Cloral hydrate يمتلك بدء تأثير سريع (30 - 60 دقيقة) ومدة فعل 6 - 8 ساعات. وهو طيعة نواتية، يستقلب بسرعة بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول إلى ثلاثي كلوروايثانول trichloroethanol لنوم العتال (عمره

المخلفى العضلى القلبي (راجع الفصل 22). يُحسّن حجم البول الخلد (مثلاً 200 مللي لتر/ساعة) إمراخ الأدوية. تمتلك قلونة البول تزع الفيوبازيتال (حمضي، $pK_a = 7.2$) كما تعمل المبرعات المكررة من الجسم البشري المنشط activated charcoal. قد يُحتاج إلى الإرواء الدموي haemoperfusion أو الديال dialysis في حالات حادة وحيدة ومُعقدة

لوية اخرى مُستعمل في الأرق

Other drugs used in insomnia

مُضادات الهيستامين Antihistamines. تحتوي معظم علامات النوم للمصلحة الملكية proprietary (الخاصة دون وصفة) على مُضادات الهيستامين. يمتلك البروميثازين (فرازغان) Promethazine مدة بدء بطيئة (1 - 2 ساعة) ومدة فعل طويلة (عمره النصفى 12 ساعة). وينقص بدء النوم والاستيقاظ خلال اليوم بعد جرعة مفردة ولكن لا توجد دراسات تبين تحمل عمله. يستعمل أحياناً عند الأطفال كنوم. لا توجد دراسات ذات شواهد تظهر تحسّن النوم بعد مُضادات الهيستامين الأخرى. يستعمل التريكينولون trimeprazine (أليمنازين alimemazine) للتهمة القصيرة الأمد عند الأطفال. تمتلك معظم مُضادات الهيستامين الهامة فعلاً ضوئياً نسبياً وقد تسبب هذنة هاربة.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants. عند المريض المكتئب غالباً ما يترافق تحسّن المزاج مع تحسّن النوم الشخصاني subjective sleep لذلك فإن اختيار مضاد الاكتئاب يجب أن لا يمكنه عادة تأثيرات إضافية من أجل النوم. وعلى الرغم من هذا، من المرجح أن يستمر بعض المرضى بالمناواة القصيرة الأجل، إذا كان هناك تحسّن قصير الأمد، حيث يعطى في هذه الحالة الميرتازابين mirtazapine أو اليفازودون nefazodone كمضاد فعال للاكتئاب مع تأثيرات تشجع على النوم.

قد تكون الأدوية المضادة للاكتئاب، ولاسيما التي تمتلك تأثيرات إسعاف SHE، فعالة في الأرق الشديد. (راجع الجدول 6.19).

مُضادات الأذهان Antipsychotics استعملت لتعزيز النوم

في الأرق المقاوم. الذي يحدث كجزء من اضطراب ذهاني، الذي قد ينتج من توليفات ضارفة تستخدم SHT2 والمستقبله الفا-1، الأدرينية والمستقبله H₁ الهيستامينية بالإضافة إلى تأثيراتا الرئيسية كمتأصلة للدوبامين. يؤدي فعلها المديد إلى هذنة هاربة واضطرابات حركية خارج هرمية قد تنجم عن حصار مستقبلات الدوبامين (راجع مُضادات الأذهان). استعملت مع ذلك مُضادات الأذهان الحديثة مثل كويتيابين quetiapine أحياناً في الأرق العند intractable insomnia.

ميلاتونين Melatonin، الهرمون المنتج من الغدة الصنوبرية pineal gland خلال الظلام، جرى استقصاؤه من أجل الأرق وتبين أنه عم فعال. نهت الطبيعة المؤثرة impressive للنظم النهري في إبراز الميلاتونين إلى الاهتمام باستعماله العلاجية لهمد وضع النظم اليوماوي circadian rhythm للوقاية من "تلكو" jet-lag في رحلات الانتظار الطويل ومن أجل العمى blind أو الرؤية الجزئية عند الأشخاص الذين لا يستطيعون استعمال ضوء النهار ليتأزر مع نظمهم الطبيعي. فة خلاف حول الجرعة والتوقيت العلاجي ولا تتوفر للمستحضرات الصيدلانية عموماً في معظم البلدان.

المستحضرات العشبية Herbal preparations أظهرت التحارب السريرية للعشبة بعض التأثيرات تلغالبيريان valerian في الأرق الخفيف أو المعتدل hops واحزامي lavender ومركبات عشبية أخرى واعادة في الدراسات لارتياحية pilot studies التي تدعي في الوقت الحاضر على نحو كامل.

خلاصة المعلقة الموقفة للأرق

Summary of pharmacotherapy for insomnia

- قد تكون المعالجة الدوائية فعالة لفترة قصيرة (2 - 4 أسابيع).
- قد يحتاج بعض المرضى لعداوة مديدة.
- المعالجة المتقطعة، متلاً بوحظ فقط في الليالي التي حدث فيها الأعراض، وهي المفضلة، وغالباً ما تكون ممكنة بالمركبات الحديثة القصيرة الفعل.
- لا يعد الانتطاع عن الأدوية النوم مشكلة في العادة إذا كان المريض على علم بما يتوقع. سيكون هناك فترة قصيرة

(عادة 1 - 2 ليلة) من الأرق الارتعاشي عند إيقاف الأدوية للفترة الذي يمكن أن يُحسَّس بالسحب المزحني.

فرط النوم HYPERSOMNIA

اضطرابات التنفس ذات العلاقة بالنوم Sleep-related breathing disorders نسبت نعاساً غارياً مفرطاً، فلما يعالج بالأدوية، لا يمكن إلغاء النعاس sleepiness المتأجم عن التمزق التللي لتلازمة انقطاع التنفس الانسدادي الترمي على نحو نام بالمعالجة الشعاعية بالضغط الإيجابي المستمر للمسنك الهوائي طوال الليل، واستعمال الأدوية التي تعزز اليقظة مثل مودافينيل (modafinil) الذي يجري تقييمه عند هؤلاء المرضى.

التفطيق (داء النوم الاتياسي) Narcolepsy بعد التعهيق اضطراباً عصياً ويصير بنعاس مفرط غاري (EDS) يترافق عادة بأحمة cataplexy (نوب من التضعف والتثبط الانفعالي). تترافق هذه الأعراض غالباً بكبح تبارز السهاد Intrusion into wake fullness كأحد عناصر النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM)، كحالة عابرة تسبق النوم.

تعُدُّ النبهات فعالة في معالجة النعاس المفرط النهاري EDS التأجم عن التفطيق، تتضمن العوامل الفلأمة الديقسامفيتامين dexamfetamine والميثيل فيدات methylphenidate والمودافينيل modafinil.

الأمفيتامين Amfetamine يطلق النواقل العصبية المخترقة عبر نحو رئيسي وهي الدوبامين والنورأدرينالين في الدماغ، بسبب هذا استتارة سلوكية مع ازدياد اليقظة والارتفاع المزاج وازدياد النشاط العرياني.

الديقسامفيتامين Dexamfetamine هو مضاروع محوس dextrorotatory isomer للأمفيتامين، وهو أكثر فعالية كرتين عند الإنسان من المضاروع اليسر وهو الأمفيتامين الرئيسي المعروف، بمحص سرعة وتحتلف، مدة فعله بين الأفراد. يكتشف معظم المصابين بالتفطيق أن الجرعة المثالية هي مرتين يومياً للمحافظة على اليقظة خلال اليوم.

يكتشف حوالي 40% من المرضى المصابين بالتفطيق، أنه لابتة من زيادة الجرعة، وهذا يتغير للحمل، وعلى الرغم من

عدم حلوت الاعتماد الفيزيائي، فلما حمود نفسي وفيزيائي لدى سحب الدواء.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة العصبية والتحمل والأرق وكبت الشهية، وفقد الوزن وازدياد ضغط الدم وسرعة القلب. تعدُّ معافرة abused الأمفيتامين شائعة بسبب تأثيراته المنبهة وتكن يعر شتت في التفطيق.

الميثيل فيدات Methylphenidate يطلق الدوبامين المخترن، وتكن يتحم معظم فعده عن تبييط النواقل العصبية المركزية. تتشابه تأثيراته وتأثيراته الضائرة كثيراً مع الأمفيتامينات. يمتلك الميثيل فيدات توافراً مجموعياً منخفضاً وهذه فعل بطيء، مما يجعله أقل إمكانية للمعافرة. تعد مدة تأثيره قصيرة (3 - 4 ساعات) لذا يحتاج المصابون بالتفطيق لخطه من أجل توفيق أقراصهم لتلائم نشاطهم اليومي، وتستهمل أيضاً في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (انظر أدناه).

مردافينيل Modafinil هو عامس يعزز اليقظة وأما آلية فعله الطيبة النيولوجية الوعجة فهي غامضة. يزداد تراكيز الدوبامين الدماغى بعد الإعطاء المزمع عند الحيوانات لكنه لا يمتلك تأثيراً منبهاً علناً شبيهاً بالأمفيتامينات. يبدو أنه يمتلك بدء فعل بطيء ومدوم فعله حوالي 8 - 12 ساعة، ويكون احتمال معافرة منخفضاً جداً. يستعمل المودافينيل في التفطيق وأنواع أخرى من فرط النوم وقد دُرس عند الأشخاص الطبيعيين الذين يحتاجون لبقاء متيقظين لفترات طويلة ويعملون على نحو جيد.

تحتاج المرضى في التفطيق عادةً لشه من أجل فرط النوم ويحتاجون TCA أو SSRI من أجل الجُمدة، لذا يجب الانتباه بعناية لهذه التواليف. يجب عدم إعطاء الديقسامفيتامين والميثيل فيدات مع منبطات MAO. فهما تآر ما يبي للميثيل فيدات وتعا SSRI (فرط ضغط الدم) والقيادة للاسيبات. يبدو أن المودافينيل والميثيل فيدات وديقسامفيتامين قد تشرك مع بعضها مون نتائج طيارة (يستعمل المودافينيل باخطام أحياناً ويضاف الديقسامفيتامين بأسلوب متقطع عندما تكون ذروة اليقظة حرجة بوجه خاص). يُحصل المودافينيل من

استقلاب موانع الحمل الفموية فينقص من بفاعتها.

الجمدة Cataplexy تنال الجمدة بالسرور فعال بأحرية إحصار فقط SHI مثل الكلوامبرامين clomipramine أو الفلوكسيتين fluoxetine أو بعض الأدوية المضادة للاكتئاب الأخرى مثل الريبوكسيتين reboxetine.

خطل النوم PARASOMNIAS

الكوابيس Nightmares تنشأ أثناء النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM) وتذكر من قبل المريض على أنها أحلام بيوية وغامضة. غالباً تكون مزعجة شدة. يحتفظ المريض تماماً ويتذكر الحلم. قد تكون طرق المعالجة السيكلوجية ملائمة من برنامج التعريب على الحلم، والابتكار غايات مختلفة. قد تتعرض في عدد قليل من الحالات حوادث ضائرة مثل الدبجة بالكوابيس الزاجعة، فقد يكون من الملائم اعتماد المعالجة النواتية بمضادات الاكتئاب ذات التأثير الكابت الملحوظ على النوم ذي الحركات العينية السريعة مثل العيلزين phenelzine الذي يبط MAO. تعد الكوابيس ولاسيماً من النوع الضائقي distressing مألماً من ملامح اضطراب الكرب التالي للرضح. أشادت دراسة إلى النفع من العوازل الفارماكولوجية المختلفة ولكن لم يظهر أي دواء منها التفوق. بفضل العديد استعمال مُحصّر 5HT مثل الترازودون trazodone أو النيفازودون nefazodon.

الذعر الليلي والمشى التومي Night terrors and sleep walking تنشأ الذعر الليلي والمشى التومي من مرحلة النوم العظيمة وتتأشان غالباً معها. شة قصة مرضية من الطفولة عادة، وغالباً من تاريخ عائلي. يشيع أن تتوافق السورات exacerbations مع فترات من الكرب وسوء يزيد الكحول منها. يجس المريض في الذعر الليلي، أو يقفر من بومه العميق (غالباً في الليل المكرب) مع بكاء عالٍ وسلو فرعاً وتتحرك بعنف، وأحياناً يؤدي نفسه والآخرين، يبلو أنه نائم وغير متراصن وغالباً ما يعود للنوم دون أن يدرك ما حدث. يعتقد أن هذا الرعب يتلحق من التلق عن المراكز الدماغية العميقة الشسي تكون عادة مغطاة بآليات قشرية. تحدث هذه

الاضطرابات عند 30% من الأطفال الطبيعيون ولكنها تصح مزعجة وغالباً محطرة عند البالغين. تمكن معالجتها بتحاج بالسروديبازينات مثل كلونازيبام أو SSRI مثل الباروكسيتين. قد تحمر نوب الملح الليلي عن الذعر الليلي بأن المريض يكون مستيقظاً تماماً قبل وصول أعراض الملح إلى ذروها.

اضطراب السلوك ذي الحركات العينية السريعة REM behaviour disorder وصف في البدء في عام 1988، ويتضمن نقص الشلل paralyis خلال نوم التريم REM الذي تحدث فيه الأحلام، وغالباً ما يكون شديداً وقد يصيب المريض نفسه أو الآخرين. قد يحدث بأسلوب حاد كتيجة للامتناع عن النواء أو الكحول، ولكن مظهره الرمن قد يكون مجهول السبب أو قد يترافق مع اضطراب عصبي (حوالي 50% منها) بعد أشيع عند المرضى المسنين. لقد وصفت المعالجة الناححة بالكلوامبرامين clonazepam أو clonidine حيث يتقص نوم التريم REM دون أن تزيد من البقطة.

اضطرابات النوم الأخرى

OTHER SLEEP DISORDERS

مُتلازمة تلمل الساقين (RLS) Restless legs syndrome هو اضطراب يحدث عادة قبل بدء النوم ويشيز بأحاسيس مزعجة، يُسبب غالباً إلحاحاً لا يقاوم في حركة الساقين. يوصف هذا الإحساس بالتميل crawling، والتوجع tingling، والذبح rtinging، ويفرج ذلك حركياً أو كلياً بحركة الساق، ويعود بعد توقف الحركة. يمتلك معظم المرضى إذا لم يكن جميع المصابين هذه التكرري اضطراباً دورياً في حركات الطرف (PLMD). الذي قد يحدث على نحو مستقل عن RLS متلازمة تلمل الساقين. تتضمن حركات الطرف التذبذبة حركات تغطية عالية في الساقين عادة، وتحدث على نحو متكرر (تتوسطاً كل 20 - 40 ثانية) خلال الليل. قد توقف المرض الذي يشنكي من العلس البهاري وأحياناً من الأرض، وغالباً ما يوقف الثمرين النائم الذي يرفض عادة. تعد RLS و PLMD من اضطرابات الحركة وقد تستجيب لمستحضرات ليفودوبا levodopa بينما لا تزال ناهضات التريامين مثل

روبيرون ropinrole والتعالجات الأخرى مثل الغابابنتين gabapentin قد الاستفهام.

اضطرابات جدولولة النوم Sleep scheduling disorders. عاكاً ما تكتسب اضطرابات انظم اليوماوي مع الأرق ويمكن أن يتحليان معاً عند المريض نفسه. يحدث النوم في الزمن الحاطين في اضطرابات جدولولة النوم مثلاً في زمن لا يتناسب مع العمل، أو الانقزاعات العنابلة أو الإجماعية. قد يكون الطراز النموضحي هو الصعوبة في ابتداء النوم لعدة ليالي ويكون ناجماً عن الكرب، حالما يستمر الشخص بالنوم الجينه إلى الصباح فإنه يعوض النوم المفقود. بعد ذلك يكون زمن النوم الأخر نموذجاً ليندء النوم متأخراً وتصبح فترة النوم أكثر تأخيراً حتى يصبح نوم الشخص في النهار بدلاً من الليل. بعد البرنامج السلوكي مع استراتيجية التعرض للنوم، مثلاً مع للعالة الدوائية كمساعد، مثل المولتوبين لتساعد في العودة إلى جدولولة النوم - بقطة.

في فسفة phosphorylation بروثينات تاو Tau داخل الخلية، مسياً شذوذات في التجمع النسي microtubule assembly والاختصاص في هيكل الخلية. تصاب اخلايا الخيرية القشرية وما تحت القشرية بوجه خاص.

يعادل انتشار الخرف في البلدان الغربية كفل من 1% في النعة العمرية 60 - 64 عاماً، ويتصاعف مع كمن حسي سنوات ليشكل حوالي 16% في النعة العمرية 80 - 84 عاماً. إن الأثر الالفعالي للخرف على الأقرباء ومقدمي الرعاية والتكلفة على المجتمع من حيث الدعم الاجتماعي وتسهيلات الرعاية يكون كبيراً جداً. لذلك يكون الدفاع شلحاً للأستوب الفعال من المعالجة

تشير الهينة إلى تلفص الانتقال الكولينسي المفعول في داء الرهلمر. فعمل جميع العوامل النسي تمنع شله الخالة على تعبير نشاط الأستيل كولين من خلال نبيط الأستيل كولينستوراز الذي يستقلب أو يعطل الأستيل كولين المطلق منبكيًا. وإذا بقي الأستيل كولين قابلاً للاستعمال لمدة أطول، تصعب الأدوية الفردية بحسب نمط التبيط، لإزعي النسي تسيه. صنف الدونسيزيل Donepezil كعامل عكوس يرتبط مع إزعات الكولينستوراز ويديم لدقائق فقط، بينما بعداً الرياستمغين rivastigmine مبيطاً لاعكوساً كاذباً يلوم لعدة ساعات. يترافق الغلاتامين galantamine مع نبيط عكوس وتعزيز لعن الأستيل كولين على المستقبلات النيكوتينية⁵. تبين التجارب السريرية بأن هذه العوامل تنتج زيادة أولية في القدرة المعرفية للمريض، قد تترابط بمضاعف شاملة، تضمن تحسن انظاهم غير المعرفية مثل الاكتئاب. ولكن الأدوية لا تبذل العمولة المستبطنة؛ يتوازي التقدم المستمر في المرض مع ناقص إنتاج الأستيل كولين وانحطاط في المعرفة.

تتضمن التأثيرات النافعة للأدوية ما يلي:

- تبييرد الحالة مدنياً وأحياناً تحسین الوظيفة المعرفية.
- تأخير سرعة الانحطاط الإجمالي (مع تصعيد مستويات الدعم المطلوب).

⁵ ففة شهبعات لاعكوسة، ولكن بدون نغشة، ليس لها مكان في المسارة وإجاز الأعصاب البارين مع sarin nerve على ميبن لكل).

أدوية داء ألزهايمز⁶ (الخرف)

Drugs for Alzheimer's disease (dementia)

وصف الخرف كمنلازمة ناتجة عن مرض دماغى، ذات طبيعة مرممة أو مترقية حيث يوجد اضطراب متعدد في الرخائب القشرية العليا، تحضس الذاكرة، والتفكير، والتوجه، والإدراك، والفهم، والحساب، والقدرة على التعلم، واللغة والمحاكمة دون نغيم الوعى⁷. إن التدهور في التحكم الانفعالي والسلوك الاجتماعي أو اللافع قد يترافق مع الاعتلال المعرفي cognitive impairment أو يسبقه. يعد داء ألزهايمر وانداء الوعى (العديد الاحتماءات) أشيع نماذج الخرف، إذ يؤلف حوالي 80% من أنواع الخرف. يترافق داء ألزهايمر بترسب المشوانسي - بيتا Beta-amyloid في الشبيج الدماغى وشذوذ

⁶ آيبس الزهلمر (1964-1965) طبيب عيادى النسر درس اصعب الصابن بالخرف والشبحرة وزعم موجوداته نجسرتوجه مع علاج السرورية

⁷ ICD-10 انظام التصنيفى.

• تأخير بدء الحرف الوحي.

الجرعات القوية Boses p.o. are

donepezil 5 - 10 ميلي غرام ليلاً، تزداد حتى 10 ميلي ليلاً بعد شهر واحد.

galantamine 4 ميلي غرام مرتين يومياً تزداد حتى 8 - 12 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل 4 أسابيع. rivastigmine 1.5 ميلي غرام مرتين باليوم تزداد حتى 3 - 6 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل أسبوعين.

التأثيرات الضارة Adverse effects المحتملة تتضمن الأعراض كولينية المفعول مع الغثيان، والإسهان، وانقاص البطني الشائع. قد يوجد بطء قلبي وإحصار حسي أذني أو أنفي بطني. يحدث أيضاً السلس البولي، والغشي، والاختلاجات والاضطرابات النفسية، يظهر أن زيادة الجرعة السريعة تجعل الأعراض أوضح؛ يعدّ التسمم الكبدى نادراً ويرتبط مع الدونيزيل.

غالباً ما تترافق التدهور الوظيفي في حرف ناء أزهيمر باضطراب سلوكي حاد ويطور بحالاً من الأعراض الذهانية. تكون المعالجة بالأدوية اللايثودية هي المنفصلة عندها لأنها تُعرض تأثيرات ضارة أقل من مضادات النمان الكلاسيكية.

الواد الأخرى Other substances التي قُوت في ناء أزهيمر تتضمن مضاد الأكسدة وهو فيتامين B₆، وميثيل أوكسيلز أحادي الأمين غما B، السليجيان selegiline (راجع الفصل 20)، وعلاصة نبات الجيمكريبولوبا ginkgo biloba، الذي يحتد أن له تضاماً مضاماً لئاكسد وسدناً كولينسي المفعول. قد تفتك الإستروجينات والتعامل المضادة للالتهاب الالاستروبيدة أيضاً تأثيرات مُحصدة.

منذ 2000م، تم إجراء دراسات عديدة على مضادات النمان الكلاسيكية في علاج مرض أزهيمر.

أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط

Drugs in attention deficit/hyperactivity disorder

تتميز اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD) بحم الانتباه، والانداعية وفرط النشاط الذي يحلى مثل مسر مسع سنوات، ويسبب اختلالاً غير الحالات كمتقابل خبونه فقط في المدرسة أو ضمن المنزل. تستعمل بعض الأمطة

إن وحدة القاص الإحراكية Cognitive deficits عند المرضى الذين يعانون أو يشبه بإصابتهم بالحرف يمكن أن تحدد كمياً بواسطة جدول من 30 نقطة بسيطة، فحص الحالة النفسية الأوتى (MMSE) لفولشتاين mini mental-state examination folstein. ينشر الحرف score من 21 - 25 إلى 10 - 20 إلى المعتدل وأقل من 12 إلى الوحم. يستعمل أيضاً MMSE لوصف الترفي.

بالنظر إلى الأينة المحدودة للمنتعة الإجمالية مع علاقتها مع الشكافة، فإن استعمال هذه الأدوية بعد موضوعاً للمناقشة ولكنها تبيع وصح المنزسة.

يوصى المعهد الوطني في المملكة المتحدة "UK" للامياز السريري خوفير كل من الغالاتامين galantamine أو النوتيزيل donepezil، أو الريفاستغمين rivastigmine كعلاج مُساعد عند المرضى ممن تجاوزوا 12 غطة حسب حرف MMSE: بحسب الحالات التالية:

• يجب أن يشخص ناء أزهيمر ويقيم في عيادة تخصصية، يجب أن تقيم هذه العيادة أيضاً الوظيفة المعرفية، الشاملة والسلوكية، وساطات المعيشة اليومية وإمكانية المتابعة مع المعالجة.

• يجب الشروع بالمعالجة من قبل انحصاميون ولكن مسر لها من قبل الممارس العام تحت يروتوكول رعاية مشتركة. يجب أن ينس مقدمو الرعاية carers النظر في الحالة قبل المعالجة وأنها.

• يجب أن يقيم المرضى كل 2 - 4 أشهر بعد توطيد الجرعة الصالبة، يجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية فقط إذا تحسن حرف MMSE أو لم يتدهور وأظهر المرض تحسناً في التقييم السلوكي والوظيفي.

• يجب أن يقيم المرضى كل 4 أشهر ويجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية متى نحو طبيعي فقط إذا بقي حرف MMSE فوق 12 نقطة وإذا تحسرت المعالجة ذات تأثير نافع على الحالة الوظيفية الشاملة والسلوكية.

الأدوية والمهمات الحافظة

Drugs and skilled tasks

قد تؤثر الأدوية على إنجاز المهمات الحافظة وقيادة السيارات، وينبغي مراعاة مقتضيات هذه القضية خاصة. تؤثر العديد من الأدوية على الإبحار، ليس فقط الأدوية النفسية التأثير⁹ (ومن بينها مضادات الاكتئاب، المهدئات، والبنزوديازيبات، والمنومات ومضادات النعاس وكلها من أوصح الأمثلة) بل أيضاً مضادات الهيستامين ومضادات نيكوتين وتلكات النسي تتضمن بعض مضادات التهاب فلامستروبيدية (مثل الإندوميثاسين indomethacin)، ومضادات الصرع ومضادات السكري (نقص سكر الدم) وبعض حاقضات ضغط الدم. أما الكحول والمخيش cannabis فقد نوقشا في الفصل 10.

تقع على عاتق ووصفي الدواء prescribers مسؤولية رخصة هنا لتحذير المرضى، ولا بد للذين يحتاجون قيادة السيارة في عملهم أن يختاروا أدوية تكون مسؤوليتها قليلة بإحداث الخلل. يجب على المرضى الذين يتوجب عليهم السائق عند استعمال الدواء المعروف باحتطاره (مثل البوردونازين) أن يُسألوا في زمنية ذروة الضعف. إن المريض الذي أصيب بحادث والذي لم يحذر من خطر الدواء، سواء شخصياً أم لمصافة الترخيم labelling، قد ينجح بتجارة الطبيب في المحكمة. ولا بد أيضاً من أضع المرضى من التأثير المضاف للكحول مع الأدوية الموسومة¹⁰.

⁹ وجدت خلال ٤٠ من الخبرة - المصنفة لاستعمال الك زوديازين وحولت حركة لغل ليري، Barbuce F et al: 1998; Lancet 352: 1136-1137.

¹⁰ زمال الملك الإحتتمالية Needs لفصالية بان تكون الأدوية الموسومة عن اجلال المقرة عن قيادة السيارات أو لعل على الاكيات موسومة labeled. عملت امر مع خلفة بعداد. يعنى لتخطط scheme مبادات، الاكشاب والنسوديازيبات والمومات وأدوية داء الحركة الأرخية والبيوت لتداقية، والعمل المباداة للصرع وحاقضات ضغط الدم. توجد في الملكة لكعدة نصافات ترسم معيارية standard labels ينبغي الصدارة في الممارسة خلأ: تحذير warning قد يعب العلس drowsiness. لا أمست لا تلم بقيادة أو تشغيل ماكينة، احتب شرب الكحول أقب بمرصون يورد مدروس بصر ما من قصير غير الترخيم. والظول غير اناسب (راجع كتيب لومماند القوطاسي لومغسي BNF).

تشخيصية تعريماً لتضيق كالأضطراب القوط للمحركة hyperkinetic disorder بدلاً من ADHD حين أن الاضطراب القوط الحركة يصيب 1 % من الأطفال بعمر المدرسة في المملكة المتحدة ويصيب ADHD حوالي ١٦5 منهم.

المشيل فييدات *Methylphenidate* (انظر أعلاه) يعد صلاً عند الأطفال المصابين باضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD والاضطراب القوط الحركة، إذ يتقص من الأعراض الرئيسية الثلاثة. يجب الابتداء به فقط من قبل اختصاصي في هذه الحالات ويجب أن يشكل جزءاً من معاطة شاملة Comprehensive لبرنامج سيكولوجي مع تدابير تثقيفية واجتماعية. وحثاً تصبح الأعراض ثابتة تتبع المعالجة بأسلوب الفواصل الدورية periodic breaks (الفطل الدوائية drug holidays) إذ يُوصى بها لتسمح بتحديد التحسن المتوقع في الوظيفة.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة القلق، والفهم (فقد الشهية) وصعوبة النوم، التي عادة ما تخففي. يُقصر المشيل فييدات من كسب الوزن المتوقع ويرابط مع التخلف القليل في النمو. يجب أن تفسن مراقبة المعالجة الطوآ، واتوزن وضغط الدم أيضاً، والعد الدموي (قناة الصفائح وقلة الكريات البيض). ينبغي احتاب المشيل فييدات عند الأفعال المصانف بتلازمة توريت Tourette's وعند وجود قصة مرضية عائلية الاضطراب. يُعد مرض الترقية أيضاً سبباً للاستطاب.

الديكسامفيتامين *Dexamfetamine* هو دواء يمتلك جماعة شبيهة في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD، تشابه تأثيراته غير المرغوبة ومواع الاستعمال مع المشيل فييدات بدرجة كبيرة. يعد الديكسامفيتامين دواءً مفضلاً عند الأطفال المصابين بالصرع، يمتلك فرصة كبيرة للمعاطة.

قد يمتلك الكلونيدين *Clonidine* ومضادات الاكتئاب الثلاثة الخنقات والعوامل المضادة للدهان (مثل الزيريبريدون وسكوتيريد) دوراً في ADHD عندما يكون المشيل فييدات والديكسامفيتامين مانعاً للاستعمال عندما يفشل في إنجاز للغة.

الجدول 9.19. سلامة استحضات الأدوية النفسية لذكور.

مجموعات دوائية أخرى	الأدوية المبرومة والمزيلة	القلبي الأخرى	البنسزوديبازينات	مضاد الذهان	الليثيوم ومشتقات الزاج	مضادات الاكتئاب
					1*	1*
				*	2*	2*
			*	*	3*	3*
			*		4*	4*
			*		5*	5*
					6*	6*
					7*	7*
					8*	8*
						9*
						10*
						11*
						12*
						13*
						14*

مفتاح: * استحضات غير آمنة تماماً تظهر الأرقام في العمود: انظر للملاحظات أدناه والملاحظات:

1. قد تسهل زيادة من الليثيوم في الاكتئاب. يعطى الليثيوم بنوعية مع TCAs أو SSRI أو مضاد اكتئاب حديث، عندما يثبت أن الأعراض مقاومة بالعلاج الكافية لاتباع أو أكثر من مضادات الاكتئاب.
2. كان يعتقد سابقاً أن مضادات الاكتئاب أقل فعالية في اضطراب القلق للصغير من اضطراب العجز، ترحي هيئة أدوية الصحة SSRI الباروكستينين و SNRI الفسلاناكس.
3. قد تسعمل مضادات الأدمان المصنوعة الأخرى في سبب الخلق اعتماداً ولكن عندما يمثل المخاطر الجانبية الأخرى فقط (تنبهه التأثير المضاد).
4. قد يستعمل البوسبون buspirone في اضطراب القلق للصغير كبديل عن الـ SSRI.
5. تعد SSRI و MAOIs صالحة في زحاح المجتمع، قد تساعد أيضاً في مضطربات مستقبلات بيتا أدرينية، ولا سيما في قلق الإنجاز، وأعراض الحركة بالأثر الأخرى الأخرى لفرط النشاط التلقائي.
6. إن مضادات الاكتئاب البسرونوبية الفصول التي تشمل كلوسيميدين ثلاثي الخلقان و SSRI فعالة في معالجة الاضطراب الموسوسسي القهري.
7. قد مرت الأرماد مضادات القلق الكلاسيكية أو الأخرى بما عند شدة اضطراب الموسوسسي القهري، سلسلة المضاد للاكتئاب.
8. تعد TCAs وخاصة الإيمبرامين والأميترينين و SSRI فعالة في اضطراب الكرب التالي للرضح.
9. كان الكلوميثازول clomethiazole سلباً مع البنسزوديبازيون من أجل الامتناع عن الكحول ولكنه مازر الاستعمال الآن نتيجة إحداه المفرط للتعب وإحتمال معاقته.
10. بوتنت أهمية لاعتماد الكحول، والامتناع عن الكحول في المعامل.
11. عندما يشتكي المرء من الأرق وهو مصاب بالاكتئاب أيضاً، يجب أن يعطى مضاد اكتئاب مهدئ، مثل البارودون كوسفازودون أو الترتازين. لا تزود SSRI بمهدئة مباشرة عند مثل هؤلاء المرضى ولكن قد تحس جودة النوم لمدة طويلة وتحمس المرح.
12. برخص الفلوكتينين في المملكة المتحدة لعلاج شهاب الفصيدي bulimia nervosa.
13. لزود مضادات الفلوكتينين بنسب حار في الوضعية الإفرانكية وإشاملة في الحرف الخفيف والتعدل من داء الزهايمر. فهي تزجر دواء لطفة فوعيمه ولكنها لا تستطيع في النهاية أن توقف مسار course المرض أو نفسه.
14. تعد منهيات شهاب الفصيدي المركزي جيلو هيدات والمهدئ الميثانيم من أدوية الاختيار في اضطراب مرض الانتباه مع فرط النشاط. تتضمن هيدات الخط العلاجي الثاني الكلوميدين والمزول المضاد للشعاع مثل الكاربامازول وأسرلين.

GUIDE TO FUTURE READING

Anderson J M, Nutt D J et al 2000 Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 14: 3-20

Balenger J C et al 1998 Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 59: 47-54

Balenger J C et al 1998 Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 59: 54-60

Balenger J C et al 2000 Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 61: 60-66

Balenger J C et al 2001 Consensus statement on generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 62: 53-58

Davies S J C et al 1999 Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *American Journal of Medicine* 107: 310-316

Fertler FN 2001 Developments in mood stabilisers. *British Medical Bulletin* 57: 179-192

Fink M 2001 Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *Journal of Affective Disorders* 63: 1-15

Glassman AH, Bigger JT 2001 Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry* 158: 1774-1782

Kent J M 2000 SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355: 911-918

Kryger M H et al (eds) 2000 *Principles And Practice Of Sleep Medicine*, Third Edition. Philadelphia: W B Saunders

Kupferberg G R, Murray R 1996 Advances in the treatment of schizophrenia. *British Journal of Clinical Practice* 50: 315-323

Mayeux R, Sano M 1999 Treatment of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 341: 1670-1679

Nelson J C 1997. Treatment of refractory depression. *Depression and Anxiety* 5: 165-174

Nutt D J, Malizia A L 2001. New insights into the role of the GABA-A benzodiazepine receptor. *British Journal of Psychiatry* 179: 390-396

Paykel E S 2001 Continuation and maintenance therapy in depression. *British Medical Bulletin* 57: 145-159

تعد قيادة السيارة مهمة معقدة متعددة الوظائف تتضمن ما يلي¹¹:

- البحث والتعرف الإبصاري.
- التيقظ.
- معالجة المعلومات تحت مطالب متزايدة.
- اتخاذ القرار والاحتياط.
- التحكم الحسي الحركي.

لا يُعَوَّن على أسلوب الميضي كمرشد في استعادة المهارات، وبعد السائقون أكثر عرضة للحوادث دون الشعور للشخصياتى بالتهدة أو الانزعاج: وحقيقة أنهم يشعرون شعوراً طيباً (OK) لا يحسى بأنهم يسيرون بعد معايير السلامة safety عند طاقم الطائرة أكثر صرامة من سائقي السيارات.

إن استئناف قيادة السيارة أو الأنشطة الحياتية الأخرى بعد التحدير تعد حالة خاصة ومنغرة إلى أقصى حد. يبدو أنه من المناسب عدم السوق لمدة 24 ساعة على الأقل عند استعمال المهدئات (بنزوديازيبين وريدي، دواء أفيونى المعول، أو مضاد للدُهان أو أي منيَّح عام).

إن التأكيد على المظاهر الحركية النموية والعيزمانية (الحوادث) بم.أ. لا يحرف الانتباه عن احتمال أن يعاني الأشخاص الذين يمشون بالعكر والتخيل (المياسيون والصحفيون) من عجز معرفي بسبب وصف طائش.

الخلاصة

يلخص (الجدول 9 19) استقطابات المجموعات الرئيسية للأدوية النفسية التأثير. تترابط غالباً انعطال النفسية مع حالات مرخصة مشاركة قد تتطلب المعالجة كما في الفصام الذي يترافق مع الاكتئاب.

¹¹ In: Willett R E et al (eds) 1983 *Drugs, driving and traffic safety*. WHO, Geneva

- Shiloh R, Nutt D J, Weizman A 1999 *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*. London: Martin Dunitz
- Whooley M A, Simon G E 2000 Managing depression in medical outpatients. *New England Journal of Medicine* 343: 1942-1950
- Wilson S J et al 1997 Adult night terrors and paroxetine. *Lancet* 350: 185
- Yehuda R 2002 Post-traumatic stress disorder. *New England Journal of Medicine* 346: 108-114
- Zametkin A J, Ernst M 1999 Problems in the management of attention deficit hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine* 340: 40-45
- Freskorn S H 1998 Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. *Journal of Psychopharmacology* 12: Supp B S89-S97
- Roth T et al 2001 Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *International Journal of Clinical Practice* 55: 42-52
- Sack R L et al 1997 Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions and by what mechanisms? *Sleep* 20: 908-915
- Schultz S K, Andreasen N C 1999 Schizophrenia. *Lancet* 353: 1425-1430

الصرع، الباركنسونية والحالات المرتبطة بها

Epilepsy, Parkinsonism and allied conditions

أو نصيب كل العصبونات القشرية على نحو متراقت (نوبة معممة أولية).

كان البروميد Bromide (1857) الدواء الأول الذي يستعمل في معالجة الصرع؛ ولكنه متروك الآن. أدخل الفينوباربيتال Phenobarbital عام 1912 لضبط المرضى المقاومين على البروميد. كان النجاج الثاني عام 1938 باكتشاف الفينيتون phenytoin (هيماتون hydantoin) الذي يتعلّق بتبوية مع البريتورات. اكتشفت منذ ذلك الحين عدة أدوية أخرى؛ ولكن لا يزال الفينيتون الدواء المختار لمعالجة الصرع الكبير. ثمة ازدياد مثير عني مدى السنوات العشر الماضية في عدد الأدوية المضادة للاختلاج الجديدة (فيجاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، لاموتريجين lamotrigine، توبرامات topiramate أو كسكرومازابين، ليفيتيراسيتام)؛ ولكن لم يظهر أي منها ما هو أفضل بوضوح من مُصنّعات الاختلاج المعيارية الرئيسية (فنتون، كاربامازيبين، وفالبروات الصوديوم).

مَقَرَّرٌ لِلْعَمَلِ MODE OF ACTION

تبط الأدوية المضادة للصرع (المضادة للاختلاج) التفريغ العصبي أو انتشاره، وتعمل ذلك بواحد أو أكثر من الطرق الثلاثة الآتية:

1. إيقاص نفوذية الغشاء الخلوي تجاه الأيونات، ولاسيما قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولطاج الشسي تكون مسؤولة عن التيار الداخلي الذي يولّد جهد الفعل. كحصر

المُلخَص

- الأدوية المضادة للصرع: مجلدي التدبير للمعالجة؛ سحب للمعالجة؛ العمل؛ التلويغ للمعدة؛ صرع عند الأطفال؛ المعدة تصرعية.
- الأدوية الفرعية: كاربامازيبين carbamazepine، هينتون phenytoin، فالبروات valproate، لاموتريجين lamotrigine، فيجاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، كلونازيبام clonazepam، فوبيرامات topiramate، ليفيتيراسيتام levetiracetam.
- قنلاكنسونية
- أعراض للمعالجة.
- المعالجة الدوائية، مشكلات للمعالجة الجديدة.
- اضطرابات حركية أخرى.
- الكرنر Tetanus.

الأدوية المضادة للصرع Antiepilepsy drugs

يصيب الصرع حوالي 5 - 10 بالألف من عامة السكان¹. وينجم عن زوال استقطاب مفاجئ ومفرط في بعض العصبونات اندماجية أو كليها. يمكن أن تبقى هذه الحالة مرضعة (نوبة بؤرية) أو قد تنتشر لتسبب نوبة معممة ثانوية،

¹ مع بعض الأبحاث المصنّين بالصرع إلى نوسي Temi (في إيطاليا) حيث يشعرون اشغالة Intercession من القسيس والشباب لتفريغ صلاتهم، ثمة أكثر من قديس ليلتان ومن غير المرصّح ما إذا كان هو القديس جميع الأحاء.

وحيدة أو عدم الشروع بها متارماً للحذل إذ إن ما يقارب 25% من المرضى قد لا يصابون بنوبة أخرى، يُحدّ البعض المتعلّقة على أساس أن الاثبات انهكر قد يحسن المال ولكن التساؤل لم تُحسم بعد.

1. يجب البدء بالعلاج بطواء واحد مأمون ومُحرب جيداً. يمكن ضبط معظم المرضى (70%) بطواء واحد. (معالجة أحادية الطواء monotherapy).

2. يجب أن تكون المعالجة الدوائية للمضادة تلامسلاج ملائمة لسط الاضطراب النوسى، ومع ذلك تمتلك بعض الأدوية فعلاً واسع الطيف ضد الأنماط المختلفة من النوبة، وبعد بعضها أكثر نوعية وحتى قد يفاقم أنماطاً نوبية معينة. بعد الكربامازيبين carbamazepine الخيار الأول من أجل الصرع البؤري والثانوي المعصم، ولكنه يفاقم النوب الترمية العصبية والنوب الصرعية المُصحوبة بغيبه. تمتلك فالبروات الصوديوم واللاموتريجين فعلاً واسع الطيف وفعالاً ضد الصرع المتصمم الأولي والثانوي.

3. يحدد الخيار الطواء أيضاً بعمر المريض وجنسه. بعد هذه حقيقة، خاصة عند النساء اللواتي يفضلن احضاب الأدوية المترافقة بالإمساخ teratogenesis أو لتسى تمتلك تأثيرات ضائرة في مظهرها مثل الرُوب "كثرة الشعر" بسبب الفنتوين.

4. إذا كانت محاولة ضبط الصرع عند المريض غير ناجحة واستعمال دواء مفرد single drug، فيجب أن تُسحب ويستعاض بخطّ دوائي ثانٍ second line drug، على أزعيم من أن هذه قد تكون فعالة فقط عند حوالي 10% من المرضى. ثمة بنية قليلة على أن ثلاثة أدوية أفضل من اثنين، ولا بعدّ دواءان أفضل بكثير من دواء واحد. إذ يعنى الكثر من الأدوية الكثر من آثارها الضائرة.

5. الامتناع المفاجئ Abrupt withdrawal يجب عدم إيقاف المعالجة الفعالة بأسلوب مفاجئ من قبل الطبيب (الإهمال) أو من قبل المريض (إهمال، علة داغمة zimmerman جهل)، أو ربما تحدث الحالة الصرعية. ولكن إذا توجب السحب السريع لدواء بسبب حدوث السمية، يجب إعطاء جرعة

الخلافا لتسى تطلق على نحو متكرر وتواتر عالٍ بدرجة نوعية، حيث تسمح بالتنمى ما بين النشاط الصرعى والنشاط الفيزيولوجى.

2. تعزيز نشاط حمض الغاما أمينوبوتريك (GABA) الناقل المثبط الرئيسى في الدماغ، وتكون النتيجة ازدياد النفوذية المشجعة لأيون الكلوريد، والذي ينص من استجابة الخلية.

3. تثبيط الناقل العصبية الاستثارية مثل الغلوتامات Glutamate.

تصنيف الاضطرابات الصرعية

CLASSIFICATION OF EPILEPSIES

يظهر (الجدول 2.20) التصنيف المقبول عموماً، مع أدوية الاختيار للاضطرابات النوبية المتنوعة.

مبادئ التدبير العلاجي

Principles of Management

- يجب الحرص على التدابير غير الدوائية بالإضافة إلى التدابير الدوائية، كما هو مبين فيما يلى:
- يجب معالجة أي عامل مسبب، مثل الورم الدماغى.
- تكثيف المريض حول المرض، ومدى للعلاج والاحتاجة للمطواعة.
- اجتناب العوامل المؤدنة مثل الكحول، والحرمان من النوم، والتكرب الانفعالى.
- توقع التغيرات الطبيعية مثلاً قد تحدث النوبات الخاصة أو الاستثنائية في الفترة المهيطة بالحيض عند النساء (الصرع الحينى² Catamenial epilepsy).
- أعط الأدوية المضادة للصرع فقط إذا تتطلب نط التربية وتواترها ذلك، أي أكثر من نوبة واحدة كل 6 - 12 شهراً على سبيل المثال.

للتدليل العلم للمعالجة الدوائية للمضادة للصرع

GENERAL GUIDE TO ANTI-EPILEPSY DRUG THERAPY

لا يزال اتخاذ القرار باثبات للعلاج الدوائية بعد نوبة

² مايزونسى: Katamenian شهرى.

كبيرة من دواء آخر مضاد للصرع في الحال.

6. أما في الحالات التي يكون مسؤوله عن حدوث النوب في زمن خاص مثل الخفض "الدورة الشهرية" فيجب أن تضبط الجرعة لتحصيل تأثير دوائي اعظمي في ذلك الزمن أو أن تحدد الحاجة الدوائية بذلك الزمن. مثلاً: قد يفيد التكلونازيام في الصرع الحبيضي فقط إذا أعطي في زمن الدورة.

بذ إن زيادة صغيرة في جرعته قد تقود إلى ارتفاع متفاوت في تركيز الدواء البلازمي (راجع: الخواصك الدوائية من الرتبة صفر، الفصل 7) ويكون رصد البلازما أساساً في هذه الحالة. وباستخدام أدوية أخرى ترتفع الجرعة إلى المستوى الأعلى الذي يمكن تحمله، وفي حال استمرار النوبات يستعمل دواء بديل آخر.

محبب لدواء DRUG WITHDRAWAL

يمكن أن يراعى سحب الدواء المضاد للصرع بعد فترة حوالي 2 - 3 سنوات على الأقل من انقطاع النوبات، بحسب مثال prognosis الاضطراب التوسمي بعدد من العوامل. إذ عرف بعضها بأنه ينفرج تلقائياً مثل: صرع الباحة الرولاندية الحسيد، والصرع الصغير، بينما لا ينفرج بعضها الآخر أبداً مثل: الصرع الرمعي العضلي اليفعي. لا يمكن التأكد من كثير من أنماط الصرع، ولا قناع إلا قلة من المشعرات العامة. وفيما يلي بعض العوامل التي قد تكون عامة:

• نمط الاضطراب التوسمي - فالنوب الكبيرة تضبط بسهولة أكثر.

• وقت انقضاء - تحمل الهدأة المبكرة منظاراً أفضل.

• عند الأدوية المطلوب لتحريض الانقراض - بعد الانقراض السريع عنى دواء مفرد مشعراً مفضلاً يدل عنى سحب ناجح للدواء.

• وجود آفة مستبطه - عادة ما يكون الضبط صعباً.

• وجود تقيصة عصبية مرافقة أو صعوبة في التعلم - عادة ما يكون الضبط صعباً.

إذا لم يحدث بصورة عامة لدى مريض للصرع الكبر نقيصة عصبية أو آفة سبوية، وفي ذكائه ضيقاً، فمنه فرصة معقولة لحدوث التطريح الكامل، ولاسيما إذا حصل ذلك بسرعة باستعمال دواء مفرد، برتبط قطع استعمال الدواء المضاد للصرع على نحو عام في صرع البالغين بحوالي 20% من حالات الذكس أثناء السحب، وحوالي 20% أخرى خلال السنوات الخمسة التالية. وبعد هذه الفترة يكون تنكس نادراً، عموماً يتصح بأن يسحب الدواء المضاد للصرع خلال فترة 6

تفسير الجرعات والإعطاء Dosage and administration

بعض يوجه عام إعطاء الأدوية كجرعة واحدة أو جرعتين يومية لزيادة مطاوعة المريض وامتثاله. لا يُعبد العديد من المرضى أخذ الدواء إلى العمل أو المدرسة وأن يشاهدوا وهم يأخذونهما ولكن لا بد من ذلك بالنسبة للأدوية المتصورة المنعول التي تؤخذ ثلاث مرات أو حتى أربع مرات في اليوم.

بمعايير، يمدد الجرعة الأولية بحسب الأدوية المختارة. يبدأ بالأدوية بجرعة صغيرة بصورة عامة وتُزاد بقرات كل أسبوعين حتى الوصول للسرعة الفعالة الأدنى minimum effective dose. يُرصد المصابون بالنوب وتُزاد الجرعة فقط إذا استمرت النوب. يجب أن تكفي الفترات الزمنية لزيادة الجرعات كثيراً لكي تسمح بتحديد التبدلات في تواتر النوبات الناجمة عن التبدلات في المعاملة الدوائية بدقة. إن هذه الفضاءا هامة للطبيب، خاصة طبيب الإسعاف، الذي لم ير أبداً مريضاً مصاباً بنوبة أو بسلسلة نوبات لا بد حينها من مراعاة الأسباب سواء أكانت عندهم لظاوعة (التي قد تكون ناجمة عن مرض داغل) أم كانت بسبب تدير دوائي غير كافٍ أم زيادة في وعامة المرض.

رصد تراكيز الدموية للأدوية للمضادة للاختلاج

MONITORING BLOOD CONCENTRATIONS OF ANTICONVULSANTS

لم يعد كثير من شعرات الكيمياء الحيوية يقبل إجراء قياس روتيني للتركيز البلازمي لمعظم الأدوية المضادة للاختلاج، لأن هذه التراكيز البلازمية غير مستقرة بما يكفي لجعلها تصح كدليل مفيد في تعيير الجرعة. باستثناء الفينيتوين،

أشهر. وإذا حدثت نوبة خلال ذلك الوقت يجب متابعة المشاهدة الكامنة ثانية حتى يتحلى المريض من النوبات حوالي 2-3 سنوات.

تنظيمات قيادة السيارة والصرع

DRIVING REGULATIONS AND EPILEPSY

تسمح المملكة المتحدة للمرضى بقيادة السيارة (لكن لا تسمح لهم بقيادة شاحنة أو حافلة)، وذلك إذا لم يكونوا قد تعرضوا لنوبة خطيرة لمدة سنة (أو بعد 3 سنوات إذا تعرضوا لنوبات أثناء النوم باستمرار). وإن حدثت أي نوبة خلال سحب الدواء أو بعد سحبه يستدعي فقدان الترخيص بالقيادة لمدة سنة. ولما كان فقدان حق القيادة يدرك على أنه عجز اجتماعي هام فإن معظم المرضى يفضلون الاستمرار في تناول الدواء.

الحمل والصرع PREGNANCY AND EPILEPSY

يمكن أن يؤثر الحمل على الاضطراب النوبسي الذي يسوء في ثلث ائدة تقريباً، ثم يتحسن في ثلث آخر، ويبقى دون تبدل في الوقت الباقي. والوضع المثالي هو استقصاء النصايات باضطراب نوبسي ومعالجتهن جيداً قبل الحمل، من خلال الحصول على أفضل ضبط باستخدام أقل جرعة من أقل الأدوية اتصالاً بالآثار الماسخ. تعدُّ النوبات الكبيرة مؤذية لتطور الجنين بسبب احتمال حدوث نقص أوكسجين واضطراب استقلابي. أما النوبات الصغيرة فقد تكون غير مؤذية ولذا لا تحتاج لاستصافا. ينبغي أن تصح المريضات بضرورة تناول إضافات supplements حمض الفوليك؛ إذ أن بعض الأدوية المضادة للصرع تؤثر على استقلاب حمض الفوليك، وعوز حمض الفوليك هو عامل اختطار في عيوب الأنبوب العصبي. تخفض الأدوية المضادة للصرع المعرضة للإزيمات الكبدية تركيز الفيتامين K عند الأم، والذي يمكن أن يعاقم أي نوبك نان للرضع. لذا يجب إعطاء الأمهات الحوامل الفيتامين K قمرأ خلال آخر أسبوعين من الحمل.

الحركة الدوائية في الحمل

Pharmacokinetics in pregnancy

يخضع التركيز البلازمي الإجمالي للدواء بصفة خاصة

قرب غاية الحمل بسبب التخفيف الدموي haemodilution لكن الجزء الممر (غير الكربيدم) المام حلاسيًا في البلازما يكون أقل تأثيراً. عادةً ما تلاحظ حانة المريضة السريرية عن كتب وتزداد جرعة الدواء إذا حدثت النوبات على نحو أكثر من المتوقع. يميل استقلاب الدواء الكبدي إلى الزيادة أثناء الحمل. وتعود الحرائك الدوائية بعد الولادة إلى حالتها قبل الحمل خلال بضعة أيام.

الإرضاع من الثدي Breast feeding

تمر الأدوية المضادة للصرع في لبن الثدي، إذ يمر الفيوباربیتال والريميلون والإنيروسكسيد بكميات هامة، أما الفينيتون والفالبروات الصوديوم فهي أقل مروراً. قمة خطر من إصابة الطفل بالتهلثة أو بصعوبة الرضاعة، ومع وجود مراقبة لهذه التأثيرات فإن موازنة المنافع بفضل الإرضاع من الثدي مع تناول الأدوية المضادة للصرع.

التأثيرات لسلسلة Teratogenic effects

يعرض أطفال الأمهات اللواتي يتناولن الأدوية المضادة للصرع لزيادة في نواتج التشوهات عند الولادة بمقدار 2-3 أضعاف تقريباً. في دراسة حانة ذات شواهد case-control study عند النساء الحوامل، كان تواتر حدوث التشوه حوالي 20.6% عند الأطفال الذين تناولت أمهاتهم دواءً واحداً مضاداً للاختلاج، وحوالي 28% عند تناول دوائين أو أكثر، مقارنة مع 8.5% في الشواهد المقابلة³ matched controls. إن الرضع المولودين من أمهات لديهن سوابق صرع لكنهن لم يتناولن الأدوية المضادة للصرع لم يكن لديهم تواتر أعلى من الشواهد، مما يشير إلى أن التشوهات غالباً ما تنتج عن الأدوية المضادة للصرع نفسها (أكثر من كونها ناتجة عن عوامل مرتبطة بالأم أو بإصابتها الصرعية).

تتألف اللامع النسي أصبح يطلق عليها إجمالاً الاعتلال النضحي embryopathy المسبب بمُضاعفات الاختلاج ما يلي: التشوهات الرئيسية (غالباً قلبية)، وصغر الرأس microcephaly (الصغر)، وتخلف النمو وتقص تسح الوجه

Holmes LB et al 2001 New England Journal of Medicine

والأصابع. وقد ازداد تواتر معظم التشنجات عند الرضخ الذين تعرضوا للقيوس رجاء أو الفينوبارينال رجاء. وكان الكاربامازين مرتبطاً بشبهوات رئيسية كصخر الرأس وتختلف النوع لكن دون نقص تسمح للوجه والأصابع ورجعه عام لم تختلف هذه التشبهوات الرئيسية عن تلك الحادثة بين الرضخ لأهميات لم يساوى الأدوية المضادة للصرع مع وجود استثناءين هما: نقص نسج ملحوظ للأقطار والمناسن المنصدة التي رُبعت بقوة مع تناون العنترين مع الفينوبارينتون أو بدونها أما المسمنة المشفوقة العظمية المعجزية فكانت أشيع عند الرضخ المتعرضين للكربامازين وفاليروات الصوديوم.

يبدو حسب المعلومات الحالية أن الكاربامازين هو الدواء الأستمن للاستعمال أثناء الحمل. وتزداد المعلومات عن اللاموتريجين (النتج الأحدث)، لكنه لم يظهر ارتباطه القوي بالتشبهوات.

عند الاستصاح counselling بالملاج أو عدمه، وبأي دواء سيكون، يجب مراعاة عوامل معينة كالرخصة ونمط الاضطراب النوسي إذ إن غمط الثبات يعد هاماً جداً.

الصرع وموانع الحمل الفموية

EPILEPSY AND ORAL CONTRACEPTIVES

تعرض بعض الأدوية المضادة للصرع (الكربامازين، فينيتوين، باريتيرت، توبرامات، أوكسكارمازين) الإنزيمات المستقلبة للسويويد ولذا يمكن أن تسبب فشل منع الحمل الفرمونسي. إذ تحتاج المريضات اللواتي يتناولن هذه الأدوية إلى جرعة أعلى من الإستروجين (50 ميكروغرام/يوم على الأقل) إذا كن يربين بالاستمرار تناول الحبة، على الرغم من أن هذا لا يضمن منع الحمل تماماً وكذلك الاضطراب المرتق للحمون. إن اللاموتريجين وفاليروات الصوديوم ليسا من مخدرات الإنزيم ولا يسبب استعمالهما تبدل جرعة موانع حمل فموية.

الصرع عند الأطفال EPILEPSY IN CHILDREN

تعالج البويات عند الأطفال كما في البالغين، ولكن قد تختلف استجابة الأطفال ويصبحون مثيحين، ومثال ذلك: استعمال فاليروات الصوديوم أو الفينوبارينتون. بينما ما يزال

تداخل الأدوية المضادة للصرع مع التطور العقلي أو البدني غامضاً، وليس من الحكمة لفرض عدم حلته. إن المساء (الخطبة العلاجية) لتعقول هو مكافحة الصرع بمعالجة أحادية الشواء وبالجرعات الدنيا مع سراعة سلامة للموايل المورثقا ومحاولة سحب الدواء إذا اعتقد أنه مأمون (انظر أعلاه).

عندما يكون الطفل سلباً باستلاج سريري فإن الصفاء القرار باتباع وقاية مستمرة بعداً هاماً للطفل، ويعتمد على تقييم عوامل الاحتجاز كالعسر وطبيعة الثوبات وبدنها. لا يطور معظم الأطفال الذين يعاتون من احتلاج حراري صرعاً. تبين أن اتباع معالجة ذواتية مطوكة مثل استعمال الفينيتوين والفينوبارينتون قد يتداخل مع التطور العقلي، ويلوم هذا الأثر لاشهر بعد سحب الدواء. يمكن إمداد الرثنتين بحلزون مصوغ بأسلوب حاصر من النيازيم للإعطاء المستقيمي (إذ إن الامتناس من التحميلة يكون بطيئاً جداً) وذلك للإعطاء السهل والسريع، ويجري تصحيحهم بأسلوب ندير الحمى مثل استعمال الباراسيتامول عند ظهور أول ملامح للحمى وباستخدام التسفنج العاتر tepid sponging.

الحالة الصرعية STATUS EPILEPTICUS

هي حالة إسعافية طبية، ويعد حقن اللورازيم بالوريد الآن اختيار الأول المفضل. والكولونازيم هو بديل. استعمل نديازيم (وريدياً) كلواء الخط الأول، لكنه قد يسبب نقص ضغط الدم وحموداً نفسياً، ويحول أثره انضاد للصرع بعد مضي حوالي 20 دقيقة؛ ولذا فإن الفينيتوين (وريدياً) يجب أن يعطى أيضاً في الوقت نفسه تكبت حدوث نوب أخرى (مع مراقبة تعطط كهربية لقلب وضغط الدم، إذ قد تنبع اضطرابات نظم قلبية أو نقص ضغط تالي). ولذا يعتقد بأن الفينوبارينتون مأموناً أكثر. إن لم تكن مرافق الإنعاش متوفرة فوراً، يمكن إعطاء النيازيم كحلزون مستقيمي. أما الهيدارولام (أنفياً) فقد يكون مفضلاً في المؤسسات (مثل مستشفيات الأمراض النفسية) عن الإعطاء المستقيمي للنازييم لأن مطاوعة المريض ومفيد الرعاية تكون أفضل. وغالباً ما يعطى الكوميتيازول في

* الأستمن المرتبطة مع الصكر والشلم والمذكورة.

رعا من أهمها حصار قنوات أيونات الصوديوم المعقدة على الفرملاج، التي تتضمن استتارية الغشاء.

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. يستقلب الكاربامازيبين بدرجة زائدة، وأحد المنتجات الرئيسية هو الإيبوكسيد epoxide (شكل فعال كيميائياً)، ويمتلك فعالية مضادة للاختلاج شبيهة بالدواء الأهمثل لكنه قد يسبب بعض تأثيراته الضارة. ينخفض العمر النصفى للكاربامازيبين من 35 ساعة إلى 20 ساعة خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة؛ ويتيح ذلك عن استحداث الإنزيمات الكبدية التي تستقله كما تستقلب الأدوية الأخرى، التي تتضمن الكورتيكوستيرويدات (الكظرية أو مائعة الحصى) والثيوفيلين أو الثيوفارين، يشبط السيميثيدين والثاليدومايد استقلابه. توجد تأثيرات معقدة مع الأدوية الأخرى المضادة للصرع؛ وهي التي تشكل سبباً للمعالجة الأحادية الدواء.

تؤخذ الأقراص المعيارية مرتين في اليوم، لكن عند استعمال جرعات أعلى فلا بد من اتباع نظام ثلاث مرات في اليوم أو الأربع. تتوفر المستحضرات المستقسمة والسائلة، لكن لا توجد مستحضرات تعطى وريدياً.

الاستعمالات Uses. يستعمل الكاربامازيبين في معالجة الثوبات المتعممة الثانوية والحزنية، والثوبات المتعممة الأولية، ولأن دواء آخر مضاداً للصرع؛ وهو الفينيتوين كان مفيداً في ألم العصب الثلاثي التوائم أحياناً فقد حُرِّب الكاربامازيبين هذه الحالة، ولذا يعد الآن دواء الاختيار لها.

التأثيرات المضادة Adverse effects. تحصن أعراضاً عصبية مركزية (تغيم الرؤية القابل للعكس، الشننج، الإنزع) وحمود التوصيل القلبي الأذيني البطيني. وتحدث كذلك أعراض هضمية وطفح حبيدي واضطرابات دموية وخلل وظيفي كدي وكولي. ويحدث تلين العظام جعري استقلاب فيتامين D (تخريص الإنزيم) خلال سنوات، ويؤدي أيضاً إلى نقص الفولات. يقلل التعرير الإنزيمي نجاعة موانع الحمل المركبة أو الوجودسترونية المفعول فقط. يسبب الكاربامازيبين خلل الوظيفة المعرفية بدرجة أقل من الفينيتوين.

الحالة الصرعية لأنه أسهل إعطاءً ولكن ليس له أثر مطوّل معزاد للاختلاج ويسبب كذلك حموداً تنديباً ونقص منتط الدم. وتوحد التفاصيل عن الثيدوب الملاحقي في (الجدول 1.20). عندما تنهي الحالة الإسعافية، لا بد من استقصاء سبب الثوبة وإعادة بدء المعالجة السوية، وقد تكون سلفات المغنيزيوم أفضل من الفينيتوين في المعالجة لتبعه للاضطراب الثوبسي في حالة الارتجاج eclampsia (راجع الفصل 23 أيضاً).² فلما يستخدم ثيارالدهيد الآن. فله طعم ورائحة كريهين، ويفرغ جزئياً عبر الرئتين دون تبدل (يستقلب 75% منه، عمره النصفى 5 ساعات)، وهو مهيج (ينبغي تجنب إعطائه في انقرحا الهضمية) ويسبب غزراً عضلياً مؤلماً عند حقه عضلياً. وهو يذوب اغراق البلاستيكية.

الجدول 1.20: معالجة الحالة الصعبة status epilepticus عند البالغين	
الحالة المبكرة	لورازيبام Lorazepam 4 ميلي غرام وريدياً وبعاد مرة بعد 10 دقائق عند الحاجة، أو
early	كلونازيبام Clonazepam 1 ميلي غرام وريدياً على مدى 70 ثانية وبعاد عند الحاجة، أو
	ديازيبام Diazepam 10 - 20 ميلي غرام عنى على 2 - 4 دقائق وبعاد مرة بعد 30 دقيقة عند الحاجة.
الحالة المتوسطة	فينيتوين Phenytoin 15 - 18 ميلي غرام (كغ وريدياً) معدل 50 ميلي غرام/دقيقة، أو أوفنوباربيتون - 20
established	Phenobarbitone 10 ميلي غرام (كغ وريدياً) معدل 100 ميلي غرام/دقيقة.
الحالة المتأخرة	ثيوبنتال Thiopental أو بروبوفول Propofol أو ميدازولام Midazolam مع عناية مكثفة حادة.
refractory	

فأرماكولوجيا الأدوية الفردية

Pharmacology of individual drugs

الأدوية المستعملة في معالجة الصرع مدرجة في (الجدول 2.20).

الكاربامازيبين CARBAMAZEPINE

يمتلك الكاربامازيبين (تيفيتون) عمالاً من الأطفال، التي

² Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Lancet 345: 1455-1463

الجرعة القصوى اليومية للمادة		العواء		الاضطراب الرئيسي
الطفل	البالغ			
التوبات المعصمة				
المصممة الأولية للفرقة الربعية				
والصرع المتكرر (grand mal)				
لأدوية الاختيار				
13 - 40 ميلي غرام/كيلو غرام (8)	1 - 2 غرام (a)	Sodium valproate فالبروات الصوديوم Lamotrigine لاموتريجين		
الأدوية البديلة				
5.0 - 5.0 ميلي غرام 1 - 3 سنوات 1 - 7 ميلي غرام 5 - 12 سنة 3 - 6 ميلي غرام	2 - 6 ميلي غرام	Clonazepam كلونازيبام		
200 - 400 ميلي غرام 0.8 - 1.2 غرام 1 - 3 سنوات 100 - 200 ميلي غرام 5 - 10 سنوات 400 - 600 ميلي غرام 10 - 15 سنة 0.5 - 1 غرام	400 - 200 ميلي غرام	Topiramate توبرامات Carbamazepine (b) كربامازيبين (b)		
مبيون Phenytoin				
العبء والصرع المتكرر petit mal (mal)				
أدوية الاختيار				
1.5 - 3.5 غرام (كما في الأعلى)	1 - 1.5 غرام (كما في الأعلى)	Ethosuximide إيثوسكسيميد Sodium Valproate فالبروات الصوديوم		
الأدوية البديلة				
(كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (a)	Clonazepam كلونازيبام Lamotrigine لاموتريجين		
الغيبية (للاعمى)، ناتربة عضلية myoclonic ورمية myoclonic				
كثيرة الاختيار				
(كما في الأعلى) (كما في الأعلى) (a)	(كما في الأعلى) (كما في الأعلى) (a)	Sodium valproate فالبروات الصوديوم Clonazepam كلونازيبام Lamotrigine (c) لاموتريجين (c)		
(كما في الأعلى) (كما في الأعلى)	(كما في الأعلى) (كما في الأعلى)	Phenytoin نيتريون Ethosuximide إيثوسكسيميد		
5 - 8 ميلي غرام/كيلو غرام	60 - 90 ميلي غرام	Phenobarbital فينوباربيتال		
الرمية عضلية myoclonic				
كثيرة الاختيار				
(كما في الأعلى) (كما في الأعلى)	(كما في الأعلى) (كما في الأعلى)	Sodium valproate (d) فالبروات الصوديوم (d) Clonazepam كلونازيبام		
الأدوية البديلة				
	(a)	Lamotrigine لاموتريجين		

الإضطراب التنسي	الدواء	المبالغ	الجرعة القوية اليومية العادية الطفل
التورمات المتعممة الجزئية والبر الغائبة	أدوية الاختيار كاربامازيبين Carbamazepine فالبروات الصوديوم Sodium valproate الأدوية البديلة فينيتوين Phenytoin لاموتريجين Lamotrigine جابانتين Gabapentin	(كما في الأعلى) (كما في الأعلى) (كما في الأعلى) (a) 0.9 - 1.2 غرام	(كما في الأعلى) (كما في الأعلى) (كما في الأعلى) (a) 0.9 غرام (26 - 36 كغ) 1.2 غرام (37 - 50 كغ)
	فيجاباترين (c) Vigabatrin	2 - 3 غرام	0.5 - 1 غرام (10 - 15 كغ) 1 - 1.5 غرام (15 - 30 كغ) 1.5 - 3 غرام (30 - 50 كغ) 2 - 3 غرام (50 كغ)
	توبريمات Topiramate أوكسكاربازيبين Oxcarbazepine ليفيتيراستام Levetiracetam	(كما في الأعلى) 0.6 - 2.4 غرام 1 - 3 غرام	(كما في الأعلى) 0.6 - 2.4 غرام 1 - 3 غرام

- a. يصادف بين الفصيلة الأحادية الدواء والمعالجة المساعدة؛ راجع توصيات المصنّع.
b. تُحسب إذا توافقت البروتين الكبيرة مع غيبة كبري بفضات ومعدة عضلية.
c. يمكن أن يكون اللاموتريجين فعالاً، خاصة إذا استخدم مع فالبروات الصوديوم.
d. وحده أو بالتزامن مع الكاربامازيبين الذي يمكن أن يكون مؤثراً.
e. يستخدم عند البالغين كملاءة أخرى؛ في الأطفال؛ يستخدم لعلاج النسخ الطفلي (التلازمة الثرية). ولا بد من المراقبة المنتظمة لساعة الرؤية.

والجزئية، إذ يمكن استخدامه إما كمعالجة أساسية للدواء أو
كمعالجة رديفة.

إن التأثير الضار المزمع الأوسع هو نقص صوديوم الدم،
لكنه عادة ما يكون خفيفاً وعند الأعراس وليس له أي أهمية
سريرية. يُستطب المراقبة المنتظمة الموصلة الروتينية لصوديوم البلازما
فقط عندما يكون هناك اختطاز خاص، مثل المرضى الذين
يتناولون مدرات بولية أو عند المسنين.

الفينيتوين PHENYTOIN

(أو ثنائي فينيل هيدانتوين diphenylhydantoin، إيبانتوين،
ديلانين) يبدل التشنجات الأوتية ويبدل بدرجة رئيسية قوات
الصوديوم الأيونية المعتمدة على الفولتايج والموجودة في العشاء
العصبوني؛ يُصِف هذا النوع بأنه تثبت العشاء. ويشهد
كذلك انتشار (بدلاً من بدء) التمرينات البولية.

أوكسكاربازيبين Oxcarbazepine. وهو يعمل كما في
مصاهفة الكاربامازيبين غير إحصار قوات الصوديوم المساهمة
للفولتايج. يستقلب كثيراً وبسرعة في الكبد، والجرع الشخصي
للدواء الأصل ساختان لكنه بالنسبة لمستقلبه الرئيسي (والذي
له نشاط علاجي أيضاً) حوالي 11 ساعة. يختلف عن
الكاربامازيبين في أنه لا يشكل الإيبوكسيد كما يفسر انخفاض
التأثيرات غير المرغوبة في الأوكسكاربازيبين. الأوكسكاربازيبين
معرض انتقائي لسيتوكروم إيوزايم الذي يستقلب مانعات
أخيل القوية، وإن 50 ميكروغرام من مستحضر الإسترولين
ضرورة منع الحمل. وهو لا يمرض الإنزيمات الكبدية بوجه
عام.

يشبه الأوكسكاربازيبين بفعالته الكاربامازيبين والفولوات
الصوديوم والفينيتوين في معالجة التورمات المتعممة الثانوية

الحرائك الفلواتية Pharmacokinetics يقدم الفيتون
علافاً جيداً عن تطبيق الحرائك الفلواتية للحصون على وصف
علاجي صحيح. ويجب مراعاة ما يلي:

• حرائك المشبع (الرتبة صفر zero-order).

• تحريض الإنزيم الكبدي وتسيط الإنزيم.

• المعرض لتوسعة قنوات تأثيرات غير مرغوبة هامة سريرياً.

حرائك المشبع Saturation kinetics. تجري هدر كسلة
hydroxylated الفيتون بوضوح في الكبد، وتصبح هذه
العدوية مشبعة عند الجرعات اللازمة لإحداث الأثر العلاجي.
ولذا فإن الجرعات المنخفضة من الفيتون تعرض حرائك
الرتبة الأولى، ولكن تتطور حرائك المشبع أو حرائك الرتبة
صفر عندما يقترب التركيز من مجال التركيز البلازمي العلاجي
(10 - 20 ميلي غرام/لتر)، ويعني ذلك أن زيادة الجرعة
تخضع ثابت يتبع عنها ارتفاع غير متناسب *disproportional*
في التركيز البلازمي للحالة الثابتة *steady state*.

يمكن أن يُقدر العمر النصفي المفرد ذو المغزى السريري
عندما يتخضع الدواء لحرائك الرتبة الأولى فقط. ففي الجرعات
المنخفضة التي تعطي تراكيز بلازمية تحت علاجية يكون
العمر النصفي للفيتون حوالي 6 - 24 ساعة. أما عند تناول
جرعات تعطي تراكيز بلازمية علاجية، حيث يصبح
الاستقلاب مشبعاً، فيكون إطراح الدواء أبطأ نسبياً. وهناك
مقتضيات هامة في رعاية المريض، فمثلاً يكون الوقت اللازم
للموصول إلى التركيز اللازمي للحالة الثابتة بعد تزيد الجرعة
(حوالي 5 × العمر النصفي) هو 2 - 3 أيام في الجرعات
المنخفضة وحوالي أسبوعين في الجرعات المرتفعة. وهكذا
سيفي أن تكون زيادات الجرعة أصغر عندما تزداد الجرعة
(ولذا توجد تحفظه بعبار 25 ميلي غرام). ويظهر بوضوح أن
مراقبة التقلب التسلسلي لتركيز البلازما سيساعد.

تحريض الإنزيم وتسيطه Enzyme Induction and
Inhibition. الفيتون محرض فعول لإلترجات الاستقلابية
الكبدية التي تؤثر عليه، وعلى أدوية أخرى وعلى مواد
قوية وداخلية المنشأ (تتضمن فيتامين D والعولات). وتكون
نتائج ذلك ما يلي: انخفاض ضئيل في مستوى فيتون الحالة

الثابتة على مدى الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، مع أن
ذلك قد لا يكون ملاحظاً إذا كان تعطي زيادة، فالسرعة
ويظهر تعزير استقلال أدوية أخرى كذلك، مثل
الكربامازين، والوارفارين، والستيرويدات (كقشرية أو
تناسلية)، والثروكسون، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحفقات،
والدوكسي سيكلين. وقد يحدث ذلك بأملوب عكسي، يمكن
أن تخفف من أعراضات الإنزيم الأخرى كالريفاميسين والإيثانول
تراكيز الفيتون عندما يكون هناك قدرة على رياته في
التحريض الإنزيمي.

تتضمن الأدوية التي تنشط استقلال الفيتون (عسبية
ارتفاع تركيزه البلازمي) ما يلي: فالبروات الصوديوم،
والسيبيدين، والكورتيموكسازول، والإيزونيازيد،
والكلورامفينيكول، وبعض مضادات الالتهاب الستيرويدية
وتتالي السنفرام disulfiram. لمة كمية كبيرة من المنعومات
للمناقضة، إذ ينبغي أن نضع في الذهن *borne in mind* احتمال
التأثر في كل حالة توصف فيها أدوية أخرى لمريض يتناول
الفيتون.

يرتبط 90% من الفيتون مع ألبومين البلازما وهكذا فإن
تبدلات صغيرة جداً في الارتباط، مثلاً، المبطوط إلى 80%،
سيؤدي إلى تراكيز أعلى من الدواء الحر والفعال. ولذا كان
الدواء الحر متوافر مستقلب، فإن أثر مثل هذه التبدلات ربما
يكون قصير الأمد. يُمتص الفيتون المعطى فموياً بسرعة
جيدة، لكن وجدت بعض مشكلات في التوافر البيولوجي
الصيدلاني بحسب طبيعة السوائج المنحطف في الكبسولة،
وذلك للمرضى استعمال المستحضر الدوائي نفسه دائماً.
ببغني ألا يعطى الفيتون بالعضل لأنه يترسب *precipitate*
وبحسب اختصاصه، يمكن ادائه وإعطاؤه بالشراب الوريدي
على مدى ساعة، لكن يجب أن يلاحظ الحذر بإتباع تعليمات
المصنّع التي تتضمن استعمال مرشح *in-line filter* لأن
الفيتون قد يترسب أيضاً في سوائف الشراب، خاصة
الديكستروز.

الاستعمالات Uses. يُستعمل الفيتون للمراقبة من كل
أنماط الصرع الجزئي، سواء أصبحت الثوبات بعد ذلك

متعممة أم لا، وكذلك لمعالجة النوبات المتعممة والحالة الصرعية، لكنه لا يستخدم للنوبات المنصهرة بغية.

الاستعمالات الأخرى Other uses. لقد استعمل التأثير المثبت للعشاء للفتيتين في اضطرابات العظم القلبية، (وإبراً)، في حالات الألم المنقوذة مثل ألم العصب الثلاثي التوائم.

التأثيرات الضارة للفتيتين Adverse effects. قد يتطور العديد منها ببطء شديد؛ تتضمن احتلالاً في الوظيفة المعرفية، مما قاد العديد من الأطباء لتفضيل إنكربامازين أو الفالبروات. تتراوح تأثيرات الجهاز العصبي الأخرى من شهدة إلى الخزيان إلى الاضطراب للمخيمي الحاد إلى الاعتلاج. ويحدث أيضاً اعتلان عصبي محيطي، وتفاعلات خطية تتضمن الأطفال (مرتبط بالجرعة)، وغلظة انلامح الوجهية والوئيب (كثرة الشعر) كما قد يتطور فرط تسج بالثة ويبيز أكثر عند الأطفال وعندما يكون هناك نقص في نظافة الشفة.

تتضمن التأثيرات الأخرى تقعح دوبوترون Duputron's واللمفومة الكاذبة، ويبلغ حدوث درجة قليلة من كمر إنكربامات، أما فقر الدم فإنه ربما يحدث فقط عندما تكون العولات القوية غير كافية، وتستحب هذه الحالة لإضافة الفولات (تزداد الحاجة للفولات، لأن قيم العامل cofactor في بعض تفاعلات الحدركسفة hydroxylation reactions التي تمخر بالصريع الإنزيمي الذي يفرم به الفتيتين). ويحدث تلم العظم نتيجة زيادة استقلاب فيتامين D بعد سنوات من المعالجة. يُعاج المبرعة المصرفة (التي تسبب أعراضاً وعلامات محيطية، وميات، وانقطاع نفس)، وفق مبادئ عامة. قد ينفي المريض فهداً للدمى لفترة طويلة بسبب حرارتك التسج، لكنه يشفى إذا دُعم الدوران والتنفس.

الفوسفينيتون Fosphenytole، طليعة ذواتية للفتيتين، يحل في الماء وهو أكثر سهولة وأمانية في الإعطاه، ويكون تحويله في الدم إلى فتيتين سريعاً، ويمكن استعماله كبديل عن الفتيتين في علاج احالة الصرعية. (جدول 1.20).

فالبروات للصوديوم SODIUM VALPROATE

تفعل فالبروات الصوديوم (حمض الفالبرويك أو إيليم

(Epilem) من خلال تثبيط ناقلة أمين GABA transaminase حمض الغاما أمينوبوتريك، وهذا الإنزيم مسؤول عن تعطيل الناقل العصبي للثبط لحمض الغاما أمينوبوتريك، ولذا يزيد تركيزه عند مستقبلاته.

يستقلب فالبروات الصوديوم في الكبد بدرجة كبيرة، وعمره النصفي حوالي 13 ساعة. يرتبط حوالي 90% منه بالبروتين البلازما. يُعدّ فالبروات الصوديوم عشطاً لا نوعياً للاستقلاب، فهو يثبط نفسه ويثبط استقلاب اللاموتريجين والفينوباربيتون والفتيتين وإنكربامازين. لا يُعرض فالبروات الصوديوم الإنزيمات المستعبلية للدواء، لكن يُعزز استقلابه بالصريع عن أدوية أخرى ومنها مضادات الصرع.

إن فالبروات الصوديوم فعالة في علاج بجان واسع من الاضطرابات الوبية، ومنها الصرع المنعجم والجزئي، وفي الوقاية من الاختلاجات الحرارية والصرع التالي للرضح.

التأثيرات الضارة Adverse effects. قد تكون مزعجة. والأساسية منها النسي تلقى الاهتمام (ولاسيما عند النساء) هي زيادة الوزن، والإسباح teratogenicity (راجع أنفاً)، ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات، وفقدان الشعر (الذي يعود ليعمو بشكل أهدئ). قد يكون الغيان أحد المشكلات. وبشاهدا، عند بعض المرضى ارتفاع في الإنزيمات الكبدية وعادة ما يكون عاراً دون دلالة سببة، ولكن يجب رصد هذه الإنزيمات عن كتب حسي تعود الاحتمارات للكيميائية الحيوية لتسمها الطبيعية، إذ قلما يحدث فشل كبدية (ويكون الاعتطار أعظماً خلال 2 - 12 أسبوعاً)، وكتلاً ما يعين هذه الحالة بالتهب والبروك وتكسة الوباء. وتتضمن ااضفاعات الأخرى التهاب البنكرياس واضطراب الشعر الناتج عن تثبيط تكسب المصفحات (سببي أن يُقيّم الشعر قبل الجراحة).

قد تسبب مُستَقْبَلات الكيتون ketone النباتاً في فحص البول عند السكريين.

⁴ علنا أن نعو قد يستحسن من المرضى؛ لكن إحدى اشيات فسلك أي يكون شعراً مؤلماً ومستهدماً، وكان أحد الغنية بشرع باعري من تعديت شعرة وأمر على فقر شعرة وحده قصيراً. Jevons P M 1977 Lancet: 359

يعطى الشريط الاستقلابي المحدث بالفاليريوات فعل الأدوية المضادة للمصرع للمشاركة بالإستعمال. (راجع ما سبق).
بعد هذا الأثر عاماً، يجب أن تنقص على سبيل المثال جرعة التلاموتريجين إلى النصف في المرضى الذين يتناولون أيضاً فاليريوات الصوديوم.

الفاليوبوربات BARBITURATES

تضمن الأدوية المضادة للمصرع من هذه المجموعة الفينوباريتال (الفينوباريتون) (العمر التنفسي 100 ساعة)، والديل غيرباريتال، والريميسون (الميروليس)، والذي يستف بدرجة كبيرة يعطى الفينوباريتال أي إنه طليحة ذواتية. ما زالت تستعمل هذه في الثوبات المتعممة؛ عادة ما تحدث انهودة.

الكلونازيبام CLONAZEPAM

الكلونازيبام Clonazepam (الريفونريل) (العمر التنفسي 25 ساعة): هو بـسودبارين يستعمل كدواء من الخط الثاني في معالجة المصع الأوفي وفي الحالة الصرعية (الجدول 1.20).

الفيباماترين Vigabatrin (السايريل) (العمر التنفسي 6 ساعات): يرتبط من الناحية السوية بالناقل العصبي الشبتي في الجهاز العصبي المركزي (محض غاما أمينوبوتيريك)، وهو يعمل من خلال شريط ناقل أمين GABA بأسلوب غير عكوس، وهكذا يراكم GABA. يُعاد تخليق الإنزيم ناقل أمين حمض غاما أمينوبوتيريك GABA خلال 6 أيام، ولا يُستقلب الفيباماترين ولا تُحرض الإنزيمات الكبدية المستقبلة للدواء.

يكون الفيباماترين فعالاً في الثوبات الجزئية والمتعممة الثانوية والتي لا يتم التحكم بها كما ينبغي تُصاحبات الاحتلاج الأخرى، ويكون فعالاً كذلك في التشنج الطفلي كعلاج أحادي الدواء. لكنه يؤزم نوعية والثوبات الرمعية العصبية.

تصبح التأثيرات غير المرغوبة للدواء في بعض الأحيان ظاهرة بعد الاستعمال المتطول فقطع والفيباماترين مثال على هذه الحالة. لقد رُخص الفيباماترين لعدد من السنوات قبل أن

يُكتشف أنه يسبب تضيق المجال البصري في 40% من المرضى، وهو أثر سُمان Insidious ويترجم إلى مائة رؤية نظمية لا عكوسة irreversible tunnel vision. وإن اكتشاف هذه الحالة يؤكد قيمة برامج ترصد surveillance الدواء بعد التسويق⁷. يُستطب الفيباماترين الآن فقط عند الصبيان بالصفتريات بوية بوعية مستحبة لهذا الدواء (في الأعلى) وليس غيرها. وينبغي أن تخضع المرضى لمراقبة ساحة الرؤية بواصل قدرها 6 أشهر أثناء تناولهم للدواء تشبه التأثيرات الضلالة الأخرى التي تصيب الجهاز العصبي المركزي تلك المشاهدة في الأدوية المضادة للمصرع بوجه عام، ولكنها تشمل التخبط والتعاند. ويحدث زيادة في الوزن عند 40% من المرضى خلال الأشهر الستة الأولى من المعالجة.

اللاموتريجين Lamotrigine يؤثر من خلال تثبيت للعناء العصبونسي السابق للمضيق بإحصار أقية الصوديوم المعتمدة على الفولطاج (وهي خاصة بيشرك فيها مع الكريامازين والصيتون)، ويقفل بإطلاق المحصر الأمية الاستارية كانفلونامات والأسبارتات. يسمح عمره التنفسي (24 ساعة) بجرته بومية مبردة منه.

بعد اللاموتريجين فعالاً كعلاج أحادي الدواء أو معالجة مساعدة في علاج الثوبات المقوية الرمعية الجزئية أو المتعممة الأولية أو الثابتة. وهو دواء جيد الفشل عموماً لكنه قد يسبب تأثيرات ضائرة خطيرة على الجلد، تشمل حنطرة سفينسو جوسون ونقشر الألسنة المصونة البسوية السمي (يكون ميمتاً في حالات نادرة). يمكن أن يُقلل احتطار التأثيرات الجلدية إذا بدأت المعالجة بجرعة منخفضة وُرُفعت ببطء تزيد المعالجة للمصاحبة بالفاليريوات (التي شيط الاستقلاب وبالتالي تعطل اللاموتريجين) من اعطر. بينما يسرع الكريامازين والفيتزين والثرييدون اتعطل الاستقلابي نلاموتريجين، ولذا يجب أن يعطى بجرعة أعلى عندما يُشارك مع هذه الأدوية.

7 Eko T, Falbet J F et al. 1997 British Medical Journal 314: 180-181.
8 Wilton L V, Suphena M D B, Mann R D 1999 British Medical Journal 319: 1165-1166.

تتضمن التأثيرات الضائرة اضطراباً معدياً، وتأثرات في الجهاز العصبي المركزي، وتفاعلات أرحمة منها كثرة البوزيمات والاضطرابات الدموية الأخرى، والدثية الحمائية.

الباركنسونية Parkinsonism

ملاحظة حول الفيزيولوجيا المرضية

A NOTE ON PATHOPHYSIOLOGY

يصيب داء باركنسون⁹ واحداً من كل 200 من السكان المستن. وعلى نحو عام، يحجم عن تنكس بصيب المادة السوداء¹⁰ في الدماغ المتوسط، وما يتلوها من فلبان للعصبونات التي تحوي الدوبامين في السبل السوداء المحطلي (الشكل 3.19). لا يوجد علاج معروف لهذه الحالة، لكن يمكن للمعالجة الدوائية (إن دُبرت كما ينبغي) أن تحسن نوعية الحياة في هذا الداء المتروفي.

في نظامنا، تترارنا، مهمان في التحكم بخارج الجسم بالقدالية الحركية في مستوى الحسم المعطط وإثارة السوداء؛ يكون الناقل المسببي في أسدها هو: الأستيل كولين. وفي الآخر الدوبامين. يحدث في داء باركنسون فقدان تنكسي في العصبونات الدوبامينية السوداء المعططة، وتنتج أعراض هذا الداء وعلاماته عن نفاذ الدوبامين *dopamine depletion*. سبب أدوية عديدة ظهور ملامح داء باركنسون أيضاً، ويستعمل التعبير العام (الباركنسونية) ليغطي الداء والخلالات الشحيضة دوائياً معاً. يتألف نائرت الأعرص طما المرض من: بطء الحركة *bradykinesia*، والصلل *rigidity*، والرعاش *tremor*. وقد يطور المرضى الذين يتلقون الليفودوبا لفترة طويلة ظاهرة (تشغيل - إيقاف) التي يحدث فيها حلل حركة مفاجئ ومفجع (طور التشغيل)، يتناوب مع نقص

الغابابنتين Gabapentio هو مضاهن لحمض غاما أمينوبوتريك، يستعمل بالدمعما يكفي لعبور الحاجل الدموي الدماغي لكن طرز فعله غامض. ويطرح دون نيدل، وهو مختلف العوامل المضادة للصرع الأخرى) لا يمرض الاستقلاب الكبدي للأدوية الأخرى أو يشغلها.

الغابابنتين فعال فقط في علاج النوب اجترية والصرع المتعمم الثانوي (ويس الغية أو الصرع الرمعي العضلي)، بتوليفه مع عوامل نوطدة، ويستعمل في أم الاعتلال العصبي، قد يسبب الغابابنتين النومة *isomnolence* وعدم الاستقرار والدوخة، والتعب.

توبيرامات **Topiramate** تملك جملاً من الأفعال تتضمن إحصار قنوات الصوديوم الحماسة للفونطاج، واستعزيز enhancement فعالية حمض غاما أمينوبوتريك، وربما إحصاراً ضعيفاً لمستقبلات الغلوتامات، يسبع العمر التصفي (21 ساعة) بجرعة يومية واحدة، ويُفرغ في البول أساساً دون تبدل.

تستعمل التوبيرامات كمعالجة مساعدة *adjunctive treatment* في علاج النوب الجزئية، مع التعميم الثانوي أو بديته. يُحدد استعمالها بتأثيرها على الرغبة، خاصة الشهادة، وصعوبة النسبة وفقد الوزن. وقد يحدث حسر *myopia* حاد وارتفاع ضغط باطن العين.

الليفيتيراميتام **Levetiracetam** يفعل بطريقة مختلفة عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع. يمتلك طبعاً واسعاً ممكناً من الاستعمال، لكنه يستعمل حالياً للمعالجة المساعدة في النوبات الجزئية مع التعميم الثانوي أو من دونه. يمتص بأكثفه وبسرعة بعد الإعطاء الفموي، وهو فعال عند إعطائه بجرعتين يومياً، ويبدو أن منبه العلاجي مرتفع، وأمنع التأثيرات الضائرة هي: الهم، والدوخة، والتعاس.

السكسينيميدان **Succinimides** يختلف الإيثوسكسيميد **Ethosuximide** (زارونين) (العمر التصفي 55 ساعة) عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع في أنه يصرع لثماً خاصة من قنوات الكالسيوم، وهو فعال في النوب الصرعية المصحوبة بنبية (الصرع الصغير)، ويستعمل على نحو نوعي لهذه الحالة.

⁹ جيمس باركنسون (1755-1824)، طبيب، وصف الضل للأعاش داء باركنسون في 1817.

¹⁰ الداء اسوداء يمر عنها بالمصطلح لاتيني *Substantia nigra*. هي جزء إكيلي في هذه المنطقة من الدماغ يظهر مناطق سوداء شوهة ترى بالعين المجردة في الدماغ الضحي، وتكون غايه من كمنع المرصر المصابين بداء باركنسون.

احراك hypokinesia (ظهور الإيقاف). وكتب أشهر من عانى من هذا المرض، وهو طبيب، يصف حالته:

"من أكثر نجوانب المتعبة في هذه الحالة هو مدى تدخلها مع الأحداث البسيطة في الحياة اليومية. ليس هناك شيء سهل في داء باركنسون. يصعب أداء أي مهمة حتى التسيير برفح التحكم بها. يرفض زر الأقسام أن يجد طريقه إلى مكانه؛ تسكن زوجتي خارج البلط وأنا أفتقد الغشاء السنوي. لست قادراً على أن أدس انفكاً من فتورة 5 دولارات في محفظتي، ولن أستطيع ربط وبطة العنق. ولا القيام بربط الحذاء. إن قطعة من اللحم تسد الحلق. يجب أن يتوقع المرء في داء باركنسون، الأمور غير المتوقعة... بدأ مرضي قبل خمس سنوات بتضييق الحنابق علي، حيث أصبح أكثر خشية وأصبحت في التعامل معه. أصبح لدي التسرع عتاد من فرط الحراك. كان صوتي منخفضاً بعض الشيء، أصبحت الغرابت التي تسقط فيها قدمي عمدة على الأرض عادة. لقد فقدت الثرائد التي كنت أستمتع بها سابقاً بوقت الراحة عندما انتقلت من الجرعة المعتادة إلى الجرعة التي لها تأثيرات صائفة ثقيلة الظل. ولقد أصبت بفترة (إيقاف)... في كنتك الهاتفية..."

أعراض المعالجة Objectives of therapy

يمكن أن تسترد الثوارز الدوباميني/الكولينسي باستخدام الآليات التالية:

1. استعواز نشاط الدوبامينسي بالأدوية التي يمكن أن: أ. تعيد الدوبامين العصبيوني من خلال الإمداد بالليفودوبا (الذي يعد طبيعته الطبيعية)، وإن إعطاء الدوبامين نفسه غير فعال إذ إنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي.
- ب. تفعل كترواحض للدوبامين (بروموكريبتين، بيرغوليد، كابرغولون، أمودوفون).
- ج. تظهر فعل الدوبامين من خلال التثبيط الانقائي

لاستقلابه (سيفينيلين).

- د. نظقي الدوبامين من مخازنه وتثبيط استرداد (أمانتادين).
2. إنقاص النشاط الكولينسي بواسطة الأدوية المضادة للمسكارين (مضادة الكولين cholinergic¹²)؛ يكون هذا الأملوب أكثر فعالية ضد الرعاش والصرع، وأقل فعالية في معالجة ببطء الحركة (ومنها العلاجية للشأ، التي تسيبها مناهضات مستقبلات الدوبامين).

إن هذين الأسلوبين فعالان في المعالجة ويمكن مشاركتهما لإسطاء نفع أكبر. لذا فقد تعرفت أن تعصب أن الأوية التي تظيل فعل الأسيتيل كولين (مضادات الكولين إستران) أو الأوية التي تستخدم deplet عمارن الدوبامين (ريزين) أو التي تبحر مستقبلات الدوبامين (مضادات النعاع مثل الكلوربرومازين) ستفاد أعراض الباركنسونية أو ستعرض حدوث حالة مشابهة للباركنسونية.

تتضمن الأجزاء الأخرى من الدماغ التي تكتف فيها الأجهزة الدوبامينية اللب medulla (المسؤول عن تحريض القيء) والنوطاء (كتب يفرز ثيرولاكتين) ومسارات محددة ذاعبة إلى قشرة المخ، يمكن تفسير التأثيرات المختلفة للأدوية الدوبامينية من خلال تفعيل هذه الأنظمة، أي القيء وكتب ثر اللبن (وعنى نحو رئيسي ناهضات الدوبامين المباشرة) وأحياناً مرض النعاع، تفعل مضادات النعاع الكلاسيكية (راجع الفصل 19) التي استعملت كدبير السلوك النعاسي من خلال إحصار مستقبلات الدوبامين D₂ وأيضاً (كما يتوقع) قد تسيب مضادات النعاع أحياناً ثر اللبن، ويمكنها أن تعرض الباركنسونية. تُتحقق الباركنسونية عند علاج بالدواء باستخدام مضادات المسكارين، ولكن ليس باستخدام الليفودوبا أو مضادات الدوبامين، ولأن مضادات النعاع تُحصر مستقبلات الدوبامين، حيث تفعل تلك الأدوية. لما كانت العديد من مضادات النعاع لها بعض الفعالية للمضادة المسكارين فإن أُنوع الأدوية هذا أفضد مثل الثيوريدازين هي الأقل احتمالاً لتسبب الباركنسونية.

¹² Salzman E W 1996 Living with Parkinson's disease, New England Journal of Medicine 334: 114-116

¹² مصطلح مضاد المسكارين يفضل لأن (راجع الفصل 21)

أدوية داء باركنسون

Drugs for Parkinson's disease

الأدوية الدوبامينية DOPAMINERGIC DRUGS

الليفودوبا ومثبطات نازعة كاربوكسيل الدوبا

Levodopa and dopa-decarboxylase inhibitors

بعد ليفودوبا (دوبا) هو اختصار لديفيدوكسي فليل (آلان) المحصن الأميني الطبيعية الطبيعي للدوبامين. ولا يمكن استعمال الأخير لأنه يستقلب بسرعة في البلع والدم والكبد بواسطة الأكسيداز أحادي الأمين MAO والكاتيكول-O-ناقل الميثيل catechol-O-methyltransferase، وحمض الدوبامين المنعطف عن طريق التورن أو النوبامين المشكل في النسيج المحيطية لا يكفي اختلاله في الدم لينفذ إلى الجهاز العصبي المركزي. أما الليفودوبا فإنه يمتص بسهولة من البلع النقيع العلوي بواسطة نقل الحمض الأميني الفعال، وهو يمتص عمراً نسبياً قدره 15 ساعة، ويستطيع أن يمر الحائل الدموي الدماغية بنقل فعال مشابه، ويُنضغ لعملية نزع كاربوكسيل داخل الدماغ (وذلك بساوع كاربوكسيل الدوبا) ليحول إلى الناقل العصبي الدوبامين.

لكن أحد مساوئ التهمة هي أن الليفودوبا يوضع لعملية نزع الكاربوكسيل بدرجة كبيرة في النسيج المحيطية أيضاً، ولذا فإن حوالي 1 - 5% فقط من جرعة فعوية من الليفودوبا تصل إلى الدماغ. وهكذا يجب أن تعطى كميات كبيرة من الليفودوبا. وتنبط هذه الكميات الإفراغ للعدي، يصبح الإبقاء delivery إلى موقع الامتصاص شاداً، وتحدث موجات في التركيز البلازمي. بسبب هذا الدواء ومستقبلاته تأثيرات صائرة هامة من خلال أفعاله المحيطية، وأبرزها الغثيان، وبسبب أيضاً لا نظمية قلبية ونقصاً في ضغط الدم الوضعي. ولقد احتسبت هذه المشكلة بدرجة كبيرة من خلال تطوير مثبطات الإنزيم النازع للكربوكسيل (التي لا تدخل إلى الجهاز العصبي المركزي) ولذا فهي تمنع الامتصاص خارج الدماغ فقط ليفودوبا. تُعطى هذه المثبطات بالاشتراك مع الليفودوبا، ولها مجال واسع من المستحضرات التي تشمل مثبطات نازع الكاربوكسيل مع ليفودوبا وهي:

- كوكاريلدوبا *co-careldopa* (كاريلدوبا *carbidopa* + ليفودوبا *levodopa* بسبب 50/12.5 ميلي غرام، 100/10، 250/25، 100/25) (سينيميت *Sincromet*).
- كومينيدوبا *combeneldopa* (بينسرازيد *benserazide* + ليفودوبا *levodopa* بسبب 50/12.5 مع 100/25، 200/25) (مادوبار *Madopar*).

تُصحّح التوليفات combinations التراكيز الدماغية نفسها التي تتحتم من الليفودوبا وحده، لكن يلزم 25% فقط من الجرعة، فهي تُسهل فعل الليفودوبا وتقلل وقوع التأثيرات الضائرة (ولاسيما الغثيان) من حوالي 80% إلى أقل من 15%.

لتعبير الجرعة Dose management

يُدخل الليفودوبا المفرد أو بالتوليف (انظر أعلاه) بالتدريج ويُعابَر بسبب الاستجابة، وتُسهل الجرعة كل أسبوعين. تُزاد الجرعة لتوفر سبعة كافية لكل مريض على حدة، وليس كحراسة معيارية لأن هذا الأمر كثير التغير.

تعدّ مطاوعة المريض مهمة. أما التوقف المفاجئ عن استعمال المعالجة فيؤدي إلى نكس شديد.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. هي حدوث نقص

ضغط الدم الوضعي *Postural hypotension*. وقد يكون الغثيان عاملاً مُثبِّتاً إذا ريدت الجرعة بسرعة كبيرة جداً يمكن في هذه الحالة المساعدة بإعطاء الشيكالزين 50 ميلي غرام قبل 30 دقيقة من الطعام أو باستعمال دومبيريدون (يدخل قليل منه إلى الدماغ). وإن خمل الحركة *dysteresia* الذي يجرسه الليفودوبا يأخذ شكل نفض لا إرادي في الطرف أو الرأس أو الشفة أو حركات لسانية مما يقيد كثيراً من طريقة استعمال الدواء (انظر لاحقاً) قد ترى تبدلات نفسية *mental changes* تتضمن الاكتئاب الذي يعدّ شائعاً (وتفضل ضبط له هو استعمال مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات) إضافة للأحلام والهلوسات والهواميات (يمكن نلكولوزامين أن يساعد في العلاج) يحدث هاج *agitation* وتلفظ *confusion* نكه قد يصعب تفرير ما إذا كانت ناجمة عن الغواء أو عن مرض. وقد تكون الأدرية في هذه الظروف مسؤولة عن إحداث

تخلط معي (مضادات الأوكسجين ومضادات الدوبامين المباشرة) ومنها يتم سحبها.

التأثيرات Interactions: تحدث مع مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية، يُحصَّن الدوبامين أحادي الأمين المُشكَّل من الليفودوبا من التحطيم، فبشراكم ويسلك المسار الطبيعي في التحول إلى نورأدرينالين (نورأبينفرين) وذلك بواسطة دوبامين β-هيدروكسيلاز، وهذا يؤدي إلى فرط ضغط الدم الوحيم، وربما يكون التداخل مع مثبط الأوكسيداز أحادي الأمين H₀ (MAOI-H) السيلجولين selegiline علاجياً (انظر أدناه). إن مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات مأمونة الاستخدام، يناهض الليفودوبا تأثيرات الأدوية المضادة للشهان (حاصرات مستقبلات الدوبامين)، تخمض بعض حافضات ضغط الدم لتأثيرات المحافظة للضغط الموجودة في الليفودوبا. تتدخل مستقبلات الدوبامين في البول مع بعض الاختبارات المستخدمة في ورم الغوتم pheochromocytoma: ويُفصل في مثل هؤلاء المرضى قياس الكاتيكولامينات اللازمة مباشرة.

إن الإنزيم الفازع لكاربوكسيل الدوبا هو إنزيم معتمد على البريدوكسين، قد يُخرب استخدام المُصاحب للبريدوكسين كحالات المداواة الذاتية بمحض متعدد الفيتامين التحويل الحيطي الليفودوبا إلى دوبامين، وهكذا تصبح الكمية المتوافرة لتحويل الجهاز العصبي المركزي أقل وتزول الفائدة. ثم بعد هذا الأثر يظهر (بالطبع) بعد الاستخدام الحثالي المتعدد لتوكيمات الليفودوبا مثبط نازع الكروموكسيلاز.

ناهضات الدوبامين Dopamine agonists

تقوم هذه المركبات بمحاكاة تأثيرات الدوبامين، الناهض الناعطي المنشأ، الذي يبه التنطين الرئيسيين من مستقبلات الدوبامين D₁، D₂، (المقترنة على التوالي مع نبيه الأدينيل سيكلاز وتنيطه). تُعد مُستقلة D₂ الهدف الرئيسي في داء باركنسون، يُعزز نبيه D₂ المزمن الاستجابة لتثبيته D₂ على الرغم من عمله الشيطي الحاد مُحلقة الأدينيليل adenylyl cyclase. وإن المشاكل الرئيسية في الدوبامين (أي في طليعته الدوائية الليفودوبا) هو عمره النصفى القصير وربما نتائج

إيصال كميات كبيرة من الركيزة substrate إلى السيل الأكسدي oxidative pathway، ووساطة الأوكسيداز أحادي الأمين. ومن جهة أخرى، فإن مشكلات تطوير بدائل تخليقية هي:

- إعادة تشكيل التوازن الصحيح بين نبيه D₁ و D₂ (بعد الدوبامين انتقالياً مُستقلة D₁ إلى حد ما في أجهزة التجربة، لكن أثره للتشايك في الحى in vivo يحدد أيضاً من خلال كميته النسبية وموقع المستقبلات التي تختلف بين النصابين بدءاً باركنسون والأشخاص الطبيعيين).
- اجتناب التأثيرات غير المرغوبة لمستقبلات D₂ المحيطية، خاصة المعدة.
- تخليق ناهض agonist كامل وهو جزئي.

البروموكريبتين Bromocriptine (استشق من الأروغوت): هو ناهض مُستقبل D₂، وهو ناهض ضعيف أيضاً مُستقبل ألفا الأدرينية. وكثيراً ما يستعمل مع الليفودوبا. يُعص الأدرين بسرعة بعد الإعطاء عن طريق الهم؛ والعمر النصفى 5 ساعات، وهكذا فإن عمله أطف من الليفودوبا، فقد يتفع المرضى الذين يظهرون تدهوراً بعد إلغاء الجرعة باستخدامهم الليفودوبا. يجب البدء بجرعة منخفضة جداً (4 - 1.25 ميلي غرام فمواً في الليل)، وتزداد بواصل أسبوعية تقريباً وبحسب الاستجابة السريرة.

إن الثعيان والقيء أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً، وقد تمنحيب للدوميريدون، ولكنها قليل لأن تصبح أقل ملاحظة باستمرار المعالجة. وقد بسبب نقص ضغط الدم الوضعي دوجة أو غشياً. وقد يحدث في الجرعات العالية ارتباك وتوهان وحلاوس، وأما بعد الاستعمال الطويل فيحدث انصباب جنسي وتليف حنف الصفاق.

الليزوريد Lisuride (العمر النصفى ساعتان) والبروهوليد Pergolide (العمر النصفى 6 ساعات): شبيهان بالبروموكريبتين، مع أن الثاني يبه مستقبلات D₁ أيضاً. يملك الكابيرغولين Cabergoline (وهو مشتق أيضاً من الأروغوت) عمراً نصفياً يتجاوز 80 ساعة. تسمح هذه المدة

(الجدول 3.20). وتنشأ الأهمية العلاجية من استعراف هذين الناقلين من أفضا يُنتجان إلى مدى معين في نسيج عيادة، ويمكن أن يبطئ الإلتزام الموجود في تلك المواقع المختلفة انتقائياً بواسطة مضخات مستقلة؛ يستعمل افوكلويميد moclo-bemide لتثبيط MAO-A (الذي يستعمل في الاكتئاب؛ راجع الفصل 19)، والسيليجيلين لتثبيط MAO-B (الجدول 3.20).

السيليجيلين Selegiline هو مضط انتقائي وغير عكوس للاكسيداز أحادي الأمين من النمط B. إن مشكلة مضخات الأكسيداز أحادي الأمين غير الانتقالية في أنفا تمنع تدرك الأمينات القوية dietary ولاسيما التيرامين، والذي يستطيع عندئذ أن يفعل مجموعياً كمشحاك للودي، وهذا يسمى "تفاعل الجبن cheese reaction" الراجع للضغط. وكما سيظهر من (الجدول 3.20) فإن السيليجيلين لا يسبب تفاعل الجبن، لأن الأكسيداز أحادي الأمين A ما زال موجوداً في المكبد ليستقبل التيرامين. ويقوم الأكسيداز أحادي الأمين A أيضاً باستقلاب التيرامين في غايات العصب الودي، وهكذا فهو يوفر عطاءً إضافياً من التحصين (التيرامين هو أمين فاعل غير مباشر حيث يربح التورونوتريل من النهايات العصبية). يقوم السيليجيلين في الجهاز العصبي للمركزي بتحسين التيرامين من التارك داخل المعص. رسي، وليس له أي أثر على تركيز هذه الأمينات في التلمح المشبكي synaptic cleft مثل السيروتونين والتورونوتريلون، التي تُؤيد عادةً مضخات الأوكسيداز أحادي الأمين المستخدمة في الاكتئاب؛ ولذا لا يملك السيليجيلين فعلاً مضاداً للاكتئاب.

لقد قُدم للسيليجيلين selegiline مبدئياً على أساس الاعتقاد بأنه سيؤخر التدهور التالي لإهاء الجرعة من خلال إطالة فعل الليغودوبا، اعتُقد فيما بعد أن هذا الفعل يمكن أن يكون محصناً للتورونات الدوبامينية وهكذا فهو يتيح البدء التالي بالمعالجة بالليغودوبا. وقد أصبح أحد أكثر الأدوية التي وصفت لمعالجة داء باركنسون. وعلي كل حال فقد فشلت التجارب السريرية التالية في تأكيد هذه التأثيرات، ولا ريب أن المعالجة المشتركة باستخدام الليغودوبا والسيليجيلين

الطويلة من الفعل بأن يستعمل كجرعة مفردة يومياً (أو مرتين في الأسبوع)، وهو ما يفعله المرضى الذين غالباً ما يأخذون الأدوية الأخرى كل 2 - 3 ساعات، وقد قُيم أيضاً في المشاكل التي تحدث أثناء الليل والبقية عن نفس الليغودوبا. الدوبامين DA غير مشتق من الأروعوت، وهو أكثر فعالية ضد الرعاش من الأدوية الأخرى. (روريبترول Ropitrol هو ناهض مباشر لمستقبلات DA وهو أيضاً مشتق عن أروعوتي non-ergot. ليس هناك معلومات كافية تسمح بالاختيار بين هذه الأدوية.

الأبومورفين Apomorphine يُشتق من المورفين ويملك خصائص يتبوة مشابهة للدوبامين، وهو ناهض كامل لمستقبلات D₁ و D₂. واستعماله الرئيسي عند المرضى الصغار للمصابين بتصلبات حركية وحيدة وحلل حركة (ظاهرة إيذاف - نشغيل on-off phenomenon) حيث يُعطي بالتحين تحت الحلق أو بالتسريب للمرضى النفاومين فليعودوا (طور الإيقاف). إن البدء السريع للفعل باستخدام الطريق تحت اللبلد (يمكن تعليم الإعطاء الذاتي للدواء) يُمكن مكوّن الإيقاف للإجهاد دون أن يتظر المريض 45 - 60 دقيقة ليم انتصاص جرعة فعوية أخرى من الليغودوبا. قد يلزم الأبرمورفين للمشاركة مع مضاد للقيء مثل المتوميتراون (الذي لا يعو الخائل الدموي الدماغى كما يفعل الميتركلوبراميد)، وذلك لتجنب آثاره المتشن البرعي. تسبب الجرعة المفرطة تشبلاً تنفسياً، وهو يُناهض بالتالوكسون، ويستطيع الأبومورفين أن يمرض المعوض التنفسي (دون أن يسبب إثارة حسية)، ويعزز الاستجابة القلبية لتسبه الحسي الإبصاري.

تثبيط استقلاب الدوبامين

Inhibition of dopamine metabolism

تملك إنزيمات الأوكسيداز أحادية الأمين (MAO) وظيفة مهمة في تحوير الحوى داخل نصوصون في النقل فعصبي توجد الإنزيمات في شكلين رئيسين A و B، المحددين بواسطة ركائز نوعية، كل منها لا يمكن استقلابه بالشكل الآخر

MAO-B	MAO-A, B	MAO-A	الإنزيم
Phenylethylamine فينيل إيثيلامين	Noradrenaline نورأدرينالين (أدريالين) Adrenaline (الأبينفرين) الميلانين Dopamine الدوبامين Tyramine التيرامين	Serotonine السيروتونين (راجع ما سيأتي)	المركبة
Selegiline السيليجلين	Tranylcypromin فينيترين Iproniazid إبرونيازيد	Moclobemide موكلوبيسيد	المنظمات
الغنى، الجهاز العصبي المركزي (إحلالاً تدريجياً) CNS	رابع MAO-A و MAO-B	الكبد، الجهاز العصبي المركزي (العصونات) والعصونات الودية	الأنسجة

التحجج: المركبة الودية للشكل A هي السيروتونين، كما تشكل B هي الأدينين غير الداعلي النشط (فينيل إيثيل أمين) (موجود في كثير من أنواع البسكويت). يمكن أن يعصب نورأدرينالين، والهرمون والدوبامين بواسطة كلا الشكلين A و B الشكل A هو الشكل الرئيسي في الكبد والعصونات (سواء العصبية المركزية أم الودية المحيطية)، الشكل B هو الشكل الرئيسي في الدم لكنه يوجد أيضاً في الكبد والروتونين والخلايا المدقية في الجهاز العصبي المركزي.

إطلاق الدوبامين Dopamine release

الإمانتادين Amantadine سبق اكتشافه فيطبات مستقبلات النورأدرين، وكان اكتشافه كدواء مضاد لباركنسونية مثلاً عن الكشف بالصدفة السرندبية (موهبة الاكتشاف بالصدفة serendipity). فهو مضاد فيروسى لوحظ أنه مفيد (عندما أعطي لمرضى بداء باركنسون مصاب بالسرنة الوليدة). ويبدو أن هذين التأثيرين غير مرتبطين. يظهر أنه يفعل من خلال زيادة تشكيل الدوبامين (تحريره) ورفاق الاسترداد العصونسي. ويملك تأثيراً ضئيلاً مضاداً لدمسكارين أيضاً. هذا الدواء أقل فعالية من اللهدودوبا، الذي يُعزّز فعله قليلاً. وهو أكثر فعالية من الأدوية المضادة لدمسكارين القياسية، ولكن قد يحدث تأثيراً مضافاً additive effect. إن الأمانتادين يحالٍ نسبياً من التأثيرات الضائرة ولكنه قد يسبب مع ذلك وذمة في الكاحل ankle (ربما تأثير موضعي على الأوعية الدموية)، ونقص ضغط الدم الوضعي، والتزرق الشبكي، واضطرابات الجهاز العصبي المركزي الشبي تتضمن: الأرق والهلوسة ونادراً الوب.

كانت مرتبطة مع معدل وفيات زائد¹³، وأوقف العديد من المرضى السيليجلين دون أن تتفاقم حالتهم. تدهورت حالة التقليل منهم عنى نحو حداد وثابها تناول السيليجلين على الرغم من أن سبب هذه النتيجة ليس واضحاً.

الإنتاكابون Entacapone ينظم إنزيم الكاتيكون-O-ناقلة المشيل (COMT)، وهذا الإنزيم هو أحد الإنزيمات الرئيسية المسؤولة عن استقلاب اللوبامين، وهكذا فإن فعل اللهدودوبا يتطاون. وأفضل أثر له هو عند المرضى النصابون يتدهور سكر نتيجة إيقاف الجرعة، وهو يسمح لهم بأخذ اللهدودوبا بمواضع قدرها 6 - 8 ساعات معطياً استجابة أكثر نفعاً وإمكانية في السير. يُغضّل الإنتاكابون في حالة تناول المشحضرات ذات الفعل المديد من اللهدودوبا والتي يكون عيبها الأساسي هو بداية الفعل البطيئة. ويمكنه أن يربد عمل الحركة للشاهد في المراحل الأخيرة من داء باركنسون.

¹³ Ben-Sholomo Y, Churchyard A, Head J, Hurwitz B, Overstall P, Ockelford J, Lees A / 1998 British Medical Journal 316 1191-1196

الأدوية المضادة للمُسكارين (المضادة للكولينية)

ANTIMUSCARINIC (ANTICHOLINERGIC) DRUGS

تفح الأدوية للمضادة للمُسكارين في الباركنسونية وذلك من خلال إحصارها لمستقبلات الأستيل كولين في الجهاز العصبي المركزي. ولذا فهي تُصلحُ جزئياً عدم التوازن المحدث بنقصان الفعالية الدوبامينية. وقد بدأ استعمالها عندما أُعطى ليفوسين إلى مرضى مُصابين بالباركنسونية كمحاولة لتقليل من الإلحاح الناتج عن الأثام المحطبي، وتبين بعد ذلك أنه يملك تأثيرات مفيدة أخرى في هذا المرض. وتستهمل الآن مشتقات تركيبية قموياً. تشمل البنبروكسول (benhexol (تريهيكسيفينيديل)، والأورفيدارين (orphenadrine) والبيزاتروپين (benzotropine)، وبروسيكليدين (procyclidine) والبيبيريدين (biperiden). ولها أدوية قليلة تسمح بالاحياز فيما بينها. تُنتج مُضادات المُسكارين تحميمات بسيطة في الرعاش والصلل والإلحاح والتعسر العضلي ومعصر المساق. لكن تأثيرها قليل على بقاء الحركة الذي يعد أكثر الأعراض الشبيهة للعضل في هذه باركنسون. وهي أيضاً فعالة بالاعطاء العصلي أو الثوريندي وذلك في حثل الثور الحاد المعرض بالدواء.

تتميز للأثرات: عدم المرعية سعال، القيء، وتقلُّم الرؤية، والإمساك، واحساس البول، والبرزي (glaucoma) والملازس، والعيوب في الناكرة، والحالات التسلطية السية والدماغ (الشي يجب أن تُميز عن الحرف الكهلي).

معالجة داء باركنسون

Treatment of Parkinson's disease

إن اللامح الرئيسية التي تتطلب التلطيف هي الرعاش والصلل وبقاء الحركة.

إن إجراءات التدابير العامة **General measures** هامة، وتتضمن تشجيع الأنشطة البدنية المنتظمة مع مساعدة نوعية مثل المعالجة الفيزيائية والمعالجة المقومة للنطق (speech therapy) والمعالجة المهنية.

DRUG THERAPY للمعالجة الدوائية

تقوم الأدوية بالدور الأهم في تفريج الأعراض. ولم يعرف

حسى الآن أي دواء يستطيع أن يبدل المساق الترقمي للداء.

المعالجة الأولية Initial treatment

يجب أن تبدأ المعالجة فقط بعد تقدير ضرورتها في كل حالة على حدة. فمثلاً شات يعمل عملاً يتطلب جهناً فيزيائياً يجب معالجته قبل شخص أكبر منه ومناعداً. ويترجم الموازنة بين هذين متباينين هما: الرغبة في الحصول على تفريج مُرهي من الأعراض الحالية وتجنب التأثيرات الضائرة التي تنتج عن المعالجة للمستمرة الطويلة. وتمة جدل حول ما إذا كانت المعالجة يجب أن تبدأ بالليفودوبا أو بدهض تخفيفي دوپامينسي. يقدم الليفودوبا التحسن الأفضل في الأعراض الحركية لكن يربط استعماله مع تطور حثل الحركة، والتي تكون حتمية بعد 5 - 10 سنوات وأحياناً أبكر من ذلك. أما ناهضات الدوبامين فلها تأثير حركي أضعف لكن إتاحتها لحلل الحركة أقل، ولذا يفضل بعض أطباء الجهاز العصبي إعطاء ناهض دوپامينسي مفرد كخيار أولى. ومن المؤسف أن 30% فقط من المرضى يحصلون على استجابة حركية مُقبولة. ولذا لمة خيار بديل هو بدء المعالجة بمرجة منخفضة من الليفودوبا للحصول على استجابة حركية جيدة، ثم إضافة ناهض دوپامينسي عندما تبدأ الفائدة الأولية بالتضاؤل. ستر أن الموضوع في كلا الأسلوبين بعد 5 سنوات من المعالجة سيكرد نتائجها، ولكن يستلزام الليفودوبا عند البداية فإن المريض سيكون قد حصل مبكراً على الاستجابة الحركية.

تعد الأثرية الضائرة للمُسكارين سلاحاً فقط عند المرضى الصغار الذين يعانون من الرعاش والصلل بدرجة سائدة. فهم لا يتمتعون من بقاء الحركة الذي هو المرضي للموت الأساسي. وتكون التأثيرات غير المرغوبة (البرزي الحاد الراوية، والاحتباس البولي، والإمساك، والاضطراب العصبي) هي موانع استعمال مُضادات المُسكارين عند المسنين.

يمكن للأماناديس أو السيليجيلون أن يُخرجا استعمالاً ليفودوبا ثم ناهض الدوبامين التخليقي في المراحل المبكرة من المرض، إذا تزامت منفعة أعراضية خفيفة، لكن قلماً يكون هذا الأسلوب ضرورياً.

إن المساق التسودحي يكون بالمعالجة لمدة 2 - 4 سنوات

بالليفودوبا أو بناهض دوبايمسي، يبقى محرم المريض وأدائه الحركي قريباً من الطبيعي على الرغم من تقدم المرض المنسطر. يُظهر 50% من المرضى بعد حوالي 3 سنوات مشكلات ناتجة عن المعالجة المديدة، أي يظهر خلل الحركة والتدهور الثاني لإيقاف الجرعة مع ظاهرة (تشغيل - إيقاف). يفترض أن 100% من المرضى سوف يصابون بعد 10 سنوات. يشمل خلل الحركة *dyskinesia* حركة تمعجية لا إرادية في الوجه والأطراف قد تكون ثنائية التطور (تظهر في بداية الاستجابة الحركية وفي هابتها) أو تظهر في وقت بلوغ تركيز ليفودوبا البلازما الأعظمي. وهي تستجيب أحياناً لخفض جرعة ليفودوبا، ولكن مع حدوث بضع حركة ومع مرور الوقت يحدث نقص مترقي في نطاق الحصول على الفائدة دون حدوث تأثيرات غير مرغوبة. يُشير التدهور *deterioration* الناتج عن إيقاف الجرعة بزيادة تواتر تناول جرعة ليفودوبا (2 - 3 ساعات مثلاً)، ولكن قد ينجم عنه ظهور خلل الحركة أو تدهوره. ثم تصبح الاستجابة الحركية أكثر قصاصة (عشة *britle*) مع تارجحات معاجة بين فرط التحرك ونقص التحرك (ظاهرة تشغيل - إيقاف). ترتبط هذه التغيرات في الحقيقة بالجرعة، على الرغم من طبيعتها غير القابلة للتنبؤ على مدى يوم واحد، وهو أمر مرئي فقط عندما يُربط مع التذبذب الكلي الشرس أُخذت خلال أسبوع.

لقد أُفْرِح العديد من الاستراتيجيات لتعديب على هذه المشكلات، إذ هي مستحضرات الإطلاق المضبط من ليفودوبا إلى أن تتوافق مع استجابة أوتية غير كافية ومع سلسل حركة مسبب للعجز في نهاية الجرعة، ويبدو أن الأسلوب الفعال من استعمال حبيبات ناقل الكاتيكولون (L-Dopa) مثل الإناتاكوبون، الذي يمكنه تليط التدهور المتكرر الناتج عن إيقاف الجرعة دون أن يسبب خلل الحركة، وهذا هو استنباطه الأساسي الآن. يأخذ كثير من المصابين بناءً ماركسون في أي حدث على الأقل اثنين أو أكثر من الأدوية بفواصل زمنية متتالية كل يوم، أي إنه يتحكم بمحياهم.

قد يحول التسريب تحت الجلدي المنقسم للأيومورفين

الباركنسونية المُهْرَضَة دوائياً

DRUG-INDUCED PARKINSONISM

تُسمّر الأدوية المضادة للذهان الكلونيكية (راجع الفصل 19) مستقبلات الدوبامين، وترتبط فعاليتها المضادة للذهان كثيراً بهذا الفعل، الذي يكتسب بوضوح المستقبلية (D₂) المستقبلة (D₁) هي الهدف الرئيسي في داء باركنسون. ليس من المفاجئ أن تقوم هذه الأدوية بتحرير ملامح سريرية شبيهة جداً بداء باركنسون الجهول الشيب. إن فينوثيازينات البيروازين مثل الثريفلوبيرازين، والموكروفينونات مثل الفالوبيريدول هي أكثر الأدوية اكتشافاً. وفي سلسلة واحدة¹⁴ مؤلفة من 93 حالة جديدة من الباركنسونية في مؤسسة لطب الشيخوخة ارتبطت حوالي 81% من الحالات مع أدوية موصوفة، وتطلب نصف هذه الحالات إدخالاً إلى المستشفى، وبعد سحب الدواء المسبب لتأدية حدث رء معظم الحالات تماماً في سبعة أسابيع.

لكن: ثمة سببة عثور واحدة علاجاً دكريفلوبيرازين trifluoperazine (من أجل الرعب والمقلق لتقليل مدة ؟

لكن: ثمة سببة عثور واحدة علاجاً دكريفلوبيرازين trifluoperazine (من أجل الرعب والمقلق لتقليل مدة ؟

قد يحول التسريب تحت الجلدي المنقسم للأيومورفين

¹⁴ Stephen P J, Williamson J 1984 Lancet 2: 1082

ويكون العلاج الأفضل زرع كبد سوي الموضوع orthotopic liver transplantation.

الرقص Chorea يمكن أن يخفف أياً كان سببه باستخدام مُضادات الذهان المحاصرة لمستقبلات الدوبامين وأيضاً بالتتراينازين tetrabenazine الذي يثبط التخزين العصبوني للدوبامين والسيروتونين.

التشنج العضلي اللاإرادي Involuntary muscle

spasm يحتاج تشنج الجفن وتشنج نصف الوجه والعصر التشنجي وفي الواقع تشنج الشق الشرجي المزمن بالذيفان البوتيوني botulinum toxin. وهو يُحصر عني نحو غير عكوس إطلاق الأسيتيل كولين من النهايات العصبية الكولينية ويحفز موضعياً، ويديم تأثيره حوالي ثلاثة أشهر. وبعد الذيفان البوتيوني فعلاً جزئياً في حوالي 90% على الأقل من المتصابين بهذه الحالات. يحدث عسر بضع خفيف عند حوالي 34% من المرضى الذين يتلقون حقناً في العنق لعلاج الصعر، نتيجة لانتشار الذيفان إلى داخل العضلات الملمومة.

التشنج Spasmodic يسمى من آفات في تفرات مختلفة داخل الجهاز العصبي المركزي والشعاع. وتشمل الأدوية المستعملة مضاعف انجاب GABA (باكلوفين)، والديازيبام والتيزاندين (ناهض مستقبل أدرينية α₂).

تأثر العضل Myotonia الذي يحدث فيه فشل العضلة الإرادية بالأرغحاء بعد انقباض، وقد يستفيد أعراضها من الأدوية النسي توبد فترة الحرون العضلية مثل: البيروكاليناميد والتغيبون والكينيدين.

التصلب المتعدد Multiple sclerosis

تستعمل الأدوية لتخفيف التشنج العضلي التزمس أو الشنج، ولكن حمسى الوقت الحاضر لا توجد معالجة مُحورة للمرض لهذه الحالة الناكسة والمتردة، ويمكن أن يظهر أثر المُفعل لمعظم الأدوية بفرقة. وعلى الرغم من بقاء سسه غير معروف فهو بعد الآن اضطراباً ساعياً ذاتياً. ولقد قاد ذلك إلى تجريب الأشكال القديمة والحديثة من الأدوية النسي يمكن أن

أسابيع، فاحتاجت 36 أسبوعاً لتشفى من الباركنسونية المُعرضة بالفناء، لكنها لم تسكن مطلقاً من العودة ثانية للبيت.

عندما تكون الباركنسونية المُعرضة بالدواء مزعجة يمكن أن يعيد تناول دواء مضاد لمُسكارين مثل الينسرهكسون benzhexol. تثير مُضادات الذهان اللاقنوذمية تأثيرات خارج هرمية هائلة (راجع الفصل 19).

اضطرابات الحركة الأخرى

Other movement disorders

غالباً ما يكون الرعاش الأساسي سليماً، لكن بعض الأشخاص قد يكونون عاجزين بسبه. يساعد الكحول من خلال فعل مركزي حوالي 50% من المرضى، لكن من الواضح عدم ملاءمته للاستعمال اللدب، وينفع استعمال مُحصر مُستقبل بيتا الأدرينية مثل البروبرانولول بجرعة 120 ميلي غرام/يوم بسة 90%، وأحياناً ينفع الكلونازيبام والبريميدون.

لرى التفاعلات الدوائية المُعرضة لاختلال التوتر:

• كتفاغز حاد، عادة من عطف اللوى torsion، وتحدث بعد إعطاء مُضادات الذهان المحصرة لمستقبلات الدوبامين مثل الهالوبريدول، ومُضادات التقيء مثل المتوكلوبراميد. ويمكن لدواء مضاد للمُسكارين مثل البيبيرينين أو الينسرهكسون، الذي يعطى عضلياً أو وريدياً وعلى نحو متكرر عند الحاجة، أن يفرج الحالة.

• عسه حمضى المرضى الذين يتناولون الليثيروبا لعلاج داء باركنسون.

• عسه المرضى الصغار المرغبين لمعالجة سديمة بأحد مُضادات الذهان، ويظهرون خلل الحركة للتأخر (انظر آتفا).

التنكس الكبدي المعدسي Hepatoencephalic degen

eration (داء ويلسون): يتجم عن قتل جنسي في التخلص من النحاس المتصير من الطعام فيتجمع في الكبد والدماغ والقرونية والكليتين. إن حُطب النحاس في النعى مع البنسيلامين (الفصل 15)، أو التريتينون trentinone يمكن أن يوطد توازناً سليماً للنحاس (مع التقليل من التحمس السريري إذا بدأت للعلاج باكراً). يمكن أن يطور المرضى أيضاً تشمماً cirrhosis

تحور الاستجابة المناعية وتطلق المستوكينات.

الكزاز Tetanus

أعراض التدبير العلاجي:

- الاستعمال neutralise المباشر بواسطة الغلوبولين globulin لأي ذيفان لم ينصق بعد على نحو لا عكوس مع الجهاز العصبي المركزي.
- تخريب جراثيم الكزاز بالمعالجة الكيميائية ولذا يتوقف إنتاج الذيفان.
- مكافحة الاختلاجات أثناء صيانة الوظيفة التنفسية والقلبية الوعائية، والتي قد تضطرب بفعل المنفان.
- اجتناب الإصابة بعدوى داخلية intercurrent infection (عادة ما تكون رئوية).
- الرقابة من اضطرابات الكهرتية electrolyte ومدارمة amminain التغذية.

المعالجة TREATMENT

يجب أن يعطى الغلوبولين المناعي البشري الخاص بالكزاز 150 human immunoglobulin tetanus وحدة/كجم غرام عضلياً في مقرات متعددة لاستئصال الذيفان غير المرتبط. رئيساً تمّت المرحوح يجب أن تُنضّر debrided. يمد للترونيدازول metronidazole انضاد للكرومسي هو دواء الاختيار للقضاء على المنطية الكزازية. أما البسيل والأريثروميسين والتراسكلين والكلورامفينيكول والكلنداميسين فهي بدائل مقبولة (راجع الجدول الفصل 11). يجب اجتناب تشبه غير الضروري لأنه قد يحرض الضنل rigidity والنشجات، تنضّر المعالجة الأولية لتصلل والنشجات انهكئة بالبسزوديازيبين مثل الميكلولام أو الديارهام. ويمكن توفير عدلة إضافية بالنيروفون أو الفينوثازين وعادة الكلوربرومامين. إن النشجات المطولة في الداء الوعيم وخلل الوظيفة التنفسية تستوجب طلب التنهرة الميكانيكية والتنبيب الرعاعي إذا حرى تنبيب المريض وكانت التهدة وحدها غير كافية لضبط النشجات فقد يتطلب استعمال دواء مُحصر عصبي عضلي مثل جرعات متقطعة من البانكورونيوم pancuronium أو تسرب مستمر للأتراكوريوم

الأنترفيرون بيتا Interferon beta وضع لاختبار سهولة تكيف المرضى والأطباء واقتصادي الصحة والإدارين. وفي التجارب ذات الشواهد بالفعل، فهو المعالجة الأولى التي أظهرت نقاصاً في عدد النكسات. ويمكن أن يكون للأنترفيرون بيتا أثر متواضع في تأخير العجز بثنائه مدة - 18 شهراً في الداء الناكس والمتردد relapsing/renning. وفي تجربة سريرية أعطى بطريقة عشوائية حوالي 372 مريضاً حصياً بداء ناكس ومتردد (فادريين على انسير مسافة 100 متراً دون مساعدة أو راحة) 8 ملايين وحدة دولية أو 1.6 مليون وحدة دولية من الأنترفيرون بيتا أو بالحقن بالحقن تحت الجلد في أيام متتالية. وبعد سنتين تبين النقص في معدل النكس من 1.27 في السنة في مجموعة القفل إلى 0.84 سنوياً في المرضى الذين يتناولون الجرعة الأعلى¹⁵.

لا يُستطب الأنترفيرون بيتا عند المصابين بالشكل المترقي من المرض أو عند العاجزين بشدة. وبن ارتفاع كلفة الدواء بالمقارنة مع الفائدة المكتسبة منع الانتشار الواسع لهذا الدواء. وهناك أطباء متخصصون بالجهاز العصبي معينون في المتكة المتعددة بإمكانهم وصف الأنترفيرون بيتا.

أمراض العصبون الحركي

Motor-neuron disease

إن سبب التشريب الشرفي للمسبونات الحركية الملوية والسلفية غير معروف. والشواء الوحيد المتوفر هو الرينوزول riluzole الذي يمكن أن يحط تركم النائل المسمي الغلوتامات. عوم 959 مريضاً بالرينوزول وكان متوسط البقا من 13 إلى 16 شهراً دون أن يكون له أثر على الوظيفة الحركية¹⁶؛ ويمكن أن يسبب الريلوزول قلة الكريات البيضاء المنذلة.

¹⁵ The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 1995. *Neurology* 43: 1277-1285

¹⁶ Lacourcière L. et al. 1996. *Lancet* 347: 1425-1431

- Browne T R, Holmes G L 2001 Epilepsy. *New England Journal of Medicine* 344: 1145-1151
- Cook T M, Protheroe R T, Hande J M 2001 Tetanus: a review of the literature. *British Journal of Anaesthesia* 87: 477-487
- Compston A, Coles A 2002 Multiple sclerosis. *Lancet* 359: 1221-1231
- Delanty N, Vaughn C J, French J A 1998 Medical causes of seizures. *Lancet* 332: 383-390
- Harten P N van, Hoek H W, Kahn R S 1999 Acute dystonia induced by drug treatment. *British Medical Journal* 319: 623-626
- Heafield M T Z 2000 Managing status epilepticus. *British Medical Journal* 320: 953-954
- Kapoor W N 2000 Syncope. *New England Journal of Medicine* 343: 1856-1862
- Kwan P, Brodie M J 2001 Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 357: 216-222
- Martin J B 1999 Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *New England Journal of Medicine* 340: 1970-1980
- Münchau A, Bhatia K P 2000 Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *British Medical Journal* 320: 161-165
- Palman C H, Uhdehaag B M J 2000 Drug treatment of multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2000: 490-494
- Shaw P J 1999 Motor neuron disease. *British Medical Journal* 318: 1118-1121
- Stephen L J, Brodie M J 2000 Epilepsy in elderly people. *Lancet* 355: 1441-1446
- Schapiro A H V 1999 Parkinson's disease. *British Medical Journal* 318: 311-314

atracurium. يسبب ذيقان الكزاز أحياناً اضطرابات في التحكم الأوتونومي، قسب فرط نشاط ودي وتراكيز بلازمية عالية للكائيكولامين. تعدّ التهذبة بواسطة بنسروودهازون والأفيون الخط الأول في معالجة الخلل الوظيفي المستقل، يساعد تسريب مُحصّر بيتا القصر المفعول في مدة التأثير أي الإيسمولول cornulol أو تاغيس العاير (200) الأدرينسي أي الكلوتيدين clonidine في ضبط نوب فرط ضغط الدم. تستعمل أيضاً سلفات الفينسيزيوم الوريدية لتفليل الاضطراب المُستقل.

تتطلب الحالات الوخيمة من الكزاز على محور عام القبول في وحدة الرعاية المكثفة intensive care unit لمدة 3 - 5 أسابيع. يكون فقدان الوزن عنماً universal في الكزاز ويطلب هؤلاء المرضى تغذية معوية enteral. وتنصن الإجراءات measures الأخرى إضافة: الضغط الكامل لتوازن السائل، والمعالجة الفيزيائية للصدر للوقاية من التهاب الرئة، والثوقية prophylaxis من الانصمام الحثاري والرعاية التمريضية المُركزة للوقاية من قرحات الضغط pressure sores.

دليل لقراءة الإضافة

GUIDE TO FUTURE READING

- Brodie M J, French J A 2000 Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 356: 323-329

الأجهزة القلبية الرئوية والكلوية

CARDIO-RESPIRATORY AND RENAL SYSTEMS

الأدوية والآليات كولينية الفعل والمضادة للمسكارين (المضادة للفعل الكولينري)

Cholinergic and antimuscarinic (anticholinergic) mechanisms and drugs

• الأدوية المعاكسة للأستيل كولين
- الأدوية المضادة للمسكارين

ملخص

الأستيل كولين هو ناقل كيميائي واسع الانتشار في الجسم، يتوسط عدداً واسعاً من التأثيرات الفسيولوجية. ثمة صفات متميزان من مستقبلات الأستيل كولين تنسى تتحد على أساس التفرع الفصلي للقنوات Alkaloids، للتوكوفين (من التبغ) والمسكارين (من فطر لعتيق مسكاريا *amanita muscaria*). تحلكي الأدوية لكولينية (ناهضات الأستيل كولين) الأستيل كولين في جميع لغوات sites على الرغم من قبل للتوازن بين التأثيرات النيكوتية والمسكارينية.

لقد وصفت ناهضات الأستيل كولين (محصرات) تنسى تحصر لتأثيرات تشبيهة بالتوكوفين (المحصرات العصبية لعضلية ومحصرات فتحة المستقلة) في مكان آخر (الغظر الفصل 18).

لقد سميت ناهضات الأستيل كولين تنسى تحصر التأثيرات تشبيهة بالمسكارين، مثل الأكرولين Atropine، بأسلوب صير لغوق مستندات الفعل للكولينسي. بفضل هنا مصطلح مضادة للمسكارين لأنه الأكثر دقة.

• الأدوية لكولينية

• تصنيف

• مقرات الفعل

• لغلاماكوتوجيا

• إسمزات كولين

• لغلوفيات ذات لتأثيرات لكولينية

• مضادات الكولينستراز: تتسم بالغسفات كيميوية

اضطرابات النقل العصبية للعضلية: لوهن لعضلي لونيول

الأدوية كولينية للفعل (محاكيات الكولين)

Cholinergic drugs (cholinomimics)

تفعل هذه الأدوية على مستقبلات الأستيل كولين خلف المشيكة (المستقبلات الكولينية) في جميع مقرات الجسم حيث يكون الأستيل كولين ناقلاً عصبياً نقلاً. ثمة الانتقال في البداية ثم تحصره لاحقاً، وتقوم مثل الأستيل كولين بالعمل على المستقبلات غير المعضلة تنسى تُرعي العضلات للمساء الوعائية في الأوعية الدموية الضيقة.

لمستلزمات الأدوية لكولينية

- من أجل لوهن لعضلي لونيول، هي لتشخيص (بيدروفونيوم edrophonium) وفي المعالجة (نيوستامين neostigmine، بيربوستامين pyridostigmine، نيسامين dislamine)
- تشبه لعتلة والأعضاء بعد الجراحة (بيلانكول methanexol، كربانكول carbachol، نيسامين dislamine)
- تخفيض ضغط باطن لوهن في لوزق لتبسط لزمين (بيلوكاربين pilocarpine)
- ترسيح لتصبات عند تمصين بانسداد لغربان لغوتلي (بيلوكاربين oxibropium، أوكسيتروبين oxibropium)
- تمصين الوظيفة لغرفية في داء ألزهايمر (alzheimer's disease) (دوفامنتامين rivastigmine، دونيبيل donepezil)

ذات الفعل المباشر (تفاعلت للمستقبلة)

Direct-acting (receptor agonists)

تعمل بإسترات الكولين (كرباكوول، بيتاينغون) في جميع المقرات بأسلوب شبه بالأسيتيل كولين، وتقاوم التدرك بالكولينستيراز. إن التانوات المسكارينية بارزة أكثر من النيكوتينية.

الفلوانيات Alkaloids (يلوكازيون والمسكارين) تفعل على نحو اتقائي على العصبونات الكولينية خنق العقدي للأعضاء الإنتهائية.

ذات الفعل للتأثير Indirect-acting

تثبط مثبطات الكولينستيراز أو مضادات الكولينستيراز (فيزوستيغرين، physostigmine) نومستغرين (neostigmine) بوهيوسستغرين pyridostigmine، ديستغمين distigmine، روفاستيغرين، دوتيريزيل donepezil) الإنزيم الذي تحرب الأسيتيل كولين، مما يسمح للناقل الداخلي المشأ أن يستمر ويصح تأثيرات ترقية.

مقرات الفعل SITES OF ACTION

• الجهاز العصبي للمستقل

- (1) القسم اللاودي: العقد، النهايات حلف العقد (جميعها)
- (2) القسم الودي: العقد، بعض النهايات حلف العقد مثل: الغدة العرقية sweat.

• الموصل العصبي العضلي Neuromuscular junction

• الجهاز المسمي المركزي

• مقرات غير مُحصنة: الأوعية الدموية، وخاصة الشريينات.

يمد الأسيتيل كولين الناقل العصبي في جميع هذه المقرات، يفعل على المستقبلة حلف المشبكية، فيما عدا معظم الأوعية الدموية التي لا تعلق فيها فعل الأدوية الكولينية بالأعصاب الكولينية الموسعة للأوعية. يُنتج أيضاً في الأنسجة التي لا تعلق بالنهايات العصبية مثل المشيمة والخلايا الظهارية المنهدمة، حيث يفعل كهرمون (دواء تلقائي) في المستقبلات الموضوعية.

يود فيما بعد قائمة من التأثيرات الرئيسية التي لا تحدث جميعها مع كل دواء، ولا تلاحظ جميعها باخرجات العلاجية. إن أفضل مكان تُشاهد فيه التأثيرات المجموعة العصبية المركزية للأدوية الكولينية هو في حالات التسمم بالكولينستيراز على سبيل انثال. يُناهض الأتروبين جميع آثار الأدوية الكولينية عدا الأفعال النيكوتينية في العقد المستقلة والموصل العصبي العضلي إذ يمتلك تأثيرات مُضادة للمسكارين ولكن ليس للنيكوتين (انظر أدناه).

الفارماكولوجيا PHARMACOLOGY

الجهاز العصبي المستقل

Autonomic nervous system

القسم اللاودي Parasympathetic division إن تنبيه لمستقبلات الكولينية في العقد المستقلة وي انتهاءات حلف العقدي أكثر ما يُصيب الأعضاء التالية:

العين: يحدث تقيض الخدقة وتشنج العضلة الهدبية بحيث تطابق العين الرؤية للقرص. ينخفض ضغط باطن العين الذي يمكن أن ينجم عن توسع الأوعية إلى نقطة يمكن فيها لسائل باطن العين أن يعبر إلى الدم.

الغدة الخارجة الإفراز: يزداد بوضوح إفراز الضدد اللعابية، والدمعية، والقصبية، والغرقية. تكون الأوعية كولينية الفعل، على الرغم من الجزء التشريحي للجهاز الودي. القلب: يحدث بطء قلبي مع إحصار أذني عطني ويتوقف القلب أحياناً.

القصبية: تسبب تضيقاً قصبياً وفرط إفراز قد يكون خطراً عند الأشخاص الربويين، لذلك يجب اجتناب الأدوية الكولينية الفعل قدر الإمكان.

العضو: يزداد النشاط الحركي وقد يسبب الألم للعضوي. وينخفض توتر العضلات الذي قد يسبب التشنج (المضرة الشرجية) أو التقلص الجسمي (المضرة المريية). كثانة والحالمة: يتقلصان والأدوية تعزز التبول.

القسم الودي Sympathetic division. تنبه فقط العقد والأعصاب الكولينية الفعل في لب الكظر. تتقلب هذه

alkaloid النوانسي (مُسكارينية).

إمثرات للكولين CHOLINE ESTERS

الأسيتيل كولين Acetylcholine

لما كان الأسيتيل كولين يمتلك أهمية كبيرة في الجسم فليس من مُدهش القيام بمحاولات عديدة لاستعماله في المُداواة. لكن عادةً كهذه يُبتكّر ضرورياً ضخمة من التأثيرات وتتجرب بسرعة في الجسم ربما لا تكون مفيدة عندما تعطي بأسلوب مجموعي، وكما هو مُوضح في تاريخ الطب النوانسي.

حُقن الأسيتيل كولين نابيد، وريدياً كعلاج للاحتلاج في عام 1929، وذلك بترقع سرر أن شرب سكرت مسولة عن الكسور بدرجة أقل مما هو عن التشنجات التالية للمعالجة بالليبتازول Leptazol. كانت معدلات الشفاء أكثر من 80% في حالات دهانية مختلفة. وقد بدأ الحواس يتناقص عندما وجد أن انوبات كانت نتيجة عور الأكتسجون انتاج عن المسككة القلبية وليس نتيجة التأثيرات السوالية على الدماغ¹.

يوضح الوصف التالي ذلك:

في النوانسي التالية للمحقن (والذي أعطي بالسرعة المسككة، لتجنب التخريب لتكني في الدم) انصب المريض وسحب وكتبه للأعلى نحو الصدر، ونسى شريكه وحسني رأسه للقدام وكان هناك - حال سلف - سكرت سرفني أحياناً مع بيع وكان البلع صعباً مترقفاً مع إمكانية سماع أصوات دمعة لمعبية عالية، وكان التنفس جهدياً وغير منظم. ولما السعان فكان يخف عندما ينقلني المريض في السرير. كان النفس الشعاعي النقي صغراً في النوانسي الأربعة التالية للمحقن ودخل المريض في غيبوبة وأصبحت الحدقات موسمتين والمبكتسات العميقة مفرطة النشاط وأصيب المريض خلال 45 ثانية بشلج عهري مع انقطاع بعض عصب، وكان الشجاع والتعري وانفراحر بارزة. تناقصت الشبكتسات العميقة، ارتغى المريض بعد ذلك وتلدو، السرير هبوب مع زكام رطب ودمادي.

كان التوهج في فوجه واضحاً مع عودة ليهي خلال 90 ثانية، وارتفع معدل النفس وعاد لوهي خلال 125 ثانية.

تكن للمرضى في بعض الحالات أن يتبنوا ولكن لا بصوطن، ويبلون لتتعدد في السرير هلبو، بعد المعالجة، ولكن

التأثيرات على تأثيرات الجهاز اللاودي وتكون واضحة وشائعة في حال إعطاء الأثروبين لإحصار الأحر، إذ يسرع القلب، وتنضيق الأوعية ويرفع ضغط الدم.

الموصل العصبي للعضلي (الإرادي)

Neuromuscular (voluntary) junction

يمتلك الموصل العصبي العضلي حماية عصبية كولينية المنعول ويتنشط أيضاً بالكولينستراز الذي يسمح للأسيتيل كولين بالاستدانة، مسبباً ارتخافاً حُرمياً عضلياً. يؤدي التفعيل المطول لإحصار ثانوي عصبي عضلي مزبل للاستقطاب.

الجهاز العصبي المركزي Central Nervous system

عادةً ما ينج التنبيه الإحصار ولكن للاختلاف بين الأودية كبيراً وربما ينجم عن الفرق في التفرقة إلى الجهاز العصبي المركزي. تُحدث الجرعة المفرطة استارة نفسه، مع تخليط وتلعلي، وأرل (مع كوايس عدد النوم)، ورعاش وتحدث أحياناً احتلاجات رغبويه.

الأوعية الدموية Blood vessels

لما تنبه للنهايات العصبية الموسعة للأوعية الكولينية المنعول بالإضافة إلى فعل مُوسع أهم في الشريكات والشعيرات من خلال المُستقبلات غير العصبية. تزيد مضادات الكولينستراز الأسيتيل كولين الذي يوجد في الجدر الوعالية للأعصاب على نحو مستقل.

لتأثيرات النيكوتينية والمُسكارينية

Nicotinic and muscarinic effects

وضع هنري ديل Henry Dale التقسيم الوظيفي الذي بقي طريقة صامدة ومعينة لتصنيف التأثيرات الكولينية المنعول للأودية. لاحظ أن أفعال الأسيتيل كولين والمزيد ذات للتأثيرات الشبهة بالأسيتيل كولين في العقد المُستقلة والموصل العصبي العضلي (الموجودة في حماية الأعصاب الكولينية الناشئة ضمن الجهاز العصبي المركزي) تحاكي التأثيرات الشبهة للنيكوتين (نيكوتينية)، وبطريقة أخرى، فإن الأفعال في النهايات الكولينية علف العقدة (النهايات اللاودية مع الأعصاب الودية الكولينية المنعول في الغدد العرقية) والمُستقبلات غير العصبية في الأوعية الدموية تشبه المُسكارين

¹ Harris M et al 1941 Archives of Neurology and Psychiatry 50: 304

يحتاج معظم المرضى إعادة المعالجة².

ان يكون البوريريون أكثر فعالية من اللطحات البكتونية (راجع الفصل 10).

إسترات الكولين الأخرى

OTHER CHOLINE ESTERS

الكرباكرول Carbachol لا يتحرب بالنيكولستينوز وتكون تأثيراته أوضح على المثانة والسبيل المعدي المعوي لذا فإن الدواء قد يستخدم كإنبه هذه الأعضاء كما هو الحال بعد الجراحة. ينقص هذا الاستعمال (وكذلك البيثانيكول Bethanechol، أدناه) وه على سبيل المثال، تفصل الفتحة في حالة وهن المثانة. يمكن أن يعطى الكرباكرول فموياً لأنه ثابت في الأمعاء وهو يخطو حداً إذا أعطي وريدياً، ولكنه قد يكون مأموراً إذا أعطي تحت الجلد.

البيثانيكول Bethanechol يشبه الكرباكرول في تأثيراته ولكن معوله أقل بحوالي 10 مرات (فهو يختلف بمجموعة β مثيل المفردة) ولا يملك تأثيرات سكونية معقدة بالجرعات السريرة.

هذاتيات ذات تأثيرات كولينية

ALKALOIDS WITH CHOLINERGIC EFFECTS

النيكوتين Nicotine (راجع الفصل 10) هو دواء اجتماعي يستخدم طيباً كمساعد على إيقاف معاقرة التبغ وهو متاح إما كصمغ (علك) للمضغ أو لبطحات patches جلدية أو للاستنشاق، تعطى هذه الأشكال جرعات أقل من النيكوتين مما تعطيه السجائر وينتج لها مأمورة للمصابين بحرص لئلا يتعاطوا. إن اللطحات أفضل عملاً على نحو طفيف من الصمغ لأنها تطلق النيكوتين بمرار أكثر تفرغاً يعتمد على اندي الذي مضت به وعلى انباء pH اللعابي الذي يتأثر بنوره بشرب القهوة والمشروبات الكربونانية carbonated drinks. تبين أن المعالجة بالنيكوتين أكثر فعالية مرتين تقريباً من المعالجة بالفل في تحصيل سحب ثابت من التدخين (18% مقابل 11% في مراجعة واحدة)³ تفيد المعالجة أكثر إذا استخدمت كمساعد وليس كبديل عن النصع المستمر. يمكن

اليلوكاربين Pilocarpine، من نباتات الأمريكية الجنوبية (المسودة، بيلومبروس) التي تؤثر بطريقة مباشرة على الأعضاء الانتهاية المحصبة بالأعصاب خلف العقدة (الجهاز نظير الودي إضافة لتفقد العرقية) وتعرض ثم تحصد أيضاً الجهاز العصبي المركزي. كثيراً ما يستخدم اليلوكاربين سريرياً في تخفيض ضغط باطن العين في الزرق البسيط كمساعد تَحصر بيتا β المؤخمي؛ حيث يقض الحلقة، ويفتح مكان نزح الأقمية في شبكة التربيق trabecular network ويحسن تدفق الخلط المائي aqueous humour. يتوفر اليلوكاربين للقسمي لمعالجة حفاف العم في متلازمة شوغرن Sjogren's Syndrome أو بعد تشجيع أورام الرأس والرقبة. يعد التعرق التأثير الجانبى الأشيع، أما التأثيرات الجانبية الغلبية فلم تقم بقيم بعد.

أريكولين Arecoline مر غلوتامسي موجود في جوز التنول betel nut، مضغ على نطاق واسع في جميع أنحاء الهند وجنوب شرق آسيا، ومن المرجح أن التمرغون في السبع يوفر الباهاء القلوي الضروري لتكبير الامتصاص الشفهي، ويعطى هذا الدواء تأثيراً شتياً euphoric حفيداً مثل كثير من القلويدات المحاكية للودي.

المسكارين Muscarine ليس له استخدام علاجي ولكن له أهمية دوائية، ويوجد بكميات شتيلة في قطر (أمانيا مسكاريا) (عشارجون الباب) للسمي بذلك لتدونه على قتل الذبابة المنزلية، وسمي كذلك إذ كان يُعتقد أنه مبيد حشري لكنه غير سام نسبياً على الذباب (في الإعطاء القموي). وربما تحوي للفطريات مواد مضادة للمسكارين وناعضات لمستقبلات GABA مثل (الموسيمول Muscimol) بكميات كافية لتكون ذات مفعول نفسي عند الإنسان.

يظهر السمسم بهذا الفطر مع تأثيرات المضادة للمسكارينية الكولينية أو مع التأثيرات الغابية GABAergic، وجميعها تملك تأثيرات عصبية مركزية. والحمد لله قرآن التسمم بالأمانيا

² Cohen L H et al 1944 Archives of Neurology and Psychiatry 51 171

³ مجلة السواء والدواء 1999، 37 (يونيو/أغسطس)، (July issue).

⁴ Jorenby D E et al 1999 New England Journal of Medicine 340: 685-692

مسكارين قلماً يكون خطراً. ثم أنواع من *Jatropha* حمري كميات كبيرة من المسكارين (راجع الفصل 9). يمكن رؤية الذي الذي يذهب به الإنسان في غطّل كيمابوة eberical vacations عندما تكون الحياة قاسية لدى سكان شرق سيبيوا الذين يستخدمون أمانيتا مسكاريا للترفيه بسبب تأثيراتها المبهمة الدماغية، وهم مهوون على ما يبدو لتحمل التأثيرات المستقلة (اللاإرادية) للهروب سريعاً من الموقع. كانت هذه الغطرات غادرة في الشتاء وقد اكتشف المحبون المنتصدين ذلك بشرب البول الخاص بهم واستطاعوا بذلك أن يظلوا فترة مسكرهم، وفي بعض حالات المزاج العالّي فإن الشخص المسكران يمكن أن يقدم بوله لتأخرين كعلاج.

مضادات الكولينستراز ANTICHOLINESTERASES

تتميز في غاية الأعصاب الكولينية والكريات الحمر يُحرب الأستيل كولين بصفة خاصة وهو (كولينستراز حقيقي) أو أستيل كولينستراز. توجد إنزيمات إسترة أخرى في النسيج المختففة ولاسيما البلازما، وهي ليست نوعية للأستيل كولين لكنها تحرب أيضاً إسترات أخرى مثل الساكسينميتونوم، والبروكاين، والنوكاين واليانترينول الذي هو طليعة مواتية تحلّفه إلى التربوتالين. يمكن أن تسمى هذه إنزيمات كولينستراز كادها أو غير نوعية. تستخدم المواد الكيميائية التي تعطل هذه الإنزيمات الإسترة (مضادات الكولينستراز) في الطب والزراعة كمبيدات للهوام. فهي تعمل عن طريق السماح بالتخليق الطبيعي للأستيل كولين فيتراكم بدلاً من تركه يُحرب. تعزى وفوقها الكاملة إلى هنا التراكم في الجهاز العصبي المركزي وللوصلات العصبية العضلية، والعقد المستقلة، والنهايات العصبية الكولينية حلق العقدة (نوجوده بالأساس في الجهاز العصبي للنظر الودي)، وفي حشر الأوعية الدموية، حيث تقوم الأستيل كولين دور نظير صمغوي paracrine role غير مترابط بالضرورة مع النهايات العصبية. يمكن بعض هذه التأثيرات بعضها الأخرى، مثلاً، سيكون تأثير مضاد الكولينستراز على القلب محصلة لتثبيته للعقد الودية ومعاكسة التأثير الناتج عن تثبيته للعقد الودية

(المبهمة) والنهايات العصبية حلق العقدة.

فيزوستغمين Physostigmine فلوانسي يستخرج من بذور فوله كالأبهار calabar bean في غرب أفريقيا (بقلة كالابار) وقد استخدم لفترة طويلة كسلاح وكسمّ للتعبيد¹ ويستمر تأثيره لساعات قليلة. واستخدم الفيزوستغمين كذلك مع المينوكاربين لتخفيف ضغط باطن العين، وقد تبين أن له فائدة في تحسين الوظائف المعرفية في الحرف من غطّ الرهابور.

النيوستغمين Neostigmine عمره التصفي ساعاتان، وهو مضاد كولينستراز تحلّفي قابل للعكس، وطاقته سائدة في المؤصل العصبي العضلي والسييل الهضمي والجهاز القلبي الرئوي والعين، وإذا استخدم كثيراً في الرمن العضلي الربيل، وفي تسيب الأمعاء والثانة بعد الجراحة²، ويُضاد كديرياق antidote لمتاس التورسل المُحصرة العصبية شصنية. يكون النيوستغمين فعالاً بالطريق الفموي وباحتقن (عادة تحت الجلد)؛ وقد تستخدم الجرعات العالية في الوهن العضلي الوبيل الناتج من غالباً مع الأتروبين لإنقاص التأثيرات المسكارينية غير المرغوبة.

بيريدوستغمين Pyridostigmine مشابه للنيوستغمين وله تأثير نفس قدرة لأنه أبطأ في البدء وأطول قليلاً في المدة، وقد يكون له تأثيرات حشوية أقل، ويستخدم في الوهن العضلي الوبيل.

ديستغمين Distigmine وهو بيريدوستغمين متغاير (جزئتان مرتبطتان كما بشر إليه الاسم).

إيدروفونيوم Edrophonium يعاق بتروية بالنوستغمين، وبعد تأثيراته مُحَصَّرة وفائزاته المنغلة ضئيلة، ما عدا الجرعات العالية منه. يحصل هذا الدواء في تثبيس الرمن العضلي الوبيل، ولتفريق توبة الوهن العضلي (الناجمة عن عدم كفاية المعالجة بمضادات الكولينستراز أو المرض النوسيم) عن

¹ لإظهار له ضد أو مريه بحسب فيما إذا كان للفهم أو حلق به حرمة قضائية judicial dose. لذلك هذه المعالجة مبررة للعقد الموقوت (الأنسي) للذنب أرتكب.

² Pines & J et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 137-141

الموت الكولينية (الناجمة عن عدم فرط لتعاطل عضلات الكولينستيراز). يحسن ضعف الوهن العضلي كثيراً بالإندروفونيوم بينما يتفاهم الضعيف الكوليني لكن بعد هذا التأثير عابراً إذ إن عمل 3 ميلي غرام وريدياً يفقد خلال 5 دقائق.

كوبازيل Carbaryl (carbaril) هو مضاد كولينستيراز آخر كرباموليتي carbamoylating قابل للعكس، يشبه الشوستيفين كثيراً في فعله. وقد استخدم كثيراً كمبيد حشرات في الحدائق، أما سريريا فقد استخدم لقتل قمل الرأس والجسد، تتفرغ الحشرات الحساسة إلى الكريات الحمراء الضخية بالكولينستيراز، وتموت نتيجة لتراكم الأستيل كولين في الموصل الشبكية لجهازها العصبي المركزي. يمكن الاستخدام الفعال والمأمون عند البشر لأننا نملك الكولينستيراز، وكذلك فإن امتصاص الكربازيل محدود جداً بعد التطبيق الموضعي. يعد الملاثيون Malathion مضاد كولينستيراز فعال في الحروب، وفعل الرأس وانعانة. أما الاستعمال الأحدث للأدوية المضافة للكولينستيراز فهو تحسين الوظائف المعرفية لدى المسنين بدءاً أثرها، بينما ترتبط درجة الحرف وكثافة اللويحات العنقوية amyloid plaque باعتلال وظيفته الدماغ الكولينية. إن المونوبيل Donepezil والريفاستميين rivastigmine مرحضان في الشبكة المحدة هذا الاستطباب، وكلاهما فعال بالطريق الفموي ويعبران الحاجز الدموي الدماغي بسهولة (راجع الفصل 20).

التسمم بمضادات الكولينستيراز

Anticholinesterase poisoning

كانت مضادات الكولينستيراز التي استعملت في المكافحة غالباً من غط الكربامات carbamate التي تعمل عن طريق تعطيل الكولينستيراز بأسلوب عكوس ولساعات قليلة فقط. ويقان ذلك بوضوح بالتقيض الطويل الأمد العديد بالتبطلات من غط الفسفات العضوية (OP). يكون التقيض في الممارسة طويلاً جداً، لذا فإن انشفاء السريري من التعرض للمُسمات العضوية عادة ما يكون معتمداً على تخليق إنزيم جديد. ربما

يحتاج بتمام هذه العملية لأسابيع على الرغم من أن انشفاء السريري يكون واضحاً خلال أيام. تواجه حالات التسمم الحاد عادة خارج الممارسة العلاجية كما في الزراعة والصناعة أو حوادث النقل. وقد طورت المواد المستخدمة في هذا النمط واستخدمت في الحروب، خاصة عوامل 3G وGD (Soman)، GB (Sarin)، GA (Tabun). وتسممها أيضاً بغاز الأعصاب nerve gas وتعد في الحقيقة سوائل طيارة تيسر استعمالها. وعندما يوجد احتجاز معروف للعرض، فإن الاستحمام المسبق للبريدوسستمين، الذي يشغل الكولينستيراز بأسلوب عكوس لضخ ساعات (الشيطان الأخضر)، يحميها بأسلوب تنافسي من وصول عامل الحرب warfare agent (التلطيان الأكبر) إليها؛ فالتجود الذين يتوقعون هجوماً يجب أن يزودوا بحفر مياة مسبقاً (من التصميم نفسه، كالإيبين Eipon لتوليد الأدرينالين) كمناعة ذهابية antidote (انظر أدناه). لمخص عوامل الفسفات العضوية عبر الجلد والسبيل المعدي المعوي وبالاستنشاق. ويعتمد التشخيص على ملاحظة الجزء الأساسي العام من قائمة الأفعال اللاحقة.

الملامح النموذجية Typical features للتسمم الحاد

تكتف السيل المعدي المعوي (الإعجاب، القيء، تانس البطنى، الإسهال، التبرز غير الإرادي)، والجهاز التنفسي (تنفس قصبي، تنفس قصبي، سعال، أزيز، زلة)، والجهاز القلبي الوعائي (بطء القلب)، والجهاز البولي التناسلي (تبول لا إرادي)، والجلد (عرق)، والجهاز الميكلي (ضمخ عضلي، نقضان)، والجهاز العصبي (تقيض حلق، غرق، صداع؛ اختلاجات، شلل تنفسي). ينجم الموت عن تويده من الأفعال في الجهاز العصبي المركزي من شلل العضلات التنفسية بواسطة إحصار عصبي عضلي ثم زوال استقطاب محيطي وإفراز قصبي مفرط وتضييق مسبب لشلل تنفسي، وقد أوضح قح الجنة كثرة وجود انفلاص اللانثي ileal intussusception.

* بعد حالات رئسية، في الأونة الأخيرة، من الاستعمال منذ السكن من قبل مخدرات مسكرة والإحصار في البلدان من نظام النقل لت الأوسر

• الاستشطاء الإنزيمي *Enzyme reactivation* - يعطل مبدأ افونج الفسفوراسي العضوي (OP) الكولينستيراز وذلك بفسفة الإنزيم الفعان على نحو عكوس، والمواد التي تستنشط الإنزيم تسرع تحريم الأستيل كولين المتراكم؛ وعلى خلاف الأتروبين، فإنها تملك تأثيرات مضادة لضيكوتين ومضادة لثسكازين. يجب أن يعطي العامل الأساسي الواليدوكسيم Pralidoxime 1 غرام كل 4 ساعات عضلياً أو تعطي مخففة بالحقن الوريدي الشبيء بحسب حالة المريض. وتكون نجاته أكبر إذا أعطي خلال 12 ساعة من التسمم ثم يخفص بيات، ويكون إنزيم الفسفة أكثر تنبيهاً "ياششيخ وتقدم العمر stabilizing by aging".

تحسن القدرة العضلية إذا حدثت استنشطاء هام خلال 30 دقيقة.

التسمم **Poisoning** الناجم عن مضادات الكولينستيراز القابلة لعكس يعالج بالأتروبين معاملة جيدة، وبالدم العام الضروري؛ يستمر لساعات فقط.

يجب أن يقاس، في حال التسمم بعوامل عكوسة، محتوى الكريات الحمراء أو البلازما من الكولينستيراز إذا كان ممكناً، لتشخيصه وللحد من شس يمكن للشخص التسمم أن يعود لمهامه (يجب أن يكون هو أو هي راغبين بالقيام بذلك). ولا يجب السماح بالعودة حتى يزداد الكولينستيراز مقدار 70% عن الطبيعي والذي قد يتأخر عدة أسابيع. يكون انتشاء من التلازمة المتوسطة والعتلال الأعصاب المتأخر بطيئاً ويعتمد على تجديد regeneration العضلات والأعصاب.

اضطرابات لنقل للعصبي العضلي

DISORDERS OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

الوهن العضلي الوبيل Myasthenia gravis

إن النقل المشبكي ضعيف في الموصل العصبي العضلي في الوهن العضلي الوبيل وتتعلق معظم الحالات بالذاعة الذاتية؛ ترتفع لدى 85% من المرضى الأصداد الذاتية لمستقبل الأستيل كولين العضلي. وربما تكون الحالة متعارفة نشأ hetero geneous، ومهما يكن، لا يملك حوالي 15% تضاداً أو

قد تطور التلازمة المتوسطة *intermediate syndrome* على نحو نموذجي وموثر تماماً بعد 1 - 4 أيام من زوال الأعراض بعد التعرض الحاد، تتميز هذه التلازمة بالطرف الرعو البشري والذي ربما يعكس غراً عضلياً. يظهر بعد فترة 2 - 4 أسابيع عند بعض الأشخاص المعرضين اختلال عصبي متأخر مع اعتلال حسي حركي غالباً في الأطراف السفلية. ومعالجة التأثيرات المؤتمة (عوباً معرفة دقيقة) واعتلالاً عصبياً محيطياً) نجد نكساً تالياً للتعرض لحرارة منخفضة كما في استخدام السمعات العضوية، أي sheep dip، الذي يستمر ليكون موضوع الاستقصاء، لكن لا يوجد حسي الآن يرهان حازم.

المعالجة **Treatment**. بسبب إن الطرف الشائع للتسمم للمرضى هو الصرع لساخ سبب المرمم *pesticide* أو انسكابها، فيجب أن تنزع الملابس الملوثة ويغسل الجلد، ولا بدأ من غسل المعدة إذا أهملت أي سامة، ويجب أن يأسد المرئ بقرن حارهم وربما كندوا أنهم غير ملوثين.

• الأتروبين *Atropine* بعد ركاً أساسياً في المعالجة (2 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً) بأسرع ما يمكن، وتعاد كل 60 15 دقيقة حتى جفاف العيم وحسي تزداد ضربات القلب إلى 70 ضربة في الدقيقة مما يشير لكفاية تأثيرها. وربما يتطلب المريض التسمم حوالي 100 ميلي غرام أو أكثر للوبة المفردة. يناهض الأتروبين التأثيرات للمسكارينية المحاكية للاودي للتسمم الناجم عن تراكم الأستيل كولين فيه النهايات العصبية خلف العقدة (إفراز مفرط وتوسع وعائي)، ولا يؤثر الأتروبين على الإحصار العصبي العضلي النيكوتيني.

• التهوية الميكانيكية *Mechanical ventilation* قد تكون ضرورية تساعد العضلات التنفسي ويكون الانشاء للسلك الهوائي يصفة حامة إجراماً متفناً للحياة سبب التضيق القلبي والإفراز المفرط.

• الثيازيبام *Diazepam* قد يلزم من أجل الاعتلاجات.
• قطرات الأتروبين العينية *Atropine eye drops* فهي تفرج الصداع المحدث بتضيق الحنيفة.

يمكن أن تؤدي أضراراً لثلاثين أحر في الموصل العصبي العضلي (كبتاز عضلي نوعي) ولقد يظهر ذلك مع استعمال البنسيلامين في معالجة التهاب المفصل الروماتويدي.

أدخل انيوسنتيمير في 1931 لتأثيراته المبهجة على النشاط للمري، إذ تبين للدكتورة ماري واكر Dr Mary Walker في 1934 أنه من غري الشلل في الرهن العضلي على نحو خاطئ إلى مادة في الدم مشابهة للكورار فإن اليوسنتيمير، إبرزمين (Eserine) الذي هو مضاد كولينستراز معروف بمناهضة الكورار، قد يكون نافعاً. وقد دوت هذه الملاحظة إقامة في رسالة قصيرة ومباشرة. بعد ذلك قامت باستخدام اليوسنتيمير وأظهر منفعه كبيرة عبر الغم. يكون المظهر المفاجئ للمعالجة الفعالة للمرض المزمن غير القابل للعلاج حدثاً مثوياً من أجن ضحاياه دائماً. وقد وصفت مريضة أثر اكتشاف فعل اليوسنتيمير كما يلي:

بدأ الوهن العضلي لدي في عام 1925 عندما كنت في ثامنة عشرة من عمري، وقد أصبت لعدة أشهر برؤية مزدوجة وضعف. ووصف جراح عيني لي تطارات مع موشور prism، وسرعان ما بدأت الأعراض الفذرة. وأصبحت أطرافي ضعيفة وقد أُرست إلى طبيب الجهاز العصبي وكانت هذه بحرية مروعة، إذ لم يستطع إيجاد علامات جسدية، موضعياً في أن أنسى أغاسي من هستيريا وأسألني ما الذي يدور في بالي. وعندما أتت صدقي أنه لا يوجد شيء باستثناء الفطخ حول الأعراض التي ممي أسباني (طفلي العزيرة؛ أنا كنت أتحق وطلب مني الزواج). ثم أصبحت بحال أسوأ، وكنت أحياناً غير قادرة على القلب في السرير، حتى الأكل والكلام كان صعباً. وفي النهاية فرأ حطيسي الذي كان طالب طب عن الوهن العضلي ثوبين وشخصت حالتي بأسلوب صحيح في عام 1927. ولم يك لمعالجة مبروفة في ذلك الوقت، لذا كان هناك أشياء كثيرة أعرب. فقد كان عندها حُفْن ذهبية من الرفية وخلاصه للكفتر، والبيتون، والفنسين، والإيفنرين وكان للأخير تأثير طفيف. وأما بعدها وفي فبراير/شباط عام 1935 فقد جاء اليوم الذي سأذكره دائماً، إذ كنت أهبش وحيدة مع مرضية. كان يوماً من أفضل أيامي وكنت مصطحبة على قسيفة sofa بعد شرب الشاي حيث جاء حطيسي متأخراً وهو يقول أن لديه شيئاً

جديداً من أجن ليحربه: كان تفكيري الأول الإسزجاج من حقة أخرى، وأولاً كاذباً آخر تكن حصعت لنحقة بحاد نام وخلال بضعة دقائق بدأت أشعر بشيء عريب جداً عندما رفعت ذراعي، وبذلت الجهد الذي اعتدت عليه، فانتقلت في الهواء. وفي كل لحظة حاولت فيها كت أبلغ على نحو مشوه حتى تعلمت أن أهدل جهداً ثقل. كان ذلك رجعاً ورجياً وثيقاً جداً في البداية، ثم رقصنا مرتين حول السعادة. كان ذلك أول لقاء باليوسنتيمير ومنذ ذلك الحين لم تفصل¹⁹ أبداً.

الإمراض Pathogenesis. تتح الاملاح السريرية لوهن العضلي الثوبيل عن أضداد ذاتية نوعية لمستقبله الأستيل كولين النيكوتينية. تمنح هذه الأضداد ثقلب المستقبلات فتقصر بذلك عمرها النموذجي في عشاء العضلات المهيكلية من حوالي 7 أيام إلى يوم واحد عند المصاب بالوهن العضلي. تسبب هذه العملية نماداً ملحوظاً للمستقبلات في العضلات الهيكلية لمصاب بالوهن العضلي (حوالي 90%) معلنة بذلك قابليته لتسبب. إن الوجود المتكرر لمركب (A1-B8-Dw3 HLA) الخاص بالنمط الفردي في haplotype في الوهن العضلي وكذلك عوط التسبب المتزامن أو أوزام التوتة يدعم أساس المناعة الذاتية لهذا المرض.

التشخيص Malignosis. يفرج إعطاء الإيدروفوميوم بأسلوب متدرج وعاير (5 دقائق) الصمم العضلي لمصاب بالوهن العضلي، وتستعمل بحفة محملة بحوالي 10 ميلي غرام من الإيدروفوميوم حيث يعطى 2 ميلي غرام وبعيداً. وإذا تم بتحسين الوهن خلال 30 ثانية بحقن 8 ميلي غرام للتقمة. كذلك فإن عتقة عملة بالأزروبين يجب أن تكون في الشارل لتحصير التأثيرات، تستقله الكوليية المشبعة (الموسكارينية) مثل مطه القلب. يجب أن تقاس أضداد مستقبله الأستيل كولين في البلازما حيث يؤكد التشخيص عند وجود عيار مرتفع.

المعالجة Treatment. تكسب المعالجة كبت المتعاقبة، واستعمال التوتة (عند عدم وجود مضاد استجاب)، وتفرج

19 Usabilities and how to live with them. Lancet Publications (1952). London

Walker M B 1934 Lancet 1: 1200²

الأعراض بالأدوية.

البروبانيلين Propanililine (15 - 30 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً) إذا كانت التأثيرات المسكارينية مزعجة.

يمكن للممرعات المفرطة مع مضاد الكولينستراز بالتأكد أن تسمى للضعف العضلي في الوهن العضلي إذا كان تراكم الأسيتيل كولين في الموصل العصبي العضلي كافياً يسبب حصاراً مزولاً للاستقطاب (نوبة كولينية). لا بد أن غير هذا النمط من الضعف العضلي عن سترات exacerbation المرض نفسه (نوبة الوهن العضلي). يمكن للمعضلة dilemma أن تبرا معرفة اختبار من الإيدروفونيوم الذي يفرج نوبة الوهن العضلي لكنه يسيء إلى الثوية الكولينية. قد تكون الأخيرة شديدة بما يكفي لتؤثر مثلاً نفسياً، ويجب أن تكون هناك محاولة بوجود تسهيلات الإنعاش الكامل فقط ويجب أن تكون الثوية الميكانيكية في المنازل.

يجب أن تعالج النوبة الكولينية بسحب كل مداواة عضلات الكولينستراز، والثوية الميكانيكية إذا تطلب الأمر، والأنيرون الوريدي من أجل التأثيرات المسكارينية للمجرعة المفرطة. بعد الإحصار العصبي العضلي ثانوياً نكوتسياً لن تعبر بالأنيرون، ويمكن أن تعالج نوبة الوهن العضلي المقاومة سحب الأدوية والثوية الميكانيكية لأيام قليلة وقد تكون فصادة البلازما plasmapheresis أو إعطاء الغلوبولين المناعي وروادياً من أجل الأعصاب المضادة للمستقبل (انظر أعلام).

متلازمة ليمبرت Lambert-Eaton syndrome

هي متلازمة منفصلة عن الوهن العضلي الوبيل، إذ إن الأعراض الشبيهة بالوهن العضلي الوبيل قد تحدث بالمشركة مع السرطانة التي تكون في 60% من المرضى من نوع سرطانة الرئة الصغيرة الخلية، ويكون العيب في هذه الحالة قبل المشبك presynaptic مع عزو في إطلاق الأسيتيل كولين ناتج عن أعداد موجهة ضد قنوات الكالسيوم الغولطية ذات الأبواب غلط L.

لا يستجيب للمصابين بمتلازمة ليمبرت عادة بدرجة جيدة لمضادات الكولينستراز. يزيد جوء 3، 4 ثنائي أمين بيريدين (3,4-DAP) تمرر الناقل العصبي ويزيد كذلك كمون الفعل (إحصار مؤهنة البوتاسيوم)؛ تفرد هذه الأفعال

من الملائمة الكافية للمضاد immunosuppressive نوبته لتخلص من الأضداد الناتجة مستقبل كولين. بسبب الريدنيرون تحسناً أو هدأة في 80% من الحالات، ويجب أن تزداد الجرعة ببطء باستخدام نظام يومي مثواب حتى الوصول إلى النكبة الأدنى الفعالة، وربما يأخذ تحيين كبت الشامة أسابيع عديدة، وقد يستخدم الأزانيرون Azathioprine كعامل توفير للستيرويد. بعد الريدنيرون فعلاً في الوهن العضلي العيني بسبب تفاوته في الاستجابة الصيرة لاستئصال التوتة أو الأدوية المضادة للكولينستراز. تستجيب بعض الحالات الوخيمة والمخاذة بصعوبة للريدنيرون مع الأزانيرون، إن فصادة البلازما المنقضة أو إعطاء الغلوبولين المناعي وريدياً (السرخ الأضداد الدورانية للمضادة للمستقبل) يمكن أن تقدم تفرجياً شديداً قصير الأمد في هذه الحالات.

استئصال التوتة Thymectomy يجب أن تُعرض على أولئك الذين يعانون من وهن عضلي وويل معمم وباعمار تقل عن 40 سنة عندما تسمح الحالة السريرية، وما تم يكن هناك موانع قوية للحراحة. تستفيد معظم الحالات، وقد لا يستمر حوالي 25% بالمعالجة اللوائية، ويجب أن يشار باستئصال التوتة عند ككل المصابين بالوهن العضلي ممن لديهم ورم توتسي، ولكن السبب الرئيسي هو لمنع الانتشاح للموصلي لأن هذا الإجراء ذو احتمال قليل لتفريغ الوهن العضلي.

يقل استخدام المعالجة بالأدوية الودية symptomatic، وتكون غايتها زيادة تركيز الأسيتيل كولين في الموصل العصبي العضلي مع الأدوية المضادة للكولينستراز. وعادة ما يكون الجيمبروستيرون الركن الأساسي، الابتداء بحوالي 60 ميلي غرام عن طريق الفم كل 4 ساعات. وهو مفضل لأن فعله أسهل من التيوستامين ولكن الأخير أسرع في بدء التأثير، وهذه الميزة يمكن إعطاؤه في الصباح لحمل المريض يتحرك.

قد يعطى الجوء حثناً إذا أدى الشلل البصلي إلى صعوبة في البلع، ويجب أن تضاد الأدوية المضادة للمسكارين مثل

دوماتودي تشكّل أضداداً لمستقبل الأستيل كولين، ويسبب سلازمة يعفر مميّزها عن منافع لوهن العضلي الويل يحدث الشفاء التلقائي في حوالي ثلثي الحالات عندما يسحب البنسيلامين. قد يُعرض للفنتوس أو يفاقم لوهن العضلي الويل أو متلازمة لوهن العضلي في حالات نادرة، ربما بإحماد إطلاقه للأستيل كولين.

قد يسبب الليثيوم اختلالاً في النقل العصبي العضلي قبل المشبك presynaptic باستبدال أيونات الصوديوم في النهايات العصبية.

الأدوية التي تعاكس الأستيل كولين

Drugs which oppose acetylcholine

يمكن أن تقسم هذه الأدوية إلى:

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

وهي تعمل على نحو أساسي في نهايات العصبية الكolinية خلف العقدة، كما في الأدوية ذات العلاقة بالأتروبين (راجع الشكل 1.21، المرفق 2). يمكن أن تقسم المستقبلات المُسكارينية وفقاً لقرانها الرئيسية في الدماغ والخلايا الجدارية المعوية (M₁)، القلب (M₂)، الخلايا للساء الغدية (M₃). وكما في معظم المستقبلات فإن الأساس الجزيئي للسيطيات قد حدد مع اثنين من السيطات السيلية الأخرى (M₄ و M₅) التي لم يوصف نظائرها الوظيفية بعد.

الأدوية المضادة النيكوتينية Antinicotinic drugs

أدوية الإحصار العقدية (راجع الشكل 1.21، المرفق 3) (راجع الفصل 24).

أدوية الإحصار العصبية العضلية (راجع الشكل 1.21، المرفق 5) (راجع الفصل 18).

الأدوية المضادة للمُسكارين

ANTIMUSCARINIC DRUGS

يبدأ الأتروبين الدواء النسخي الأساسي هذه المجموعة وسوف يوصف أولاً. ستذكر العوامل الأخرى فقط في حال اختلافها عن الأتروبين، وكلها تعمل كمنهعات عبر احتفانية

إلى تأثير استاري غير نوعي وتعطي منفعة على الجهاز الكولينسي. يجب أن يؤخذ الدواء عن طريق الفم 4 - 5 مرات يومياً. قد تحدث تأثيرات ضائرة ناتجة عن استارة الجهاز العصبي المركزي (أرق، نوب صرعية). إن 3 - 4 ثنائي أمين بيريدين هو مثال عن دواء يقيم بدون رخصة ويتاح إنتاجه في المملكة المتحدة لاستعمال مرضى معروفين، من قبل الصيدليات الاعتصافية.

اضطرابات لنقل العصبي العضلي لتخترضة بالدواء

Drug-induced disorders of neuromuscular transmission

يملك عدة أدوية، ما عدا عوامل الإحصار العصبية العضلية المستخدمة في التخدير، أمثالاً تضر بالنقل العصبي العضلي، وتسبب في الظروف الثلاثة ظهور ما يلي:

- الخمول النفسي التالي للمراحة عند الأستامس الذين يكون لديهم النقل العصبي العضلي طبيعياً.
 - تقادم لوهن العضلي الويل أو اكتناضه.
 - متلازمة لوهن العضلي الخرجضة بالدواء.
- وتتضمن هذه الأدوية ما يلي:

مضادات الميكروبات Antimicrobials. ربما تسبب

الأمينوغليكوريدات (نيومايسون، مينتومايسين، جنتاميسين)، وعديدات الببتيد (كوليمستينات الصوديوم، بوليمكسين B) وربما أيضاً الكينولونات مثل (السيفروفلوكساسين) صعوبة تنفس تالية لمراحة إذا تم تسيلها unaltered داخل الأجواف الصفافية أو الجنبة، وينو أن المضادات الحيوية قد تدخل بتحرر الأستيل كولين، ولأنها تملك أثرأ تنافسياً مشابهاً للكورار عن مستقبل الأستيل كولين.

الأدوية القلبية الوعالية Cardiovascular drugs.

تتداخل الأدوية التي تملك خصائص محديرة موضعية (كديدين، بروكادين أميد، لغتوكاين، لينوكاين)، وبعض مُحصرات بيتا (برويرانولول، أوكسبريتولول) مع إطلاق الأستيل كولين وربما تقادم لوهن العضلي الويل أو تكتناضه.

أدوية أخرى Other drugs. يسبب البنسيلامين penicilamine

بعض المرضى، خاصة لنصابين بالتهاب مفصل

وتنافسية لمستقبلات المسكارينية المنخفضة (3 - M1)، الأتروبين هو أمين ثنائي بسيط، بينما نجد بعض المركبات الأخرى (راجع الملخص) مركبات نفروحين رباعي. إن استعمال مسروي يد يقوي فعالية مضادات المسكارين في الأدماء، يُشارك بتأثيرات حاصرة عقدية وينقص الفاذا للجهاز العصبي المركزي.

الأتروبين Atropine

يعتد الأتروبين قلوئياً من البلاذونا الممتدة (بلاذونا اللعاب *Atropa belladonna*)¹¹ عادة ما تكون تأثيرات الأتروبين مبهطة لكنه يثبته الجهاز العصبي المركزي بالجرعات العالية (راجع التسمم أدناه). ويحصر الأتروبين أيضاً التأثيرات المسكارينية للأدوية الكولينية المحقونة سواء المحيطية أم في الجهاز العصبي المركزي. تُخرج فيما بعد الأفعال الهامة سرورياً للأتروبين على النهايات الطرفية الودية حثف العقد، والتسي غالباً ما تعاكس التأثيرات المنشطة على الجهاز اللاودي الناتجة عن الأدوية الكولينية.

الغدد الخارجية الإفراز Exocrine glands. تخفض جميع

الغفرات ما عدا اللبن. يشبع جفاف الفم والعيون، وينقص إفراز الحوض المعدي وينقص الحجم الإجمالي للإفراز المعدي أيضاً، قد يتبدل الشهاء pH قليلاً، ويتبطت الفم (تصعب ودي لكنه يطلق الأسينيل كولين)، وتخفض الإفرازات القصبية وقد تصبح لزجة، وقد يكون هذا من المساوي حيث يصبح نزع الإفراز بالسعال والفعل المديسي أقل فعالية.

العضلات الملساء Smooth muscle ترخي. ثمة تناقص في

التوتر والتمدد في السبيل المعدي المعوي، وينقص انشيج العصلي في السبيل المعوي تُحرض بالمورفين، لكن لا يتأثر

مثل هذا التشنج في السبيل الصفراوي بوضوح، يُرخي الأتروبين العضلات القصبية، ويعد هذا تأثيراً مفيداً عند بعض الربويين. يصبح البول بطيئاً وقد تُحرض الاحتباس البول ولاسيما عند وجود صحامة بروتينات موجودة مسبقاً.

التأثيرات العينية Ocular Effects. يحدث توسع الحدقة

مع ارتفاع ضغط باطن العين في العينين مما يؤدي خدرت ذرق glaucoma ضيق الزاوية. وهذا يعود إلى القرحة المتوسعة مما يحصر نوح سائل باطن العين من زاوية غرفة العين الأمامية. ولذا قد تُحرض نوبة الزرق. لا يوجد تأثير هام على انضغاط في العين الطبيعية، تصاب العضلات الهدبية بالشلل لذلك تُطابق العين المرؤبة البعيدة. قد لا تُسترجع الانعكاسات الحلقية لمدة أسبوعين عند المعالجة بالأتروبين atropinisation. قد يؤدي استعمال الأتروبين إلى حدقتين¹² غير متساويتي الحجم وغير مستحيتين.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system.

ينقص الأتروبين من التأثيرات القوية المبهمة vagal ولذا يزيد سرعة القلب، ويسبب التوسيل في حزمة هيس His. تلاحظ هذه التأثيرات بدرجة أقل عند المسنين الذين لديهم قفو مبهمة قلب. قد تزيد المعالجة الكاملة بالأتروبين معدل ضربات القلب حوالي 30 ضربة/الدقيقة عند الشخص القسي تكتها تحك تأثيراً صغيراً عند المسن. قد يسبب نسيه المهيم العامر على الأرصع في الجهاز العصبي المركزي تباطؤ القلب كما لو أعطى الأتروبين وريدياً مع النيوستامين وتراكم الأثر الناتج عن اندوالين.

¹¹ كان طب يمثل في حديقة بيت الزمامي، فلما أثار وجود نيم للريفة في صه لمرى وترسدت الحلقا على نمر عياني grossly فذل المعص المبرهتي في كشف مسبب ثم عادت الحلقا ندرجاً وعلو نحر شعوي إن اعطيتي؛ مما رحي نفسو انصرص لعامل ما عرجني لئناً. ثم تذكر الطبيب بأن منه لوجاهي بجوي حادات مسمى بول للاتوكة (Angeles trumpet) (نوع Brugmansia) من عائلة البلاذونا، ومن المنكر أن نُسبها. لوحظ أن بول اللاتوكة محضرة من السكرولامين (هيوسين) ورسمه شبيهة إذا اضيف. ومن لواضح أن أبات كل اللاتوكة من الاسم الذي يرحى به. Merrick J. Burnett S 2000 British Medical Journal 321: 219.

¹² يُسمى الاسم الأروني محمداً كسم لفلل اجوسني، لأنه فشق من المصو الأسطوري أتروپوس Atropos، الذي يُقطع المصنُ منج الحياة لدمي حثك من غير أسواك كوتوس ولاتيسيس. (لغة حوتة تخلفي شبه بالأتروبين مسمى ملائسي. يعري مُصطنع البلاذونا (الوطليا المنة للمصن) إحدى الميكلات وهي امرأة "عالمحة" كانت لمدن استمعان ملامحة نبات لوسيع الحداثين (نين على نمر عازر) أنه يحصر مطابقة كحراً من عذبة جعل ندمها حذابة.

استجابات الأدوية المضادة للتشنجات

• من أجل فعاليتها المركزية يستعمل بعضها (بنزوتروبيوم، إتروبيكستول) والأوريفانين) ضد الصرع والرعاش في الباركنسونية، ولانهما في الباركنسونية المستخدمة على الدواء لإستجاب للحركات المتشنجة والتشنج عالياً ما تكون متحملة.

كما تستخدم كمضادات للقيء (مضرة رئيسية للجوسين و البروميدازين) ويستخدمن فطهما لتهدين في التشنج للتشنج.

• من أجل تأثيرها المحيطية يستعمل الأتروبين، والهيميكروبين، والسيكوبينولات في طب لعيون لترسيخ الحنقة وشل المطابقة العينية. ويجب أن يطر المريض من حين للسنمة العنبر وبأنه لا يمكن القراءة أو المشوق (على الأقل بدون نظارات التظام) لمدة 3 - 4 ساعات على الأقل، لأن للتروبيكاميد في الموسم الحنقي الأصغر تأثيراً. وعند فرعية بتوسيع الحنقة وللحفاظ على المطابقة الحنقية فإن تفتيلين Pilocyprine يكون جيداً.

في التشنج التشنجي فإن الأتروبين والهوسين يعصران العييم vagus وينقصان الإقراشات المتخيلة والهوسين تأثيرات مهدئة ومهدئة ليداً.

يستخدم الميلكروبيريوم* على نحو متكرر للإفخة التشنجية، ولإحصار التشنجات التشنجانية للهوسين تعطي لعكس لحصار العييم، التشنج بعد لذلك للتشنج.

في السيل التشنجي يحد الأتروبين* كمرجع قصسى في أثناء التروبي للمد قدوم COPD والربو قعاد.

• من أجل تأثيراتها على الأفعال. معيدة للتشنج العضلي وقرط التحرك، معيدة للتشنج (لم نتائج عن تشنج الحنقات العنساء) وتقص تشنج الحنقات العنساء المحدد بالتدريج عندما يستخدم لتسكن ضد تشنج العاد.

• في السيل التروبي، يستعمل الفلاتوكسات، والأوكسي بونين، والهروبين، والتوتروتودين، والتروبيوم والهروبينولين لتفريج تشنج العضلي المرلفق لحوى المشانة والتهدئة وعدم استقرار العضلة الناعية.

• في اضطرابات جهاز القمسي للوعلى. يحد الأتروبين مانعاً مانعاً قناتيرات الحسية المركزية المحاكبة للودي والتكويرات الموسية لوهائية.

• في القسم الكولينرجي، يحد الأتروبين مانعاً مانعاً للتكويرات الحسية المركزية، والتظيرة لودية الموسية للأوعية، ومع ذلك فهو لا يملك تأثيرات على الموسيل العصبي العضلي وان يمنع شلل الحنقات الإزوائية. كما يستخدم أيضاً لحصار التشنجات التشنجانية عندما يستخدم دواء كوتيفسي مثل تيوبوستامين من أجل تكويرات على الموسيل العصبي العضلي في لوهة العضلي لوبيل.

مساهمة مضادات التشنجات. تشلل الأزرق والاختلال التروبي عندما يكون هناك تشنج بروتينسي.

* مركبات الأمونيوم الرباعي Quaternary ammonium: (راجع النص).

لا يملك الأتروبين تأثيراً ملحوظاً على الأوعية الدموية المحيطة بالجرعات العلاجية لكن يحدث توسعاً وعتياً ملحوظاً عند التسمم.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system.
الأتروبين فعال بمواجهة الرعاش والفضل الباركنسوني وهو يمنع ناء الحركة أو يخففه.

مضادّة الأودية الكولينية Antagonism to cholinergic drugs. يعاكس الأتروبين تأثيرات كل الأدوية الكولينية على الجهاز العصبي المركزي، في عدايات الأعصاب الكولينية تحفّف العقد وعلى الأوعية الدموية الهيضية. لا يمارس التأثيرات الكولينية في الموصل العصبية العضلية، أو في العقد المستقلة بوضوح، وهذا يعني أن الأتروبين يعاكس تأثيرات الأستيل كولين المسكارينية ولكنه لا يعاكس التأثيرات الشبيهة بالتبوتين.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الأتروبين بسهولة من السيل المعدني المعوي وربما يخفق بالطرق الاعتيادية. تنجح الحالات للعرضية للتسمم بالأتروبين التي نزلت استخدام القطرات العينية عن عبور المحلول للعينات الدسمة إلى داخل الأنف ثم ابتلاعه. يتحرب الأتروبين جزئياً في الكبد كما يفرغ جزئياً بدون تغير عبر الكلية (عمره النصفية ساعتان).

الجرعة Dose. 0.6 - 1.2 ميلي غرام عن طريق الفم ليلاً أو 0.6 ميلي غرام وريدياً وتماد عند الضرورة لتصل لجرعة أعظمية 3 ميلي غرام/يوم، ويمكن استعمال أدوية مصادرة للمسكارين أخرى للاستخدام المزمن بدلاً عنه.

التسمم Poisoning. بالأتروبين والأودية للزيادة للمسكارين الأخرى) ينحلي بالتأثيرات المحيطة الواضحة جداً: هي جفاف الفم (مع تسرة بلع)، توسع الحدقة، تعيم الرؤية، اليبغ الحاد، الجسد الجاف، فرط الحرارة (فعل الجهاز العصبي المركزي مع غياب التعرق) التشنج، العلق، الإثارة، الهلاوس، الهذيان، القوس. تُمنع الاستشارة الداعية بالكذب وغيبوبة، أو كما وصفت بانخاس اللفظي الأمريكي المعيز، حار

كالأرنب bot as a hare، أعشى كالخفاش blind as a bat، جاف كالعظم dry as a bone، أحمر كالشمندر red as a beet، ومجنون كالديك¹³ mad as a hen. وقد حدث التسمم عند الأطفال الذين أكلوا توت الثباتات الدالجمية مثل البيلادونا السامة deadly nightshade والسبكران henbane. وعندما يكون التشخيص مشكوكاً به، يقال بأنه يُستحق وضع قطرات من بول المريض في عين واحدة نقطة، فإن حدث توسع حدقة عندها يؤكد التشخيص لكن غياب التأثير لا يثبت شيئاً. تتضمن المعالجة إعطاء الفحم النباتي التفاعل activated charcoal ليمتد الدواء، ويعطى الديازيبام diazepam لمعالجة الاستثارة.

أدوية أخرى مضادة للمسكارين

Other antimuscarinic drugs
ربما يمرض في الوصف التالي للأدوية، بأن التأثيرات الدوائية المحيطة الرئيسية المشابهة للأتروبين تختلف بالوصف عن الأتروبين. يعد الأتروبين أيضاً من الراسيمات racemate (هيوميامين-dl: di-hyoscyamine)، وتعزى معظم تأثيراته المسكارينية للمصاوغ اليسر فقط Isonier ١٠. وهو أيضاً أكثر ثباتاً كيميائياً كراسيمات racemate وهو التركيب المفضل.

المبرسين (سكوبولامين) Hyoscyne (scopolamine) له علاقة بنوية مع الأتروبين ويختلف بالأساس بأنه يمتد الجهاز العصبي المركزي مع أنه قد بسبب إثارة في بعض الأحيان. غالباً ما يحاسب المرضى المسنون بالتعطيل عند استخدام المبرسين، ولذا فإنه يستبعد عند تهديدهم للتحدير، كما يوسع الحدقة بدرجة أقل من الأتروبين.

بوتيل بروسيد المبرسين (N - بوتيل اهيرسين برومايد - بوسكوبان) N-butylhyoscyne Buscopan (bromide). يُحصّر أيضاً العقد المستقلة إذا حُقن، وهو مرخٍ فعال للعضلات النساء بما فيها القلب في بعض الارتخاء achalasia ومنطقة أنفاس البواسي والقولون، ويستعمل لهذه الخصائص من قبل اختصاصي الأشعة والتظوير الداخلي وقد يفيد في بعض الأحيان للمعص.

¹³ Cohen H L et al 1944 Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

درءاً بديل.

بنسرهكسون *Benzhexol* (تريهيكسفينيدين *Trihexphen*

midyl) والأورفيادين *Orphenadine*: راجع الباركنسونية.

بروميثازين *Promethazine*: راجع الفصل 27.

البروبيرفيرين *propiverine* وتولترودين *tolteradine*

والتروسيوم *trospium* تفصّل التقلصات غير المستقرة في

التأقصة البولية وتستخدم لإيقاف التكرار والإلحاح والسنس

البولي.

تستعمل مضادات أمسكارينز التثوية أحياناً في معالجة

فرط الأرق *hyperhidrosis*.

الخلاصة

• يعد الأستيل كولين الناقل العصبي الأهم في كل من الدماغ والعمار للعصبي المركزي *peripheral nervous system*.

• يفعل الأستيل كولين على مستويات في الجهاز العصبي المركزي والتغذية المنسقة والنوصن العصبي العضلي وعلى التحيد من الأباط للخلوية المستقلة، خاصة لثوية وعضلية تشماء.

• تنظم استجابة المنسقة *effector* بسرعة من خلال للتغريب بالأستيل كولينستيراز.

• يمتلك الأستيل كولين خارج الجهاز العصبي المركزي صلبين رئيسيين من المستويات: إذ تنظم التغذية المنسقة والعضلات الهيكلية والتأقصة البولية والتجريب. التثوية *rest* على تشبه بالتسكين.

• تمتلك الأثوية التي تحاكي أو تتشابه الأستيل كولين استمالات كثيرة. على سبيل المثال: يخفض نيوتروكارين قسامن المسكاريني منسب بلطن العين ويمكنه بتعاوضه للأثروبين بطفه لقلب شجيري.

• إن الإستعمال لثيمس الأثوية النوصن العصبي العضلي هو لإرخاء العضلات في التخدير، أو لتأبط الكولينستيراز في الأنواء التي ينقص فيها تفعل المنسقة البكوتونية كما في الوهن العضلي هوبل.

ليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Cohen H L et al 1944 Acetylcholine treatment of schizophrenia. Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

Hawkins J R et al 1956 Intravenous acetylcholine therapy in neurosis. A controlled trial (p. 43):

الموساتروبين *Humatropine* يستعمل لتأثيراته العينية (يعول 1% و2% كقطرات عينية) وقصه أقصر من الأثروبين لذا فإنه أقل ترجيحاً بالنسبة لارتفاعات خطورة في ضغط باطن العين. يزول التأثير خلال يوم أو يومين. ولا يمكن الحصول دائماً على شلل تام للعضلة الهدبية ما لم يحدث تسيل *instillations* متكرر كل 15 دقيقة، لحوالي ساعة - ساعتين، ولا يعول عليه عند الأطفال، حيث يفضلهم السيكلوتولوات أو الأثروبين. يمكن أن يُعطى التوسيع الحدقي بقطرات النيوستغمين العينية.

التروبيكاميد *Tropicamide* (ميدرياسيل) والسيكلوتولوات

Cyclopentolate (ميدريلات) (كمحاليل 0.5% أو 1%) تُفيد من أجل التوسيع الحدقي وشلل العضلة الهدبية، وهما أسرع وفعلهما أقصر من الموماتروبين، ويسبب كلاهما توسع حدقة خلال 10 - 20 دقيقة وشالي عضلة هدية بعد ذلك بوقت قصير وتكون مدة التأثير حوالي 4 - 12 ساعة.

الإبراتروبوم *Ipratropium* (أتروونت *Atrovent*) يستعمل استثنائياً كتوسيع نمسي، ويمكن أن يفيد عندما يكون السعال عرضاً واضحاً عند المرض الروي.

فلافوكسات *Flavoxate* (فوريكس *Orispa*) للتكرار البولي، والرحيق، والسلس الإلحاحي *urgency incontinence* لأنه يزيد من سرعة نشأة ويقص من التقلصات لعدم استقرار التأقصة *detrusor* البولية (راجع الفصل 26).

الأوكسي بونين *Oxybutynin* يستعمل أيضاً لعدم استقرار التأقصة البولية تكن قد تحدد تأثيراته الجانبية المضادة للمسكارين من قبله.

جليكوبيرونيوم *Glycopyrronium* يستعمل في التمهيد للتعدية لينقص الإفراز اللعابي ويسبب الإعطاء الثوريدي تسرع قلب لقر مما يسببه الأثروبين.

بروبانثيلين *Propantheline* (بروبانثين *Pro-panthine*) يمتلك أيضاً خصائص حاصرة للعد، ويمكن أن يستعمل في إرخاء العضلات اللساء كما في متلازمة القولون الشهب وفي الإبراعات التشخيصية.

ديسكلومين *Dicyclamine* (ميربنتيل *Merbentyl*) هو

- of Pediatrics 14: 755
- Report 1996 Organophosphate sheep dip. Clinical aspects of long-term low-dose exposure. Royal College of Physicians (London) and Royal College of Psychiatrists
- Steenland K. 1996 Chronic neurological effects of organophosphate pesticides. British Medical Journal 312: 1312-1313
- Vincent A et al 2001 Myasthenia gravis. Lancet 357: 2122-2128
- Carbon dioxide inhalation therapy in neurosis. A controlled clinical trial (p. 52); The placebo response (p. 60). Journal of Mental Science 102: 43
- HMSO 1987 Medical manual of defence against chemical agents. (No. D117725692) JSP: 312
- Lambert D 1981 (personal paper) Myasthenia gravis. Lancet 1 937
- Morita H et al 1996 Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. Lancet 346: 290-293
- Morton H G et al 1939 Atropine intoxication. Journal

الآليات الأدرينية والأدوية Adrenergic mechanisms and drugs

الملخص

ويغني عن المفصلين الذين يستعملون الأدوية النفسية تصل على الآليات الأدرينية للقلبية شراحلة لن يفهموا فعل هذه الأدوية لأجل استعمالها بما شمل للمثل الميزات مع المسؤولة *by itself*.

• الآليات الأدرينية

• تصنيف مُحاكيات للودي: بحسب طرز الفعل ولتقلية لتستقبلات الأدرينية

• مُحاكيات قودي القوية

• مزيجات الاحتقان للمخاطبة

• للصحة

• نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن

الشوآدرينالين (الترور[إبينيفرين] للمحاكي بفعله لتجهاز العصبي للودي، أكثر قرناً من الأدرينالين.

تشكل الأدرينالين والنورأدرينالين والنورامين في الجسم والصفات في الأدرين. إن الأساس التحليلي الطبيعي هو كما يلي:

لجوزين ← دربا ← عوبامين ← نورأدرينالين ← أدرينالين.

تصنيف مُحاكيات الودي

Classification of sympathomimetic

بحسب طرز الفعل BY MODE OF ACTION

يُخْتَق النورأدرينالين ويُحَزَن في النهايات العصبية الأدرينية ويمكن أن يطلق من هذه المحازن بالنسبة العصبية أو بالأدوية ((إبيدريين، أميتامين)). يمكن أن يُستعاض عن محازن الشوآدرينالين بالتسريب للوريدي للنورأدرينالين، ويمكن أن تُنقى هذه المحازن بالمريزجين *reserpine* أو بتقطع القصبون للودي.

يمكن تصنيف مُحاكيات الودي بحسب فعلها كما يلي:

1- مباشرة *directly*: ناهضات *agonists* تُسْتَقْبَلُ الأدرينالية مثل الأدرينالين، والنورأدرينالين، والإيزوبرينالين (إيزوبروتونون)، والميثوكسامين، والرازميتازولين، والأوكسي ميتازولين، والميتارامينول (بالكامل) والديرامين

الآليات الأدرينية Adrenergic mechanisms

اكتشف تأثير الأدرينالين (إبينيفرين *epinephrine*) المحدث لمرط ضغط الدم من قبل الدكتور أوليفر Oliver عام 1895، وهو طبيب مُمارس تصرف بسلسلة من التجارب على ابنه الفتى إذ حَقَنه بخلاصة الكُظُر البقري. أثبت التأثير عند الحيوانات وأدى أسلوباً إلى عزل الأدرينالين *adrenaline* وتركيبه الكيمياء في باكورة القرن العشرين. فُحصت العديد من المُركبات ذات العلاقة، وفي عام 1910 اخترع بارجر ودل *Barger and Dale* كلمة المُحاكي للودي وأشارا إلى أن

1 أي المركبات نفسية تبه التأثيرات العصبية لدرجة لا تختلف في شغلها، فظ، ويمكن قناتان في دقتها كذلك، بشر أن هذا المصطلح بحاجة إلى أن يشير إلى نطاق الفعل الشائعة في هذه الأمر *base*. تقترح أن ندموها "محاكية للودي *Sympathomimetic*". يشير هذا المصطلح إلى المثل مع العصب في الجهاز الودي، دون اكتشاف انحصار البقري لتسبق نفسية العلاقة لم

دقة آية الفهم. *Barger G, Dale H H 1910 Journal of Physiology XLI: 19-50*

والفينيل إيفرين (بدرجة رئيسية).

2. غير مباشرة Indirectly: تسبب إطلاق النورأدرينالين من الحمازون في النهايات العصبية مثل أمفيتامين، تيرامين، وإيفيدرين (بدرجة واسعة).

3. كلا الآليتين by both mechanisms (1 و 2)، مع الزحمان لواحد أو آخر: عوامل تخليقية أخرى.

تسرع المقاومة Tachyphylaxis (تناقص الاستجابة بسرعة بإعادة الإعطاء) هو مَلَمَحٌ حاصلٌ بالمجموعة 2 من الأدوية، وهي تتمكّن نفاذ قابلية إطلاق النورأدرينالين من عزونه من النهايات العصبية الأدرينية التي تجعل هذه العوامل أقلّ مُلاءمة من أدوية المجموعة 1، ومثال ذلك العوامل الرافعة للضغط. سبب التحمل اللديد للتأثيرات المحاكية للودي المباشرة مُشكلة سريرية أقلّ وممكن بدلاً في كثافة المستقبل الأدريني أو الاقتران مع أجهزة الرسائل الثاني.

تأثر تفاعلات الودي Sympatho-Interactions of mimetics مع الأدوية الفعالة في الأوعية أمر مُعقد. إذ تُحصر بعض الأدوية الية استرداد الأدرينالين في النهايات العصبية الأدرينية وتزيد التأثيرات الرافعة للضغط مثل الكوكايين cocaine، أو مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات أو مثبطات استرداد ثنائي الأنتاغمة العالية مثل التروبروكستين robo-xetine. وتستخدم deplet أدوية أخرى أو تقرب الحمازون داخل الخلايا لنهايات العصبية الأدرينية (ريزيربين reserpine والغوانيثيدين guanethidine) وإذا تُحصر الفعل اللامباشر لمحاكيات الودي.

إن محاكيات الودي عموماً أدوية ذات فعالية بصرية أيضاً، وتُمة مصارغ فرعي stereoisomer واحد تمنح معظم المساعدة السريرية للراسيمات Racemal، إذ يعدّ الأدرينالين اليسر معنى سبيل المثال أقلّ نشاطاً بحوالي خمسين مرة من النورأدرينالين اليمن، ويستعمل النورأدرينالين والفينيليفرين كمصنوعات ميسرة - isomers. Leave.

التاريخ History. كان يُعرف حتى عام 1948 بأن تأثيرات الأدرينالين المُسطحة المركبة (تسريع الأوعية) يمكن

الوقاية منها وهناك التثبيط المحيطي (توسيع الأوعية) والأعمال المُنبهة للقلب لا يمكن الوقاية منها بالمضادات antagonists (فلوانيات الأدرين، فيوكسي سزامين phenoxybenz-amine). وضع Ablquist فرضية وجود نوعين مختلفين من المُستقبلات الأدرينية (α و β). وبعد عشر سنوات أُعري عُرفت فقط تأثيرات مضادات المُستقبلات ألفا α -receptor (إحصار للمُستقبلات ألفا الأدرينية)، وأما في عام 1958 فقد جرى تخليق المادة الأولى الانتقالية والتنافسية للوقاية من تأثيرات المُستقبلات بيتا β -receptor، وكان من غير اللاتم استعمالها سريرياً لأنها تمتلك ملوك ناعضي حزني partial agonist، وأما في عام 1962 فقد أصبح البروبانولول -prone-thalol (مضامئ للإيزوبرينالين) أول مُحصّر لمُستقبل بيتا الأدرينية يستعمل سريرياً. وللأسف فإنه يمتلك نسباً علاجياً therapeutic index منخفضاً وتُسرطناً عند الفئران، واستُبعث عنه بالبروبانولول (Inderal).

لقد تبين أن مُقرّ العمل له دور هام في الانتقالية، فمثلاً قد تكون الأدوية التي تفعل بأسلوب مباشر على مُستقبلات العضو الانتهالي end organ عالية الانتقالية، وأما الأدوية التي تفعل بأسلوب غير مباشر تمرّج discharge النورأدرينالين على نحو غير يميز من النهايات العصبية مثل الأمفيتامين amfetamine فسوف تمتلك مجالاً أوسع من التأثيرات.

يظهر التخصيص النعصي للمُستقبلات الأدرينية في (المجدول 1.22).

نتائج تفعيل المُستقبلات الأدرينية

Consequences of adrenoceptor activation

إن جميع المُستقبلات الأدرينية أعضاء في عائلة مُستقبله البروتينات المُتفرّقة بالبروتينين G، فمثلاً تنبؤ المُستقبل مع مُستعملها effector الودي من خلال تبيخ transduction برونيي خاص يسمى البروتينات G (عائلة بروتينة كبيرة). يختلف البروتين المُستعمل بين عيطات subtypes للمُستقبل. أما في حالة مُستقبلات بيتا الأدرينية، فيكون المُستعمل مُختلفة الأدينيليل والرسائل الثاني جزئياً، أحادي قسقات الأدينوزين

المجلد 22:1: انظروا سرعة لتعلمه بوظائف المستقبلات الأدرينية وأعداد الناصات

تأثيرات المستقبلات الأدرينية - β -adrenoceptor effects	تأثيرات المستقبلات الأدرينية- α - α_1 -adrenoceptor effects
<p>القلب (β_1-β_2)³</p> <p>زيادة سرعة قلب (محفزة اجبية الأديبية)</p> <p>ازدياد مختلفاتية (التمدد الأديبية الطويلة والعضلة)</p> <p>ازدياد سرعة التوصل في عضل القلب</p> <p>ازدياد استهلاك الأوكسجين، نقص فترة الخزن في كل الأوعية</p> <p>الشريجات:</p> <p>(β_2) توسيع</p> <p>القضبات (β_2): ارتخاء</p> <p>بالحر تحضه للاجيبات:</p> <p>تنشط إطلاق امولا فتلقائية (هيستامين، الميكوترينات) من الخلايا</p> <p>إبدية كما في السط الأول من لوبه الأرسية</p>	<p>العين² توسيع حدقة</p> <p>المشريات:</p> <p>تضييق (ظيلاً فقط في الشريجات الناحية والدماغية)</p> <p>الرحم: تقلص (حامل)</p> <p>الجلد: ترقق، تميعة الشعر paleomotor</p> <p>دفع ذكري</p> <p>المصفحات الدموية: تكس</p> <p>تأكلو استقلالسي: فرط بوتاسيوم الدم</p>
<p>الرحم: (β_2) ارتخاء (حامل)</p> <p>العضلات الهيكلية: (β_2) ارتخاء</p> <p>تأثيرات استقلابية:</p> <p>نقص بوتاسيوم الدم (β_2)</p> <p>تحلل الغليكوجين الكبد (β_2)</p> <p>تحلل المشحم (β_1, β_2)</p>	<p>المشريات:</p> <p>تضييق (ظيلاً فقط في الشريجات الناحية والدماغية)</p> <p>الرحم: (β_2) ارتخاء (حامل)</p> <p>العضلات الهيكلية: (β_2) ارتخاء</p> <p>تأثيرات استقلابية:</p> <p>نقص بوتاسيوم الدم (β_2)</p> <p>تحلل الغليكوجين الكبد (β_2)</p> <p>تحلل المشحم (β_1, β_2)</p>
<p>لاقصة sphincter الملتصقة:</p> <p>ارتخاء</p>	<p>مصرة اللانلة: تنقص</p>

توخي العضلات اللماء المعوية بواسطة مستقبلات الأدرينية α و β

تأثيرات المستقبلات الأدرينية α -: إن مستقبلات الأدرينية α في نهاية العصبية السابقة للمسلكي presynaptic autoreceptors تتوسط الارتجاع السلسلي الذي يتبع إطلاق النورادرينالين

¹ من أجل دور المستقبلات (α - و β -) راجع البروسون.

² اكتشف ضغط داخل العين كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية وكذلك مستقبلات الكولين cholinceptors.

³ تتوسط مستقبلات بيتا-1 القلبية تأثيرات شبيهة عصبية ودية. تتوسط مستقبلات بيتا-2 القلبية تأثيرات الأدرينالين في النورين، عندما يفرز تعدل كاث بعد احشاء العضل القلبي أو القليل القلبي. يتفون المستقبلان مع ممتلك الإشارة دسح الخوية نفسها (إنتاج AMP احلضي) وينتسطن التأثيرات فيولوجية نفسها.

إن استعمال مصطلح لجسي الانتقاء α_1 selective الذي يعسي انتقائية لجنا-1 فقط، ولاسيما في حالة الأدوية المخصصة لمستقبلات بيتا القلبية: تم بعد ملامتاً على الرحم من أن معظم أنواع مستقبلات بيتا-1 هي فقط مستقبلات بيتا-1 انقضية، ولكن ليست هذه احلة عند الإنسان. كما ما هو غير شمن هو أن النورادرينالين، الناقل العصبي لودي الداخلي المشأ يملك انتقائية بجوالي عشرين ضعفاً تجاه مستقبلات بيتا 11 على نحو شبيه الأدرينالين لبعض - مع عرقاب أنه في معظم فنزروب، ومعظم الأسيجة، قوة تأثيره أكبر من قوة تأثيره على مستقبلات بيتا-1. تأثيره شمسر بيتا للاطلاق. لذا تكون حساسية النصارين باربو نحو مخصص بيتا تنالضية: إن جميع مستقبلات بيتا القصبية هي بيتا-1، والفصبات نفسها غير مفضة لأكياف الأدرينية، مستويات الأدرينالين في النورال تكون منخفضة عند مرضى لرمو.

انتقالية للمستقبلات الأدرينية

SELECTIVITY FOR ADRENERGIC RECEPTORS

يستند التصنيف التابع لمحاكات الأودي ومنهضاتها على انتقائيتها للمستقبلات وعلى استعمالها. ولكن هذه الانتقائية نسبية وليست مطلقة absolute، ففعل بعض المنهضات في المستقبلات ألفا وبيتا، وبعض المنهضات جزئية partial agonist، وإذا أعطيت بدرجة كافية سوف يمتد بحالها. يمكن أن يسبب تطبيق هذه المنهضات الانتقائية وتحصير المستقبلات مثل محصر المستقبل الأدرينية الانتقالي سوزة حادة وخيمة من الربو (تأثير بيتا) حصى بالجرعة المنخفضة. ولا بد من تذكر ذلك لأن المرضى ماتوا بين أيدي أطبائهم الذين نسوا ذلك أو تجاهلوه.

تأهضت المستقبل الأدرينية Adrenoceptor agonists

(جولون 1.22)

تأثيرات ألفا وبيتا غير الانتقائية α_1, β effects, non-selective: يستعمل الأدرينالين كمضيق للأوعية (a) في المنهضات الموسمية، وكوسع للدمية وفي المبالغة الإسفنجية للصدمة الشوكية إذ تمتلك في هذه الحالة تأثيرات مختلطة (موسعة للعضلات، مؤثرة إيجابياً في النقص العصلي، ومضوية للأوعية بالجرعة العالية).

تأثيرات ألفا-1 (α_1 effects): يطلق التورادرينالين (له تأثير β يتأ قليلاً على القلب) بأمسوبة فيزيولوجي انتقائي عند الحاجة له؛ يفضل كعوامل علاجية من أجل حالات نقص ضغط الدم (ما عدا الصدمة الإنتانية) اللوتين والنيوتامين (من أجل تأثيراتها المؤثرة في التقلص القلبي). كذلك تمتلك المركبات الإيميدازولية mildazolones تأثيرات مسيطرة لألفا-1 (α_1) (زابلوميتازولين Xylometazoline، أوكسي ميتازولين،

أخلفي CAMP وأما في حالة مستقبلات ألفا الأدرينية، فيكون البروتين المستعمل المشاع الأيسفوليباز C والرمال الثاني هنا ثلاثي فسفات الإينوزيتول IP3، وهو شلال من الأحداث يتسبب بحزبات الرمال الثاني الذي ينتج عنه تنويع من التأثيرات التسيحية كما يظهر (الجولون 1.22). يجب أن يكون واضحاً أن النوعية specificity تقدم من ضبط المستقبل وليس من المرسل messengers.

تعقيد الآليات الأدرينية المعقول المتعددة

Complexity of adrenergic mechanisms

قد تحاكي أو تحل الأدوية بالآليات الأدرينية من خلال:

- أسنوب مباشر، بالارتباط مع المستقبلات الأدرينية (أدرينالين) أو بمنهضاتها (بروراتولول).
- أسلوب غير مباشر، بتصريح التورادرينالين المتخزن في النهايات العصبية² (أمفيتامين)

• منع استرداد التورادرينالين المنطلق من قبل النهاية العصبية الأدرينية (والدوبامين) (كوكاين، مصادات الاكتئاب التيلية الخلفيات ومثبطات استرداد التورادرينالين الانتقائية مثل Roboxetine)

• الترقية من تحريك التورادرينالين (والدوبامين) في النهاية العصبية (مثبط أكسيداز أحادي الأمين MAOI)

• نفاذ حمارون التورادرينالين في النهاية العصبية (الريبرين)

• الوفية من إطلاق التورادرينالين من النهايات العصبية استعانة للندم العصبي (غوانيثين guanethidine)

• تفعيل مستقبلات الأدرينية في النهايات العصبية الأدرينية التي تنبذ إطلاق التورادرينالين والمستقبلات انتقائية ألفا-2

(Autoreceptors α_2) (كلونيدين clonidine)

• إحصار العقد الرمية المستقلة (ترينثافان trimethaphan).

تعمل جميع هذه الآليات في كل من الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. فتمت هذه المناقشة على نحو رئيسي بالعوامل التي تؤثر على الآليات الأدرينية المحيطية.

² قد يحدث فرط ضغط الدم لمدة عدداً ووجد هذا العصف من الهواء من قبل المريض أثناء عبط لوكسيتار أحادي الأمين.

³ كما كانت الانتقائية النسبية لشواء نغفد بالجرعات العالية ثابتة، بساهل؛ فإن الكلام فدهق مر عن النافع الانتقائية لبعض الأنهض التي تعتمد على آخرها. وعلى سبب المازجان قهض ذو انتقائية لتضاعف عشرة مرات لمستقبلات β_1 هي صاحبة لذلك الشاهض مستقلة عن الجرعة، ويعنى ذلك تساهة لزوج بالهض ذو قوة نخل 10 مرات لتصل هذه الاستجابة بالتقاربه مع التعليل الفرعي (2).

مترامبول، فينيلبرين، فينيل بروبانولامين، إيفيلين، الإبيدرين الكاذب، ويستعمل بعضها كمضيق وعائي موضعي (مزيلات الاحتقان الأنفي).

تأثيرات ألفا-2 (α₂) في الجهاز العصبي المركزي:
الكلوندين.

تأثيرات بيتا، غير الانتقائية nonselective β effects
(مثل β₁ وβ₂): يستعمل إيزوبرينالين isoprenaline (إيزوبروترينول isoprenalol). كموسع قضيبي (β₂)، ولتأثيره الإيجابي في التقلص العضلي القلبي ويعزز التوصيل في الإحصار القلبي (β₁, β₂): وقد حلَّ محلَّ عنه عوامل أكثر ملاءمة وانتقائية في شكاية الذئور. وقد تركت أيضاً العوامل الأخرى غير إنتقائية التأثير على بيتا أي الإيفيدرين والأوروسيبينالين orolprenaline من أجل الربو.

تأثيرات بيتا - 1 (β₁): مع بعض التأثيرات على ألفا (α):
الدوبامين، المستعمل في الصدمة العينية المنشأ.

تأثيرات بيتا - 1 (β₁): الدوبوتامين، المستعمل للتأثير على التقلص العضلي القلبي.

تأثيرات بيتا - 2 (β₂): المستعملة في الربو، أو لإرخاء الرحم، تنضج: السالبوتامول salbutamol والتيربوتالين Terbutaline، والعينوتيرول fenoterole، والتيربوتيرول، والرهبوتيرول، والرئيتيرول، والإيزوكسيميرين isoxsuprine، والأوسي برينالين orciprenaline، والرئوتيرين ritodrine.

مساهمت المستقبلة الأدرينية (محصرات)

انظر الفصل 23.

تأثيرات منبهات الودي Effects of sympathomimetic
عند التأثير الإجمالي للشحاذكي الودي على مقر الفعل (بعض للمستقبلة أو فعل غير مباشر)، وعلى نوعية المستقبلة وعلى الجرعة، إذ عادة ما يوسع الأدرينالين الأوعية الدموية لعضلات (β₂) الموجودة بكثرة في الشريكات، ولكن توجد في الأوردة) ولكن الجرعات الكبيرة جداً قد تُنبضُ هذه الأوعية (ألفا α). غالباً ما تكون النتيجة النهائية معقدة ولا

يمكن التنبؤ بها حرياً بسبب تنوع استجابات منعكس الاستجابات homeostatic ويتحم الجزء الآخر عن تبدل ضغط الدم الذي ينتج عن هذه عوامل مثل توسع الأوعية (β) في بعض الباحتات، وتضييق الأوعية (α) في بعضها الأخرى، وبسبب تبه القلب (β).

يجب أن يستعمل من أجل إحصار جميع تأثيرات الأدرينالين والتورأدرينالين مناهضات مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). وقد يكون ذلك قضية هامة في الممارسة، كما هو الحال في ورم الغوادم phaeochromocytoma (راجع الفصل 25).

ملاحظة فيزيولوجية Physiological note: يُنبى محل التورأدرينالين المطلق من النهايات العصبية كما يلي:

- الاسترداد من النهايات العصبية حيث يُخزن ويخضع للتدرك بأكسيد أحادي الأمين MAO.
- الانتشار بعيداً عن باحة النهاية العصبية والمستقبل (الفلج الوعائي Junctional clef).
- الاستقلاب (خارج الأعصاب بأوكسيد أحادي الأمين MAO ونقله الكاتيكول -O- ميثيل COMT).

إن هذه العمليات أبطأ من التحريب السريع جداً للأستيل كولين في الموصل العصبي العضلي مائكولينسيراز خارج الخلوي الموضع بجانب المستقبلات. يمكن هذا الفرق التباين في متطلبات الإشارة أي الاستجابات الآتية (ميلي ثانية) حركة العضلات الإردية مقابل التقلص الواسع اللطيف في شريات العضلات للتحكم في المقاومة الوعائية.

المركبات غير الكاتيكولامينية Synthetic noncatecho-
lamines التحليقية المستعملة سريرياً تمتلك أعماراً تصمية ساعية فمثلاً السالبوتامول 4 ساعات؛ لأنها أكبر مقاومة للتدرك الإنزيمي والاقتران. وقد تعطي فموياً حيث تتطلب جرعات أعلى. تنفذ إلى الجهاز العصبي المركزي، وقد تمتلك تأثيرات مارة مثل الأمفينامين، الذي تظهر كميات كبيرة منه في البول.

Pharmacokinetics الحركية الدوائية

الكاتيكولامينات Catecholamines (أدرينالين)

نورأدرينالين، دوبامين، دوبيوتامين، إيزوبرينالين) (عمرها النصفي البلازمي تقريباً 2 دقيقة) تستقلب بواسطة إنزيمين هما أكسيداز أحادي الأمين (MAO) وناقلة الكاتيكول-O-ميثيل (COMT). توجد هذه الإنزيمات بكميات كبيرة في الكبد والكلى وغالب لاستقلاب معظم الكاتيكولامينات المحقونة. يوجد MAO أيضاً في المخاطية المعوية (وفي النهايات العصبية المحيطة والمركزية). تعد الكاتيكولامينات بسبب هذه الإنزيمات غير فعالة عندما تتناول، ولكن تعد العوامل غير الكاتيكولامينية مثل المالبوتامول والأمفيتامين فعالة فموية.

التأثيرات للضغرة Adverse effects

يمكن أن تنتج آثارات الضغرة من لمعالها (الجليلول 1.22، الشكل 1.22). إذ يتبع الحقن التسميمي عن تضيق الأوعية الشديد (α) حول مقرات الحقن الذي يحدث تسعة نسرب leakage من التستين الوريدي. تتضمن هذه التأثيرات حتى انقباضات انقلية (β₁) التسرع القلبي والتهتتان واضطراب النظم القلبي بما فيها تسرع قلب العيني والرجفان البطيبي، وكذلك الرعاش العضلي (β₂). يجب أن تستعمل الأدوية المحاكية لودي بحذر كبير عند مرضى القلب. يتباين تأثير الأدوية المحاكية للودي على الرحم الحامل ويصعب التنبؤ به، ولكن قد تحدث ضائقة جنينية حطوة Fetal distress، نتيجة نقص الجريان الدموي المشيمي بسبب تضيق عضلة الرحم (α) والتقلص الشرياني (α). تستعمل ماضضات β₂ ليرخي الرحم في المخاض المبسر، ولكن الأفعال انقلية الوعائية غير المرغوبة قد تكون مزعجة، ويرجع أن تسبب الأوعية المحاكية للودي اضطرابات في نظم القلب (تأثير β₁) عند المرضى الذين يستقبلون التحدير بالهالوتان (استعماله قليل الآن).

محاكيات الودي وبوتاسيوم البلازما Sympatho-mimetics and plasma potassium
الأدرية في الضغط الفيزيولوجي تتركز بوتاسيوم البلازما. تتفعل المضخة انكبيائية الحيوية التي ترفع البوتاسيوم إلى داخل الخلية ماضضات المستقبل β₂ الأدرية (أدرينالين، مالبوتامول، إيزوبرينالين) وقد تسبب نقص بوتاسيوم الدم.

تتميز ماضضات المستقبل β₂ - الأدرية هذا التأثير.

قد يكون التأثير الشقص لبوتاسيوم الدم الحاصل بإعطاء محاكيات الودي عاماً سريريا، خاصة عند المصابين سابقاً بنقص بوتاسيوم الدم، كالتسي تنجم عن نشاط أدريني شديد مثل الذي يحدث في احتشاء عضل القلب، وفي الرعب (ترافق إدخال المريض إلى المستشفى مع نقص عام في بوتاسيوم الدم) أو معالجة مدرة لليون مابقة، وتناول الديجوكسين. قد يورث تسرب الأدرينالين أو المختبر الموضوعي الذي يحتوي الأدرينالين. اضطراباً في النظم القلبي عند مثل هؤلاء الأشخاص. وقد يحدث نقص بوتاسيوم الدم أثناء معالجة الربو الوعيم، ولاسيما عندما تشترك ناعضة المستقبل β₂ مع اثيوغليلين.

تعرض ماضضات المستقبل β₂ - الأدرية كما هو متوقع فرط بوتاسيوم الدم في الثمرين العضلي؛ قد تنجم أحد ماضضات في الوقاية من اضطرابات النظم القلبية بعد احتشاء عضل القلب عن إحصار المستقبل β₂ المحرضة لنقص بوتاسيوم الدم.

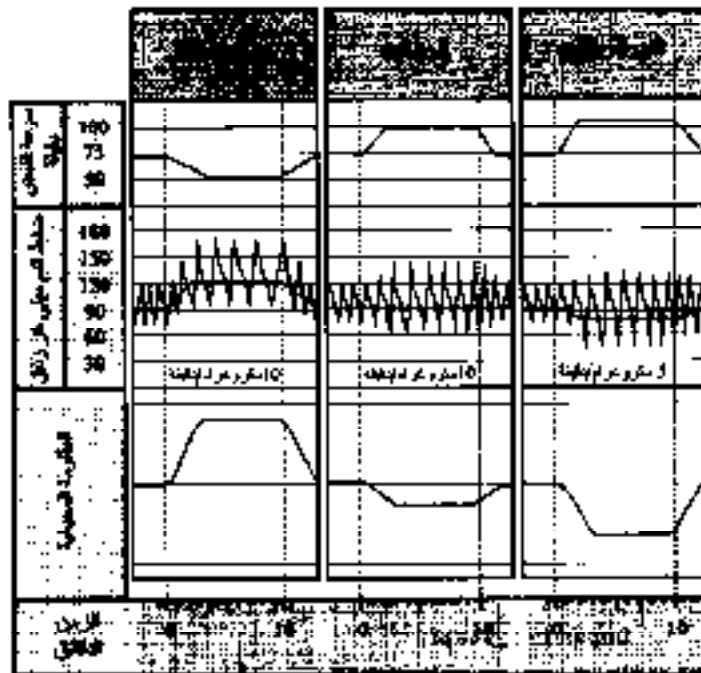
الجرعة المفرطة من محاكيات الودي Overdose of sympathomimetics. تعالج الجرعة المفرطة وفقاً لاعتبارات مرشدة rational من طرز الفعل ومقره (انظر الأدرينالين لاحقاً).

محاكيات الودي الفردية

Individual sympathomimetics

الأفعال ملحصة في (الجدول 1.22). سوف توصف المواد الرئيسية الناعلية المنشأة الكلاسيكية، أولاً على الرغم من دورها المنحود في المداواة ثم توصف الماضضات analogues التي امتدلت بها.

* يظهر الأشخص الليمون، التسرب الوريدي للأدرينالين Adrenaline بكميات تقارب الوسوة في فبالا بعد احتشاء عضل القلب الوعيم. اعطى في بوتاسيوم بلازما إلى حوالي 0.8 جي بول/لتر. (Brown M J. 1983 New England Journal of Medicine 309. (414).



الشكل 1.22: تأثيرات القلب الوعائية للهوركأدرينالين، والأدرينالين، والإيزوبرينالين. سرعة النبض / دقيقتين، ضغط الدم / ميلي زئبق (الخط المنقطع هو متوسط الضغط)، المقاومة الوعائية بوحدهات اعتباطية. تنجم الفروق نتيجة لموازنة التقلية ألقا وبتأثير عدد العوامل (راجع النص).

الكاتيكولامينات³ CATECHOLAMINES

راجع ما سبق من أصل الحركات الدوائية.

الأدرينالين (إبينيفرين) Adrenaline (Epinephrine)

يستعمل الأدرينالين، (تأثيراته على المستطبة α و β الأدرينية):

- كمضيق وعائي مع المنحدرات الموضعية (1:30,000) لو أضعف) ليعطيل تأثير المنحدرات الموضعية (حقناني التضعيف).
- كموسح سدقة سطحي وسوثر للسطافة، ويمنع مسطح باقر العين).
- من أصل الضاعلات الأربية الرغيبية عضليا أو وريدياً (أو

تحت الجلد). يجب اختيار الطريق صابة. قد يعطى الأدرينالين 500 ميكروغرام (أي 0.5 ميلي لتر من محلول 1 بالألف) عند الساعين عضلياً ويكرر بفترة كل 5 دقائق بحسب الاستجابة (انظر الفصل 8). إذا كان الدوران سفوحاً إلى درجة مهددة للحياة قد يعطى الأدرينالين 500 ميكروغرام حقناً وريدياً يعطياً بمعدل 100 ميكروغرام كل دقيقة (مثلاً 1 ميلي لتر دقيقة من محلول 1 بالألف للمخفف) مع استمرار مراقبة مخطط كهربية القلب. يتطلب هذا المساق العلاجي اخذراً الكبير ويفصل استعمال تخفيف آخر (مثل محلول 1 ضمن 100,000) يُقدم صبطاً أدق وأمانية أكثر. لا يجب الطريق تحت الجلد عموماً، بسبب تضيق الأوعية الشديدة الذي يبطء الامتصاص.

يستعمل الأدرينالين في الصدمة التالية **Adrenaline is used in anaphylactic shock** بسبب أفعاله المستطبة القلبية الوعائية والتضيقية فيقدم الحل الأفضل من حيث السرعة والبطاطة في الحالة الإمتعافية، قد يثبت أيضاً أغشية اخلية ويمنع إطلاق autacoids الفعالة في الأوعية (راجع الفصل

³ تبتك لتكاتيكولامينات الشبية (التقليدية traditionally) نسبة مردوحة (نتيجة بولة اختراع إحدى شركات سُبي بالأدرينالين) على عر واسع في أوروبا وأمريكا، اختير الاسم من قبل منظمة الصحة العالمية WHO كاسم دولي غير مسجل للتكبة International Nomenclature (1974) name (راجع الفصل 6)، ومع الاتحاد الأوروبي أعضابه لاستعمال INN الاسم الدولي غير مسجل للتكبة، ولكن لأن التوحيد Uniformity لم يحصل بعد وبسبب الأوب اعطى استعمال كلا الاسمين معاً. راجع آغلاء من أصل الحركات الدوائية.

التغزنية المضطربة والخطر الموضوعي، ويحدث تسرع المقاومة ويجب أن يكون السحب تدريجياً.

إيزوبرينالين (إيزوبروتزينول)

Isoprenaline (Isoproterenol)

الإيزوبرينالين هو إيزوبروبيل نورأدرينالين، وهو ناهض لمستقبله بيتا غير انتقائي إذ يُغفل كلاً من مستقبلات β_1 و β_2 ويرخي العضلات الملساء بما فيها العضلات الملساء في الأوعية الدموية، وأما تأثيراته الاستقلابية أو تنضيقه للأوعية مهمل، ولكن يمتلك تأثيراً مهباً قليلاً ويهدئ الأوعية من المساوئ الرئيسية خلال معالجة الربو القصبي. ويستعمل على نحو رئيسي في إحصار القلب التام ويستعمل أحياناً في الصدمة القلبية، نشأ (نقص ضغط الدم).

دوبامين

يُغفل للدوبامين مستقبلات مختلفة معيماً بذلك على الجرعة المستعملة. تنبه الجرعة الأخفض الفعالة منه مستقبلات D_1 للدوبامينية الشوعية في الجهاز العصبي المركزي وفي الكلى وفي المرير الوعالي (موسعة)؛ يفتل أيضاً للمستقبلات الذاتية (D_2) السابقة للمسلكي التي تكبت إطلاق النورأدرينالين. عندما ترتفع الجرعة، يفتل للدوبامين كناهض لمستقبلات β_1 - الأدرينية في القلب (يزيد قلوبية القلب وسرعته)؛ تُغفل الجرعة العالية مستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية). يعطى بالتسريب الوريدي المتسرع لأن جميع الكاتيكولامينات ذات عمر نصفي قصير (2 دقيقة). يزيد التسريب الوريدي (2 - 5 ميكروغرام/كغرام/دقيقة) التريان الدرسي الكلوي (سريعاً عمر تأثيره على تواج القلب). عندما ترتفع الجرعة وتنبه القلب، يحدث تسرعاً قليلاً وازدياداً في نواح القلب. يهدئ الدوبامين بجرعته العالية هذه غير مضيق vasoconstrictor.

يكون للدوبامين ثابتاً لمدة 29 ساعة في تحلول كلوريد الصوديوم أو الدكستروز. يسبب تسريته تحت الجلد تضيقاً للأوعية وحرماً ويجب أن يعالج بالخص الموضعي لتعاملٍ مُحصَرٍ لمستقبلات α الأدرينية (فينتولامين Phentolamine 5 ميلي غرام، مخفف).

19). قد لا يستجيب المرضى الذين يتناولون محصرات β - عمر الانتقالية للأدرينالين (استعمال السالبتامول وريدياً) وقد يطورون بالواقع فرط ضغط دم وخيم.

ينقص الأدرينالين (موضعي) ضغط باطن العين في الزرق المفتوح الزاوية، كما يعمل الديبيهميرين dipivefrin، كعلاجية دوائية استرية للأدرينالين. ويمنع استعماله في الزرق المغلق الزاوية بسبب توسيعه للحدقة. لا يتحمل المصابون بفرط نشاط الدرقية الأدرينالين.

جرعة مفرطة غَرَضية Accidental overdose تحدث مع الأدرينالين غَرَضياً. تعالج بطريقة رشيقة بالبروبراتولول لإحصار تأثيرات بيتا القلبية (اضطراب النظم القلبية) ويستعمل الفينتولامين والكوروزبرومازين لضبط التأثيرات الدورانية المحيطة التي ستعزز عندما تلتف تأثيرات بيتا. سرف يكون اللايتالول (محصر $\alpha + \beta$) البديل. إن إحصار المستقبلات β الأدرينية فقط يهدئ خطراً إذ تسبب المستقلة ألفا المنقبة للأوعية غير المقارنة unopposed فرط ضغط دم (وخيم) (راجع ورم الغوادم pheochromocytoma؛ الفصل 23). يهدئ استعمال معظم حافظات ضغط الدم غير رشيد وبعضها قد يقوي potentiate التأثير الأدريني أيضاً.

نورأدرينالين (نورإبينيفرين) (تأثيرات α و β_1 على نحو

رئيسي)

Noradrenaline (Norepinephrine) (Chiefly α and β_1 effects)

إن التأثير الرئيسي لإعطاء نورأدرينالين هو رفع ضغط الدم إذ تضيق الشريينات ولذا ترتفع المقاومة المحيطة الإجمالية، مع تناقص حريان اندم (عندما الشرايين الناجية التي تمتلك بضع مستقبلات α_1). ومع ذلك فهو يمتلك بعض التأثير المنه القلبي (β_1)؛ يُفتق التسرع القلبي بسبب بقاء القلب لضيق الناجم عن فرط ضغط الدم. يعطى النورأدرينالين تسريعاً وريدياً للحصول على استجابة مستمرة تشريكية؛ سوف يتوهم تأثير حدة وريديته معددة حوالي بضع دقائق. يستعمل عندما يكون التضيق النوعي الأوعية لمحطة مرغوباً كما في توسع الأوعية في الصدمة الإنتانية. تخفف التأثيرات الضائرة

قد يمزج مع اللوبوتامين.

من أجل مظهره الشامخة والمحاضة aspects في الجهاز العصبي المركزي؛ انظر مضادات الالتهاب والباركنسونية.

الدوبوتامين Dobutamine

هو مزيج راسمي racemic من d - و $-l$ دوبوتامين. تسلك الراضيات في البداية سلوكاً ناهضاً مُستقبلة β الأدرينية مع تأثيرات في التقلص العضلي أكبر من التأثيرات على اليقظة القلبية، ويملك بعض التأثير على التاهض العام، ولكن أقل من اللوبوتامين. يقيد في الصدمة (مع الأوبامين) وفي فشل القلب المنخفض النتاج (في غياب قرط ضغط الدم الموصح).

الدوبامين Dopaamine

هو كاتيكولامين تخليقي ومثل الراسمي كناهض لمستقبلة β الأدرينية القلبية (تأثر إيجابي في التقلص العضلي). وهو ناهض دوبايمي ضعيف أيضاً (يسبب توسع أوعية الكلية) ومثبت تقبض النورأدرينالين لما يعرر تيبه مستقبلات β القلبية بواسطة النورأدرينالين. يستعمل أحياناً للحصول على نتاج قلبي أمثل، خاصة بالفترة المحيطة بالجراحة.

الأدوية غير الكاتيكولامينية

NONCATECHOLAMINES

إن السالبوتامول (Salbutamol)، والفينوتيرول (Fenoterol)، والريمينيرول (Rimiterol)، والريوبروتول (Reproterol)، والبيروتول (Piruterol)، والسالمترول (Salmeterol) والريبودرين (Ritodrine) والتهربوتالين (Terbutaline) هي ناهضات لمستقبلة β الأدرينية التي تُعد ذات انتقائية نسبية لمستقبلات β_2 ، ولهذا تكون التأثيرات القلبية (بشكل رئيسي β_1) أقل بروزاً ويحدث تسرع القلب بسبب تيبه مستقبلات β_2 (العقدة الجسدية) الأذنية؛ إن مستقبلات β_2 الأدرينية أقل عدداً في البطين وثمة اختصار أقل لاضطراب النظم البطيئ الخطير عند استعمال الكاتيكولامينات غير الانتقائية. إن هذه الناهضات التحليلية أيضاً ذات فعل أطول من فعل الإيزوبرينالين لأنها ليست ركائز لإنزيم ناقص الميثيل إلى الكاتيكولون أورثو، الذي

يقوم بوضع الميثيل للكاتيكولامينات في الكبد. وتستعمل على نحو رئيسي في الكبد، ونقص التقلصات في انخاض المينسبر.

السالبوتامول Salbutamol (راجع الربو أيضاً)

يؤخذ السالبوتامول (فيمتولين Ventolin) (عمره النصفي 4 ساعات) فموياً، 2 - 4 ميلي غرام حتى 4 مرات يومياً، بفعل بسرعة بالاستنشاق أيضاً ويمكن أن يمدوم تأثيره حتى 4 ساعات، مما يجعله ملائماً في معالجة الربو والوقاية منه. يمتص 20% من الجرعة للمستشفة وقد تسبب تأثيرات قلبية وعائية. يمكن كذلك أن يعطى حقناً، كما في الربو والمخاض المبسر (مستقبلة β_2) وفي فشل القلب من أجل تأثيره في التقلص العضلي القلبي (β_1) (حينما يكون تفعل المربع الوعائي β_2 مفيداً أيضاً) يمكن أن يحدث أيضاً نقص بوتاسيوم الدم المزم سريراً «إنسزياج الوتاسيوم إلى داخل الخلايا». تشبه الأهمية الأخرى السابقة السابق تامول.

السالمترول (Serevent) يختلف عن السالبوتامول إذ يملك رابطة إضافية مخصوصة للمقرّ الجذور للمستقبلة β_2 الأدرينية، الذي يحجم عنه يظه إطلاق الفعل ومدة فعل أطول (حوالي 12 ساعة) (راجع التفصيل 27).

الإيفيدرين Ephedrine

الإيفيدرين (عمره النصفي حوالي 4 ساعات) وهو فلوانسي نباتي مع أفعال غير مباشرة محاكية للودي تشبه أفعال الأدرينالين محيطياً. ينتج عنه مركزياً (عند البالغين) ازدياد اليقظة، والقلق، والأرق، والرعاش، والتعبان قد يعيل الأطفال للنوم عند تناوله. في الممارسة، فإن تأثيره المركزية تقيد استعمالاته "كمحاكي" للودي في الربو.

يخص الإيفيدرين جيداً عندما يعطى فموياً، وبطريقة مختلعة عن بقية محاكيات الودي. قلماً يخضع نسبياً للاستقلاب بالمرور الأولي في الكبد، يعرج معظمه بدون تبدل من الكلية. عادة ما يستعمل عن طريق الفم ويمكن إعطائه حقناً. يختلف الأمان عن الأدرينالين بأن تأثيراته أبطأ بكثير وتادم لفترة أطول. يحدث تسرع المقاومة tachyphylaxis بالجرعة المتكررة. يمكن أن يستعمل الإيفيدرين كموسع قضيبي، وفي

إحصار النفس، وكموسع للحلقة وكمصقب وعائي للمحاطبة، ولكن تم إحصار الأوعية الجديدة، التي غالباً ما تكون أفضل لأجل هذه الغايات. إنه يفتد أحياناً في الوهن العضلي الوبيل (عوامل أدوية تعزز الانفعال العصبي العضلي الكولينرجي). أما السوروليفينرين فهو شبيه له.

الفينيل بروبانولامين *Phenylpropanolamine* (تور إبيدرين) هو مشابه ولكنه أقل تأثيراً على الجهاز العصبي المركزي. يترافق الاستعمال للطول لفينيل بروبانولامين عند النساء كمفتقد للشهية (مقهم) مع شذوذات في الصمام الرئوي pulmonary valve مما أدى إلى سحبه من بعض البلدان.

الأمفيتامين *Amphetamine* (Benzedrine) والديكسامفيتامين يفعلان بأسلوب غير مباشر. ونادراً ما يستعملان من أجل تأثيرهما المخبطة، التي تشبه الإبيبينين، ولكن عادة ما يستعملان من أجل تأثيرهما على الجهاز العصبي المركزي (تفعية، narcolepsy، نقص الانتباه عند الأطفال) (راجع الفصل 10 من أجل الوصف العام للأمفيتامين).

الفيليفرين *Phenylephrine* يمتلك الفيليفرين أنمالياً تشبه أفعال النورأدرينالين ولكن مدة فعله أقول، وقد نصل حتى السبعة يمكن استعماله كمزيل للاحتقان الأنفي (0.25 - 0.5% محلول)، ولكنه بعداً مهيجاً أحياناً. في الجرعات التي تعطي عادة فإن التأثيرات العصبية المركزية قليلة، وكذلك التأثيرات المباشرة على القلب. ويستعمل أيضاً كموسع للحلقة ويخفض لعترة وجيزة انضغظ في باطن العين.

مزيلات الاحتقان للمحاطبة

Mucosal Decongestants

كثيراً ما تستعمل مزيلات الاحتقان الأنفي والقصبي (مضيقات الأوعية Vasoconstrictors) في التهاب الأنف الأرحي، والنزكام، والسعال، والتهاب الجيوب، وفي الوقاية من التهاب الأذن الصنطي، كقطرات أنفية أو كبخاخ أنفي. استعملت جميع مضيقات الأوعية التي تمتلك تأثيرات ألفا هذه الغاية مع مضاد هيستامين أو بدونه (مستقبلة - H₁)، ولما خيارات قليلة فيما بينها. قد يحدث الضرر الإقفاري

للمحاطبة إذا استعملت كثيراً (أي أكثر من كل 3 ساعات) أو لفترة مطولة (3 أسابيع). إن حدوث الاحتقان الارتدادي يكون مسؤولاً أيضاً عن فرط الاستعمال. يجب استعمال الأدوية الأقل اعتراضاً objectional أي الإيدرين Ephedrine 5% والفنيليفرين 0.5%، والأكزيلومتازولين Xylometazoline 0.1%، azazline، كبضعة أيام فقط لأن التطبيق الطويل ينقص النشاط الفذبي وسوف يؤدي إلى احتقان ارتدادي. يجب عدم استعمال النافازولين naphazoline والأدرينالين والمزيج المختلط من مضاد الهيستامين للصبغي للأوعية والستيرويد النكظري والصادات الحيوية. كثيراً ما قد تدخل القطرات الزيتية والمخاطات المستعملة لمدة طويلة إلى الرتين وتسبب في النهاية التهاباً رئوياً شحمياً.

يفصل أحياناً أن تعطي الأدوية فموياً أكثر من إعطائها أنفياً. تثار هذه الأدوية مع انخفاضات ضغط الدم وقد تسبب فشلاً غير مفسر للمعالجة ما تم يستفسر عن الندواة الذاتية عند المريض. وأقد حدثت توب من فرط ضغط الدم السميت عند المرضى الذين عولجوا من أجل الاكتئاب بمضاد أكسيلاز أسادي الأمين عندما تناولوا هذه المنشحضرات.

الصدمة Shock

الحرق، الصدمة هي حالة من عدم كفاية الإرواء الشعري (عوز الأكسجين) في الأنسجة الحيوية إلى المدى الذي تسبب فيه قاتنرات ضائرة خلوية استقلالية (في شبطة الشعيرة والأعضاء) وخلالاً وظهنيماً يتضمن إطلاق إنزيمات ومواد فعالة في الأوعية كما يحدث في حالة الجريان المنخفض أو حالة نقص التسياب الدم.

يخفض نتاج القلب وضغط الدم في الحالات التطورة

1 وهذه تعسمن، في الحقيقة، ربما من المواد (bursocoids) التي الكينات kinins والهيوستاغلادينات؛ والتركوزينات leukotrienes والهيستامين، والأدورفينات endorphins (المسورينين). يمرض الدم، في عدسة قذبان الفاسي، أيضاً على كيمي أكسيد نيتريك (NO)، التوسع الوعري الداخلي أيضاً في الحماض الحضية من الحلاوة عند الحلاية الحماضية، التي تد الصدر قرليسي الطعي.

تماماً. يمكن أن يكون سوء توزيع الدم (الناجم عن التقلص، والتوسع، والتحويل) كفاً لإحداث إصابة نسجية حتى بوجود شحاق قلبية وضغط دم شرياني مرتفع (الصدمة الباردة) كما في بعض الحالات الصدمة الإنتانية.

إن العنصر الأساسي هو نقص انسياب الدم للأعضاء الحيوية مهما كان السبب، سواء أكان فشل المضخة (احتشاء عضل القلب)، أم خلل في توزيع الدم (الصدمة الإنتانية) أم فقد لحجم داخل الأمعاء (التسرف وإرهاب نفوذية الأوعية المتضررة محتجات الخلية الجرثومية، والحروق وعوز الأكسجين). وتعد وظائف الأعضاء الحيوية، أي الدماغ (الرعي، التنفس) والكلى (تشكيل البول) مؤشرات سريرية تكافئ إرواء هذه الأعضاء.

المعالجة يكرر أن تلخص كما يلي:

• معالجة السبب السرف، المرض المعدي، العوز القشري الكظري.

• إعاضة أي سوائل مفقودة من الدوران.

• إرواء الأعضاء الحيوية (الدماغ، القلب، الكلى) وصيانة ضغط الدم الوسطى.

إن جريان الدم (إتاء الأكسجين) فضلاً عن ضغط الدم أهمية ملحة ككرة من أجل وظيفة الأعضاء الحيوية، إذ تحتاج إلى ضغط دموي ملائم لضمان الإرواء العضوي، ولكن قد يحافظ تضيق الأوعية المحيطية على ضغط شرياني طبيعي وسطي على الرغم من انخفاض نتاج القلب الشديد. سوف يكون جريان الدم إلى الأعضاء الحيوية غير كاف في هذه الظروف، وقد يتبع فشل العديد من الأعضاء ما لم ينشأ المريض بدرجة كافية.

يعتمد قرار أسلوب معالجة الصدمة على المتخصص الفيزيولوجي المرضي:

• إذا كان نتاج القلب وكذلك الجريان الدموي المحيطي غير كافين (حجم نسر منخفض، تقبض محيطي بارد).

• إذا كان نتاج القلب طبيعياً أو عالياً وجريان الدم المحيطي كافياً (حجم نسر جيد، توسع محيطي دافق)، ولكن يوجد سوء توزيع للدم.

• إذا كان المريض مصاباً بنقص حجم الدم أم لم يكن مصاباً به، أو كان هناك احتياج لعامل مؤثر في انقبض العضلي القلبي، أو لضيق الأوعية أو لتوسيع الأوعية.

أنماط الصدمة Types of shock

في التسمم بمخفد دماغي In poisoning by a cerebral depressant أو بعد رضخ النخاع، إن السبب الرئيسي لنقص ضغط الدم، هو انخفاض المقاومة الخيطية الناجم عن نقص التوتر الوعائي. يمكن استرداد نتاج القلب بإنعاش رأس المريض للأفضل بيساطة، وزيادة الضغط الوريدي الأمتلاني بتسريب السوائل، قد تنفع الأدوية الفعالة في الأوعية (نورأدرينالين، دوبوتامين).

في الفشل الدوراني المركزي In central circulatory failure والصدمة الثلجية الشأ سل ما بعد احتشاء عضل القلب، ينخفض نتاج القلب وضغط الدم بسبب فشل المضخة، بحسب الإرواء المعنلي القلبي عنى الضغط الأهمري. ويكون العائد الوريدي طبيعياً أو مرتفعاً. قد يجر انخفاض ضغط الدم الإتهاب الودية الكظرية لفشل الدوران المحيطي.

ليس مدعشاً أن يكون استعمال الأدوية في الفشل المنخفض النتاج بسبب الضرر الحد في عضل القلب عتياً لتأمل. قد يرفع تضيق الأوعية (ناهضة المستقبلات ألفا الأدرينية) المقاومة الوعالية الخيطية بزيادة احتمولة التلوية after load، ولكن ذلك العبء الإضافي على القلب المتضرر يمكن أن ينقص نتاج القلب بدرجة أكبر. قد ينشل تنبؤ القلب ناهضة المستقبلات β_1 الأدرينية، وتريد هذه الناهضة استهلاك الأكسجين في عضل القلب وربما تسبب اضطراباً في نظم القلب. يقدم النوبامين والندريكسامين deopexamine أو اللوبوتامين خياراً ملائماً إذا كان الدواء المقرر ضرورياً، يفضل اللوبوتامين لأنه يميل إلى توسيع الأوعية، فهو موسع ليفي inodilator. قد يكون مثبط الغسفوفاستراز الانتفاخي مثل enoximone فعالاً، ما لم يمدد استعماله بنقص ضغط الدم.

إذا كان هناك بطء قلبي (أحياناً يكون كمضاعفة لاحتشاء عضل القلب)، فيمكن أن يزيد نتاج القلب

بالإحصار لليهي vagal block بالأثروبين الذي يُحجل سرعة القلب.

الصدمة الإنتانية Septic shock هي إلتان وخيم مع نقص ضغط الدم الذي لا يصحح بالإعاضة الكافية للحجم داخل الأوعية. يتسبب عن ذهان داخلي لعدد السكاريد الشحي الأوعية. من الكائنات الحية السلية للفرام، فتبدئ باستجابات المصيف للإلتهاية والمخفرة للتخثر عن إطلاق السيوكينات مثل الإلترنوكين Interleukins، مما يتج عنها انتشار الضرر انطاسي الذي يكون مسؤولاً عن العديد من التظاهرات الضارة للصدمة، التي تتضمن فشل العديد من الأعضاء. قمة توسع وعائي محيطي مع انقباض ضغط الدم نتيجة تفعيل أكسيد نيتريك بعديد السكاريد المنحسي LPS والسيوكينات، بدأ ذلك بتعريف ودي شديد بسبب تضيق الشريينات والأوردة، وقد يكون ناتج القلب عالياً أو منخفضاً بحسب توازن هذه التأثيرات. إذ حُدض وعوز مترقي للأوكسجين المحيطي للأعضاء الحيوية. فتوسع الأوردة وتحدث تجميعة وريدية ولنا مصدر الدم في المحيط وينتفش حجم الدم وتوازن انفعال بسبب ذلك، ويفقد السائل في الحيز خارج الوعائي بسبب الضرر انطاسي الشاجم عن المنحبات البثرثومية.

عندما تشخص الصدمة الإنتانية، يجب إعطاء مضادات فلكرويات بجرعة عالية وبسرعة بعد أخذ الدم للزرع وراجع الفصل 13). إن العناية الرئيسية من المناجحة هي استرداد ناتج القلب وإرواء الأعضاء الحيوية بتعجيل العائد الوريدي إلى القلب ومعاكسة سوء توزع الدم. ويمكن تحسين ذلك بزيادة الحجم داخل الوعاء الذي ترشد بالضغط الوريدي المركزي لاحتساب التحميل المفرط للقلب. بعد الأكسجين أساسياً لأنه غالباً ما يوجد إرواء زروي متفاوت.

بعد أن يوطد الإنعاش بالسوائل بدرجة كافية، يجب إعطاء عامل مؤثر في التقلص العضلي. بعد النورأدرينالين -norad- eroline اختيار النواتي للمؤثر في التقلص العضلي في الصدمة الإنتانية إذ يزيد تأثيره الفعول على مستقبل ألفا 1أدرينية من متوسط الضغط الشرياني وقد يرفع تأثيره للمعدل على مستقبله (β) بيتا - الأدرينية من ناتج القلب، أو على الأقل

يصونه عندما ترداد المقاومة الوعائية المحيطية. قد يضاف دلبوتامين لكي يزيد نتاج القلب.

يفضل بعض الأطباء السريون استعمال الأدرينالين بدلاً من النورأدرينالين بالإضافة إلى الدلبوتامين، لأن له تأثيرات ألفا (α) وبيتا (β) التي تكون ملائمة في مجموع الخدمة الإنتانية، قد يفاقم نقص التروية الحشوية والحماض اللاكتيكي.

هبوط ضغط الدم (التصلبي العصيدي) في الداء الوعائي المُسَد (atherosclerotic) Hypotension in occlusive vascular disease يكون خطراً، خاصة عند المرضى المعتمدين على الضغط لتوفير جريان الدم الضروري للأعضاء الحيوية الذين تكون أوعية الإمداد supplying vessels لديهم غير قادرة على التوسع. لا يد من المحافظة على ضغط شرياني متوسط كاف، وذلك بانتقاء عامل مؤثر على التقلص العضلي inotropic.

اختيار الدواء في الصدمة

CHOICE OF DRUG IN SHOCK

من خلال المعرفة الحالية، سوف يكون الدواء المفضل هو الذي يبه عضل القلب ويعدل انتقالياً المقاومة المحيطية يزيد من الجريان الدموي للأعضاء المحيطية.

• الدلبوتامين يستعمل عندما يكون التأثير في التقلص العضلي القلبسي هو المطلوب الرئيسي.

• الأدرينالين يستعمل عندما يتطلب عامل أكثر فعالية في التقلص العضلي من الدلبوتامين، كما يحدث عندما ينقص الفعل الموسع للأوعية للدلبوتامين من متوسط الضغط الشرياني.

• النورأدرينالين يستعمل عندما يكون تضيق الأوعية الأولوية الأولى بالإضافة إلى التأثير في التقلص العضلي القلبسي القليل كما في الصدمة الإنتانية.

رصد استعمال الدواء Monitoring drug use

إن الرصد المعاصر بطرق باضعة invasive وغير باضعة سقد ومُجرى في وحدات مخصصة وبمجهزة لذلك. إن التعلق

منتجات الغلام (Gelatin products) Gelofusine ,
 (Haemacel) تمتلك تأثيرات لاسترداد البلازما (من 2 - 3
 ساعات في أفضل الحالات).

النشا الإيثري Etherified starch تمتلك تأثيرات مختلفة
 واسعة على حجم البلازما، وتحتفظ المحاليل ذات الوزن الجزيئي
 العالي (450,000) تأثيراً استردادياً للمحجم حتى 6 - 12
 ساعة، بينما يدرم النشا ذو الوزن الجزيئي المتوسط 4 - 6
 ساعات.

تضمن التأثيرات الضائرة تفاعلات تحسسية anaphy-
 lactoid، ويمكن أن يسبب الدكستران hetastarch و dextran
 اختلال الآليات الاستتبابية haemostatic.

نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن

Chronic orthostatic hypotension

كثيراً ما يحدث نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن مع
 ازدياد العمر، ومع الفضل الأولي المترقي للمعاز العصبية
 المستقل، وعلى نحو التوافق مع الألكوسونية والمكروي. يمكن
 محاكاة للملاح السريرية بمعاد depletion الملح. تفرق كلا
 الماكزين بوضع قياس المستويات البلازمية لنيورادرمانين
 (بالاسلفاء والانتصاب) والرينين Renin. ترتفع هذه
 للمستويات في حال نضاد الملح saline depletion ولكن تنجم
 معظم أسباب نقص ضغط الدم الحفيض عن فشل الجهاز
 العصبي المستقل.

لما كان ضغط الدم يمكن أن يعدّ كأحد نواتج "الحجم"
 volume وكمضيق الأوعية vasoconstriction فالمعالجة الأولية
 انشيطية لنقص ضغط الدم الانتصابي تكون بتوسيع حجم
 اندم باستعمال سنوريد قشري كطري مثبت للصوديوم
 (فلودوكوتسون®) أو ديزومبرسين desinopressin (التعصن
 37). إضافة إلى حوزب دعم مطاطي elastic support
 stocking لإنقاص التحميعة الوريدية الدموية عند الانتصاب.
 كثيراً ما يصعب إنتاج أفعال مضيقات الأوعية انداعلية

الحالي هو مجرد نظرة عامة وسوف يتطلب الرصد على نحو
 طبيعي انتباهاً شديداً لسرعة القلب ونظمه، ولبعض الدم،
 ولتوازن السوائل، ولجريان البول، وتبادل الفلزات الرئوية
 ولبعض الوريدية المركزي. إذ بعد استعمال الأدوية في
 التضمنة نانوية لتتوسيع المضبوط للحالة القلبية الرعائية (خاصة
 اخريان اصطيبي) والتدبير العلاجي الأساسي للحالات الأخرى
 كمعالجة العدوى infection وصيانة المحجم داخل الأوعية.

استرداد المحجم داخل الأوعية*

Restoration of intravascular volume

إن الإعاضة السريعة في الحالة الإسهالية أهم من طبيعتها إذ
 إن المحاليل البلورية isotonic saline ومحلول هارتمان بلازما فعالة فوراً
 ولكنها سرعان ما تعاد الدوران. (لاحظ أن الديموكستروز
 غير فعال تماماً بسبب تورعه عمر حبيبات داخل الخلايا
 وحارجها، تبقى الحزيتات الكبيرة (العروائيات colloids) في
 الدوران لمدة أطول. قد يستعمل كلا الصمغين (البلوراني
 والفرواني) معاً.

ينبغي اختيار البلوراني أو الفرواني من أجل إنعاش
 السوائل مثيراً للحدوث. لا توجد تجارب معشاة استباقية ذات
 قدرة كافية في كل من الإنسان أو الرضخ لتكتشف الفرق الهام
 في معدل الوفيات. إن الألبومين albumin مرتفع التمر نسبياً
 ولا يقدم ميزة عن الفروائيات التحليلية الأرخص مثل النشا
 الإيثري etherified.

تضمن المحاليل الفروانية المتساوية التوزن ذات الحزيتات
 الكبيرة ما يلي: الدكستران dextrans (غلوكوز مكوّن
 glucose polymer); والغلام (كولاجين محلمه) وهيدروكسي
 إيثيل النشا.

الدكستران Dextran 70 (الوزن الجزيئي 70,000) تمتلك
 تأثيراً استردادياً للجزءا يدرم 3 - 8 ساعات، ويستعمل
 الدكستران 40 لإنقاص لزوجة الدم وتحسين جريان الدم
 الصيبي.

* قد لا تفرز الجرعات المعتادة على حجم الدم، وقد تعين شحوب المستقلات
 الأخرى بمروريتها.

* Naim J 2001 Fluid resuscitation for the trauma patient.
 Resuscitation 48: 57-69

يكون الأمين ذو الفعل غير المباشر ناجحاً، عند هؤلاء المرضى، وجررت معايرة كميته من Bovril (شراب خلاصة اللحم الغنية بالتيرامين tyramine-rich meat extract drink) الذي تطلبته مريضة حنسي تستطع الوقوف.^١
 وقد استعمل الإريثروبوتين بسجاح (يزيد الهيماتوكريت لوروجة الدم).

النشأ ولاسيما النسي تنطلق انتقائياً عند التعرف، لتحقيق سوية ضغط الدم normotension بدون فرط ضغط الدم الاستثنائي. سبب الخطار فرط ضغط الدم عند المريض الذي يكون بوضعية الاستلقاء فقد تلمس زيادة معتدلة في ضغط الدم الانتصابي فقط، ولحمد لله فعادة ما يكفي انضغاط الدموي الانقباضي ما بين 85 - 90 ميلي متر زئبقي للمحافظة على إرواء دماغه عند هؤلاء المرضى. لقد اختبرت بصفة أخرى بأسلوب مهني وربما يوصى بها، مونتوقية. إن الكلونيدين Clonidine والبيدولول piodolol هما ناهضان جريان للمستقبلات α و β على التوالي، ولذا فقد يكومان من الناهضات الأكثر فعالية في حال غياب الناهض الداخلي المنشأ، أي النورأدرينالين بالمقارنة مع الأشخاص الأسوياء. إن الميدودرين Midodrine، ناهض مستقبلات ألفا الأدرينية، وهو الدواء الوحيد المصنق للأوعية لمصادق عليه في المملكة المتحدة لمعالجة نقص ضغط الدم الانتصابي. ويجب أن يعطى بجرعات 5 - 15 ميلي غرام ثلاثة مرات يومياً.

المخصص
• يستعمل فتراج الأدرينسي شاملة لمستقلة النورأدرينالين (نورأدرينالين) كعلاج حنسي.
• يحد الأدرينالين (أبينيفرين) على خلاف النورأدرينالين، هرموناً نورغياً
• يفعل هذا للتأثير لا يمدان على المستقبلات الأدرينية نفسها: α و β تنسى تسمى تسمى دوفينوكسي بنرامون وليس بالبروبرونولول، و β و β تسمى تسمى بالبروبرونولول وليس دوفينوكسي بنرامون. إن النورأدرينالين أضعف عشرين مرة كناهض لمستقبلات β من الأدرينالين.
• لقد جرى التمييز الأولي بين أصناف المستقبلات بتحديد القدرة على الاختلاف بين تكون من الناهضات (أو الناهضات) لمحاكي لتأثيرات للتأثيرات أو تحصرها.
• غالباً ما ترتبط هذه الفروق بالاختلاف بط لمستقبلات على نسجين مختلفين، مثلاً تنبئ القوسية القلبية بالمستقبلات β وتتوسع القصبات بالمستقبلات β .
• يتوقع التمييز بين مستقبلات β و β مع توسعتها الرئيسية في الأوعية الدموية (بسبب تنسيق للأوعية) والغصونات.
• يمكن أن تقلظ التأثيرات لامينات نفسها في المعالجة عندما تكون سرعة البدء والتدخل مرغوبة. تستعمل محاكات انتقائية لكل من ناهضات المستقبلات الأدرينية الرئيسية للتوضعات الإفرينية، مثلاً: α من أجل مزلات الاحتقان الأنف، و α من أجل نقص ضغط الدم التجموعي، α من أجل فشل القلب أو الضممة، β من أجل التحديق القمعي.
• ويشتمل جدار كل من α و β في فرط ضغط الدم يشمل جدار بيتا الانتقائي في قنبلة وعقل القلب.

بعد ذلك انخفاص ضغط الدم والذي قد يسهم عن عود توزع الدم إلى الباحة الحشوية) الذي يميز هذه الحالة ولاسيما بعد الإقطنر (يكون جسم الدم منخفضاً في الصباح). لذا تاملت جرعات كبيرة من الكافيين caffeine (كوبين كبيرين من القهوة) هذه الحالة، ولكن يلزم استخدامها قبل الرسة باكراً في وجبة الطعام. قد يسهم الفعل عن إحصار مستقبلات الأدرينالين الموسعة للأوعية الحشوية. ففي إعطاء مضاهي السموماتوساتين، urotensin من نقص الدم بعد الأكل، ولكن يجب حقنه تحت الجلد مرتين يومياً α يجعل الدواء غير مرشح للاستعمال عند هؤلاء من المرضى.

قد يتج بعض التفاوت في التفرع المتقدمة للمعالجة الدوائية عن الفروق في الوظيفة الأدرينية المحسنة إما على التكرس المركزي، أو المحيطي، أو قبل العقد، أو خلف العقد، أو نتيجة التبدلات ذات العلاقة بالعمر age-related في المستقبلات الأدرينية في الأعضاء النهائية end-organs. أما في التكرس المركزي المستقل، الضمور للتعدد الأجهزة، فلا يزال النورأدرينالين موجوداً في النهايات العصبية الودية المحيطية. وقد

Kates F E et al 1994 Thavril and moclobenide: a novel therapeutic strategy for central autonomic failure. Lancet 344: 1263-1265

Evans T W, Smithles M 1999 ABC of intensive care. Organ dysfunction. *British Medical Journal* 318: 1606-1609

Ewan P W 1998 Anaphylaxis. *British Medical Journal* 316: 1442-1445

Insel P A 1996 Adrenergic receptors — evolving concepts and clinical implications. *New England Journal of Medicine* 334: 580-585.

Lynn W A 1999 Severe sepsis. In: Huxey C (ed) *Horizons in medicine*. Royal College of Physicians of London, London, p 55-68

Wheeler A P, Bernard G D 1999 Treating patients with severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 341: 207-214

GUIDE TO FUTURE READING

Ahlquist R P 1948 A study of adrenotropic receptors. *American Journal of Physiology* 153: 586-600

Astiz M E, Rackow B C 1998 Septic shock. *Lancet* 351: 1501-1505

Bernard G D et al 2001 Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 344: 699-709

Brown M J 1995 To β -block or better block? *British Medical Journal* 311: 701-702

Califf R M, Bengtson J R 1994 Cardiogenic shock. *New England Journal of Medicine* 330: 1724-1730

فرط ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضل القلب

Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction

فرط ضغط الدم: كيف تفعل الأدوية

Hypertension: how drugs act

ضع بالحسابان العلاقة التالية:

ضغط الدم = ناتج القلب × المقاومة المحيطة

لذا تقوم الأدوية بخفض ضغط الدم كما يلي عبر:

- توسيع الأوعية المقاومة الشريانية، إذ يمكن تحصيل التوسع من خلال تنبه مباشر للخلايا العضلية الملساء الوعائية، بتنبه إنتاج أكسيد النيتريك (NO)، أو بإحصار مضيققات الأوعية قداخلية لنشأة التورأدينالين (النورأينيفرين) والأينجوتستون.
- توسيع أوعية المواسحة capacitance النورية، تنقص العائد الوريدي للقلب (مما يسهل preload) مما يؤدي إلى نقص ناتج القلب، ولا سيما في الوضعية القائمة.
- إنقاص قلبي القلب وسرعة القلب.
- نفاذ صوديوم الجسم. وهنا ينقص حجم البلازما (على نحو عاين وينقص الاستجابة الشريانية للتورأدينالين (نورأينيفرين).

تفقد الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم الحالية الضغط الدموي بتداخل ضئيل في التحكم الاستجابي homeostatic control مثل تبدل الوضعة والتدريب.

الذبحة الصدرية: كيف تفعل الأدوية

Angina pectoris: how drugs act

يمكن أن ينظر إلى الذبحة على أنها مشكلة في الإمداد

الملخص

يُعد فرط ضغط الدم ومرض القلب التاجي (CHD) هامين جداً، إذ يصيب فرط ضغط الدم حوالي 20% من إجمالي السكان في قولايات المتحدة الأمريكية ولاسيما الأشخاص فوق عمر الخمسين عاماً. أما مرض القلب التاجي فهو سبب الوفيات لدى 30% من الذكور و22% من الإناث في إنجلترا وويلز.

تتطلب لتكبير العلاجى الإنهاء إلى قفاصل السريرية وفارماكولوجية. ستوظف نظريته لتسي قفل بها الأدوية وستوصف الأدوية بحسب الصنف:

• فرط ضغط الدم والذبحة الصدرية.

• الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة.

مدرات البول.

موسعات الأوعية.

النترات العضوية، مُحصرات، فنوك، 5 α -سترويد، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مُحصرات مستقلة الأنجيوتنسين.

الأدوية المُحصرة المستقلة الأدرينية، التهيئة للمصيبة قودية المحيطة ألفا وبيتا.

الأدوية المُحصرة لتفك المستقلة.

للجهاز العصبي المركزي.

معالجة الذبحة الصدرية.

• للملازمات الناتجة لحادة واحتشاء عضل القلب.

• فرط ضغط الدم الشرياني.

• للوظيفة الجنسية والأدوية للقلبية الوعائية.

• وزم القفرم P15cuc1romucytoma.

supply والطلب demand، فإذا ان تزايد الأدوية المستعملة في اذابة المصادر من إمداد الأكسجين والمغذيات nutrients أو نقص من طلبها أو تقوم بكل ذلك.

يمكن أن يوراد الإسناد بعمل القلب واحتياج عضل القلب للأكسجين بوساطة:

- توسيع الشرايين المتاحة.
- إبطاء القلب (الجزريان الشاحي)، الذي يحدث استئثالاً في الإنبساط، الذي يطول عندما تنخفض سرعة القلب.

قد ينقص الطلب بوساطة:

- إنقاص اغمولة اللثوية afterload (مثل المقاومة الممطية) حيث ينقص من عمل القلب في الإرواء النسيجي.
- إنقاص طبيعة التحميل preload (مثل ضغط الإنثناء الوريدي) وفقاً لقانون ستارلينغ القلبي، فينقص عمل التحميل workload ولذلك يختلف طلب الأكسجين بالشد stretch الحاصل في ألياف العضلة القلبية.
- إبطاء القلب.

الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة

Drugs used in hypertension and angina

يستعمل في فرط ضغط الدم والذبحة مجموعتان من الأدوية تضم سُحصرات بيتا الأدرينية ومُحصرات قنوات الكالسيوم. تستعمل العديد من أدوية فرط ضغط الدم في معالجة فشل القلب أيضاً.

مُدرات البول Diuretics (راجع الفصل 26)

تفيد مُدرات البول ولاسيما التيازيديات كحماضات لضغط الدم، إذ نسب فقداناً أولاً للصوديوم مع تقلص مواز في حجم الدم والسوائل خارج الخلية. قد يصل هذا التأثير حتى 10% من الصوديوم الإجمالي في الجسم ولكنه لا يدوم، وأما بعد عدة أشهر من المعالجة، فإن التأثير الرئيسي الخالص لضغط الدم يمكنه نفس استجابة الأوعية المقارمة تجاه مضيقات الأوعية الداخلية المنشأ، ولاسيما النورأدرينالين وقد يكون التحسس هذا نتيجة نفاذ depletion الصوديوم، وتعدُّ

التيازيديات عموماً أكثر فعالية من مُدرات البول الثعروية Loop Diuretics كعوامل حافظة لضغط الدم، وتوحى النتيجة بأن التيازيديات تمتلك فعلاً مستقلاً على فناء أيونية غير مُستترقة في أمشية الخلية للعضلة المساء الوعائية. ويتأخر تأثيرها الأعظمي على ضغط الدم لعدة أسابيع ويفضل إضافة أدوية أُخرى معه لذلك. لقد أدت التأثيرات الاستقلالية الضائرة للأزيدات على بوتاسيوم المصل وشحوم الدم وعنى تحمل الفلوكوز واستقلال حمض البول إلى انحراف الاستبدال بأجوية أسلمت لا تمتلك هذه التأثيرات. ولقد تبين الآن أن الجرعات العالية من التيازيديات انفسى كانت قد استعملت في الماضي كانت غير ضرورية؛ وتبين أن الجرعات المنخفضة من اليندروفلورزيد (يندروفلورزيد) 1.25 - 2.5 ميلي غرام/يوم أو أقل، أو (هيدروكلورثيازيد) 12.5 - 25 ميلي غرام، كلاهما فعالة وحييدة التحمل. وتعد كذلك من العوامل الحافظة لضغط الدم الأرحص للتوفيرة عنانياً وقد أثبتت العديد من التحارب بأنها فعالة جداً في الوقاية من المضاعفات الرئيسية لمعوط ضغط الدم واحتشاء عضل القلب والسكتة. إن ميزة إنقاص الإفراخ الكلوي الكالسيوم الخُرُص بالتيازيديات قد يُنقص، بالمعالجة المدينة، من حدوث كسور المورك Hip fractures عند المرصى المسنين وينفع النساء المصابات بتخلخل العظم التالي للإياس.

موسعات الأوعية Vasodilators

الثغرات العضوية ORGANIC NITRATES

أدخلت الثغرات العضوية (واثثريت nitrite) في اللدواء في القرن التاسع عشر. يطلق ثحر الثروجين في الخلية العضلية المساء أكسيد التريك (NO) الذي يُعد الموسع الوعائي القيربولوحي الرئيسي، وينتج على نحو طبيعي من قل الخلايا الطانية. تنشط الموسعات الثثروجينية Nitrodonors (ومصطلح جنيس للأدوية المظنقة أو المحاكية لفعال أكسيد التريك (NO))

Murrelly, W 1879 nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. Lancet 1:80 - 81
Sobreni في عام 1847 الذي كُتب بهنداع وجيم عند تطهين على اللسان.

الفونيلات الحلقية guonylat cyclase النووية في الخلايا المضادة لتساق الأوعية وتزيد زيادة تراكيز cGMP (إحدى الفوسفات عزونوزين). ويؤلف هذا بدوره الهرمون الثاني الذي يبدل من تدفق الكالسسيوم إلى داخل الخلية، ويقع من الكالسسيوم المحتزن ويمرض على الأرتحاء. تكون النتيجة تتوسع المصم في الأوردة (أوعية التوسع capacitance vessels) وتتوسع الأقفل مدى في الشريينات (أوعية المقاومة resistance vessels)، ويحدث بذلك انخفاض في ضغط الدم الذي يكون وضعياً postural في البداية، وتوسع في الشريينات الناتجة الكبيرة. قد تحدث steal بعض موسعات الأوعية الدم بعيداً عن الشريينات المصابة بالعصيدة، مع إضافتها لأكسيد النترتك NO الشاحني المتسا. تتراقق العصيدة Atheroma مع علة في الوظيفة البطابية، ينتج عنها نقص إطلاق أكسيد النترتك NO وتعجيل تحريمه من قبل LDL المؤكسنة في العصيدة (راجع الفصل 25).

بسبب التوسع الوريدي إنخفاض العائد الوريدي venous return وانخفاض ضغط الشريان الأيسر الامتلائي مع نقص حجم الضربة stroke volume، ولكن يكون نتاج القلب المرضي (بالدقيقة) ثابتاً بوساطة منعكس تسرع القلب المرضي بانخفاض ضغط الدم.

الحرائك الفعالية Pharmacokinetics لبعض النترات جيداً عبر الجلد والسطح المعاطي للدم أو جدار الأمعاء. تخضع النترات المنتجة من الأمعاء لاستقلاب واسع بالمرور الأولي في الكبد، لذا لوحظ بأن الطريق المعصبي يتطلب جرعات تكبر بكثير من تلك المطبقة تحت اللسان (وهذا يشرح لماذا ينتهي تأثير القرص تحت اللسان عندما يبتلع). يتم الاستقلاب بنسبة النتروجين denitrated أولاً ثم تقترن مع حمض الغلوتورونيك glucuronic acid. يختلف العمر النصفى للنترات (انظر أدناه) وتكون يكون العمر النصفى ثلاثي نترات النيتروجيل (GIN) بين 1 - 4 دقيقة.

التحمل Tolerance. بأسمى ويذهب (ساعات) تحمل الصداع المميز لتوسع الأوعية². وأن التأكد من تجنب التركيز

اليلازمي للحالة المستقرة المستمرة يمنع حدوث التحمل، ويكون ذلك سهلاً بالاستعمال المنتظم للاعلاج مرات الشلوسين، ولكن لا بد بالنسبة للنترات التي تمتلك عمراً نصيباً أطول أن توضع حصة الجرعة بحيث تسمح بتكرير بلازمي منخفض لمدة 4 - 8 ساعات، خلال الليل مثلاً، ويمكن على نحو بديل نزع اللطخات بطرق الأداة Transdermal لوضع ساعات إذا اشبه بالتحمل.

الاستحداث Uses كحجراً ما تستعمل النترات لتفريخ الذبحة الصدرية وأحياناً في فشل البطين الأيسر. وإن نقص ضغط الدم المفرط سوف ينقص من الجريان الناتج بالإضافة لإحداثه إغماءً Fainting ناتجاً عن نقص جريان الدم للدماغ، ولذا لا بد من اجتناب الجرعة المفرطة العارضة accidental overdosing. يجب أن يعرف المريض المصاب بالذبحة علامات الجرعة المفرطة أي الخفقان، والدوخة، وتعميم الرؤيا، والصداع، واليغ الذي يشعره انشعوب ويجب أن يعرف ماذا يفعل من أجل ذلك.

إن الاكتشاف بأن انسداد الشريان التاجي بانحثار Thrombosis يكون متقطعاً ويتطور تدريجياً على مدى ساعات ويشارك مع تشنج وعائي vasospasm في أجزاء أخرى من الشجرة التاجية قد حُقل من استعمال ثنائي النترات (Isoket) بالنسبة الوريدي المستمر المعدل حسب درجة الألم، مطلقاً، وفعالاً، ومسكياً في الذبحة التلامسترة.

يمكن أحياناً الحصول على التفريخ العابر للألم الناتج عن تشنج العضلات المساء الأخرى (مغص colic)، ولذا فإن تفريخ الألم الصدري بوساطة النترات لا يثبت تشخيص الذبحة الصدرية. يمنع استعمال النترات في الذبحة الناتجة عن فقر الدم. **الآثار الضائرة Adverse effects.** بعد الوهط الناتج عن انخفاض ضغط الدم الناتج عن الجرعة المفرطة للتأثير الجانبية الأشيع، إذ يجب أن يبقى المريض مستلقياً وساقاه مرفوعتان لأعلى من مستوى الرأس لترصم العائد الوريدي للقلب.

الأسرع ولقد اعتبر بعضهم أنذاره على مدحها استعمال أشربة راسية مُطهرة بالنترات (تخصص مطرف الأمعاء) بدلاً من التعرض للصداع وعدم اكتساب التحمل على نحو متواتر سريع.

² بعض عمال الصناعات: إلى بيئة مملوءة بالنترات يفقدونها أثناء عطلة فإبه

دوماً ينجم صداع التترات والذي ربما يكون وخيماً عن شد *stretching* الأسمدة المساسة للألم سرلي التتراتين السحالية مما ينتج عنه نبضان *pulsation* مرافق لتوسع الأوعية المرضعي. يجب تصحيح الجرعة إذا كان الصداع وحيماً تحدث أنتيهيموغلوبينية بالجرعة الثقيلة *heavy dosage*.

التأثر Interactions. كانت الملاحظة اقامة لاستعمال التترات (وموسعات أكسيد النترليك NO-dilators عموماً) ذات التأثير الواسع كموسعة للأوعية هي المشاهدة عند المرضى الذين يتناولون مثبط الفوسفوديستراز (PDE) أي السيلدينافيل (*sildenafil* (Viagra). إذ يستهدف هنا العامل الشكل النظم *isoform* من الفسفوديستراز PDE (PDE-5) لتغير عنه في جدار الوعاء. لا تسبب مثبطات PDE الميثيل الكزازية الأخرى مثل الثيوفيلون تأثيراً شبيهاً لأنها مثبطات ضعيفة للفوسفوديستراز حتى ما جرعات القتالة في الربو. ينتج فتأثير عدد من فوجيات في الفترة المحيطة بالجساع *pericardial* عند المرضعي الذين يتناولون سيلدينافيل، ولقد عزيت إزاء الانخفاض الكبير في ضغط الدم الذي يحدث عند استعمال التترات، وهو ما يعد تحكماً *ironic* على عامل يستعمل كحط أولي في علاج الانتعاض الرظقي *dysmunction* *erectile* والذي ضرر أصلاً كشواء لمعالجة الذبحة³.

ثلاثي نترات الغليسيريل GLYERYL TRINITRATE (انظر أعلاه أيضاً)

إن ثلاثي نترات الغليسيريل (1879) (نترين *nitrotrin* نتروغليسيرين GTN) (عمره النصفى 3 دقائق) هو سائل ريتسي غير قابل للاشتعال يتمخر بالارتجاج بقوة أكثر من البارود. ولقد قام الأطباء بمزجه مع مواد حاملة وصنعه على شكل أقراص عديدة الضرر وثابتة إلى حد ما، ولكن الأقراص

¹ نونش إن التوقات من السيلدينافيل تعكس من نحو كثر حصة استعماله عند المرضعي ذوي الاعتطار الملبسي الوعائي الكمو. ولكن تأثير اللطويات الثالثة للتسويق سلبية أن الوعاب حد أحد سيلدينافيل من أجل فضل الانتعاض كانت أكثر محسنة مرة من كبروستانيل، حامو الخط الأول سابق يكب *Midka M 2000 Journal of the American Medical Association 283: 590*.

النسي عمرها أكثر من ثمانية أسابيع، أو النسي تعرضت للحرارة تفقد فعاليتها بالتبخير وتخلص منها. يجب أن توقع المرضى أيضاً بأن القرص قد يسبب إحساساً حارفاً تحت اللسان لأنه يحتوي مضغوطة من GTN وإذا كان عمره التخزيني على الأقل ثلاث سنوات. هذا النتروغليسيريل الخيار النواهي في معالجة توبة الذبحة العسرية.

يجب مضغ الأقراص حتى تذوب تحت اللسان أو توضع في التلم التندلي؛ إذ يكون الامتصاص المعول فيه أسرع. يحتاج المرضى بعض الزمن حتى نضمن بأنهم قد فهموا طريقة أخذ الأقراص، وبأن شعورهم بانتلاء لراس غير مؤد، يبدأ فعلها خلال دقيقتين ويلوم حوالي 30 دقيقة، وتكرر الجرعة في الأقراص المعيارية بقوة 300 ميكروغرام و500 أو 600 ميكروغرام. قد يستعمل المرضى حتى 6 ميلي غرام يومياً إجمالاً ولكن المرضى الذين يتطلبون أكثر من 2 - 3 أقراص بالأسبوع يجب أن يتناولوا مسحضرات عديدة. يؤخذ النتروغليسيرين في بدء الألم وكذلك قبل أي جهد قد يؤثت الألم حيث يمتلك فعلاً مباشراً اثنالياً.

تتوفر أيضاً أقراص ذات إطلاق مستمر شلقية (*suscard*) 1 - 5 ملي غرام. يكون الامتصاص جيداً من السبل المعدي المعوي ولكن هناك استقلاب شامل بالعبور الكيدي الأولي ولذا يفضل الطريق تحت اللسان أو الطريق التندلي، ويكون التبدل الضروب القموي القياسي الذي يرذ تحت اللسان (*spray nitroglycerin*).

للوفاية *For prophylaxis*، يمكن أن يعطى النتروغليسيرين GTN فمرياً (5.5) أو مضغاً (*Sustac*). أو المستحضر للمسخر الإطلاق، أو عن طريق الجلد على شكل كطاعة أو مرهم. قد تكون هذه المستحضرات مفيدة عند ضحايا الذبحة التذلية⁴.

يزل الوريد *Venepuncture*: قد يساعد المرهم على بزق للوردة الصعب، وقد تقي اللطاعة بطريق الأدمة المتجاوزة مفر

⁴ مفيدة ولكنها ليست متوفرة دائماً، إن اربعة جرعات الخددي *nitroglycerin* مع لطعات التترات يمكن منها توليفة *combination* لتذلية، لا تعط دائماً موضع اهتمام المرهم المتلاك لطاعة غير مستحوطة بقدر الإمكان (*Canadian Medical Association Journal 1993 148: 790*).

التسرب الوريدي من التسرب والالتهاب الوريدي وتقليل بقاء التسرب.

ثنائي نترات إيزوسوربيد Isosorbide dinitrate (Cedocard) عمره النصفى عشرين دقيقة ويشتمل لوقاية من الذبحة الصدرية ومن أجن العتبل القلبي الإحتقاسي (أفراص تحت اللسان، أفراص للبلع). تتوافر مستحضرات للإعطاء الوريدي 500 ميكروغرام/ميلي لتر (Isuket). تشتمل في قشل البطي الأيسر والذبحة اللامستقرة.

أحادي النترات إيزوسوربيد Isosorbide mononitrate (Elaman). عمره النصفى 4 ساعات، يشتمل للوقاية من الذبحة (أفراص نبلع). يكون الاستقلاب بالعبور الأولي الكبدي أقل من ثنائي النترات، وتبدأ بعول على التوافر البيولوجي أكثر.

رباعي نترات خماسي الإريثريتول Pentaerythritol tetranitrate (peritrate). عمره النصفى 8 ساعات وهو أقل نخاعة من مستقبه رباعي نترات، الأيريتريتول (عمره النصفى 11 ساعة).

مُحَصِّرات قنوات الكالسيوم

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

تُكثف الكالسيوم في بدء تقلص الخلايا العضلية الملساء والخلايا القلبية وانتشار الدفعة الغلبية cardiac impulse. لقد وصفت أعماله على الخلايا القلبية الناطقة والسج الموصلة في الفصل 24.

إخلايا العضلية الملساء الوعائية Vascular smooth muscle cells يتطلب تقلص هذه الخلايا تدفق الكالسيوم لدخول الخلية عبر غشاء الخلية. يحدث ذلك عبر القنوات الأيونية ion channels التي تكون نوعية جداً تجاه الكالسيوم وتدعى قنوات الكالسيوم البطيئة slow تتميز عن القنوات السريعة fast التي تسمح بدخول الصوديوم وتخرجه.

يسمح تفعيل قنوات الكالسيوم من خلال جهد الفعل Action potential بتحويل الكالسيوم إلى داخل الخلايا. ينج ذلك أحداث متوالية ينتج عنها تفعيل البروتينات القلوصة، أي الأكتين والليزتين اللذين يقصران الخلية العضلية ويخلصان

العضلة المتسار. ينطلق الكالسيوم خلال الارتقاء من الليبمة التسنلية، ولذا كان لا يتون في الخلية فهو يخرج ثانية عبر التناية. تبط مُحَصِّرات قنوات الكالسيوم (تدعى أيضاً دخول الكالسيوم) مرور الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم الغشائية للمعتمد على التقلطاج من الصنف L (فتح عديد) في العضلة القلبية والسج الموصلة والعضلات المتسار الوعائية ونفسه توافر الكالسيوم داخل الخلايا وتسبب ارتقاء عضلياً.

تمة ثلاثة أصناف متميزة سيوياً من مُحَصِّرات قنوات الكالسيوم وهي:

- ثنائي هيدروبيريدين dihydropyridines (مستحضرات عديدة).
- فينيل أليكلامين phenylalkylamine (ولاسيما نيتروبانيل).
- بيزوثيازيبين benzothiazepine (ديلتيازيم).

يمكن شرح الفروق بين الثنائيات السريعة جزئياً، من خلال ارتباطها مع أجزاء متفرقة من قنوات الكالسيوم المحط L (L-type). تعدُّ جميع أفراد هذه المجموعة موسعات وعائية وعقلك، بعضها فعلاً مؤثراً سلبياً على التناص العنبري القلبي وعنى المثباتية عن طريق الخلايا الناطقة وتحد تسبيج التوصل. تسمح للقبعة السلاجية لمُحَصِّرات الكالسيوم في فرط ضغط الدم والذبحة على نحو رئيسي عن فعلها كموسعات وعائية. وقد أعطى فعل مُحَصِّرات الكالسيوم لثنائي هيدروبيريدين non-dihydropyridine دوراً إضافياً كمضادة لاضطراب النظم القلبي الصنف الرابع.

الحوالك المتوالية Pharmacokinetics. إن مُحَصِّرات قنوات الكالسيوم ذات امتصاص جيد عموماً من السيو المعدي للعويء، ويعتمد توافرها البيولوجي المجموعي systemic bioavailability على مدى الاستقلاب بالعبور الأولي في الأمعاء والكبد والذي يختلف بين الأدوية. تُخضع جميعها للاستقلاب إلى منتجات أقل فاعلية بالدرجة الأولى

١. وصيبت لتند من موت كالسيوم الاعجابية في أنسجة مختلفة، مثلاً في (موجود في تسنج لعصبي) و T (عابر)، توجد في السماع والتسبيج العصبوني والقلبي الوعائي، تستهدف الأدوية التي تولدت هنا الانتقائية للقناة لا لامبها لتفدية الوعائية.

بالستروكروم P-450CYP3A، الذي يشكل مصدراً لتأثير مع الأدوية الأخرى، بالتعرض والتعطيل الإنزيمي كما كنت قعتها ينتهي بالاستقلاب، لذا فإن ضبط الجرعة dose adjustments عند المصابين ببطء في وظيفته الكلية يكون قليل الأهمية أو غير ضروري.

بواعي الاستعمال Indications for use

- فرط ضغط الدم: أملاو دييين، إيزراديين، نيكارديين، نيفيديين، فيراباميل.
- الذئبة: أملاو دييين، ديلتيازيم، نيكارديين، فيراباميل.
- اضطراب نظم القلب: فيراباميل.
- داء رينو: نيفيديين.
- الرقابة من الصبر العنسي الإقفاري التالي للتسرف تحت العنكوبية: نيموديين.

التأثيرات الضارة Adverse effects. قد يحدث الصباغ والبيخ flushing والسرعة والخفقان ونقص ضغط الدم أثناء الساعات الأولى من الجرعة حيث يزداد التركيز البلازمي uterin بعد جرعة أولية عالية أو متزايدة بسرعة. قد تطور أيضاً وذمة oedema الكاحل. وقد يحتم ذلك عن ارتفاع الضغط داخل الشعيرات intracapillary نتيجة للتوسع الانقباضي المحدث. مُحصرات الكالسيوم في الشريينات قبل الشعيرات precapillary. ولذا فالوذمة ليست نتيجة احتباس الصوديوم. لا يمكن تعريضها بالندر اليولي ولكنها تخفي بعد الاستلقاء طول الليل. يمكن أن تخفف الوذمة تقريباً بمشاركة مُحصرات الكالسيوم مع موسع وعائي آخر والذي يكون أكثر فعالية (من مُحصرات الكالسيوم) في ارتخاء الوريدات خلف الشعيرات postcapillary مثل الترات أو ميثيل الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. قد يحدث ببطء قلبي واضطراب نظم قسبي. تتضمن التأثيرات المتعددة المعوية حدوث الإمساك والغثيان والقيء والخفقان والنوم lethargy.

لثة بعض الاهتمام من أن مُحصرات قنوات الكالسيوم الأقصر فعلاً قد تؤثر على نحو ضار في اختطار احتشاء عضل القلب والموت القلبي. تشهد هذه البينة على دراسات إخلالات والشواهد case control studies التي لا تستطيع

الإفلات من الإساءة لبعض المرضى، مثل تقاوم فرط ضغط الدم، أو الذئبة عند المرضى الذين يتناولون مُحصرات قنوات الكالسيوم. عُززت للمأمونية والسحاحة لهذه النصف بالموجودات الحديثة لروح من المقارنات الاستباقية مع حافضات ضغط الدم الأخرى⁴.

التأثر Interactions. التأثير الدوائي عديد جداً. تسقلب الأدوية في هذه المجموعة على نحو شامل عموماً، ولذا لثة احتظار في تناقص تأثيرها عند مشاركتها مع المحرضات الإنزيمية، مثل الريفامبين Rifampin، ويزداد تأثيرها بمشيطات الإنزيم مثل السيمتلين Cimetidine. تنقص مُحصرات قنوات الكالسيوم بالمقابل النصفية البلازمية للعديد من الأدوية باليات تتضمن تأجيل تعطيلها الاستقلابي. تكون النتيجة على سبيل المثال بأن الديلتيازيم والفيرايميل يسبان ازدهاداً في العرض للكربامازيبين، والكينيدين، والسنتانينات، والسهكلوسبورين، والميتوبرولول، والثيوفيلين، ومشيطات البروتياز (HIV). يزيد الفيرايميل أتركيز البلازمي للديجوكسين، وربما من خلال التدخل بعراضه الصفروي. قد تقدم مُحصرات المنقبلة B بيتا الأدرينية الإحصار البطيئ الأذني والغثل القلبي. يزداد عصر الغريب فررت Grapefruit juice من أتركيز البلازمي لتأثير هيدروبيريدين (عند الأمل دييين) والفيرايميل.

مُحصرات كالكسيوم الفردية

Individual calcium blockers

نيفيديين Nifedipine (العصر النصف 2 ساعة) وهو النشط اليدني من ثائي هيدروبيريدين dihydropyridine. يوضع بأسلوب انقبالي الشرايين وبدرجة أقل تأثيراً الأوردة، وهو ذو تأثير سلبي في التنفس القلبي inotropic، وتأثير سلبي في اللبغاية chronotropic أقل من الفيرايميل. لثة

⁴ نُشرت بجملة TNSIGHT, NORDIL (Lancet 2000 346: 339 - 372) 365, 366 بأن تُعسر علة الكالسيوم وميتوبرولول وحمضين على التوالي، يملك فائدة ملاحات القيمة نفسها «أفدرات لولية وآار مُحصرات يدم في فرط ضغط الدم ولا توجد بينة على ازدياد الموت لغماس.

أفعالاً سلبية واسعة على النظم القلبي واليقاني. يعطى للمصابين ثلاث مرات يومياً كجرعة اعتيادي أو مرة واحدة يومياً كمستحضرات ذات إطلاق مستمر. يجب أن لا يعطى للمصابين ببطء قلبي أو إحصار القلب من الدرجة الثانية والثالثة بسبب تأثيراته السلبية على الخلايا الموصلة والتقلصية العضلية القلبية، ويجب أن لا يعطى للمصابين بمتلازمة وولف باركنسون وايت لتفريغ الزفرة الأذينية أو الرجفان، زهد الأميودارون والديجوكسين الإحصار البطيء الأذيني، ويعود العمرانامل تراكيز الكينيدين البلازمية لنا قد بسبب هذا التأثير نقص ضغط الدم الخطير.

ديلتيازيم Diltiazem (عمره النصفى 5 ساعات)، يعطى ثلاث مرات يومياً أو مرة أو مرتين باليوم، إذا وضع ضمن مستحضر مستمر الإطلاق. بسبب إجهاداً عضلياً قنياً أقل، ويتيح التوصيل البطني الأذيني أكثر من الفوراباميل، ولكن يجب أن لا يحصل بوجود ببطء قلبي أو إحصار قلبي من الدرجة الثانية والثالثة، أو بوجود متلازمة العقدة الحبية المرهنة.

ليزاديبين Isradipine (عمره النصفى 8 ساعات) يعطى مرة أو مرتين يومياً (متبه النيفيديين).

نيكارديبين Nicardipine (عمره النصفى 4 ساعات) يعطى ثلاث مرات يومياً.

النيموديبين Nimodipine يمتلك اليموديبيز فعلاً موسعاً وعالياً دماغياً متدلاً، قد ينجم نقص التروية الدماغية والنسزف تحت العنكبوتية جزئياً من التشنج الوعالي. نشو البنية من شجرة سريرة باستعماله بعد انسزف تحت العنكبوتية، إذ يتحصن من احتشاء الدماغ (الوقوع والانتشار)¹ على الرغم من أن المنفعة صغيرة، وقد أدى غياب أي بدائل أكثر فعالية إلى الإعطاء الريدنسي للنيموديبين (60 ميلي غرام) كل أربع ساعات لجميع المرضى في الأيام الأولى انفالية انسزف تحت الجافية. لم تذكر منعة له في التحارب المشاهدة التي تتبع أشكالاً أخرى من السكتة Stroke.

مستحضرات من النيفيديين تعطى بجرعة واحدة يومياً مع ذرى راغزوك peaks and trough تركيبة بلازمية سخري، وقد نتج التأثيرات الضائرة عن النموذج السريع في التراكيز القليلة أيضاً. لقد استعملت طرق مختلفة لتطويل إبقاء الدواء drug delivery وتسهيل التكافؤ الميولوجي بين هذه المستحضرات. يجب أن يحدد الدين يعمول الدواء الاسم التجاري الذي يصرّف به الدواء. قد تتضمن التأثيرات الضائرة لمحصرات قنوات الكالسيوم المقصورة المفعول محاطر تنشيط الجملة الودية في كل مرة تؤخذ فيها الجرعة. يتراوح مجال جرعة النيفيديين ما بين 30 - 90 ميلي غرام يومياً. قد يحدث بالإضافة للتأثيرات الضائرة المذكورة أعلاه: حيث تحدث ضخامة الألة. قد يؤخذ النيفيديين تحت اللسان عمر عضاً للحفاظ وعصير محتوياتها تحت اللسان. ويصفي الامتصاص في الحقيقة كبيراً من انعدا بعد هذه المشاورة. يجب أن لا يستعمل في فرط ضغط الدم الاسعافي لأنه قد يسبب تناقص الضغط الدموي غير المتوقع وأحياناً بسبب نقص التروية الدماغية كثيراً (راجع الفصل 23).

الأملوديبين Amlodipine له عمر نصفى (40 ساعة) بعد كافيلاً للمحمرول على نفس المانع النسي لتركيبه النيفيديين المديد دون أن يتطلب ذلك تركيبة خاصة. إن ترابطه البطيء مع الثغرات L وطول مدة فعله يجعله غير ملائم لإنعاس ضغط الدم الإسعافي الذي يحتاج لإحكام الجرعة المتواترة. ومن ناحية أخرى فإن ترك جرعة فائتة missed أحياناً له عواقب قليلة. يختلف الأملوديبين Amlodipine عن جميع نوابات المدروديبيز المدرجة في هذا الفصل بكونه مأمون safe الاستعمال عند المصابين بفشل القلب (دراسة PRAISE)².

الفوراباميل Verapamil (عمره النصفى 4 ساعات) وهو موسع للأوعية مع بعض التأثير الموسع للأوردة ويمتلك أيضاً

¹ PRAISE - Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation (see Packer M et al 1996 The effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure New England Journal of Medicine 335: 1107 - 1114)

² Packard J D et al 1989 British Medical Journal 289: 636

تتضمن الأدوية الأخرى الفيلوديين *felodipine*

Nifedipine، *Lercanidipine*، *Isradipine*

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومثبطات

مستقبلة الأنجيوتنسين

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)
INHIBITORS AND ANGIOTENSIN (AT) II
RECEPTOR ANTAGONISTS

الرينين Renin هو إنزيم ينتج من الكلى استجابة لعدد من العوامل التي تتضمن الفعالية الأدرينية (مستقبلة β) ونفاذ الصوديوم. يحفز الرينين العوزن السكرى للدورانسي (مولد الأنجيوتنسين Angiotensinogen) إلى أنجيوتنسين I الخامل. بيراجياً الذي يتحول بعد ذلك. يترسب الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE أو الكينيياز 2) إلى الأنجيوتنسين 2 وهو للمضيق الوعائي المرتفع التمدد. يترسب الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في السطح اللصقي للخلايا البطانية الشعيرية، خاصة في الرئتين، وتوجد أيضاً حمل الرينين - أنجيوتنسين في العديد من الأعضاء، مثل الدماغ والقلب، إذ تكون العلاقة عمر مخلوذة.

يعمل الأنجيوتنسين II على نوعين من المستقبلات المقترنة بالبروتين G- إذ يحسب بمحط أنجيوتنسين AT₁ لجميع الأحوال الكلاسيكية للأنجيوتنسين. تتضمن تتيه إنتاج الألدوستيرون (الهرمون الخامس للصوديوم) من فشر الكظر إضافة لعملها المضيق للأوعية. وقد تبين بأن الأنجيوتنسين 2 قد يمتلك تأثيراً هاماً على ضغط الدم، بالإضافة إلى تسيبه هو خلايا العضلية الملساء الوعائية والقلبية مما يسهم بذلك في التضخم المترقي لفرط ضغط الدم. حالما تتبدى هذه العملية. يقترن غيظ مستقبلات الأنجيوتنسين AT₂ مع تثبيط نمو أو تكاثر العضلات، ولكن يبدو أن أهميته صغيرة في الجهاز القلبي الوعائي عند البالغين. إن التعرف على أن غيظ مستقبلات AT₁ هو هدف هام من أهداف الأدوية المناهضة للأنجيوتنسين II قد أدى إلى تسيبات بدلة مشوشة لهذه الأدوية؛ وهي إما مُحصرات مستقبلات AT₁، أو مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين II (AIIA).

بعد البراديكينين (موسع الأوعية الداخلي المنشأ الموجود في جدر الأوعية الدموية) ركيزة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

ACE، ويسهم تأييد البراديكينين في الفعل الخافض لضغط الدم. تشطت ACE عند الرينين المنخفض الرينين المسبب لفرط ضغط الدم. قد يبه البراديكينين أو الكيين أو أحد الركانز العصبية neurokinin للـ ACE (مثل المادة P) السعال (أذناه). تختلف مُحصرات AT₁ عن مشطت ACE بأنها لا تمتد فائراً على البراديكينين ولا تسبب السعال. تكون مُحصرات AT₁ التي تُحصر المستقبلات لتماماً ذات فعالية أكثر قليلاً من مشطت الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في الولاية من الأنجيوتنسين II للمضيق للأوعية. تعدُ مشطت ACE أكثر فعالية في كبت إنتاج الألدوستيرون عند الرينين الطبيعي أو المنخفض.

الاستعمالات Uses

فرط ضغط الدم Hypertension. ينتج التأثير الخافض لضغط الدم لمشطت ACE ومُحصرات مستقبلات AT₁ على نحو أولي من التوسع الوعائي (انقاص المقاومة المحيطية) مع تبدال قليل في نتاج القلب أو في سرعته، قد يرداد جريان الدم الكلوي (مغزوب). وقد يسهم انخفاض إنتاج الألدوستيرون في الفعل الخافض لضغط الدم لمشطت ACE. يعطء كلا المصنفين فقدم اعتلال كبيبات الكمي. ومع ذلك فإن المنفعة المبدئية من هذه الأدوية في فرط ضغط الدم التي تزيد عن كونها نفس ضغط الدم فقط تبقى متيرة لتحديد.

تتمتع مشطت الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومُحصرات مستقبلات AT₁ في فرط ضغط الدم عندما يكون ضغط الدم المرتفع ناتجاً عن ازدياد إنتاج الرينين renin (مثل فرط ضغط الدم الدم الوعائي الكلوي). أو التزامن مع استعمال فواء آخر (مترئبول أو مُحصر نلكالسيوم)، إذ يجعل ضغط الدم معتدلاً على الرينين. قد يكون الانخفاض في ضغط الدم سريعاً خاصة باستعمال مشطت ACE المقصورة للفعل، ولذا يجب استعمال جرعات أولية منخفضة عند المرضى المرضين لهذا الاحتجاز؛ أي المصابين باعتلال الوظيفة الكلوية، أو عندما يشبه بوجود مرض دماغي وعائي. قد ينصح هؤلاء المرضى بخلاف أي معالجة مرافقة مُدرة لنبول لبضعة أيام مثل الجرعة الأولى إذ يرداد التأثير الخافض لفرط ضغط الدم على نحو

المسكرين المصابين بفرط ضغط الدم مع اعتلال كلية ندعم اتصال مُحصرات مستقبل AT₁ أكثر من استعمال مثبطات ACE بسبب تأثيرها احمصن للكلية المستقل عن التأثير الخافض لضغط الدم.

احتشاء عضل القلب (MI) Myocardial infarction
قد يفتس البطن الأيسر فشلاً حاداً بعد الإصابة باحتشاء عضل القلب نتيجة فقد النسيج الوظيفي، أو نتيجة العملية المديدة لإعادة التشكل remodeling اللاحقة عن ضخامة حدار البطين للتندب وترققه. يؤدي الأنجيوتنسين 2 دوراً رئيسياً في هاتين العمليتين وإن إعطاء مثبط ACE بعد احتشاء عضل القلب الواسع ينقص من وقوع الفشل القلبي يشاهد هذا التأثير عند المرضى الذين لا يوجد لديهم علامات فشل قلبي واضح، وتكهنهم بمتلكون بطيناً أيسر ذا كسر ذاتي ejection fractions منخفضة خلال طور النقاهة (3 - 10 أيام) الثانية للاحتشاء. تلقى مثل هؤلاء المرضى الكابتوبريل captopril في تجربة SAVE¹¹ فتناقص لديهم فشل القلب المترقو نسبة 637% بالنسبة حتى 60 شهراً مقارنة مع الفشل. تضاف منافع تثبيط ACE بعد احتشاء عضل القلب إلى المنافع المترقوة من أدوية التخلل الخثرة نهي الأيسري ومُحصرات β.

تحذيرات Cautions. فمة بعض العوائق التي تنطبق على استعمال ACE:

- فشل القلب: قد ينجم نقص الضعظ الواسع عند المرضى الذين يأخذون مُدرات بولية أو المصابين بنقص حجم الدم؛ أو نقص الصوديوم، أو المنسجين أو الذين لديهم عمة impairment كلوية أو ضغط دم انقباضي أقل من 100% ميلي لترات زئبق. قد تعطى جرعة اختبار 6.25 ميلي غرام من الكابتوبريل فموياً لأن تأثيرها ينوم 4 - 6 ساعات فقط. إذا

مترق على مدى أسابيع من الإعطاء المستمر (كما في خافضات ضغط الدم الأيسري) وقد تزداد الجرعة سرّة كل أسبوعين.

الفشل القلبي Cardiac failure (راجع الفصل 24).
تمتلك مثبطات ACE فائدة كموسعة للأوعية وكتليرة موفرة للول (وإنكن ليست بديلة عن لئتر البولي) في جميع درحات فشل القلب، وربما ينح إنفاصها للوفيات في هذه الحالة لكونها موسعة للأوعية فقط، مما لا يفعل الجهاز الودي عنى نمو انعكاسي. كما جعلت مثبطات ACE علاجاً حاسماً في الفشل القلبي أكثر من فرط ضغط الدم. لم تعد مُحصرات AT₁ تدخل في معالجة فشل القلب. وقد يكون ذلك مسألة زمن، لأن توطيد أوعية جديدة من أجل فشل القلب يقابل بمشكلة يظهر نجاحها مقابل الخلفية الموجودة للمعالجة بمثبط ACE؛ إذ إن شاهد العمل Placebo control لم يوجد مقبولاً أخلاقياً ethically.

اعتلال الكلية السكري Diabetic nephropathy. غالباً ما يترافق السكري عمة 1 (المحدد على الأيسري) وفرط ضغط الدم عند المصابين باعتلال كلية صريح، ويكون مثبط ضغط الدم المينوسي aggressive أساسياً لايطاء لانغسو المنيد في الوطيمة الكلوية الذي يتبع ذلك. تمتلك مثبطات ACE تأثيراً مُحصراً كتلوياً رحيماً renoprotective، وقد يكون ذلك بسبب دور الأنجيوتنسين في سوق driving فرط الترشيح الكبيبي المستطيل عند هؤلاء المرضى⁹. تعد هذه الأوعية الآن حظاً علاجياً أولياً لدى المسكرين من النمط 1 مع فرط ضغط الدم، مع أن معظم المرضى سرف يحتاجون لعامل نان أو ثالث للوصول إلى ضغوط الدم الجاهدة المستهدفة، فمة بينة أيضاً بأن مثبطات ACE تمتلك تأثيراً موفراً لليلة البروتينية عند المسكرين من النمط 1 والذين يكون ضغط دمهم طبيعياً، ولكن من غير الواضح ما إذا كان هذا التأثير يمتد إلى ما بعد التأثير الخافض لضغط الدم¹⁰. فمة مُعطيات أفضل من أجل

Randomised, placebo - controlled trial of lisinopril in nonproteinuric patients with insulin dependent diabetes and normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 349: 1787 - 1792

Sweberg K. et al 1992 New England Journal of Medicine 327: 669 - 667

For review, see Cooper ME 1998 Pathogenesis prevention and treatment of diabetic nephropathy. Lancet 352: 213 - 219

The EUCLID study group 1997 The EUCLID study

يجب احتياها في المضاعفات الأخرى ولاسيما السعال،
والوذمة الرئوية، وهي الأدوية الوحيدة المعالجة المضط الدم
السي لا تسب تأثيراً جانبياً نموذجياً Typical side effect.

التأثير Interactions. قد ينجم فرط بوتاسيوم الدم عند
استعمال المدرات البولية الموفرة potassium - sparing
للبوتاسيوم. تنقص التصفية الكلوية لليثيوم مما قد يتبع ذلك
تراكمه بلزمية سمية لليثيوم. قد يحدث نقص ضغط الدم
الوحي مع المدرات البولية، ومع الكورتورومازين والفنوتازينات
الأخرى.

الأدوية الفردية Individual drugs

الكابتوبريل Captopril (Capoten) يمتلك عمراً نصفياً
يعادل 2 ساعة ويستقلب جزئياً ويفرغ جزئياً دون تبلل،
تكون تأثيرات المضادة بكمية شيرياً في حال اعتلال وظيفة
الكلى؛ يعطى 2-3 مرات يومياً. الكابتوبريل هو الأقصر فعلاً
من مثبطات ACE وهو دواء فعال بعد ذاته ولا يتطلب زرع
أسنانه بعد الامتناع.

الإينالابريل Enalapril (Imovace) هو طليعة دوائية
(عمرها النصفى 35 ساعة) يتحول إلى إينالابريلات
Enalaprilat الفعالة (عمرها النصفى 10 ساعات). يجب
إعطاؤها مرتين يومياً حتى تضبط الضغط الدموي على نحو
فعال حتى 24 ساعة.

الأدوية الأخرى Other members تتضمن الأدوية
الأخرى: Lisinopril, imidupril, fosinopril, utazopril,
ramipril, quinopril, spertindopril, moxipril,
Tandolopril. يمتلك الليزوبريل من بين هذه الأدوية عمراً
نصفياً هامشياً أطول من الإينالابريل، وهذا يور شعبية
استعماله مرة واحدة يومياً كمنشط للإلتزام المتحول
للأحوتوسين. تمتلك بعض المبطات الأخرى، المبددة التأثير
مثل كينابريل Ramipril و quinopril درجة أعلى أيضاً من
الارتباط مع الإنزيم المحول للأحوتوسين ACE في النسج
الرئوية. لمة خلافاً في الأهمية السريرية لهذه الفروق ولقد
أظهرت دراسة Hope (دراسة الفصم الرئوي للنسج الثقيلة)

تم ضمنها قد يفضل البدء بمشيط ACE أهدد بجرعة
منخفضة.

• تضيق الشريان الكلوي (التالي الجانب أو الوحيد الجانب
أو عند الاشتباه بوجود تصلب عصيدي متعمم): فقد
يسبب مشيط ACE فشلاً كلوياً ويكون استعمالها موعاً.

• التضيق الأبهري: قد يسبب مشيط ACE نقص ضغط الدم
المفاجئ الرعيم وبالاعتماد على الوعامة Severity، يمنع
استعمال مشيط ACE على نحو نسبي أو مطلق.

• ينزل الحمل مانعاً للاستعمال (انظر أدناه).

• ربما تحدث الوذمة الوعامة (انظر أدناه).

التأثيرات المضرة Adverse effects

نسيب مشيطات ACE سعلاً جافاً مستندعاً عند حوالي
10 - 15% من المرضى. قلماً يحدث الشرى والوذمة الوعامة
(>1 عند كل 100 مريض) وعادة ما تحدث بالأسابيع الأولى
من المعالجة. تختلف الوذمة الوعامة من تورم خفيف (اللسان
إلى إنسداد رعامي مهدد للحياة، إذ يجب أن يعطى الأدرينالين
حشاً تحت اللسان قد يكون أسس هذا المعامل فارماكولوجياً
بدلاً من كونه أرحياً، ويتبع عن نقص الغبار الموديبكينين.

قد ينجم اعتلال وظيفة الكلى عن نقص شخط الاعتلاء
الكبيبي، أو نقص ضغط الدم المجموعي، أو التهاب كبيبات
الكلى؛ لذا يجب أن يعطى كرياتينين creatinine البلازما
قبل المعالجة وفي أثنائها. قد يتطور نقص صوديوم الدم،
ولا سيما عند إعطاء مدر لنسول أيضاً. يكون فرط بوتاسيوم
الدم هاماً سريرياً (راجع تأثير الألكلوستيرون) ومحسوراً عند
انصباين بطة بالوظيفة الكلوية. تكون مثبطات الإنزيم المحول
للأحوتوسين سامة للمخيم Fetotoxic في الأثلوث الثاني
من الحمل، إذ تسبب نقص إرواء انكلية ونقص ضغط الدم
وقلة السائل السلوي وموت الجنين. ويحدث أيضاً قلة غددلات
neutropenia واعتلال dyscrasias دموي. ذكرت تقارير
أخرى تفاعلات تتضمن الأطفاح rashes واضطراب انذاق
(حثل الذوق) والألم العضلي الهيكلي واليلة البوتينية، وإصابة
كبدية والتهاب بنكرياس.

يمنع استعمال محصرات مستقبل AT₁ في الحمل؛ ولكن

تطبق التحذيرات الموجودة في قائمة استعمال منظمات ACE أيضاً من أجل مُحصرات مستقبلات الأَنْجيوتنسين (AT₁).

موسعات الأوعية الأخرى Other vasodilators

يعدُّ العديد من الأدوية القلبية موسعات وعائية قوية، ولكن يمنع استعمالها الروتينسي في فرط ضغط الدم بسبب تأثيراتها الضائرة. لا يزال المينوكسيديل Minoxidil والنيتروبروسيد Nitroprusside يمتلكان بعض دواعي الاستعمال.

المينوكسيديل Minoxidil هو موسع وعائي انتقائي لنشريات أكثر من الأوردة، يشبه الديهازوكسيد والهيلرالين. يفعل من خلال مُستقلبه الكورنسي Sulphate كدافع لفئة البوتاسيوم المعتمدة على ATP. يعدُّ المينوكسيديل ذا فعالية عالية في فرط ضغط الدم الوعيم، ولكنه يسبب زياداً في إنتاج القلب. بسبب تسرع القلب واحتباس السوائل وفرط الأشماع hypertrichosis. يكون نور الأشماع معصماً مما يسبب مشكلة بعملية cosmetic عند النساء، وقد أُستعمل كصحلول موضعي لعلاج الصلع baldness عند الرجال.

نيتروبروسيد الصوديوم Sodium nitroprusside يمتلك فعالية عالية كمنخفض لضغط الدم عندما يعطى وريدياً. غالباً ما يكون تأثيره فورياً immediate وينوم 1 - 5 دقيقة. لذا يجب أن يعطى تسريب مضبوط بدقة. يوسع كلا من الشريينات والأوردة، مما قد يسبب وهماً collapse عند فوض المريض كما في غايات التنظيف (Toilet purposes)، توجد معارضة تفريع ودية مع تسرع القلب وتسرع المقاومة Tachyphylaxis تجاه الدواء. ينتهي فعل النيتروبروسيد بالاستقلاب ضمن الكريات الحمراء. ينح عن نقل الإلكترونات النوعي من الحديد الهيموغلوبين إلى النيتروبروسيد تشكل الميتهموغلوبين methemoglobin وجنر النيتروبروسيد غير المستقر. يطلق هذا النقص Break down جنور السيانيد Cyanide القادرة على تثبيط أكسيداز البستوكروم (والثاني التنفس الخلوي). لحسن الحظ، فإن معظم السيانيد المتبقي يكون مرتبطاً مع الكريات الحمراء ولكن ينتشر جزء صغير إلى البلازما ويتحول إلى الثيوسيانيدات Thiocyanate. لذا تكون مراقبة التراكيز اللازمة

على 9297 مريضاً بأن الرامبيرييل Ramipril ينقص 20 - 30% من معدل الوفيات، ومن الحداد، عضل القلب والسكتة في زمان واسع من المرضى ذوي الاحتظار العالي الذين لم يعلم بأن لديهم الكسر القلبي منخفض أو لهم غير مصابين بالعمل القلبي¹². يرغمي للوفون بأن النتائج قد تنمر كلها بانقاص ضغط الدم.

اللويساران Losartan كان أول مناهضات مستقبلية الأَنْجيوتنسين AT₁ المرخص من المملكة المتحدة، وهو مُحصر تنافسي مع مُستقبَل فعال غير تنافسي. يمتلك الدواء عمراً نصفياً قصيراً (2 ساعة) ولكن مُستقلبه يمتلك عمراً نصفياً أطول (10 ساعة) حيث يسمح بإعطائه جرعة واحدة يومياً. تتضمن مناهضات مستقبل AT₁ الأخرى المستعملة سريريّاً ما يلي: telmesartan، irbesartan، eprosartan، candesartan، valsartan. يظهر بأن هذه الأدوية أكثر فعالية من اللوسارتان التي تستعمل عموماً بتوليفة مع الهيدروكلورثيازيد. كانت هذه المشاركة بدراسة معلّم landmark أكثر فعالية بحوالي 25% من الأتينولول Atenolol مع الهيدروكلورثيازيد. في الوقاية من السكتة¹³ Stroke.

يعدُّ هذا الصنف من الأدوية عمدة الحمل جداً، كانت شواكل profiles تأثيراتها الجانبية في التجارب السريرية غير متبرزة ومحددة أفضل من الفلفل. وعلى خلاف مثبطات ACE فهي لا تسبب سُعال، وذات قيمة بديلة عند حوالي 10 - 15% من المرضى الذين لا يستجيبون للاسبرين. مثبطات ACE، لذا تستعمل مناهضات مستقبل الأَنْجيوتنسين AT₁ كعلاج فرط ضغط الدم ولكن سرورها في القسطنطيني أو بعد احتشاء عضل القلب (كما هو دور مثبطات ACE) ما زال قيد التطوير.

12 Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al 2000 Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. New England Journal of Medicine 342: 145 - 53

13 Gohlis et al 2002 Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 359: 995 - 1002

لثيوسيدات أثناء تسريب الثيوروبريد النطون (أيام) واسعة
مهدئة للتسمم الجموعي الوضوئيك بالمهاد. قد يكون التسمم
واضحاً بصورة حمض acidosis استقلابي متري، أو
يتظاهر بذهبان أو أعراض ذهانية. يعتقد بأن الأشخاص
المنصابين بالتسمم تتبع منهم رائحة اللوز نثر للميز لسيانيد
الغيدروجين. يجب أن لا يسرب الثيوروبريد بدون المراجعة
المهينة لتوصيات المنتج والاحتياطات. قد يكون من المأمون
خارج الوحدات الاختصاصية اختيار دواء مألوف أكثر.

يستعمل الثيوروبريد في فرط ضغط الدم الإسماعي وفشل
القلب الخرون refractory ولضبط نقص سكر الدم في
الجراحة. قد يُسرب¹⁴ 0.3 - 1.0 ميكروغرام/كيلو غرام/دقيقة
وربما يصبط ضغط الدم حوالي 0.5 - 6.0 ميكرو غرام/كيلو
غرام/دقيقة. تعدّ للرابعة الصلابة لضغط الدم الرامية. عادة ما
تستكمل بحرقية مباشرة لضغط الدم الشرياني، قد يدل
معدل التسريب كل 5 - 10/دقيقة.

ديازوكسيد Diazoside هو مركب كيميائي ثيازيدي
ولكن لا يملك تأثيراً كبيراً مدرراً للبول، بسبب كما في
موسعات الأوعية الشريانية الأخرى الفعولة احتباساً للماء
والملاح. ينقص المقاومة الوعائية المحيطية من خلال تعميل قناة
البوتاسيوم المعتمدة على ATP (مثل nicorandil و minoxidil)
مع تأثير قليل على الأوردة. عمره النصفى حوالي 36 ساعة.
استعمل الديازوكسيد عنى نحو رئيسي في معالجة فرط
ضغط الدم الوعيم. يحدث التأثير الأعظمي بعد بلعة bolus
ورهدية (i.v bolus) خلال 5 دقائق وتذوم جنسى 4 ساعات
على الأقل. وقد عرف الآن أن أخطار نقص ضغط الدم
الفرط يرجح على المنفعة وقلما يستعمل الديازوكسيد
إسعافياً.

بسبب الديازوكسيد فرط سكر الدم لأنه يثب فناة
البوتاسيوم في الخلايا الجزيرية البنكرياسية التي تحصر

¹⁴ بسبب الصرد تفكك فنوغليسرين في علوكه solution، لذا يجب أن
لحضر المحاليل طرماً وتحمض مباشرة بقطعة لحم من رقيقة معدنة بدون
الغبرون مطاوع بلون نسي بصمت flame brown colour، إذا كان اللون
نسي شدة يجب رمي الدواء.

بالفلوبيل يوريا. يجعل هذا التأثير الديازوكسيد غير ملائم
للاستعمال للرسم في فرط ضغط الدم، ولكن يمد في معالجة
الورم الجزيري iusulinoma. بسبب الإعطاء التجموي للمدبة
المشكلة نفسها من نحو الأشعار المشاهدة بالميوكسيديل (راجع
الخاصة فيما بعد).

المهدول الأزين Hydralazine يستعمل أهدالازين الآن في
فرط ضغط الدم لمدة طويلة، ولكن قد يمتلك دوراً كموسع
وعائي (إضافة للتترات) في فشل القلب. ينقص المقاومة
المحيطية عن طريق الإرخاء المباشر للشريانات، مع تأثير مهمل
على الأوردة. نشترك عموماً جميع موسعات الأوعية الشريانية
الفعولة بفعلها التخفيض لضغط الدم مع معارضة مستقبلية
الضغط بتوسط تفرخ ودي مما يسبب تسرعاً قليلاً وزيادة في
نتاج القلب. ولذا إطلاق للرئين مع احتباس ثانوي للملاح
وإثناء الذي ينعاض التأثير الخفض لضغط الدم (وهذا ما يدعى
بالتحمل مع الاستعمال المدبة). لذا عندما يستعمل أهدالازين
يُشرك مع مُحصر بيتا وعلر بولي. عمره النصفى 1 ساعة.

قد يعطى أهدالازين 5 - 20 ميني غرام وريدياً على مدى
20 دقيقة في معظم حالات فرط ضغط الدم الإسماعية (ما عدا
أم الدم الشاعية)، وسوف يشاهد التأثير الأعظمي خلال 20 -
10 دقيقة، ويمكن أن يكرر حسب الحاجة وينقل المريض
للمعالجة القسرية خلال يوم أو يومين.

قد يسبب الاستعمال المطول للهدالازين بحرعة تفوق 50
ميني غرام/يورياً متلازمة شبيهة بالدمية، ويشاهد ذلك عند
أرضى ذوي النمط الظاهري للأسئلة العظيمة.

تعدّ ثلاثة موسعات وعائية أخرى لها دور خارج فرط
ضغط الدم وهي:

نيكورانديل Nicorandil هو موسع وعائي فعال، يمتلك
تأثيرين. إذ يعمل مثل النترات nitrate من خلال تفعيل
GMP (انظر أعلاه) ولكنه يفتح أيضاً قناة البوتاسيوم المعتمدة
على ATP، فيسمح بتلفق البوتاسيوم وحبوت فرط
استقطاب الغشاء الذي ينقص دخول أيون البوتاسيوم ويحرض
عنى الارتقاء العضلي. يستعمل استعماله في الذبحة angina،
حيث يمتلك نجاعة شبيهة لمُحصرات بيتا، والنترات ومُحصرات

تبدلات انسدادية عضوية الذي قد يجعل التوسع كاستجابة الأدوية مستحيلًا (مصاب شرياني، عرج المقطع، انه بومر).
 تزيد الموسعات المحيطية مثل نافيدوروفوريل *naftidrofuryl* (Praxilene) وبتوكسيلين (*pentoxifylline*) (trental) *oxpentifylline* جريان الدم الجلدي أكثر من العضلات وقد استعملت بنجاح في معالجة قرصات الساق الوريدية (الموالي والرضحية).

العرج المقطع Intermittent claudication يتوجب على المرضى إيقاف التدخين والحفاظ على المشي مثل القيام بأجراء التمارين المتاحة بحسب قدرتهم. يجب معالجة عوامل الاختطار الأخرى بشدة خاصة فرط شحميات الدم، ويجب أن يعطى المرضى الأسبرين Aspirine 75-150 ميلي غرام يومياً كعامل مضاد للتصفيحات. ينهي معظم النصايح العرج للقطع إلى المرض الإقفاري أو المرض الدماغى الوعائى، ولذا يجب أن يكون الفرض الرئيسى من المعالجة هو الوقاية من هذه النتائج. ينهى تجريب نافيدوروفوريل أو البتوكسيلين ولكن يجب أن تسحب إذا لم تنفع في بضعة أسابيع. يمتلك النافتيدوروفوريل *Naftidrofuryl succinate* بترسيم نازعة الهيدروجين سكسينات *dehydrogenase*، يزيد إمداد ATP وينقص مستويات اللاكتات في العضلات. يخصص أيضاً مستقلات SHT، ونشط تضيق الأوعية المعرض بأسيروتونين وبشبط تكس الصفحات. ويعتقد بأن البتوكسيلين يحسن إمداد الاكسجين للتسيج الإقفاري فيحسّن من قابلية تغير شكل الكرية الحمراء وينقص من لزوجة الدم، وينتج ذلك حرماً عن إتساق فيروكسين البلازما. لا يمتلك هذان الدواءان فعلاً مرصعاً وعالياً مباشراً بينما يحصل اندرام الثالث أى نيزيتون بيكوتينات *nicotinate (inositol)* في العرج المتقطع. تعدّ البيئة على الاستفادة للفضيلة أخرى بالدوائى الأوكسجين إذ قدم تحليل مينا للمصليات بعض العناية السنية (ازدياد مسافة المشي). تعمل معظم موسعات الأوعية انتقائياً على الأوعية الدموية الملينة مسببة سركة الدم steel من الأوعية المسابة بالعصبنة.

يحدث المصص الليلى *night cramps* في هذا المرض،

قنوات الكالسيوم. يعطى صوباً وهو بديل عن التترات عندما يحدث التحسن تجاه التترات أو بديل عن الأصفاف الأخرى عندما يمنع استعمالها في الربو أو قشل القلب. تتشابه التأثيرات المضادة للنيكورتدين مع التترات إذ يسبب صداعاً (35%) عند المرضى. يعدّ الدواء للضاد للذبحة الوحيد الذي أوضحت تجربة واحدة فقط نفعه حول المصيبة المسابقة المذكور.

البافيرين Papaverine هو أحد القلوانيات الموحدة في الأيون، ولكن ليس له علاقة بنوية مع المورفين. يشبط التيسفوداستراز وأما فعله الرئيسى فهو ارجاء العضلات المساء في انحاء الجسم، ولاسيما في الجهاز الوعائى. يعقن احياناً في الباحة area موضعياً عندما يكون التوسع الوعائى مرغوباً، ولاسيما داخل الشرايين والأوردة وحولها للتفريج عن التشنج خلال الجراحة الوعائية حيث يبدأ بتسريه وريدياً.

ألبروستاديل Alprostadil هو شكل ثابت من البروستاغلاندين E₁. يكون فعالاً في علاج الانقباض الوظيفى النفسى لمشأ والاعتلال العصبى القضيبي وذلك بقتة مباشرة داخل الجسم (راجع الفصل 26). ويستعمل وريدياً ليصون maintain سالكية القناة الشريانية عند الوليد المصاب بمرض قلبي خلقي.

موسعات الأوعية في فشل القلب (راجع الفصل 24)

Vasodilators in heart failure

موسعات الأوعية في امراض الأوعية المحيطية

Vasodilators in peripheral vascular disease

الغاية هي إحداث توسع شريسي عميق دون التضامن مع هبوط هام في ضغط الدم، وسرف ينتج عن ذلك زيادة جريان الدم للأطراف. تتكون الأدوية على نحو طبيعي أنفع عند المرضى الذين ينقص لديهم جريان الدم نتيجة تشنج الأوعية (ظاهرة رينو) من النصايين ينقص جريان الدم الناتج عن

¹⁴ دراسة نامو لنيكورتيدل في لدمه (IONA). كانت تجربة مزدوجة شعبي، وأعطت ذات نتائج عمل أحررت في لملكة لتصفية حيث أعطى المسابرة بالدمه المستقرة scabie angina دوو الاختطار العلى فصل أو النيكورتيدل 10 - 20 ميلي غرام. نتاجه المرضى مدة 1.6 سنة ومطياً، عانى المرضى المتاحون بالليل على نحو هام من لتلازمة فتاجية coronary syndrome أو لوفاة (5.5% مقابل 11.1%، p = 0.01).

ويملك الكينيدين سعة مثيرة للحدال في الوقاية منها. أظهرت نتائج تحليل متا meta-analysis لسنة تحارب مزدوجة التعمية حول المنص الفيلي (ليس من الضروري ترابطه مع مرض وعائي محيطي) بأن العدد: وليس وعامة التوب وحيداً، قد نفس بالمرعة ذات التوقيت الليلي ²⁴ night - time dose. قد لا تشاهد المنفعة حتى بعد عضي عدة أسابيع (راجع التيكويدين).

ظاهرة رينو Reynaud's phenomenon قد يساعد النيفيدين في معالجة هذه الظاهرة وكذلك البريزين reserpine (مُحصر لمستقبل ألفا الأدرينية مجرعاته المنخفضة) ويستحق بالتحفة محاولة التطبيق الموضعي لثلاثي نترات الغليسول كموسع وعائي في الحالات المقاومة. يبدو أن الإنابرايل Enalapril ناجح قليلاً (مبط ACE) في الحالات الوعائية خاصة عند المصابين بالتهرق، قد تحسن الأمراض مع الموسع الوعائي الداعني المنشأ بروستاسيكلين protaclyline (ايوبروستينول Lipoprostenol) نأشربب المنقطع على مدى عدة ساعات

تتاقم مُحصرات للمستقبل β الأدرينية مرض الأوعية الضيقية وظاهرة رينو بإنقاصها الإرواء الدوراني الذي يكون منقوهاً مسبقاً. ولا يساعد الانتقال إلى مُحصرات β الانتقائية لأن التأثيرات الضائرة تشج عن نفس نتائج القلب بدلاً من تضيق الأوعية المعرض لمستقبل ألفا دون مقابلة.

الأوية المُحصرة للمستقبل الأدرينية

Adrenoceptor blocking drugs

تنافس الأوية المُحصرة للمستقبل الأدرينية في احتلال المستقبل الأدرينية مع الأدرينالين (أينفرين epinephrine) والنورأدرينالين (نورإبينفرين) (والأمينات الأخرى المحاكية لدردي) سواء انطلقت من الجسم أم حنفت بها مُنقَض الأدرينالين والنورأدرينالين اللورانيين بسهولة أكبر مما هو في

Man - Son - Hing M, Wells G1995 Meta-analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal cramps in elderly people British Medical Journal 310: 13 - 17

تأثيرات تنبه العصب أدرينالي الفعل.

ثمة صنفان رئيسيان من المستقبلات الأدرينية ألفا وهما راجع (المجلد 1.22) من أجل تفاصيل تأثيرات المستقبل.

الأوية المُحصرة للمستقبل ألفا الأدرينية

α -Adrenoceptor blocking drugs

ثمة مُعطال رئيسيان من مستقبل ألفا محدان بالألفا النسبية للأدرينية التي تشغلها:

- مستقبلات α_1 الكلاسيكية في العضو المستعمل (خلف المشبك)، تتواسط تضيق الأوعية.
- مستقبلات α_2 المنوحودة في بعض الأنسجة المستعملة (خلف المشبك) وفي النهاية العصبية (قبل المشبك). تتواسط المستقبلات قبل للمشك (مستقبلات ذاتية Autoreceptors) (إفلاص الناقل الكيميائي (بورأدرينالين)، أي، تقدم صيداً بالارتجاع تسليبي negative feedback لإطلاق الناقل. وهي موجودة أيضاً في الجهاز العصبي المركزي.

كان الجيل الأول من مُحصرات المستقبل ألفا غير انتقائية nonselective، يحصر كلاً من المستقبلات α_1 و α_2 . وعدما يتعض الأشخاص الذين يتناولون هذا الدواء من وضعة الاستلقاء إلى الوضعية المنتصبة أو يقومون بالتمرين يتعمل الجهاز الودي فيزيولوجياً (عن طريق مستقبلات الضغط baroreceptors). إن تأثير α_2 انضيق للأوعية (يصون ضغط الدم) يُحصر بالدواء وأن فشل هذه الاستجابة يجعل الجهاز الودي معلاً أكثر ويجرر الناقل العصبي أكثر وأكثر. هذه الزيادة في الناقل transmitter منخفض، على نحو طبيعي بالارتجاع التسليبي. عن طريق مستقبلات α_2 الذاتية؛ لكن هنا سُمحصر أيضاً.

لا تُحصر مستقبلات β الأدرينية ويكون هناك إطلاق زائد للناقل في النهايات الأدرينية التي تفعل عليها، مسببة تسرعاً قليلاً قد يكون غير سار لذلك لا تُستعمل مُحصرات للمستقبل ألفا وحدها في فرط ضغط الدم.

إن مُحصر المستقبل α_1 الأدرينسي الذي يوفر spare مستقبلات α_2 يكون أضعف في فرط ضغط الدم لأنه يحتفظ على

تنظيم الارتجاع المسببي لإطلاق النورأدرينالين. (أقل إحداثاً
لتسرع القلب وتقصض الضغط الدموي الوضعي وفي التمرين)،
وبعد ترازوسين prazosin مثلاً على الدواء.
راجع استعماله في ضخامة البروستاتا.

استعمالات الأدوية كمحصرة للمستقبلة الأدرينية
• فرط ضغط الدم: الإمراضي: - توكسازوسين، - لايتونول.
• ورم القواتم : فينوكسي بنزالامين، فينولامين.
• مرض الأوعية السمبوية. ضخامة البروستاتا الحميدة (تُرخي للمعدة العضلية المصغرة تنسي تسم في لعنلس البول).

الأدرينية التي توصف مرة واحدة يومياً. يكون تأثير الجرعة
الأولى أيضاً أقل وضوحاً، ومع ذلك لا يزال يتصح للمرضى
بالبدء بجرعة أخفض من تلك المستعملة في الصيانة. فهي
ملائمة على سبيل المثال لتوصف 1 ميلي غرام يومياً، تزداد بعد
أسبوع إلى أسبوعين دون تكرار قياس ضغط الدم في هذه
المرحلة. يمكن البدء بمسحدرات بطيئة الإفلات Cardura XL
كجرعة صافئة 4 ميلي غرام يومياً.
تضمّن مسحدرات ألفا الأخرى ألفازوسين alfuzosin
والترازوسين Terazosin.

إنفورامين Indoramin هو أقدم مسحصر لألفا-1، يفيد
قليلاً كعلاج لضغط الدم، ولكنه لا يزال يستعمل من أجل
أعراض البروستات¹¹ يؤخذ 2-3 مرات يومياً.

فنولامين phenolamine هو مسحصر لمستقبلة ألفا
الأدرينية غير انتقائي، يعطى وريدياً لتأثيره المختصر في نوب
فرط ضغط الدم الأدرنسي، كما في القوائم pheochromo-
cytoma أو التأثير المهاكي للودي لمبط أكسيناز أحادي
الأمين (MAOI). يمتلك بالإضافة لحصره المستقبلة ألفا أفعالاً
كموسع وعائني مباشر ويؤثر في التقلص القلبي أيضاً. تكون
الجرعة في نوب فرط ضغط الدم 2 - 5 ميلي غرام وريدياً،
تكرر عند الضرورة (تتأق إلى ساعات). يفضل استعماله
كاعتبار تشخيصي في ورم القواتم، فقط عندما تكون القياسات
الكيميائية الخيرة غير عملية ولكن لا يعول عليه كثيراً.

فينوكسي بنزالامين phenoxybenzamine هو دواء
مسحصر للمستقبلة ألفا غير انتقائي متعذر العكس، فد تأثيره
تأثيراته لمدة يومين أو أطول، لذا يجب أن تزداد جرعته تدريجياً
بطيء. ويستعمل معاكسة التأثيرات الدورانية بافراز
النورأدرينالين (نورأبينفرين): أو الأدوية المهاكية للودي لأن
التأثيرات تكون مريعة مما يجعله مفضلاً كمحصر للمستقبلة

التأثيرات المضادة Adverse effects. تتناقص المنفعة
العلاجية في البروستاتا مع التأثير الضار لسلس البول عند
السناء. تضمّن التأثيرات الضارة الأخرى لإحصار المستقبلة
α الأدرينية، تقصض ضغط الدم الوضعي، والحبس الأنفي nasal
stiffness، والصدبة للمهية الحمراء red sclera، ويحدث عند
الذكور فشل القلب. وقد ذكرت التأثيرات الخاصة بكل دواء
لاحقاً.

ملاحظات حول الأدوية الفرعية
Notes on individual drugs

ترازوسين Prazosin. يحصر البرازوسين مستقبلات α₁
على المشبكية، ولكن لا يحصر المستقبلات α₂ اللاحقة قبل
المشبكية. يمتلك تأثيراً ضاراً عن الجرعة الأولى فقد تسبب
الجرعة الأولى، خلال ساعتين (نادراً بعد الجرعة الثانية) نقصاً
كافياً في الضغط الشرياني لسبب فقدان الوعي لذا يجب أن
تكون الجرعة الأولى صغيرة (0.5 ميلي غرام) وتعطى قبل
التغيب للسرير. يعني ذلك ترك هذا الدواء بسبب تأثيره
الجائسي وقصر مدة فعله (عمره النصفى 3 ساعات)
واستعمال أروية مهدئة مهدئة النوم.

دوكسازوسين Doxazosin. استعمل الدوكسازوسين
(عمره النصفى 8 ساعات) كأول مسحصر ملائم للمستقبلة ألفا

11 قد يكون تعجيل لتعكس الودي، بقصر تقصص ضغط الدم نفسه، الذي يسبب
التسكوت. مثل العديد من الحجب تلفت dardazapins حينهم لمكافحة
لذخمة angina عند المرضى المسن للذكورين severe embolaged بار
الديفر طوبس لتهار قبولي بسبب الأمراض البولية البروستاتية، عولج بأحد
مسحدرات ألفا-1 وهي إحدى الأدوية خفيفة الأثر قدرة.

ألفا في معالجة ورم القواتم.

ولا بد كإجراء سبكم من ملاحظة تأثيرات استرجار البرودة
الوحيدة عن قرب قبل البدء بالإعطاء المنتظم.

قد تحدث عسرة الهضم والغثيان بالمعالجة العموية التي
تفضل أن تعطى مع الطعام.

ثيموكسامين (Thymoxamine (moxisylyte وهو
مُحصَر غير انتقالي يستعمل في ظاهرة زلزال كاستجابات وحيد.
لايتألول **labetalol has both** يمتلك اللابيتالول أفعالاً
مُحصرة لمستقبلات ألفا وبيتا وينجم ذلك عن التفاعلات
Isinners المختلفة (راجع مُحصَر مستقبلات β). كما يهدؤ
مستحضره الأقبال للحرقن قياً في معالجة فرط ضغط الدم
الإسعافي.

قلويات الأروغوت Ergot alkaloids هي قلويات
طبيعية ذات فعالية مُحصرة للمستقبلات ألفا الأدرينية وهي أيضاً
ذات قدرة ناهضة **agonist** للمستقبلات ألفا الأدرينية فهي مثلاً
ناهضة جزئية تحجب شغل الأخر الموسع للأوعية الذي يميز
الأدوية المُحصرة لمستقبلات ألفا الأدرينية.

الكلوبرومازين Chlorpromazine يمتلك العديد من
الأدوال إذ يُحصَر المستقبلات ألفا الأدرينية بدرجة ضئيلة،
ولكنها تكفي لخفض ضغط الدم وتفيد سريريّاً لمعالجة الجرعة
للمرطلة من الأسميتاجين.

الأدوية للمُحصرة لمستقبلات β الأدرينية

β - ADRENOCEPTOR BLOCKING DRUGS

الأفعال Actions

تُحصَر هذه الأدوية انتقائياً تأثيرات المستقبلات β الأدرينية
للتورأدرينالين (تورأبينغرين) والأدرينالين (أبينغرين). قد
تكون مناهضات صرفة أو قد تمتلك بعض النشاط الناهض
agonist الإسعافي (عندما توصف كناهضات جزئية).

سرعة القلب النابضية المنخفضة: يجعل النشاط ثودي القلب
عبر المستقبلات β الأدرينية) ويعطىء النشاط اللاودي القلب
(عبر المستقبلات M_2 للسكرابينية). انا تم إحصار ثودي
واللاودي الدين بسوقان **drive** القلب بأسلوب متواتر
تُحصَر للمستقبلات β الأدرينية مع الأتروبين، فسوف يصر

القلب تحت تأثير سرعة القلب الداخلية المنشأ، تكون سرعة
القلب الداخلية المنشأ عادة حوالي 100/دقيقة، مقابل السرعة
المتعادلة 80 دقيقة، إذ تكون في الحالة الطبيعية سيادة مبهمية لا
وعدة تفضل مع العسر.

تعتمد التأثيرات المحصورة للمستقبلات الأدرينية بينا على
مقدار الثور ثودي الموجود، إن التأثير الرئيسي القلبي الذي
يحم عن انخفاض السؤق ثودي **sympathetic drive** هو كما
يلي:

- تلقائية مُحترَلة (سرعة القلب).
- قلوصة قنبية مُحترَلة (معدل ارتفاع الضغط في الطون).
- إمرار ريتين مُحترَلة من الجهاز الجوار لتكبيبات في قشر
الكلى.

بسبب تناقص سرعة القلب تراجعاً في نتاج القلب
وإنخفاضاً في الاستهلاك القلبي للأكسيجين. تعدّ النتائج
أوضح بالاستجابة للتحريض بالمفارنة مع الراحة. تحيل المقاومة
الوعائية المحيطية لارتفاع الإعطاء الهاد مُحصَر مستقبلات β
الأدرينية التي (مع النشاط المحاكي للودي الداخلي المنشأ أو
بايونه). قد يكون ذلك استجابة انعكاسية لإنقاص نتاج
القلب، ولكن أيضاً لأن التأثيرات المحصورة لمستقبلات ألفا
الأدرينية (المضيق للأوعية) تم تمدد تقابل جزئياً **partially**
opposed تأثيرات المستقبلات β الأدرينية (الموسعة)، مما ينتج
عنه تناقص الحريان المحيطي. تعود المقاومة المحيطية بالاستعمال
للمرمن للمستويات قبل العلاجية أو أدنى قليلاً، وتختلف
بحسب وجود النشاط المحاكي للودي الداخلي المنشأ **ISA** أو
ضاهه. ولكن يبقى حريان الدم المحيطي ناقصاً. قد تنتج برودة
الأطراف التي كثيراً ما تحدث بالمعالجة المزمنة عن نقصان
نتاج القلب ونقصان حريان الدم المحيطي بدلاً من حصَر
المستقبلات (β) الموسعة المحيطية.

قد يفسر حريان الدم الكايمي بحوالي 30% الذي يظل
يلدوره من العسر الشصفي 1/2 للأعضاء التذرية بالشحم التي
يعتمد استقلالها على استريان الصودي (مثل تلك المواد التي
تستقلب على نحو شامل بالاستقلاب بالعبور الأول وتعتمد
فعلياً على سرعة إبقاء الدم للكبد، والتي تتضمن

تثبيته مستقلة بين الأدرينية

β - adrenoceptor selectivity

تمتلك بعض مُحصرات بيتا β ألفة عالية تجاه مستقبلات β₁ القلبية أكثر من مستقبلات β₂ القلبية والمحيطية (راجع الجدول 1.23). إن النسبة الكمية من الدواء المطلوبة لحصر النسيطين Subtypes من المستقبلة تعبر عن انتقالية Selectivity الدواء (راجع الملاحظة في الجدول 1.22) بخصوص شروط استعمال β₁ الانتقالية والانتقالية القلبية). وأما السؤال فهو هل تشكل هذه الفروق الانتقالية وغير الانتقالية لمُحصرات بيتا ميزات سريرية. تعدُّ مُحصرات β₁ أقل من الحاجة النظرية في انتساب بالتضييق القلبي ولكن تتوفر في الممارسة بعض مُحصرات β₁ ذات الانتقالية انكافئة الموصى باستعمالها بسلام في الربو قد يستنسى المبرورولول [isoproterenol] والنيبولول [nebivolol] التي يمكن استعمالها بجرعات منخفضة عند المسنين بالرغم الخفيف والذين تكون درعهم استعمال مُحصرات β لديهم قوية وقد لا تُعدُّ سلطات شبيهة ومأثورة بدعم هذا الاستعمال. ويكون الاستعمال العملي التطبيقي الرئيسي لمُحصرات β₁ الانتقالية هو عند السكريين إذ بواسطة مستقبلات β₂ تُمرض نقص سكر الدم وتعاكس تنظيم الاستجابات الاستقلالية التي تعكس نقص سكر الدم.

تمتلك بعض مُحصرات β (مناهضات) بدلاً ناهضاً agonist أيضاً أو نشاطاً ودياً داخل المنشأ ISA أي توجد ناهضات جزئية partial agonists. تسبب هذه العوامل انخفاضاً في سرعة القلب في أثناء الراحة أقل من تلك التي تحدث بالمناهضات المثبة ولذا قد تكون أقل فعالية في النجدة الصدرية الوعيفة التي يكون فيها لإنفاض سرعة القلب أهمية خاصة. فمع انخفاض أيضاً في إنتاج القلب، وقد يعاني بعض المرضى من برودة أطراف مزعجة. قد يسوء العرج المقطوع بمحصرات β سواء أكانت ذات تأثير ناهض جزئي أم لم تكن. قد يُؤثر كلا الصنفين من الدواء فشلاً قلياً ولا يوجد فرق هام يمكن أن يفرق إذ يمتلك المسنين بالتدريج القلبي مسبقاً سوفاً ودياً عالياً (لاحظ أنه يمكن استعمال محصر β لمعالجة فشل القلب).

البروبراتولول ذاته، والليفوكاين lignocaine (الليدوكاين lidocaine) الذي يؤخذ عليه بالاستعمال المزمّن من أجل اضطراب النظم القلبي.

التأثيرات Effects

يبدأ الضغط بالانخفاض خلال ساعات من بدء المعالجة تُحصرت بيتا، وتبقى الآلية غير محددة، وقد يعكس انشقاق الاستجابة الشائضة لضغط الدم في الأنماط المختلفة من فرط ضغط الدم إسهام آليات مختلفة. تكون مُحصرات بيتا أكثر فعالية عند المرضى الذين يستحبون أيضاً لثبطات الإنزيم المحول للأنتيوتنيس ACE، تُحصرت مُحصرات بيتا إفراز الرينين الذي ربما يكون السبب الرئيسي لإنفاض ضغط الدم. قد يزيد مُحصرت بيتا من إفراز الببتيد المشور للصدويوم كمنسجم إضافي بحوالي 2 - 3 أضعاف. تحدث معظم التأثيرات على ضغط الدم بسرعة (ساعات، أيام) ولكن غالباً ما يحدث تناقص أكثر اعتدالاً على مدى عدة أسابيع.

تكون الميزة الهامة تُحصرت بيتا في فرط ضغط الدم بأن الاجتهادات الفيزيولوجية مثل التمريض، والوضعية القاسية upright posture وحرارة البيئة العالية لا تترافق مع نقص ضغط الدم مما يحدث ذلك بالعوامل التي تتداخل مع الآليات الاستتبابية homeostatic بتوسط المستقبلات ألفا الأدرينية. يعني حصر بيتا الآليات المضبوطة بالاستجابة ألفا التلازمية الضرورية للملكة.

ينمو من الرؤية الأخرى أن التأثيرات الثقيلة قد تكون من المساوئ بدلاً من أن تكون من الميزات، وتتناقص بالفعل انقصة المنظم على التمريض. ولكن يمتلك القلب مدرراً وخيفاً كبيراً عكوساً، مما يميز استعمالها اختصائص للرغوية في النجدة وفشل القلب غير المُحرض. لقد أصبحت مُحصرات بيتا ممارسة روتينية وطيبة في فشل القلب الخفيف إلى المتوسط. ولكن يحدث فشل القلب الشائع عن الدواء عند المرضى مع تناقص خطير في التدختر القلبي.

راجع الفصل 24 من أجل التأثير على تركيز بروتاسيوم التلازما.

الجدول 1.23: الأدوية المُحصرة لمستقبلات β الأدرينية: الخصائص في إجراءات العلاجية.

المفعول	يؤثر مضع جرمي ويؤثر محاكي للوادي (داخلي المنشأ)	يؤثر حيث كالمشبه ويؤثر شبه بانكبيدين
القسم الأول: محصر غير انتقائي ($\beta_1 + \beta_2$)		
المجموعة I: أوكسي بروتينول oxyprenolol	+	+
المجموعة II: بروبرينولول propranolol	-	+
المجموعة III: بندولول pindolol	+	-
المجموعة IV: سرتالول sotalol	}	-
تيمولول timolol		-
نادولول nadolol		-
القسم الثاني: محصر² انتقائي بيتا - (β_1) (القلبية)¹		
المجموعة I: أسبرينولول Acebutolol	+	+
المجموعة III: إزمولول Esmolol	+	+
المجموعة IV: أتيرولول Atenolol	}	-
بازوبرولول pasoprolol		-
ميتروبولول Metoprolol		-
نيفولول Nebivolol		-
بيتاكولول Betaxolol		-
سيلبرولول ³ Celiprolol	-	-
القسم الثالث: محصر ألفا +1 محصر B حور انتقائي		
المجموعة II: كارفيديلول carvedilol	-	+
المجموعة IV: لابتالول ² labetalol	-	-

¹ راجع (الجدول 2.2) المتصل باستخدام مصطلح الانتقائية القلبية، لاحظ: أن العوامل الفعلة hybrid agents تمتلك إحصاراً لمستقبلات بيتا بالإضافة إلى ظهور ترميم الأوعية ليس له علاقة مع المستقبلات الأدرينية، عملاً يطلق سيفينولول Nebivolol⁴ كسيد انتقائي.
² تعدّ الأدوية الانتقائية بيتا - (السيفينولول Nebivolol) ذات فعالية أكثر بحوالي 300 مرة تجاه مستقبلات بيتا- β_1 مقارنة مع مستقبلات بيتا- β_2 . تعكس الانتقائية الملحقة بأنه يخلط أكثر من 300 مرة من عمر مستقبلات بيتا- β_1 للحصول محصر مستقل يتساوى نفسه. لذا عندما تزداد الجرعة وترتكزها عند المستويات، فإن المنفعة من الانتقائية تفقد تدريجياً.
³ يمتلك السيلبرولول Celiprolol واللابتالول labetalol نشاطاً مؤثراً كناهضين انتقائيين بيتا - β_1 .

glaucouma (يستعمل التيمولول على العين ولا يمتلك هذا الفعل)، أو إذا أعطيت بجرعة مفرطة.
 يظول ارتخاء فضة الكاحل ankle jerk محصر مستقبلات β_2 الأدرينية التي قد تكون مصلبة عند الاعتماد على هذا المنعكس في التشخيص والتدبير العلاجي لتقصير الدرقية.

ظروفه الفوائية Pharmacokinetics

إن التركيز البلازمي لمحصر المستقبلات β الأدرينية له علاقة

لا يرجح أن يؤدي السحب المفاجئ إلى تأثير ارتدادي إذا كان محصر β يمتلك فعلاً تاحضاً جزئياً، إذ قد نجد تنظيمياً فعلي Up-regulation أقل للمستقبلات، كما يحدث بالاستعمال المطول لمحصر المستقبلات.
 تمتلك بعض محصرات بيتا تأثيراً مشابهاً كالمشبه (تأثير شبه بانكبيدين أو بالمخدر الموضعي). وتعدّ هذه الخاصة غير هامة سريرياً، ويستثنى من ذلك العوامل التي تمتلك فعلاً مخلوياً للعين (غير مرغوب). إذا طبقت موضعياً من أجل الزرك

معددة مع تأثيره لعدة أسباب. إذ عادة ما تطبق حركتك المرتبة الأولى *First - order Kinetics* لإزالة الدواء من البلازما، ولكن انحطاط إحصار المستقبل يكون من المرتبة صفر - *Zero - order*. إذ التطبيق العملي هام إذ ينخفض التركيز البلازمي 50% خلال 4 ساعات من إعطاء البروبرانولول 20 ميلي غرام ووبناءً، ولكن إحصار المستقبل والذي يخسب بمسرع القلب (مضيق الشرايين) ينخفض 35% فقط، إن العلاقة بين تركيز الدواء الأم *parent drug* في البلازما وتأثيره خاصص إن كانت مستقبلات الفعالة حوالياً موجودة أيضاً، وكذلك فإن بعض مُحصرات بيتا الأدرينية بالتشمع عاصمه الـ *timolol*، قد لا يعكس عمرها النصفى البلازمي مدة إحصار β إذ يبقى الدواء مرتبطاً مع النسيج بالقرب من المستقبل ويكون التركيز البلازمي مهملًا.

يمكن إعطاء معظم مُحصرات المستقبل بيتا الأدرينية فعولياً مرة واحدة يومياً إما بمسحوظرات اعتيادية أو بمسحوظرات ذات تحرر مستمر *sustained released* لأن العمر النصفى للتأثير الـ *adrenimic* النوتيمي يزيد عن العمر النصفى الإضراحي للعادة الأم في الدم.

العوامل اللواتية بالشحم *Lipid - soluble* كثيراً ما تُستقَب (هيدروكسولات، متقارنة) إلى مواد ذواتية بالماء إذ يمكن أن تطرح من الكلية. يخضع التركيب البلازمي للأدوية إلى استقلاب كبدي كبير بالترور الأولي الذي يختلف كثيراً بين الأشخاص (حتى 20 ضعف) لأن العملية ذاتها تعتمد على عاملين متغايرين كثيراً وهما: سرعة الامتصاص وحرمان الدم الكبدي، وبشكل الأخير عاملاً بمداة السرعة.

تعد العوامل اللواتية بالشحم أغشية الخلية بسهولة ولذا فهي تمتلك حسب توزع ظاهري كبير، وهي تدخل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي، فمثلاً يصل الـ *propranolol* إلى تراكيز في الدماغ أكثر بحشرين مرة من الـ *atenolol* اللواتية بالماء.

العوامل اللواتية بالماء *Water - soluble* تُظهر تراكيز بلازمية مبنية أكثر لأنها تخضع بدرجة أقل للاستقلاب الكبدي وتفرغ دون تدخل من الكلية، لذا تفول أعصارها النصفية في

فشل الكلية؛ فمثلاً يزداد العمر النصفى للـ *atenolol* من 7 إلى 24 ساعة. ويؤخذ عام إعطاء المسابين عرض كنوي أدوية (من أي نوع) تمتلك أعصاراً تصفية طويلة والتي يتبعها فعلها بإطوارها كثيراً، تتوزع العوامل اللواتية بالماء بدرجة أقل وقد تمتلك تأثيرات أقل وفعولاً كالتسي تعزى إلى نفوذيتها إلى الجهاز العصبي المركزي مثل الكوايس *nightmares*.

- العوامل الأكثر ذواتية بالشحم هي: البروبرانولول، ايتيوبولول، الأوكسيتولول، الاليتالول.
- العوامل الأقل ذواتية بالشحم (ذواتية بالماء) هي: الـ *atenolol*، الـ *sotalolol*، الـ *nadolol*.
- بقية العوامل هي مترسطة.

تصنيف الأدوية المُحصرة للمستقبل β الأدرينية

Classification of β -adrenoceptor blocking drugs

- اعتماداً على الحركتك اللواتية: ذواتية بالشحم، ذواتية بالماء، راجع ما سبق.
- اعتماداً على الـ *adrenimic* الفعولية (الجدول 1.23) تمتلك خصائص للمشاركة (فصل بعض جزئي وفعل مثبت للغشاء) أهمية سريرية متفرقة بالنسبة للأدوية الحالية بالمسحوظرات الاعتيادية المستعملة؛ وقد تكون غير هامة في أكثر الحالات، ولكن ينبغي معرفتها عندما تكون هامة وقد يؤثر ذلك بتطورات مستقبلية.

تشمل مُحصرات β المستقبلة بيتا الأدرينية غير الموحودة في قائمة الجدول 1.23:

- غير انتقائية: *carazolol*، *bucindolol*.
- انتقائية لمستقبل β_1 : *esmolol*، *betaxolol* (فصل قصير جداً؛ دقائق).
- إحصار المستقبلين بيتا والعدا: *bucindolol*.

استعمالات الأدوية المُحصرة للمستقبل بيتا الأدرينية

Uses of β -adrenoceptor blocking drugs

Cardiovascular uses الـ *cardiovascular* الـ *cardiovascular*

الذاتية المسارية (بتمسح حصار بيتا عمل القلب واستهلاك الأوكسجين).

¹¹ بروفيزيكتور من 40 شخصاً حول العالم.

فرط ضغط الدم الباسي الكبدي ونزوف توالي
المرعبة: نقص الضغط الباسي (راجع الفصل 33).

فشل القلب (راجع الفصل 25). توجد الآن بين واضحة
من التجارب. الاستباقية prospective trials بأن حصار بيتا
يخفف وفيات المرضى بكل درجات فشل القلب المحتدل.
تدعم المستندات أعمال سُمرات بيتا نحو الانتعاش
(كارفيديلول carvedilol، مُحصر ألفا أيضاً) والانتعاش لبيتا
(ميتوبرولول وبيزوبرولول). ترمه البغيا الناجمة عن حبيبات
ACE بالمقارنة مع الفغل. لا تزال التأثيرات السلبية في التقلص
المعضلي هامه، إذ تكون جرعة البدء منخفضة ومثلاً
1.25 bisoprolol ميلي غرام مرة يومياً أو 3.625 carvedilol
ميلي غرام مرتين يومياً) وقد تتحمل فقط مع إضافة معاملة
مضادة لفشل القلب مثل اندر النولي.

الاستعمالات المصاحبة Endocrine uses فرط الدرقي:

ينقص حصار بيتا من الأعراض المزعجة لنشاط الودي المفرط،
وقد نجد تأثيراً على استقلاب الثيروكسين (الإزالة المحيطية اليود
من T₄ إلى T₃)، بفعل عامل غير انتقالي مثل البروبرانولول
لبنهض التأثيرات الغلية (β₁ وβ₂) والرغاش (β).

ووم الغواتم Phaeochromocytoma: إن حصار التأثيرات

الناهضة β (β-agonists) للكاتيكولامينات الجائلة دائماً بتوثيقه
مع حصر كاف للمستقبل ألفا الأدرينية. يتطلب فقط
جرعات صغيرة من مُحصر β.

استعمالات أخرى

• الجهاز العصبي المركزي

القلبي مع الأمراض الجسدية (حصر غير انتقالي لبيتا قد
يكون أكثر فعالية من حصار β₁ الانتقالي).

النوبات من الشقيقة، بعض حالات الرغاش الأساسي.

أعراض انسحاب الحاد للكحول والأفيون.

• العمون:

الزرق Glaucoma: (betaxolol, carteolol, levobu-

timolol) قطرات عينية) تفعل هذه الأخرية بتعديل

إنتاج الخلط ثنائي وتدفعه.

فرط ضغط الدم (ينقص حصار بيتا إفراز الرينين وتناج
القلب)؛ وقد تداعل قليل مع المنكبات الاستباقية

اضطراب النظم الدرقي القلبي: ينقص حصار بيتا
سولي drive نواظم القلب؛ قد تكون الخصائص الفرعية ذات
علاقة كذلك (راجع الجدول 1.24).

احتشاء عضل القلب ومُحصرات مستقبلية بيتا الأدرينية.

لثة طرزان من الاستعمال بحيث نفس معدل الوفيات الخادة
وتقى من انفكس؛ الذي يسمى التأثير المحسن للقلب
cardioprotective.

• الاستعمال المبكر خلال 6 ساعات (أو على الأغلب 12

ساعة) من البدء (ووبدياً حتى 25 ساعة ثم فموياً 3 - 4

أسابيع). تتوضح للشفة فقط بالأينولول. لا يكون نقص

عمل القلب أقل تواتراً ربما بسبب عدم حصر مستقبلية β₂

بالأينولول. أما الشفة الفعوى فتكون خلال 24 ساعة

الأول وكذلك يبقى معدل الوفيات أخفض حتى لسنة

واحدة. تتضمن مواع الاستعمال المبكر بطة القلب (>55/

دقيقة). نفس ضغط الدم الانقباضي >90 ميلي متر زلفين)

وفشل البطين الأيسر. قد يعطى المريض الذي بأخذ مسبقاً

مُحصر β جرعات إضافية.

• الاستعمال المتأخر للوقاية الثانوية من احتشاء آخر لعضل

قلب myocardial infarction. يبدأ بالدواء ما بين 4 أيام

و4 أسابيع بعد بدء الاحتشاء ويشر على الأقل حتى

عامين.

• اختيار الدواء: يجب أن يكون العامل مناهضاً نقياً أي بدون

أي نشاط محاكي للودي، داخلي المنشأ ISA.

تسلخ الأهر وبعد النزف تحت العنكبوتية؛ بإنقاص قوة

القفذ الانقباضي systolic ejection (القلوصية) وسرعته؛

وإنقاص ضغط الدم.

استناد التلغق البطئسي: عند حدوث نشاط ودي مع

وجود شذوذات تشريحية مثل رباعية فالو (النوب الرؤافية

cyanotic attacks) والعضامة والتضيق تحت الأجر (الذبحة)

وبعض حالات اللدء الصمامي المترالي mitral valve.

التغيرات لضخمة النخلة عن حصار مستقبلية β الأدرينية

Adverse reactions due to β -adrenoceptor blockade

بمات نصيق نفسي (مستقبلية β_2) كما هو متوقع، خاصة عند المصابين بالرئو (حتى عند الذين يستعملون قطرات عينية فقد تكون β_2). يزداد لدى المسنين المصابين بالتهاب فصبات مزمن التضيق القصبي تدريجياً على مدى أسابيع (حتى بالقطرات العينية). ميساطة يكون الاحتظار أكثر بالعوامل غير الانتقائية، ولكن الأوية الانتقائية مستقبلية β_1 هي ليست انتقائية بيتا-1 فقط وقد تؤثر الرئو.

قد يزداد قسطن القلب إذا كان نتاج القلب يعتمد على السوق drive الودي (ولكن يمكن أن يُحلل حصار β بجرعة قليلة جداً بالمعالجة قسطن القلب). قد تكون درجة حصار القلب خطيرة جداً.

قد يحدث صعر عن أداء النصارين الشديدة نتيجة التفاعل في الجهاز القلبي الوعائي بالاستجابة للسوق الودي.

قد يتحصن صغف الدم عندما يعطى الدواء بعد احتشاء عضل القلب.

قد يحدث فرط ضغط الدم عندما يسمح حصار مستقبلات β بعدم معاكسة التأثيرات ألفا الموجودة مسبقاً مثل ورم القواتم Phaeochromocytoma.

يؤدي إنقاص جريان الدم المحيطي، خاصة في الأعضاء غير

الانتقائية، لبرودة الأطراف والذي قلما يكون وحيماً بما يكفي لسبب الصر، وقد يصبح المرج للتقلع أكثر سريعاً.

يؤدي إنقاص جريان الدم للكبد والكليتين لإنقاص الاستقلاب والإطراح الصغراوي للأوية، وهو من أهميته بوجود مرض كبد أو كلوي.

نقص سكر الدم، خاصة بالأوية غير الانتقائية التي تحصر مستقبلات β_1 ولا سيما عند السكرين بعد الصارين الشديدة، وينجم ذلك عن اختلال الآلية الاستنبابية بتوسط عصبي ودي طبيعي للمحافظة على غلوكوز الدم، إذ يتأخر الشعاع من نقص سكر الدم العلاجي المنشأ. ولما كانت مستقبلات ألفا الأدرينية لا تحصر، فقد يحدث فرط ضغط الدم (الذي قد يكون وحيماً)، عندما تنفرغ الجملة العصبية الودية في محاولة تعاكسة نقص سكر الدم. بالإضافة لعدم حصول أعراض نقص سكر الدم الذي يحدث الودي (قلق، خفقان)، ولكن يحدث التعرض بتوسط لا ودي. وقد يفقد المرضى الأعراض التحديرية لنقص سكر الدم وينسرفون في غيوبة. تفضل الأوية الانتقائية لبيتا-1 عند المصابين بالسكري.

بروتينات البلازما الشحمية: ينخفض البروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ويرتفع ثلاثي الغليسريد خلال حصار β الرمز بالعوامل غير الانتقائية. تمتلك العوامل الانتقائية بيتا-1 (β_1) تأثيراً إيجابياً أقل. ينبغي للمصابين بفرط شحميات الدم عموماً الذين يحتاجون تحصر بيتا أن يتفوقوا تحصر β_1 الانتقائي.

من غير المعتاد التفاعل مع نوظيفة الجسمية ولم يذم ذلك عموماً بالتعارض التشنج ذات الشرايين.

يمكن أن يكون السحب المفاجئ خطراً في التدخين الصدرية وبعد احتشاء عضل القلب ويجب أن يكون السحب تدريجياً فملاً تفص الجرعة تدريجياً ويستمر هذا لبعضه أيام. ان وجود ظاهرة السحب تحصر بيتا هو مندر للحدوث، ولكن ربما ينجم عن التنظيم الأعلى لمستقبلات β_2 . لا ينصح على وجه الخصوص بالبدء تحصر لأنفا في الرمز نفسه عند سحب تحصر بيتا عند المصابين بمرض القلب الإقفاري، إذ يسبب تحصر بيتا تنشيط منعكس الجملة الودية، يبدو أن ظاهرة

¹⁶ حدثت مريضة عمرها 36 عاماً مصابة بالرئو من لصدولة الكوروناريات timolol لتسببها والأوكسي برينول (oxiprenolol) أصدها. أخذت قرص الأوكسي برينول خطأ، بدأ تسبب أريه خلال ساعة واحدة وساء بسرعة، حالت من الإسلاج ومن توقف التنفس والرسفان لبطسي. عولجت نهوية ذات ضغط إجماعي (حتى 11 ساعة) والسيبرامول والأستيفلين والميلروكورتيزون وريجماً ونفت على قيد حياة (جملة Thorax 35: 160). برصد حيا ربط سسقي عيني أو الأخرى نارماكولوجي Pharmacological بين استعمال لنبون timolol قطرة عينية واحتظار الرئو. ينبغي للدواء الذي يعطى موضعياً أن يكون عالي النعالية، يعني ذات أنه يتم تحصيل نعتف الاستجابة العشري بكتابة مادية مبررة من السواء (ولذا يعطى مرضياً). كعدت فعوية لناعفة غده مستقبلية على محور رئيسي بألفيتها affinity تجاه المستقبل، لسي نعكس بتورما كمية نفاة الجزلة مرتبطة مع المستقبلية - بعد عنه قلناً معدل لجة الصغار dissociation rate constant. وحيماً يسر لئلا يمكن للعبرة واسعة من فيمبول في الفية الشمية (بعد المريضة الخطأ) أن تقلل

سحب مُحصَر β أقل شيوعاً بالمهضات الجزئية وأشيع بالمهضات الانقباضية لبين-1 ويكون فرط ضغط الدم الارتدادى غير هام.

تقليلت المضادة التي لا تنجم بالتكديف عن حصار

لمستقبل β الأدرينية

Adverse reactions not certainly due to β -adrenoceptor

تتضمن فقدان العافية عموماً، والسيقان المرهقة، والتعب، والاكتئاب، واضطراب النوم الذي يتضمن الأرق والشعور بالضعف والانزعاج الغضبي والأطعاج.

تحدث التلازمة العينية المحاطية الجلدية بالاستعمال المزمن للبراكلولول (Practolol) (متروك الآن) وأحياناً بعد توقف الاستعمال²⁰. لا تسبب الأدوية الأخرى ذلك أو قلما تسبب

²⁰ لم تطور البراكلولول (practolol) وفق لتعاوي العلمية لينا الحالية، سرق بالهابة (1970) كـمُحصَر لتفالي قلبي، حد مرانعة مسقط من قبل عين قشبية للدواء، في تملكه اشده. وبدون ذلك قد م على غير جيد محوالي 4 سنوات (ووحظت أفضاح بالهابة) حيث تراكم مع الزمن عند ZBORNIK مريض عابراً من الدواء، ثم كتب مدير بحث Research director المعلوم للعصافة "صارت صاعقة من لصماء" "Come a bolt from the blue" ونظمت راء الدواء، يستطيع أن ينتج عند عند مفر من لرضى متلازمة عينية حاداً، قد تتضمن الجلده، والعيون، والأذن السخالية والحرف الضخمي، والزئبق أيضاً (التلازمة العينية المحاطية الحديثة). قد يكون السبب العنقل عملية صاعقة إذ إن تحمله شعري من المرضي يتعمر من لذلك، لا نستطيع القول بالمعلومات المرحونة لها أن تحدث نائب بلواء آخر. لقد تم حصر الدواء الذي يسبب هذه المتلازمة الغربية من بين طبيب عبود فقط كان يدير عيادة خاصة لأمرض العين الخارجيه. إذ أدرك ذلك فعداً في عام 1974 عندما شاهد مريضاً يشكو من عذاب العين مع ملامح غير معادة. لقد كان الضرر أمام العين المرعفة مع الأضفان المقترحة وقد كان في البداية ضمن فحسات المصنة بالأحمان (تذلات الأوعية الدموية مع جزون وبارون في التسمم). وبوسط بأن المرضي كانوا يتناولون البراكلولول. جرى تحزيب التلازمة لهذا كما سن. وأصب بعض المرضي بعمى، وبعضهم تغلب المراحة من أجل الاضطراب لصفاني ونوى بعضهم سببه لذلك.

ثم تقسده استعمال الدواء، حفاً إسماً في انتظارات التلم القبية. وهو متروك لأن حسي من أصلها الاستعمال

اصرف مطورو هذا الدواء، developers بالمسؤولية الأخلاقية وغير القانونية لدى والإلم وأضع بعض المرضي المصابين. لم يكون مهملين لأن أصل المراتل لم يدمر احتسافاً لسكهن هذا التأثير. ولم يقدم تقانرت أي

ذلك وبأدراً ما يشتهه لها، وتوصف فقط عندما تكون منافع مصصافها تفوق على الاستمرار التسمم حفاً وأما آلية عند التلازمة فهي مجهولة.

الجرعة المفرطة Overdose

تسبب الجرعة المفرطة بما فيها التسمم الذاتي، بطأ قليلاً، وإحصاراً وفشلاً قنياً منخفض الناتج ويمكن أن يترقى ذلك ويحصل صدمة قلبية للبشأ، ربما يحدث الموت بالعوامل التي تملك عملاً مثبتاً للفشاء (راجع الجدول 1.23). قد يكون التضيق القصبي وبجيماً وحسناً محبباً عند المصابين بمرض قصبي تشنجي. قد يحدث فقد الوعي بالعوامل الدوائية بالتسمم التي تغذ إلى الجهاز العصبي المركزي. سوف يدوم حصار المستقبل طاماً وحثاً للدواء في البلازما.

تتضمن المعالجة الرشيمة Rational treatment ما يلي:

- الأتروپين Atropine (1 - 2 ملي غرام وريدياً كحركات 2 - 1 - بلعة) لتخلص من النشاط المهيمي الذي يسبب في بطء القلب. قد يتطلب معظم المرضي إنظاماً قلياً cardiac pacing.
- غمركاكون Glucagon، الذي يمتلك عملاً مؤثراً في التقلص العضلي وفي اليقانية مستقلاً من مستقبلات بيتا الأدرينية (جرعة 50 - 150 ميكروغرام/كجم غرام محلولون غلوكوز 5% وريدياً بكرر عند الضرورة) يسبب في البداية في التخلاص الوحيمة (استقطاب غير مرخص).
- إذا لم تحصل استجابة، فتعمل بهضة لمستقبل β الأدرينية مثل الأيزوبرتالين حفاً أو تسريفاً وريدياً (4 ميكروغرام) دقيقة، تزداد مقدرات 1 - 3 دقيقة حتى تصبح سرعة لقلب 50 - 70 ضربة/دقيقة).
- قد تحتاج في التسمم الوخيم إلى جرعة عالية ومضولة للهر سورابوم surabum الحصار التنافسي²¹.
- يمكن استعمال محاكيات الودي الأخرى كصبغة استشارة

م-دولية صارمة أو نصياً من الخطأ (راجع الفصل 1).

²¹ مثلاً، سرب 115 ملي غرام من الأيزوبرتالين isoproterenol عنى مدى 65 ساعة فمالة الشفة الرئيسية. Lagerstedt J et al 1976 Acta Medica Scandinavica 199 517.

بحسب أفعال ناهض مستقبلية للهرسوب (β_1 ، β_2 ، α) للثلاثية للحالة السريرية، مثلاً: دوبوتامين Dobutamine، حوبامين Dopamine، دويكامين Dopexamine، نورأدرينالين، أدرينالين.

• قد يستعمل لتضييق القضيبي السالونامول، أما الأميونويلين فيملك أفعالاً مؤثرة في التقلص القلبي وموسعة قلبية ويجب إعطاؤه وريدياً ببطء شديد لاحتجاب نقص ضغط الدم الذي يورثه.

يمكن أن يحتاج للمعالجة لعدة أيام، ولا يحدث اثوت إذا قمنا بالمعالجة مباشرة.

التأثرات Interaction

اخترائك اللوالية Pharmacokinetic. تقدم العوامل المستقبلة في الكبد تراكيز بلازمية عالية عندما يُعطى الاستقلاب الكبدي بدوناً آخر، مثل السيميتيد Cimetidine المضاد. تميز الهرمونات الإنزيمية امتداداً هذا الصنف من مُحصرات بيتا، وجرمان الدم الكبدي (تخفيض إنتاج القلب)، وتقص مستقبلات مُحصرات بيتا والأدوية الأخرى التي تعتمد في تطرحها الاستقلابي على معدل الإبقاء إلى الكبد مثل الفينوتانين (البنوكاتين) والكلوريزومازين.

الديناميكية اللوالية Pharmacodynamic. يزداد التأثير على ضغط الدم بواسطة محاكات الودي التي تمتلك أفعالاً ناهضة لمستقبل ألفا وبيتا عندما تُحصَر مستقبلات β مما يسبب تضيقاً وعائياً بواسطة مستقبلات ألفا غير القابلة (قد يسبب الأدرينالين انضفاف إلى المحذر الموضعي فرط ضغط الدم، ربما يتعزز التأثير النافع لضغط نتيجة السحب المفاجئ للكلونيدين Clonidine. تتميز تأثيرات الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم القلبية مثل نقص ضغط الدم، وبطء القلب، وإحصار القلب. تشكل تويقة الفروياميل Verapamil (وريدياً) خطراً بوجود الحثل الوظيفي في العقدة الأذينية البطينية أو في البطين الأيسر لأن الدواء أي الفروياميل يمتلك تأثيرات سلبية مؤثرة في التقلص العضلي والميكاتية أكثر من باقي مُحصرات آفة الكالسيوم.

توهن معظم غالبية مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs التأثير المضاد لاضطراب النظم لمُحصرات بيتا (ولكن ربما ليس Atenolol) الذي يعترض أن ينجم عن تثبيط تشكل البروستاغلاندينات الكلووية الموسعة للأوعية المؤدية لاحتباس الماء.

لا بد مُحصرات المستقبلات β الأدرينية تأثر الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم على نحو خاص، إذ تزيد من سرعة القلب كحرقه من الاستجابة الاستجابية (مُحصرات قنوات الكالسيوم) ومُحصرات المستقبلات ألفا الأدرينية).

لا بد مُحصرات المستقبلات β غير الانتقالية نقص سكر الدم الناجم عن الأتولول والسلفونيل يوريا.

للحمل pregnancy

تستعمل العوامل المُحصرة للمستقبلات β الأدرينية في فرط ضغط الدم أثناء الحمل، الذي يتضمن مُقدمات الارتعاج pre-eclampsia. تصل الأدوية للثورة بالشحم والدواء هناك إلى الجنين وقد تسبب بطأً قسياً ونقص سكر الدم عند الوليد. لا تعدُّ مُحصرات β ماسخة في الحبل.

ملاحظت على بعض مُحصرات مستقبلات بيتا الأدرينية

فردية

Notes on some individual β -adrenoceptor blockers

الموربرالولول Propranolol متوافر كدواء معياري (مورين أو ثلاث مرات يومياً) ومتوافر كمستحضرات ذات إطلاق مستمر (مرة يومياً). يجب أنه يسبق بالأدوية (1 - 2 ميلي غرام وريدياً) عندما يعطى وريدياً (1 ميلي غرام/دقيقة لمدة دقيقة واحدة، تكرر كل حقتين حتى 10 ميلي غرام) من أجل اضطراب النظم القلبي، أو التسمم الدرقي للوقاية من بطء القلب المفرط، وقد يحدث نقص ضغط الدم.

الأتينولول Atenolol يمتلك الأتيولوجيا انتقائية لكل من β_1 و β_2 تعادل 15:1. كثيراً ما يستعمل لمعالجة الذبحة الصدرية وفرط ضغط الدم، بجرعة 25 - 100 ميلي غرام فموياً مرة واحدة يومياً. حمة نزع في الماضي لاستعماله بجرعات أعلى من الضرورية. عندما ادخل الأتيولوجيا، كان يعتقد أنه لا يحتاج إلى مجال للجرعة dose - ranging على خلاف الموربرالولول.

ولكن كان ذلك لأن الجرعة الأولية كانت بالأصل على قمة محسى الاستجابة - الجرعة، يفرغ حوالي 90% من الأثر، من النكالية، لذا يجب إنفاص الجرعة في حان المعتلال الوظيفية الكلوية إلى 50 ميلي غرام يومياً، مثلاً عندما تكون سرعة الترشيح الكبيبي 15 - 35 ميلي لتر/دقيقة، أما عمره الصفي فهو 7 ساعات.

بيزوبرولول Bisoprolol يكون أكثر انتقالية ليبتا-1 من الأنيوتول (النسبة 1:50). وهو عامل ذواب نسبياً في الشحم، وعمره الصفي (11 ساعة) وهو أحد أطول مُحصرات بيتا، ولا يوجد بمال واسع لتطبيقات الجرعة المشاهدة بالوربرانولول، وكما في الأنيوتول، يستحق البدء بجرعة منخفضة 5 ميلي غرام لاحتجاب التسبب بأرهاق غير ضروري، خاصة عند محاولة الحصول على المنفعة القصوى من انتقاليته. لا تحتاج لتبديل الجرعات عندما تنقص وظيفة النكيد أو الكفنة.

نيمبولول Nebivolol يشبه البيزوبرولول بمعنى أنه للشحم وعمره الصفي (10 ساعات) ولكنه أكثر انتقالية ليبتا-1 (β_1) (نسبة 1:30). يكون منسجه القريب بأنه موسع وعائي مباشر (يتيح ذلك عن مضاعفة الأيمن للرايسمات racemate، يمتلك للماوع فعلاً ماهضاً ليبتا-1 (β_1) يظهر أن الآلية تكون عبر التفضيل المباشر لأستيند التريك الذي يتشح من البطانة الوعائية.

الإحصول النواقي المشترك للمستقبلات ألفا وبيتا-1 الأدرينية Combined β_1 and α -adrenoceptor blocking drugs
لايباتول Labetalol هو مزيج راسيمي، يُحصر أحد المُصاوغين للمستقبلات β الأدرينية (نحو انتقائي)، ويُحصر المُصاوغ الآخر للمستقبلات ألفا الأدرينية؛ يؤدي تأثيراً مزدوج على الأوعية الدموية إلى تضيق الضيق الوعائي التميز لحصار بيتا غير الانتقالي، وتنبه النتيجة من حيث العايات العينية استعمال مُحصر β الانتقائي ليبتا-1 (β_1) (راجع الجدول 1.23). يعدّ اللايباتول أقل فعالية من الأنيوتول الأنيوتول أو البيزوبرولول في المعالجة الروتينية لعرض ضغط الدم، ولكنه يفيد في بعض الاستجابات النوعية.

تُحصر مستقبلات β أكثر بحوالي 4 - 10 مرات من حصار المستقبلات ألفا، ويختلف هذا بالجرعة وطريقة الإصطاء. يعدّ اللايباتول عندما يعطى حقناً في الإنفاص العاجل لضغط الدم. قد تمنعض مُحصرات بيتا الاعتيادية ضغط الدم بطء شديد، بسبب تيبه منمكس مستقبلات - ألفا غير المحصورة الذي يقابل انخفاض ضغط الدم.

يكون إنفاص ضغط الدم التدرجي مرغوباً عند معظم المرضى وحسى المصابين بمرط ضغط الدم الوخيم لاحتجاب اختطار نقص اتسياب ادم ادماعى نُر الكلوي، ولكن بوجود تسليخ الأوعية الكبيرة أو ما يلاهما فلا بد أن يكون الفائق انخفاض لضغط ادم سريعاً.

يحدث نقص ضغط ادم الوضعي (الذي يحدث بحصار مستقبلات ألفا) في بدء المعالجة، ويحدث إذا ازدادت الجرعة بسرعة كبيرة، لكن يكون مكون مستقبلات β بالمعالجة المزمنة هو المسؤول الرئيسي عن التأثير الحافض لضغط ادم، وهذا ليس مشكلة.

ينقص اللايباتول فرط ضغط ادم كاستجابة مُحدثة فرة الجماع orgasm عند النساء.

يكون العمر الصفي للايباتول 4 ساعات. يستقلب كثيراً في الكبد الأنيوتول، يجب أخذ الدواء 3 مرات يومياً بجرعة 100 - 400 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً.

يكون الضغط الإسماعي لعرض ضغط ادم الوخيم بالتدبير الأفضل هو البدء بتسرب اللايباتول 1 ميلي غرام/دقيقة، ويعاير بفترات كل نصف ساعة، يوقف التسرب عندما يحفظ ضغط ادم، ويعاد مراراً عندما يتطلب ذلك، حتى تُنحل المعالجة القوية يحتاج.

أنيوتول يحصر مستقبلات **السيروتونين** + **بصار المعهولة**

ألفا الأدرينية

Serotonin (5-HT) receptor + α -adrenoceptor blocking drugs

كيتانسرين Ketanserin يظهر أن الكيتانسرين تعمل بالأساس على حصار المستقبلات المضيق للأوعية السيروتونية (تغبط 5-HT). وتمتلك أيضاً نشاطاً مُحصرًا للمستقبلات ألفا الأدرينية (تكون أضعف نكلا المستقبلين 1:15). يشرح الأخير

الجفن في الانسحاب التدريجي لتأثيره التحميلى، تتضمن الأهرية الأخرى من هذه المجموعة الديبريزوكون debrisoqums والبتانيدس betanidine. يستعمل الميتابودوبونيزيل موانيدين metaklobenzylguanidine (MIBG) تشخيصياً كعصر موسوم باليود المشع، لتحديد الأورام الأليفة الكروم (ولاسيما ورم الغوام pheochromocytoma) إذ يتراكم اليود في هذا النصف.

نفاذ الناقل المخزون (النورأدرينالين)

DEPLETION OF STORED TRANSMITTER (NORADRENALINE)

ريزيربين Reserpine هو قنواسى من حنى نبات الرازولوية Rauwolfia، استعمل قديماً في انطب في جنوب آسيا من أجل الخنون، استعمل الريزيربين حديثاً على نحو واسع في الطب النفسى ولكنه ترك الآن. يستفد الريزيربين النورأدرينالين من الأعصاب الأدرينية انفعول بمصر حزن الأمين ضمن الحويصلات الموجودة في النهاية العصبية، مستصاً بذلك من إمكانية إطلاق المحازن لتناقل. ينجم فعله اخفاض لضغط الدم على نحو رئيسى عن فعنه الخيطي، ولكنه يدخل إلى اجهاز العصبى المركزي ويستنفذ أيضاً مخازن الكاتيكولامينات؛ وهذا يشرح التأثيرات الجانية من النهذته والاكتئاب والهاركتوسية (خارج السبل الهرمى) انسى يمكن أن ترافق استعماله. يندوم تأثيره على مخازن الكاتيكولامينات من أيام إلى أسابيع بعد صحه.

يمتلك الريزيربين أهمية في الاستعمال اليطري لوقاية من الموت عند ذكور الدبث الرومى المشربى، الذى يعود إلى أم دم أهريه مسلحة ناجمة عن فرط ضغط الدم الميت، والذى يسبب خسائر اقتصادية كبيرة، يقص إضافة الريزيربين إلى ماء شرب الدبث الرومى المنزلى من ضغط الدم لديه ويحافظ على حياته دون الاستشارة انطعة المنحرفة على نحو معتدل. تُحصرات مستقبله β الأدرينية²².

²² مؤمر condereche حول اصصار لسيهاسيل serpasil كامل مهدى حد الخيرات وطير للموس في كنية لبراعة عام 1959 في جامعة ولاية Rutgers، في الولايات الأمريكية المتحدة. يمتلك الدبث الرومى لري

قلعها الخفاض لضغط الدم واستعمالها في داء رينو. وهي غير مباحة في العديد من البلاد ولا تقام ميزات عن تُحصرات أكفا النقية مثل الدياتروكسيد.

السيروتولين Serotonin (5- هيندروكسي تريتامين 5 HT) يجري تخليقه في الخلايا المعوية enterochromaffine، المتوفرة كثيراً في الأمعاء ويوجد معظمها إلى الصمجات الدموية. يمتلك تأثيرات معقدة على الجهاز القلبي الوعائى، ويتفاوت ذلك بحسب التسرب الوعائى vascular bed وحائه الفيزيولوجية؛ يقضى عموماً الشريينات والأوردة ويحرض تكسب الصمجات الدموية؛ ينيه العضلات النساء المعوية والقصية. تفرز الأورام المعرفارية السيروتونين وقد ينفج معالجة الأعراض بمناهضات السيروتونين مثل سيروهيبتاندين Cyproheptadine، أو ميثسرجيد Methysergide، وأحياناً أوكتروبيثيد octeotide (راجع التمهرس). السيروتونين هو الناقل العصبى في الدماغ.

النهاية العصبية الودية المحيطة

Peripheral sympathetic nerve terminal

لدوية إحصار العصبون أدرينى المعول

ADRENERGIC NEURON BLOCKING DRUGS

حصل أدوية إحصار العصبون الأدرينى المعول إلى النهايات العصبية الأدرينية انتقائياً بألية فاعلة active، تحتاج لتفقد، وبألية نضعة الأمينية النسي يمكن إتباعها (النورأدرينالين) (قط -1). تتراكم في حويصلات الخزن النورأدرينالية إذ يمكن أن تتطلق استجابة للنفحات العصبية، وتنقص من إطلاق البورأدرينالون وتنقص جميع الوظائف الودية، وهي لا تضبط ضغط الدم المتلفى بدرحة كافية، وتكون عرضة لتأثر مع الأدوية الأخرى النسي تصيب لوطبعة الأدرينية المعول، مثل مضادات الاكتئاب الثلاثية الحفقات ومزيلات الاحتقان الأنفى الوصبية، والنسي يفترض أنها تراكمت الآن في فرط ضغط الدم.

غوانيثيدين Guanethidine استعمل لإفخاص ضغط باطن العين في الزرق glaucoma المتفوح الراوية، ولإفخاص انكماش

INHIBITION OF SYNTHESIS OF TRANSMITTER

ميترورزين Metirosine (ألماميليل -P- تروزين) وهو مثبط تنافسي لإنزيم تروزين هيدروكسيلاز الذي يحول التروزين إلى دوبا، يتحول للدوبا dopa بعد ذلك إلى الـ نورأدرينالين وأدرينالين اللذين يستفدان بأسلوب شبيه بالنيثورزين. يستعمل الميتروزين كـمساعدة (مع الأنتيتوكسين بنزامين) لمعالجة ورم القوائم pheochromocytoma الذي لا يمكن استئصاله جراحياً. بنفس تغليب انكاثيكولامين حتى 80% على مدى 3 أيام. ينفذ بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي ويستفد النورأدرينالين والدوبا في الدماغ مسيياً تأثيرات جانبية شبيهة بالريبريرين. لذا يجب القيام بالموزنة الحذرة لحاجة المرضى الذين يتوقع أن تتهدد حياتهم بغزو ورمي أكثر أو بفرط ضغط الدم الحفيف إلى معتدل.

أدوية إحصار العقد المستقلة

Autonomic ganglion- blocking drugs

هيكساميثونيوم Hexamethonium كان الدواء الأول الفعال نسبياً لمعالجة فرط ضغط الدم. وعلى نحو شبيه مع كل العوامل في هذه المجموعة، فإن الهيكساميثونيوم يحد من انقباض الشرايين واللاودية على حد سواء. لقد جعلتهم التأثيرات الجانبية الوعائية يذكرونه من الناحية التاريخية فقط في معالجة فرط ضغط الدم²³.

تريمتهاپبان كاهمليات Trimethapban عامل فر ضغط

wald turkey مصطاً دوماً 60/120 ميلي متر زئير، ينسا يكون التهدك الورمي الدائس domestic مصطاً بمرط سمع دم 60/204 ميلي متر زئير). يزيد الدهر كسمن من وقوع incidence أم دم aneurysm. سلو أن سرعة ارتفاع ضغط في الأهر sorta ذات أهرة في هذا المرط (ربما عند الإنسان أيضاً) ونتيجة لذلك فقد يمنع الريبريرين وعصارات مستقلة بـ الأدرينة في تخفيف ذلك.

Page L H 1981 New England Journal of Medicine 304. ²²

The eminent pharmacologist 1371. السد جون كاثوم اختصاصي

العامة كورسيا البارز eminent pharmacologist الذي ألف بالظفر

الكثير كرسن الهيكساميثونيوم hexamethonium

فصير (يعطى تسرباً وريدياً، على نحو أولي 3 - 4 ميلي غرام/ دقيقة)، هناك أيضاً تأثيراً موسعاً مباشراً للأوعية، يستعمل من أجل إحداث نقص ضغط الدم، يمكن أن يصحح الضغط بواسطة الجسم، يمتن ضغط الضغط من دقيقة إلى دقيقة، عندما يكون نقص الانتقالية هاماً.

يكون إطلاق الهيستامين خلال التحريب مشكلة أحياناً.

الجهاز العصبي المركزي

Central nervous system

ناهضات المستقبلات ألفا-2 الأدرينية

ADRENOCEPTOR AGONISTS

كلونيدين Clonidine (Catapress) هو إبيدازولين ناهض للمستقبلات α_2 الأدرينية (خلف المشبكية) في الدماغ، يؤدي تشبهها إلى كبت التنفق الويدي وينقص من ضغط الدم. ينفذ أيضاً بالجرعات العالية المستقبلات α_2 الأدرينية المحيطة (المستقبلات الذاتية قبل المشبكية) في النهاية العصبية الأدرينية، بواسطة ذلك كبت ارتجاعي حليسي لإطلاق النورأدرينالين. فقد تشبه الجرعة المفرطة من انكاثونيدين مستقبلات α_2 الأدرينية المحيطة (عطف، تشبكية) تتسبب فرط ضغط الدم تضيق الأوعية. اكتشف الكاثونيدين ليكون محافظاً لضغط الدم ليس من قبل اختصاصي علم الأدوية الذي اجتوز في البحر ولكن من قبل طبيب استعمله على نفسه كقطرات أنفية من أجل الركام²⁴. أما عمره الصمي فهو 6 ساعات.

ينقص الكاثونيدين ضغط الدم مع هبوط قليل في ضغط الدم الوضعي أو المتعلق بالتحريين. أما النطاق الأسطر فهو مسجحه انقباضي أو التدرجي الذي يسبب فرط ضغط الدم الارتدادية، الذي يتميز بترافق بيلزوميه عالية لذلكيكولامين كاتسي تشاهد في نوب فرط ضغط الدم في ورم القوائم pheochromocytoma. قد يكون هشه سريعاً (بضع ساعات) أو يتأخر لأكثر من يومين، ويتخفي على مدى يومين. تكون المعالجة إما تعود تأسيس الكاثونيدين عضلياً إذا كان ضرورياً

بضغط الدم انخفاض ضغط الدم، أي يفعل الميثيل دوبا كما يفعل انكولينين نفسه. ينتج الميثيل نورادرينالين أيضاً في النهايات الأدرية المحيطية، ولكن مداه وقده أقل أهمية من نشاطه السريري.

يتمتع الميثيل دوبا من السبل المعدني المعوي ويدخل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي. تمتلك عمراً نصفياً 5.1 ساعة. يمكن توقع تأثيراته المضادة للكثرة من طرز فعله والنسي تتضمن: التهدئة (متوترة)، والكواسر، والاكثاب، والحركات اللاإرادية، والغثبات، وتطيل البطن؛ والإمساك؛ واللسان نحزاً أو الأسود، وإيجابية اختبار كومبس وفقر الدم الإلحالي أحياناً، وفلة الصفائح، والالتهاب الكبد.

يحدث انتدبي عند الزجن وزر اللين نتيجة بداخله مع انكبت الدوبامين لإفراز الدولاكتين. إن أي فشل في الوظيفة الجنسية عند الذكر ربما يكون نتيجة ثانوية للتهدئة. لم يعد الميثيل دوبا للدواء المحتار في التدبير العلاجي الفديد لفرط ضغط الدم بسبب تأثيراته الدوائية المضارة، ولكنه يبقى راجعاً عند الأطباء المولدين لمعالجة فرط ضغط الدم أثناء الجمر.

المعالجة الدوائية للذبحة، احتشاء عضل القلب وفرط ضغط الدم

Drug treatment of angina, myocardial infarction and hypertension

الذبحة الصدرية²⁵ Angina pectoris

تحدث نوبة الذبحة الصدرية²⁶ عندما يفوق طلب عضل القلب للأوكسجين إمداده من الدوران التاجي.

تتضمن الأشكال المعنية لاختيار المعالجة الدوائية للذبحة الجهدية (الأكثر شيوعاً) والشكل الأسوأ منها الذبحة اللامستقرة (الذبحة السابقة للاحتشاء أو للعالية) (انظر أدناه) التي

²⁵ Angina pectoris: angina, a strangling; pectoris, of the chest
²⁶ من أجل الوصف الشخصي من قبل طبيب سون تجربته في الذبحة الصدرية، والمفارقة الخاصة بالمراجعة ومراجعة الطبلي see Swyer G I M 1986 British Medical Journal 292:337 Compelling and essential reading.

أو معالجة ورم القواتم phaeochromocytoma. يجب أن لا يستعمل الكلتونيدس مطلقاً مع سُحسر لمستقبله بيتا الأدرينية التي تقاوم من فرط ضغط الدم الانسحابي (راجع ورم القواتم). تتضمن التأثيرات المضارة التهدئة وجفاف الفم. تعمل مضادات الاكثاب الثلاثية اخلقات عني ماضفة الفعل الخافض لضغط الدم، ويزيد فرط ضغط الدم الارتداد الذي ينجم السحب التاجي. تمتلك الجرعة للتخفيف من الكلتونيدس أيضاً (50 - 100 ميكروغرام/يوم) دوراً صغيراً في الوقاية من الشقيقة، ومن بهج الإيماز menopausal Rushing ومن الرقص "chorea".

بعد الارتداد مشكلة أقل أهمية بحركات الإيميدازولين اللدبية ومنذ حذف الجرعة المصغرة لم تعد تتم الارتداد. تتضمن مثل هذه الأدوية موكسونيدين Maxonidine وريلميندين Rilmendine. يقال بأن هذه الأدوية انتقائية لمستقبل الإيميدازولين عضلاً عن مستقبل α_1 . ومع ذلك لم يتم عرف على المستقبل على المستوى الجزيئي، ولقد أظهرت التجارب الجينية بأنها مستقبل α_1 المطلوب من أجل الفعل الخافض لضغط الدم لأدوية الإيميدازولين. لك فمن غير المفاجئ عدم وجود دواء يمتلك نجاحاً حقيقياً في فصل التأثيرات للتهدئة عن التأثير الخافضة لضغط الدم هنا الصنف.

التفاعل الكاذب FALSE TRANSMITTER

تشابه التفاعل الكيمائية والمستقبلات في الجهاز العصبي المركزي مع الموجودة في الجهاز العصبي المحيطي، وبذلك للدواء في هذا القسم أيضاً فعلاً محيطية كما هو متوقع.

ميثيل دوبا Methyldopa (ألدوميت Aldomet)، ربما يفعل على نحو رئيسي في المراكز المحركة للأوعية في جنج الدماغ، وبعد ركيزة إنزيمية (طريقة DOPA ثم نفسها) حيث تتحلل النورادرينالين. ينجم عن تخليق ميثيل نورادرينالين تنبيه حقو لمستقبلات α_2 في الجهاز العصبي المركزي إذ لا يمكن استقلاب ميثيل نورادرينالين بالأكسيداز الأحمادي الأمين. وبهه انتقائياً المستقبل α_2 الأدرينية. ينتج عن تنبيه هذه للمستقبلات في النوى الموجودة في الدماغ الموحس المهمة بالتحكم

تحدث أثناء الراحة. الذبحة المتفاوتة (ذبحة برزومتال) (غير شائعة) التي تنجم عن تشنج الشريان التاجي الكبير.

الأدوية المضادة للذبحة Antiaanginal drugs تفعل الأدوية المضادة للذبحة كما يلي:

• تنقص التترات العضوية طليعة التحميل *preload* والحمولة التلوية *after load* وتوسع الشرايين الناتجة التريسية (بدلاً من الشريينات).

• تنقص أدوية إحصار المستقبلات بيتا الأدرينية قلووية عضل القلب وتبطيء سرعة القلب، وقد تزيد تشنج الشريان التاجي في الذبحة المتفاوتة *Variant*.

• تنقص أدوية إحصار تترات الكالسيوم قلووية القلب. وتوسع الشرايين التاجية (حيث توجد بينة على التشنج) وتنقص الحمولة التلوية (توسع الشريينات المحيطة).

تكمّن هذه الأصناف الدوائية بعضها ويمكن استعمالها سداً.

بعد استعمال التترات مع مقبل قناة الكالسيوم نيكورانديل *nicorandil* علاجاً بديلاً عندما يتع استحسان أي من الأدوية الأخرى.

خلاصة للمعالجة SUMMARY OF TREATMENT

• يعالج أي سبب مشترك إذا أمكن ذلك مثل فقر الدم واضطراب النظم.

• تبادل نما التربة يتنص من عدد التروب. قد يساعد بتقاص الوزن على نحو كبير. وكذلك التوقف عن التدخين.

• الالتقاء قبل الجهد المباشر؛ ثلاثي تترات الغليسيريل تحت اللسان أو السبيديين (عضو المحفظة وامسك السائل في الفم أو بلعه)

• من أجل التربة الحادة: ثلاثي تترات الغليسيريل (تحت اللسان) أو السبيديين (عضو المحفظة، كما سبق)

من أجل الوقاية المتعددة For long-term prophylaxis

• يعطى دواء مُحصر للمستقبلات β الأدرينية مثل البيزوبرولول باستمرار (وليس عند توقع التربة فقط). تضيق الجرعات بالاستجابة. ولقد ضع بعضهم حدوداً علياً للجرعة الاعتيادية

arbitrary ولكن أوصى آخرون برفع الجرعة - إذا لم يحصل التحريم التام - إلى الجرعة العظمى المتعملة، وبشرط عدم نقص سرعة القلب عن 55/دقيقة، أو ترفع الجرعة إلى المستوى الذي تكون فيه أي زيادة بعدها لا تسبب تسرعاً قلبياً جهدياً. يفضل في الذبحة النوعية مناهض قفي مثل العامل الذي ينتقل إلى التفاعلية الناهضة الجزيئية، لأن الأخير قد لا يبطء القلب بدرجة كافية، ويحذر المريض من اختطار السحب المفاجئ.

• يكون البديل لمُحصر مستقبلات β الأدرينية استعمال دواء حاصر لتقنوات الكالسيوم مثل التيفيديين والديلتيازيم الذي يستعمل ولاسيما عند الاشتباه بتشنج تاجي لو في حال قصور عضلة القلب أو أي مرض تشنجي قفصبي. يمكن استعمالها أيضاً مع مُحصر بيتا، لو،

• تستعمل التترات المدببة المقفولة، أو ثنائي تترات إيزوسوربيد أو أحادي التترات لاحتباب التحميل.

• نيكورانديل *Nicorandil*، مُقبل لقناة الكالسيوم صديد المقفولة لا يسبب تشنجاً شديداً بالتترات.

• قد تتكيف المعالجة الدوائية مع زمن التروب مثل التروب الليلية (ثلاثي تترات الغليسيريل عبر الأدمة أو أحادي تترات إيزوسوربيد فموياً عند النساء).

• تنقص للمعالجة المضادة لتلفحات (الأسبرين، أو كلوبيدوغريل *Clopidogrel*) من وقوع احتشاء عضل القلب لتست أو غير الميت عند المصابين بالذبحة المتعددة المتتالية، تستعمل وحدها أو مع جرعة منخفضة من الهيبارين.

• إعادة التروية *revascularization* الجراحية في حالات انتقالية.

لا بد أن نتذكر في معالجة الذبحة، أن الغرض ليس فقط بإقصاء الأعراض بل أيضاً الالتقاء من المضاعفات، ولاسيما احتشاء عضل القلب والموت المفاجئ. يتطلب ذلك معالجة نشيطة لجميع عوامل الاعتطار (فوط ضغط الدم، فوط شحميات الدم، السكري) وأيضاً التوقف عن التدخين. كما يسهل قلبية على أن المعالجات الأعراضية، الطبية أو الجراحية، قد تؤدي إلى عيشة ما عدا في المصابين بالتنصيق في الحدف

الرئيسي لتتريمان التاجي الأيسر، الذي يتطلب مداخلته حرسية. تم يدرس الأسرين بالتحديد عند انهيارين بالدمعة المستقرة فمن المناسب الآن أن يستوفى الأسرين عند مجموعات المرضى الآخرين.

احتشاء عضل القلب Myocardial infarction (انظر أيضاً الفصل 28).

نظرة عامة AN OVERVIEW

تصنف انفلازمات التاجية الحادة (ACS) الآن على أساس تخطيط كهربية القلب ECG، وعلى قياسات التروبونين Troponin I ما يلي: (1) المصابين باحتشاء العضل القلبي مع ارتفاع ST (STEMI)، (2) المصابين باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع non-STEMI-ST بواسطة ECG وبيجابية اختبار تروبونين)، (3) الذمعة اللامستقرة (بواسطة ECG مع سلبية اختبار التروبونين). يعرف الوصف الحالي بالتطور السريع في هذا الحقل، ولكن ربما تطور الاستراتيجيات العلاجية بحسب هذه الأشكال من المتلازمات التاجية الحادة ACS. يستطيع الممرض العام أن يساعد الطبيب أن يصف العلاجية الأولية قبل أن يصبح التشخيص المؤكّد وطيداً أو حتى يصل المريض إلى المستشفى.

• المورفين morphine والديامورفين diamorphine (2.5 > 5 ميلي غرام وريدياً، لأن الحرقن العضلي يشكل على نحو مؤكّد وربما دموياً عندما يتبع بالعلاجية الحادة للمختر.

• الأسبرين 150 - 300 ميلي غرام مرة واحدة.

• الأوكسيجين 60%.

تكون الأغراض المباشرة بتفريغ الألم وتليده بالعلاجية الواضحة لإنعاش معدل الوفيات. يهتم التمريض العلاجي اللاحق لاحتشاء عضل القلب اثبتت بمعالجة المضاعفات، من اضطراب النظم إلى فشل القلب والانصمام الحثاري والوقاية الثانوية من احتشاءات عضلية قلبية أخرى.

عندما يشخص احتشاء عضل القلب مع ارتفاع ST (STEMI)، يسرع إلى عود الإرواء ميكراً بقدر المستطاع

ليقدم منفعة عظيمة. إن الأساس الشائع هذا هي المعالجة الحادة للمختر (مع أن منفعتها سوف تزداد مقارنة مع الترابه الوعالي angioplasty، مع الدعامة stenting أو بطونغا). النسي تبدأ مباشرة بعد الوصول إلى المشفى، والأفضل إلى وحدة العناية التاجية مباشرة لاجتناب أي تأخير، وتقديم الأدوية الحادة للمختر ما لم يوجد مانع لاستعمالها. لا يزال المصابون باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع ST (non STEMI) يتفقون، خاصة المصابين باحتشاء الحزيمة اليسرى. أظهرت العديد من التحذرات بأن المرضى يكون بدلاً، في ECG (أو مع ارتفاع ST) والمصابين بالذمعة اللامستقرة يتمون قليلاً من المعالجة الحادة للمختر.

يفرض خيار المعالجة الحادة للمختر في معظم الأماكن ما يلي: (1) وفرة في معطيات النتائج للمقارنة من التعارب الجينة التصميم (2) التكاليف النسبية. يجب أن يعطى المرضى في الاحتشاء الأول سترتوكيناز scorepromkase 1500.000 وحدة تقريباً على مدى ساعة واحدة، ما لم يكن هناك صدمة قلبية وأما في الاحتشاءات التالية، ويوجد الأصدقاء المضادة لسترتوكيناز فيجب استعمال مشط مولد البلازمين النسيحي البشري المأشوب، أو الجروتينات البشرية الطبيعية التي صممت بشكل كيميائي عقبة تأشب DNA. ترتبط الأدوية الحادة للمختر alteplase وسترتوكيناز مع مولد البلازمين وتحوطه إلى البلازمين الذي يحل العرقين Fibrin. يمتلك Alteplase ألفة تولد البلازمين للربط مع العرقين أعلى من الذي في النوروان لا تمنح هذه الانتفالية ميزة علاجية كما هو متوقع بالأصل؛ إذ غالباً ما يكون السرف الوعيم التابع لحل المختر نتيجة حل الجلطة الثلث في انقراض السابقة من سرف أو الرضع. إن السرعة لاحتلال العرقين وكذلك العرقين باسترتوكيناز تعطي هذا الدواء بعض النشاط المضاد للمختر، الذي يفتقد إليه Alteplase، لذا يحتاج إعطاء alteplase إلى المشاركة والمساعدة بإعطاء الطيارين (راجع الفصل 28 للمعايير حول حالات المختر).

موانع الأسلية لاستعمال حالات الخثرة

- الأهمية تتنزل:
- الحمل.
- أعراض فرحة هضمية حديثة، لو نزل مطي محوي.
- سكتة حديثة (3 أشهر سابقة).
- جراحة حديثة (10 - 14 يوماً سابقة)، خاصة جراحة قلبية.
- إبط قلبى رئوى مطول (خلال الشهر الحالى).
- احتلال الشبكية السكري للتكثري.
- قرط ضغط الدم غير المنضبوط لو خيم (ضغط الدم الانساطى < 120 /DBP)

الوقاية القلبية الوعائية عند المرضى المخنطرين جداً (راجع الفصل 8).

يظهر أن هذه الأدوية مفيدة جداً كعلاج مساعد في الذبحه اللامستقرة، وفي الوقاية من الخثار التالى لإجراءات إعادة اتروعية بطريق الجلد مثل ازأب الوعائى angioplasty وشبكة stenting الشريان التاجى. إن دورها في الوقاية من الاحتشاء عند انصابتين بالتقص الحاد في عضل القلب قد يحد بسرعة.

الذبحه اللامستقرة Unstable angina تتطلب الذبحه

اللامستقرة الإدخال إلى المستشفى، تتضمن أعراض المعالجة تفويج الألم، وتفاذي تقدم احتشاء عضل القلب، والموت المفاجئ. وأما التدبير العلاجي الأولي فهو إعطاء الأسبرين 300 - 150 ميلي غرام متصفاً أو مبشراً dispersed في اناء يبعه ايبايرين أو أحد الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل detyaparin أو enoxaparin. يعصل إعطاء الثرات على شكل ثنائي نترات ايزوسوربيد تسريباً وريدياً حتى يصبح المريض عالياً من الألم لانه 24 - 261 مم. إضافة تُحصر المستقبله B الأدرينية مثل ميتوبرولول metoprolol قموباً أو وويدياً ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، إذ يكون حينها تُحصر قنوات الكالسيوم هو البديل مثل الديلتيازيم أو الفيرايميل. قد يعطى المرضى المخنطرين جداً مشيط الثورتين التسكري مثل eptifibatide أو triofiban.

وقائية للثوية SECONDARY PREVENTION

(راجع أيضاً الفصل 28).

إن أفضل ما ينبغي باحتظار احتشاء عضل القلب هو الإحالة السابقة باحتشاء عضل القلب، بعد البدء بالتدابير العلاجية في الساعات الأولى يصبح العرض الرئيسي من المعالجة الوقائية من استقطاعات أخرى. يجب أن يُسمح المرضى حول الثمرين والنظام الغذائي قبل التخريج من المستشفى، وينصح أغلبهم في برنامج تأهيل رسمي بعد مغادرتهم المستشفى. يحتاج المرضى توجه خاص إلى إنقاص مدخولهم من المنهى المشبع، وثمة بينة متزايدة حول صفة زيادة المدخول

بالإضافة إلى حالات الخثرة والأسبرين؛ أظهرت معالجة ثالثة محيت حصار - بيتا إنقاصها لمعدل الوفيات عند المصابين باحتشاء عضل القلب. في دراسة²² ISIS-1، أعطى الأيبينون 50 ميلي غرام وريدياً والتبع بالجرعة نفسها قموباً. نجم إنقاص الوفيات بصفة وثيقة عن الوقاية من تخرق القلب، الذي يبدو أنه المضاعفة الوحيدة لاحتشاء عضل القلب التي لا تنقص بالمعالجة الختالة للخثرة. عادة ما تطبق موانع استعمال حصار بيتا ولكن معظم المصابين باحتشاء عضل القلب للمرة الأولى قادرين على تلقي هذه المعالجة.

العوامل المضادة للصفائح الأخرى Other anti-

platelet agents. يكسب السيل الأسبر المشايح لتكاس الصفائح وتشكل الخثرة عبر مستقبله الثورتين التسكري IIIa/IIb حبي سطح خلية. ترتبط هذه للمستقبل مع القيرونوجين بألفة عالية ويمكن أن تُحصر إما باستعمال المضاد الوحيد النميلة monoclonal النوعي (Abciximab)، أو بأحد للناهضات النوعية من الهدف للمقابل لتتوسع بسرعة مثل Tirofiban eptifibatide. يثبط العامل الآخر كتوبيرغريل Clopidogrel تكسب الصفائح المعتمدة على ADP. وهو ذو فعالية أكثر من الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية أو

²² تجربة مشاة لأبيترول وريدياً Atinolol عند 16027 مالة. بنته بواسطتها باحتشاء عضل القلب. اتحاد ISIS-1 First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1986 2: 57-66.

من استمك وزيت الزيتون.

أدوية الوقاية الثانوية

DRUGS FOR SECONDARY PREVENTION

يجب أن يعطى جميع المرضى الأسبرين *Aspirin* ويُحصر بيتا β -blocker لمدة عامين على الأقل ما لم يجد ما يمنع استعمالها. بعد فشل القلب مانع الاستعمال الأكثر شيوعاً لحصار بيتا بعد احتشاء عضل القلب، وينبغي ألا يكون ذلك شائعاً الآن بعد احتشاء عضل القلب للمرة الأولى. عند مثل هؤلاء المرضى يجب أن يستعاض بتثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE بدلاً من حصار بيتا. لقد أظهرت هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية إنقاذها لوقوع إعادة احتشاء بحوالي 20 - 30%، ومع ذلك لم يبدأ أن تنتفع قد ازدادت. ابتدأت في دراسة SAVE بالمعالجة بالكابتوبريل *Captopril* 50 ممي غرام \times 3 مرات يومياً أو الفغل حصى 3 - 16 يوماً بعد احتشاء عضل القلب عند 231 مريضاً دون وجود فشل قلبي وحجم، وكان جزء الكسر القلبي لتبطون الأسبرين >40% أظهرت مجموعة الكابتوبريل انخفاض وقوع نكسر احتشاء عضل القلب (133) والوفيات (228) بدرجة أقل من مجموعة الفغل (170 و 275). تم تحصيل النتائج بما يشبه العديد من التجارب الأخرى لتثبط ACE. كانت دراسة II CONSENSUS، الاستثناء من ذلك إذ وجدت عدم المنفعة من الإنابزبريل *enalapril*. (ينبغي في هذه الدراسة أن الانخفاض الكبير والسرير في ضغط الدم المسبب عن *enalapril* قد يورث حوادث قلبية وعائية عند بعض المرضى). بينما استعملت كثير الدراسات الصدى *echocardiography* والتفحص بالتقنيات *Isotope scanning* لتقييم الوظيفة القلبية، أظهرت دراسة AIRE إنقاص الوفيات (170 مقابل 222) في مجموعة تثبطت أعطيت الرامبريل *Ramipril* 5 ميلي غرام \times 2 يوم بدأت بعد احتشاء عضل القلب بحوالي 3 - 10 أيام عند 2006 من المصابين بعلامات سريرية فقط لفشل القلب²⁸. بالإضافة لذلك ينبغي لأكثر المرضى استعمال الستاتين *Statins*.

²⁹ SAVE - تجربة التثبط وصحة النظر AIRE - دراسة الاحتشاء الحاد وعادة الرامبريل - Consensus - دراسة نوعية سكانية للإيمالاريل.

دون مراعاة مستوى الكوليستيرول البلازمي. لقد ظهرت أيضاً منقحة مدونة من إنقاص LDL بعد احتشاء عضل القلب باستعمال جرعة عالية من *Simvastatin* (20 - 40 ميلي غرام/يوم) *pravastatin* (40 ميلي غرام/يوم). لقد شكلت تصاريح باحتشاء عضل القلب السابق ثلث المرضى في دراسة الحماية القلبية من أسبل 20536 مريضاً خطرين جداً، ولقد تم تعيين العشوائي بإعطاء *Simvastatin* 40 ميلي غرام يومياً أو الفغل فوجد لديهم تناقص في جميع أسباب الوفيات 12% وتناقصت السكتة ومرض القلب التاجي³⁰ بمقدار 24%.

لا يوجد مكان للوقاية الروتينية باستعمال مضادات اضطرابات النظم، وبأسلوب مشابه فإن مضاد التشنج الشديد ليس له مكان، باستثناء ما يوصى باستعماله عند وجود اضطراب نظم أو وظيفة بطون أسبر عسيرة.

فرط ضغط الدم الشرياني

Arterial Hypertension

يتطلب التقسيم السريري للأدوية الخافضة لضغط الدم الإجابة عن نظمتين من الأسئلة هما:

1. إذا كان إنقاص ضغط الدم فليد ينفع المرضى للوقاية من المضاعفات ويظل الحياة، تستغرق هذه الدراسات سنوات، وتتطلب أعداداً كبيرة جداً من المرضى وهي مكلفة جداً.
2. إذا كان الدواء يمتلك الفعالية والأمنية ويضبط ضغط الدم بأسلوب مريح حوالي عام واحد، ثمة بينة كافية الآن من منقحة إنقاص ضغط الدم المرتفع إذ إن السلطات المنظمة لم تتعلم تجارب النوع الأول من جميع الأدوية الحديثة. لذا تعد الدراسات الأقصر كافية إذ نسمح بإدخال دواء جديد، ولكن قد لا نكتشف مثل هذه التجارب النتائج الجديدة لبعض التأثيرات الاستقلالية مثل غلوكوكوز الدم الذي ربما

²⁹ بقدر التولمرون بأن حسن -توت من الملاحظة تقي من 100 حالة وحباً ربهية عند كل 1000 مصاب احتشاء عضل القلب سابق، أو 70 - 80 حالة عند تعاقبها بأكملها من مرضى القلب التاجي أو السكري. لم يكن لهذه المنقحة حدود عليا للعبء، ولو يكن له حدود فنياً لمستوى البروتين الشحمي -الدهني كالتالي. *Lancet* 360: 7 - 22.1.01.

يشكل احتطاراً ضائراً لمرضى القلب التاجي، تكون التأثيرات
النتيجة بارزة في هذه الحالات القصوى ويجب أن تكون
بعناية في تصميم الشفرة.

الغاية من المعالجة AIM OF TREATMENT

إن الغاية الرئيسية المبدئية عند معظم المرضى هي الوقاية
من انسككة Stroke واحتشاء عضل القلب، وقد يتطلب
إتقاص الأخطر أيضاً الانتباه إلى عوامل الاحتطار الأخرى، مثل
التدخين وكوليستيرول البلازما. إن الغاية المباشرة للمعالجة
إتقاص ضغط الدم إلى ما يقارب الطبيعي بقدر الإمكان دون
تسبب في نقص ضغط الدم المنصوب بالأعراض أو بطريقة
أخرى دون التسبب باحتلال العافية (جودة الحياة).

تمة تحسن كبير عرضي بعد تحصيل الغاية في الحالات
الوعيمية أي براء اعتلال تشبكية وتحسن الرؤية، وزوال
الصداع. إن مقداراً من الضرر للتعب المتضطر انعكس يكون قد
بدأ نتيجة لتضيق تلم العاني قبل البدء بالمعالجة، قد يترقى بعد
ذلك فشل الكلوي على الرغم من المعالجة، قد لا تعاكس
ضخامة الطول لأيسر يدرة تامة ويؤدي للضرر الشرياني
في حوادث إقفارية (انسككة، احتشاء عضل القلب).

تمة رغبة واضحة للبدء بالمعالجة قبل حدوث التبدلات
المتعددة العكس وفي الحالات الخفيفة والمتعددة الوعيمية التي
يراد فيها معالجة الأشخاص الذين لا تظهر لديهم الأعراض إنما
يظهر لديهم فرط ضغط الدم بالتحري Screening.

التعب وأهداف للمعالجة

THRESHOLD AND TARGETS FOR TREATMENT

تطلب الدلائل الإرشادية¹⁰ جمعية فرط ضغط الدم
الربطانية البدء بالمعالجة الدوائية الخافضة لفرط ضغط الدم:

• عندما يزيد ضغط الدم على نحو ثابت عن 100/160 ميلي
متر زئبق أو:

• عندما يكون مجال ضغط الدم ما بين 140 - 90/159 - 99

¹⁰ توافر دلائل إرشادية لجمعية فرط الدم الربطانية ملخصة من مجلة الجمعية
الربطانية أو على الإنترنت على الموقع <http://www.bhsoc.org> BMI bun
635 - 630 319 1999.

ميلي متر زئبق ويوجد بينة تضرر العضو المستهدف، أو
مرضى قلبي وعائي أو عشر سنوات من احتطار مرض
القلب التاجي CHD أو أكثر من 13%، أو،
• السكريين الذين يزيد ضغط الدم لديهم عن 90/140 ميلي
متر زئبق.

إن الهدف الأمثل هو خفض ضغط الدم إلى 85/140 ميلي
متر زئبق أو أقل من ذلك عند غير السكريين وإلى 90/140
ميلي متر زئبق عند السكريين. تجيز منظمة الصحة العالمية
WHO والجمعية الدولية لفرط ضغط الدم هدفاً أكثر صرامة
من 85/130 ميلي متر زئبق.

تفص المعالجة الفعالة من احتطار جميع المضاعفات: أي
انسككات واحتشاء عضل القلب، و تنقص كذلك من احتطار
فشل القلب، والفشل الكلوي واحتمال الحرف. يسهل في
التحارب الفردية إيضاح المنافع العلاجية في الوقاية من
انسككة، لأن محسب العلاقة ما بين احتطار انسككة وضغط
الدم يكون تقريباً ف الخطار حاد أكثر مرتين من احتشاء عضل
القلب. تحبنا ذلك بأنه لا يوجد احتطار سسي من احتشاء
عضل القلب، نتابع عن فرط ضغط الدم، ولكن يتطلب
الإتقاص الكبير من الاعتدال المطلق لا احتشاء عضل القلب.
الانتباه إلى فرط كوليستيرول الدم بالإضافة لفرط ضغط
الدم¹¹

تستمر المعالجة طوال العمر في فرط ضغط الدم الأساسي،
إذ يؤدي توقف المعالجة إلى استرداد غوري لضغط الدم السابق
للمعالجة. وإذا لم يحدث ذلك، فيجب الانتباه بالتشخيص
الأصلي لفرط ضغط الدم، الذي يجب أن لا يتحص ما لم
يكن ضغط الدم مرتفعاً على الأقل في ثلاث مناسبات على
مدى ثلاثة شهور.

إن الاحتطار النسبي لفرط ضغط الدم ومنافع معالجة

¹¹ يري الاحتطار النسبي إلى تدهور احتمال إصابة المرضى بالمضاعفات
مقارنة مع المرضى من العمر نفسه والخمس نفسه ودون الضغط الدموي
المسوي. يتنا يرجع الاحتطار لتعلق إلى عدد المرضى من 1000 مريض من
عمر نفسه والخمس نفسه والضغط المسوي، الفهم ما يصابونهم بمضاعفة
في السنوات لفترة تالية.

المستعملة في فرط ضغط الدم تنقص بأسلوب تناقضي بمكافحة الانتشاء العشوائي للدواء الأفضل عند المرضى بأسلوب فردي. يمكن أن يقسم المرضى والدواء إلى مجموعتين بالاعتماد على حالة الرينين Renin status وتأثير الدواء عليه (الشكل 1.23). النمط A، أو المرضى ذوي الرينين العالي، هم القوقاريون الأصغر سناً (العمر < 55)، والذي يستجيب بدرجة أفضل لمُحصِر B أو لمُثبِت ACE. يشكل النمط الثاني، المرضى ذوي الرينين المنخفض الذين يُرجح أن تكون أنزيمات أنبوية ومُحصِرات قوت الكالسسيوم لديهم فعالة كعوامل مفردة Single agents.



الشكل 1.23: تأثيرات الأدوية على حملة الرينين - أنجيو تينسين (A.I.R.A): مناهضات مستقلة الأندوسترين (A)

الشكل 1.23: تأثيرات الأدوية على حملة الرينين - أنجيو تينسين (A.I.R.A): مناهضات مستقلة الأندوسترين (A)

لما كان كل دواء يفعل بآلية أو اثنين لضبط ضغط الدم، فإن العوامل التي لا تتأثر بالمعالجة الدوائية الأحادية تكون مسؤولة عن التلازم (آلية الاستجاب)، وتقابل التأثير لفيد وتعيد إلى الحالة السابقة، لما آتيتان رئيسيتان للتلازم أو الشخص هما:

1. ازدياد حجم الدم: يحدث هنا بأي دواء قد يفرض المقاومة الخفية (ازدياد الحجم داخل الوعاء) أو نقص نتاج القلب (نقص الجريان الكمي) الناجم عن تفعيل حملة الرينين-

الحالة عند المسنين تكون أقل مقارنة مع من كان عمرهم أقل من 65 عاماً، ولكن تكون عوامل الاحتظار الطلق، والمواقع أكبر، وبالتنظر إلى اختبار الكور الفعلى للمعالجات المتاحة، فلم يترك الأطباء من تحميم حردة الحياة الأمر الذي جعله عذراً لعدم معالجة فرط ضغط الدم عند المسنين. يجب أن تكون حركات الدم عند المسنين غير كافية عن الرينين بمقدار النصف غالباً، وبالتنظر إلى أخرى قد يفيد أن يكون إنقاص ضغط الدم بحيث يكون خطاً أقل تحمياً.

يتضح أن التأثيرات الضائرة للمعالجة تعد هامة عند عدد كبير من المرضى الذين يجب معالجتهم لتحقيق كسباً عند بعضهم الآخر، وبعد ذلك ملمحاً بارزاً لاستعمال الأدوية للوقاية من المرضى.

مبادئ المعالجة الخافضة لضغط الدم

PRINCIPLES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

قد تكون انتداب العامة كافية لضبط الحالات الخفيفة:

- التسمنة: إنقاص السمنة.
- الكحول: التوقف عند الحدود المسموحة بما لا يقل عن 14 وحدة أسبوعياً عند النساء، 21 وحدة أسبوعياً عند الرجال.
- إيقاف التدخين.
- النظام الغذائي: القيمة المثبتة بإنقاص ضغط الدم القصور الأمد تكون بإنقاص مدخول الدهون، وزيادة الفاكهة والخضر والألياف³³ وهناك بعض المنفعة الإضافية من إنقاص المدخول من الملح: باحتساب الطعام المنصح حتماً، وحذف الملح المضاف من الطعام الطازج.
- المعالجة الإسرعائية relaxation therapy: تعد عذراً ذا قيمة عند انصافين بفرط ضغط الدم الحدي.

المعالجة الدوائية DRUG THERAPY

قد يمتنع ضغط الدم بمرسند أو أكثر من الأفعال الموجودة القائمة في بداية هذا الفصل إن العدد الكبير لأصناف الأدوية

³² DASH - Sodium Collaborative Research Group 2001 Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). *Diet. N Engl J Med* 344: 3 - 10

أجبروتين، وتكون النتيجة ارتفاع نتاج القلب وضغط الدم. يمكن الرقابة من هذه للمعاوضة بإضافة مدر يولي توليفة مع الدواء الآخر.

2. تمكيمات مستحبات الضغط: بشر انخفاض ضغط الدم نشاط منعكس الجلعة الودية مسبباً لزيادة المقموعة المحيطة وازدياد نشاط القاسي (سرعة وقلومية). لنا عندما تبت صعوبة ضبط ضغط الدم العالي وعندما تستعمل عدد من الأدوية الخافضة لضغط الدم بأسلوب توليفي combination يجب أن تعمل الأدوية المختارة على ثلاث مُحددات رئيسية لضغط الدم، والتي تسمى:

- حجم الدم.
- المقاومة المحيطة.
- القلب.

إن مثل هذه التوليف سوف:

- تزيد بماعة خفض ضغط الدم من خلال ممارسة أفعال على ثلاثة نقاط مختلفة من الجهاز القاسي الوعائي.
- تقلل من التأثيرات الاستتبابية المقابلة بمحصر التبدلات المعاوضة في حجم الدم، والتوتر الوعائي والوظيفة القلبية.
- تقلل التأثيرات الضارة بالمساج باستخدام حرعات صغيرة من كل دواء إذ يفعل كل منها في مقر مختلف ويمتلك تأثيرات غير مرغوبة مختلفة.

بعد نقص ضغط الدم بالجرعة الأولى الآن غير شائع، ويحدث بلرحة رئيسية بالأدوية التي تعمل على الأوردة (مُحصرات مستقبلات ألفا الأدرينية، مثبطات ACE) عندما يحتل تعمل منعكس الضغط baroreflex كما يحدث عند كبار السن أو عند تقلص الحجم داخل الأوعية عند استعمال المُدرات البولية.

معالجة فرط ضغط الدم

TREATING HYPERTENSION

إن التدبير البسيط هو الاستمرار بتطبيق الدلائل الإرشادية²³ لجمعية فرط ضغط الدم البريطانية (1999).

بالترسيمة المصورة في (الشكل 2.23).

1. يستعمل مُحصر β أو مدر يولي تيازيدي كخط علاجي أولي اعتماداً على عمر المريض، ما لم يكن هناك سبب يجبر على اجتناب هذه الأدوية (مثل الربو، أو القوس على التوالي). إذا كان الدواء الأول فعالاً ولكن غير متحمل يتبدل إلى دواء آخر من هذين الزوجين: مثبط ACE (أو ACEI) بدلاً من مُحصر β، مُحصر الكالسيوم بدلاً من مدر البول.

2. إذا لم يضبط ضغط الدم خلال 4 أسابيع بالمخطب الدوائي الأولي يتبدل بنواء من الزوج الآخر مثل: يتبدل مدر البول التيازيدي بمُحصر بيتا أو العكس بالعكس.

ABCD، قاعدة توحى الأمثل في معالجته
المضادة لفرط ضغط

(ACEI = مثبط ACE، مُحصر بيتا، مُحصر الكالسيوم، مدر)



الشكل 2.23: ترسيمة نصاعدة لمعالجة فرط ضغط الدم. A: مثبط ACE، B: مُحصر مستقبلات ألفا الأدرينية، C: مُحصر قناة الكالسيوم، D: مدر يولي.

3. إذا لم يضبط ضغط الدم، يجب إضافة عامل ثانوي، باستعمال زوج معاكس إلى النواء الأولي، مثلاً، إذا كان المريض يستعمل مثبط ACE يضاف مُحصر قنوات الكالسيوم أو مدر يولي تيازيدي (A + C أو A + D)، إذ يسببه التزوج الوعائي أو اندر البولي حالة الربو أو أجبروتين.

²³ Dickerson J B C. et al 1999 Lancet 353: 2008 – 2013

ويجوز فرط ضغط الدم غير المعتمد على الرينين إلى فرط ضغط دم معتمد على الرينين. تترافق التوليفة B + A مع ازدياد احتطار السكري ويجب احتياها عند المرضى للحظير (السنة، القويخ العاتلي). عادة ما تنج التواليف B + A أو D + C تأثيراً جمعياً على ضغط الدم.

4. إذا كان ضبط ضغط الدم غير كاف بالمعالجة المزدوجة، فإن D + C + A يعّد التدبير الثالثي للتالي.

5a. عند الحاجة إلى معالجة إضافية، بعد حصار - ألفا فعلاً من هذه المرحلة بحصار الكون المضيق للأوعية لمعكس الضغط استجابة لبعض الأدوية الأخرى

قد يحتاج عدد صغير من المرضى الرجوع إلى الصنف الدوائي الأقدم مثل مينوكسديل (Minoxidil) (قد يعطى أيضاً مع المول العروي ومحصر B لحصر احتباس السوائف الوعوم وتسرع الفلطب) أو الميثيل دوبا (Methyldopa).

5. إن المرضى الذين يقى ضغط دمهم أعلى بكثير من الهدف بالمعالجة الثلاثية، ربما يكون فرط ضغط الدم لديهم حساساً للألدوستيرون ويستجيبون جيداً للستيروئيدات. تكون هذه المشاركة فعالة خاصة مع الجيل الثاني من مناهضات مستقبل الأندوستين 2 (AIIIRA) (فعل Inhibitors أو Candesartan).

التعاطية والوقاية Treatment and severity

يكفي دواء مفرد لمعالجة فرط ضغط الدم الخفيف. إن ضغوط الدم المستهدفة >140/85 المنقحة من قبل جمعية فرط ضغط الدم البريطانية سوف تزيد نسبة المرضى الذين يحتاجون لدوائين أو أكثر. يجب معالجة معظم انصاوين بفرط ضغط الدم الشحيح بتدبير تدريجي (كما سبق)؛ فمة بعض الاستطليات النادرة التي يكون فيها إنقاص ضغط الدم بسرعة كبيرة ضرورياً. بعد ذلك هاماً، إذ نقيم نجاعة ونجمل الأدوية إفرادياً عند ككل مريض.

الرصد MONITORING

يجب رصد ضغط الدم من قبل الطبيب والممرضة الاختصاصية (ذات أهمية خاصة عند النساء) وأحياناً لرصد

الضغط من قبل المريض. يمكن رصد ضغط الدم رسداً حرزاً لمدة 24 ساعة (ABPM) مع ازدياد عدد الجهازز devices نصف الأتوماتيكية ولكنها عالية الثمن أيضاً، ولا يمكن التوصية لها لمعظم المرضى. تمكن مراقبة ضغط الدم لمدة 24 ساعة بتسجة أفضل من عيادة ضغط الدم ولذا فهي مفيدة في حال الحاجة إلى المعالجة الصعبة جداً أو عند المرضى المرتفعي الاعتطار. إن الرصد المنزلي يقدم بدلاً أرخص ويقدم مقياس ضغط الدم المصدوقة Validated. تعدّ المراقبة المعصبة سهلة الاستعمال ولكن لا يحول عليها للأسف عند المرضى الذين يلقون معالجة دوائية.

المدرات المولية والبوتاسيوم Diuretics and potassium

تستعد المدرات المولية المُقدّة للبوتاسيوم (Kaliuretic) للمستعملة في فرط ضغط الدم بوتاسيوم الجسم نسبة - 15% 10. لا يتطلب الأمر اعطاء كلوريد البوتاسيوم روتينياً، ولكن سيحدث أحياناً نقص بوتاسيوم الدم (عما يزيد الشك بالجزمة كون CONN). قد يحتاج المرضى غير انصاوين بالمضاعفات إلى الرصد إذا استعملت جرعات متعسبة لديهم، أي ليس أكثر من 2.5 ميلي غرام من اليندرفلورازيد (يندروفونيتازيد). يجب مراقبة المرضى السريعي التأثير مثل انصاوين من أجل فقد البوتاسيوم بعد 3 أشهر، وبعد ذلك كل 6 - 12 شهراً. تفصل عموماً المدرات المولية المثبّة للبوتاسيوم (amiloride) بتوليفه ثابته الجرعة مع الثيازيد (CO-amilozide) أكثر من استعمال مدر بولي نانت الجرعة ومستحضرات كلوريد البوتاسيوم (أغلب الإضافات تكون غير كافية، النموذجي 8 ميلي مول من KCL).

إن تثبيط توازن البوتاسيوم أهمية خاصة إذا كان المريض يتناول الديجوكسين digoxin أيضاً (يزيد نقص بوتاسيوم الدم فعل الديجوكسين). وبسبب احتطار فرط بوتاسيوم الدم، عادة ما يجب اجتناب الأملوريد amiloride عند المرضى الذين يتناولون منبطات ACE ما لم تكن وظيفة الكلية طبيعية.

الامتثال (المطابرة) Compliance تشكل المعالجة بأدوية متعددة مشكلة هامة في مطابرة المرضى. ولذا كانت المعالجة سوف تكون دائمة وإنه من المفيد محاولة إيجاد التدبير الأفضل

يجب أن ينقص ضغط الدم، في هذه الحالات، خلال مساق علاجي Course من ساعة واحدة. عند انقباض بأم الدم المُسلَّحة dissecting aneurysm حينما قد يكون ضغط الدم لديهم طبيعياً تماماً قبل التشنج، يكون هدف ضغط الدم هو 70/110 ميلي متر زئبق. وبخلاف ذلك، عند تنسيخ الضغط، يقلل للضغط سيؤدي عادة إلى التخلص من الحالة الطارئة.

فرط ضغط الدم المتسارع Accelerated phase الذي سُمي سابقاً بمرط ضغط اندم الخبيث لأن نقص معالجته يعدّ تديراً بالمرتب بعد سنة واحدة من التشخيص. يتميز بالولوجياً بنخر شبيه الغويون fibrinoid necrosis في الشرايين الصغيرة. بعد فقد التنظيم الذاتي للدوران الدماغى والكلي عاقبة هامة، إذ إن أى إنقاص في ضغط الدم سوف يسبب انخفاضاً نسبياً في إزواء هذه الأعصاب، ولابد من عدم إنقاص ضغط الدم الانبساطى أكثر من 20 ميلي متر زئبق في اليوم الأول من المعالجة. وبمعاملة هذا بعد اختطارة لإحتشاء الدماغ.



الشكل 23.3: مبيان Venn يوضح تقاطع ثلاث حالات سريرية متراكمة محددة في النص

المعالجة Treatment تكون للعاجلة، ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، في كل دوائر مبيان Venn بمحصار بيتا 2م blockade مثل الأدينولول atenolol 25 أو 50 ميلي غرام فمويماً. يجب أن يضاف موسع للأوعية في الحالات الإسعافية وريدياً.

والأفضل نظرياً إعطاء نيتريت وريدي لموسع الأوعية أى النيتروبروسيد nitroprusside ولكنه يهدى غير عملي. يجب عدم استعمال موسع للأوعية في أم الدم المُسلَّحة ما لم يعط

لكل مريض عنى نحو فردي. سوف تكون جرعة وحيدة يومياً مثالية ولتحصيل ذلك تستعمل مستحضرات ذات إطلاق مستمر بتوليفة ثابتة الجرعة. تتضمن الأمثلة: Tenarle (أتينولول + كلورناليدين) Tenil (أتينولول + نيفيديين) و Zestoretic (لوزينبريل + هيسروكلورونيازيد).

للمعالجة الإسعافية لفرط ضغط الدم

TREATMENT OF HYPERTENSION EMERGENECIES

لا يد من تمييز الظروف الثلاثة التي توجد منفصلة أو مشتركة - راجع مبيان Venn Diagram (الشكل 23.3)³⁴ الذي يؤكد على ما يلي

- لا يعد فرط ضغط الدم الوعيم بحذ ذاته استطياً ملحاً (أو كبيراً) لإنقاص ضغط الدم.
- أحياناً قد يتطلب ضغط اندم (BP) القيام بتخفيضه إسعافياً (عاجلاً) ولو كان فرط ضغط الدم غير وعيم، خاصة عندما يرتفع ضغط الدم بسرعة.
- نادراً ما يتطلب النظر للتسارع لفرط ضغط الدم (خبيث) إلى الإنقاص، ويجب أن يعدّ بدلاً من ذلك استطياً لإنقاص ضغط الدم ببطء خلال بضعة أيام.
- نادراً ما يكون هناك استطيات لإنقاص ضغط الدم الفوري وتتضمن هذه الحالات:
 - اعتلال الدماغ بفرط ضغط الدم (تنضس الارتجاج eclampsia).
 - فشل البطين الأيسر الحاد (الناتج عن فرط ضغط الدم).
 - أم الدم المُسلَّحة.

³⁴ ج. فين J. Venn (1834 - 1923) فيلسوف إنكليزي ينسب طريقة diagrammatic ليعالج الفرضيات بالقدرة المنطقية والاستدلال (القائوس لوطسي للقرعة الثانية). إن أي خيخ طسي إلى كامودج حيث كان "نور" يعمد، يجب أن ينبع إلى غم تقال وكتلية كيويس لا حيث نامد بواسعها، دكتور كيويس طيب في محكمة تودوزو، ورئيس الأول لكتبة لندن، في القرن قدوس عشرى، لأن نواند أرساج الملوحة تحتين بيوتر من Venn، ويستطيع لاد أن يرد صورة طيب ظهور اتحاد، وبيام هارنى.

اللوئاسي. تعدُّ مضطبات ACE (بالنتيجة ماضضات مستقبل الأنتيونسين ATI) من موانع الاستعمال المطلقة خلال الحمل، لأنها تسبب موت الجنين ولاسيما في الأنتوت الأرسط من الحمل. لا توجد بينة قافية بأن مضطبات ACE - أو أي من الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة ماضضعة، والنساء اللوئاسي يصبحن حوامل أثناء تناول هذه الأدوية يجب أن يشعرن بالأمان، ولكن يجب أن يوقفن مضط ACE أو مضض مستقبل ATI أيضاً.

بسبب ارتفاع ضغط الدم والبيئة الهرمونية (ما يقين الارتجاج) في مضاضغات الحسون، وقد تصل إلى نوبة الارتجاج، انسي تعدُّ انسيب الرئيسي للوفيات عند الأم والطفل. تقوم سلفات المغنيزيوم *Magnesium sulphate* بتخفيف احتضار شترقي إلى الارتجاج. بتقدار النصف (يعطي نموذجياً 4 غرامات ويريداً على مدى 5 - 10 دقائق ثم تتبع بفرام واحد كل ساعة تسرياً وريدياً لمدة 24 ساعة بعد آخر نوبة)³⁶. إذا أفضيت نوبة واحدة (تعالج بالديازيام) ثم التديب بالمغنيزيوم الذي يعلو على الديازيام والقيتون في الوقاية من نوب أخرى³⁷.

قدم تقرير عن استعمال الأسبرين بجمعة منخضضة في دراسات باكرة بأنه ينقص من مرحلة ما قبل الارتجاج عند النساء المضطبات ولكن تضلل من meta-analysis الحديثة لم يدعم هذا. لذا لا يعبد استعمال الأسبرين روتينياً.

التأثرات غير المرشوبة مع الأدوية الخافضة لضغط الدم

UNWANTED INTERACTIONS WITH ANTIHYPERTENSIVES DRUGS
وُضعت التأثيرات النوعية عند ذكر الأدوية الفردية. وأنا ما يلي فهو أمثلة عامة حول هذه المجموعة المتنوعة من الأدوية، الكسرون *Alcohol* بعد العامل المضاعف الأشجع، بل هو

³⁶ The Maggie Trial Collaborative Group 2002 *Lancet* 359: 1877 - 1890.

³⁷ The Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 343: 1453 - 1463.

لرخصي حاضراً ليثا إذ أن أي زيادة في السرعة ترفع الضربة النبضية *pulse stroke* على نهر غير مرغوب فيه. يخدم اللابيتالول طريقة ملائمة لمعالجة جميع المرضى ضمن النواتر الثلاثة (ما عند المصابون بالرئوي). تستخدم المعالجة الملائمة إما حقناً أو عن طريق الفم ولا تعدُّ أكثر فعالية لنا يجب إشراكها مع مستحضري ذي فعل مديد من التيليدين لعمرياً، وذلك عندما يُطلب إنقاص أكثر لضغط الدم.

يجب استعمال المضطبات المنخضضة من جميع الأدوية الخافضة لضغط الدم للمستعملة حديثاً أو في حال احتلال الوظيفة الكلوية.

يجب البدء بالمعالجة النصائفة الفعوية لقرط ضغط الدم الوخيم في الحال إذا أمكن ذلك، نادراً ما يكون ضرورياً استعمال المعالجة حقناً لأكثر من 48 ساعة.

قرط الضغط أثناء الحمل

PREGNANCY HYPERTENSION

تتمس للمعالجة الفعالة لقرط ضغط الدم المراضى بالحمل من النفا الجنينية والفترة المحيطة بالولادة. فله نقص في البنية التحريمية السريرية انسي يجب دواء على آخر بدلاً من ذلك. يكرر استعمال الدواء عند الاستعمال الطويلة دون شير واضح للجنين. لذا لا يزال الميثيل دوما *Methyldopa* الخيار الدوائي عند العديد من الأطباء الوليديين³⁸ تعدُّ مضضضات قنرات الكالسسيوم (خاصة اليفيديين) من أدوية الخط الثاني الشائعة، بعد أفيديالازين مُحصّر - β لاجتناب تسرع قلب المرعج. غالباً ما تكون مضضضات - β (لابيتالول والاتينولول) فعالة وهي أدوية الاختيار في الأنتوت الثالث من الحمل؛ فله بينة سردية *anecdotal evidence* تشير إلى تأخر التمر باستعمال مُحصّر بيتا في الأنتوت الأول والثاني من الحمل. تنقص المدرات البولية من فرصة تطور ما قبل الارتجاج *pre-eclampsia* ولكن يتجنب استعمالها من أجل ما قبل الارتجاج لأن المضضضات يكرن مضضضات مسبقاً تنقص في اللحم

³⁸ ميشل جوما: *Methyldopa*: تظهر الدراسات لنتيجة وجود احتلال ذكري عند الأنتوت سن عمر 7.3 سنوات (راسج، من أصل الأنتوتول. *Butters L* 1990 *British Medical Journal* 301: 587.

المدرات البولية، التي ربما تتداخل مع الوظيفة الجنسية عند الذكور التي يسر عنها غشش المذق أو حموضة استمرارية النموذج. تؤكد التجارب التي تُقفل ذات الشواهد placebo-controlled trials مع ذلك على أنه عرض شائع عند الذكور غير المتعالجين (يقترَب أحياناً إلى 20 - 30%). ربما يرتبط فرط ضغط الدم أيضاً مع ارتفاع احتظار حثل الوظيفة الجنسية إذ يعدُّ فقد إنتاج أكسيد النترريك NO من البطانة الوعائية ملمحاً مكرراً للمقيزيولوجيا المرضية هذا المرض. إن وضع العلوم على الدواء الخافض لضغط الدم عبر صحيح في أغلب الحالات، ولا سيما الأدوية من الفئات الجديدة. لقد ذُكرت التقارير بأن مُحصرات قنوات الكالسيوم ومضطبات ACE ومناهضات مستقبل (AT₂) المحبوسين لا جميعها لا تختلف عن الغشش من حيث معدلات حثل الوظيفة الجنسية. أما في حال استئمان الأعراض مع هذه الأدوية فيجب البحث عن الأسباب الأخرى، ولابد من الإصغاء لتلريض وطمأنته بأنه ليس من الضروري أن يلوم الدواء، يعدُّ الحثل الوظيفي الجنسي كتأثير دوائي ضار سبباً فحلاً لفشل المطاوعة، يمكن استعمال السيلدينافيل Sildenafil (فياغرا Viagra) بمأمونية عند المرضى الذين يأخذون أحد الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة الاستعمال.

إضافة للاهتمامات حول الإنجاز الجنسي عند المصابين بفرط ضغط الدم المتعالجين، فقد يكون هناك قلق حول المواقفة بعد ذلك في محاولة الاتصال. يكون الخطر الحقيقي المحتمل هو العمر بتهمة والتزامن مع عرض الشريان التاجي.

الاتصال الجنسي والجهاز القلبي الوعائي

SEXUAL INTERCOURSE AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

يرافق الاتصال الجنسي مع هزة الجماع orgasm بشدات فيزيولوجية سريعة عابرة مثل تسرع القلب يصل حتى 180 ضربة/دقيقة، أي بزيادة أكثر من 100 ضربة/دقيقة قد يحدث بدقيقة واحدة. قد يرتفع الضغط الانقباضي إلى 120 ميلي متر زئبق والانبساطي إلى 50 ميلي متر زئبق. قد تترافق هزة الجماع بضغط حابر 230 - 130 ميلي متر زئبق حتى

سبب في فرط ضغط الدم، ويجب دائماً أخذه بعين الاعتبار كسبب في الاستجابة للمعالجة أو غششها وقد يفيد قياس غاماغلوتاميل ناقلة الأمين γ -glutamyl transpeptidase والحمض الكبريتي الوسطي للكوية الحمراء).

تخليق البروستاغلاندين Prostaglandin: توهن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) مثل الاتيوميساين التأثير الخافض لضغط الدم مُحصرات مستقبلات β الأدرينية والمُدرات البولية، ربما تثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية. قد يكون هذا التأثير هاماً عند استعمال المدرس البول من أجل فشل البطين الأيسر الوعيمي.

التثبيط الإنزيمي Enzyme inhibition يثبط السيروفلو كساسين ciprofloxacin والسبتيدين الاستقلاب الكبدية لمُحصرات مستقبل β بيتا الأدرينية الذواتة بالشمع مثل ميتوبرولول metoprolol واللايتالول، والنوربريتانولول، فتريد من تأثيراته وقد يسبب الليشل دوبا methyldopa مع شط أكسيداز أحادي الأمين MAOI الإثارة والخللوس.

المناهضة الفارماكولوجية pharmacological antagonism قد تؤدي محاكيات الأودي مثل الأمفيتامين amphetamine ونايتيتولامين phenyltolamine (الموجودة في مغذات الشبهة أي المنهضات وعلاجات الزكام والسعال) إلى فقدان التأثير الخافض لضغط الدم، ويؤدي في الحقيقة إلى تعادل فرط ضغط الدم عندما يؤخذ من قبل مريض بأحد مسبباً مُحصر مستقبلة β الأدرينية، نتيجة عدم معاكسة unopposed تنبيه ألفا الأدرينية.

التخدير الجراحي Surgical anaesthesia قد يؤدي التخدير الجراحي إلى انخفاض سريع في ضغط الدم عند المرضى الذين يتناولون مخافضات ضغط الدم، ويجب عدم تبديل المعالجة الخافضة لضغط الدم بأسلوب روتيني قبل الجراحة، رغم أنه من الواضح أنها قد تسبب مضاعفات للرعاية أثناء العملية وبعدها. يجب أن يعلم نفسي التخدير بذلك

الوظيفة الجنسية والأدوية القلبية الوعائية

Sexual function and cardiovascular drugs

تتداخل جميع الأدوية مع النشاط الأودي المستقر بما فيها

عند الأفراد ذوي تضغط الدموي السوي. قد تحدث شذوذات في غنطط كهربية القلب ECG عند الأصحاء من المرحال والساء. قد تزداد سرعة التنفس إلى حوالي ضربة 60/ دقيقة. يفضل الكهين بأن مثل هذه التبدلات قد توحي بالمرض لغير السليم (مع فرط ضغط الدم، أو الذبحة الصدرية، أو ما بعد احتشاء عضل القلب). تحدث الوفيات المفاجئة خلال فترة قصيرة من الاتصال الجنسي أو بعده (وحيثما ينهسي أو نرف تحب العكسوية)، وعادة ما يحصل في ظروف سريعة، متلاً في عندق العشيقة، أو عندما يكون هناك علاقة ما بين رجل من وامرأة قبية، رغم أن هذا يعكس نمجز Dibs الصحافة فقط. ذكرت التقارير في سلسلة واحدة، بأن مجموع الوفيات 6.6% تعزى إلى الاتصال الجنسي وحوالي نصف الوفيات يكون المرض القلبي موجوداً سابقاً.

من الواضح أنه من غير المرغوب عند المريض الممن انصاب بمرض قلبي ناجي أن يطمح ليكون مستروبات ديناميكية صوية سهلة المثال كما هو البافع.

لغة بضعة سجلات عن الوفيات القلبية الوعائية المفاجئة بين النساء تحت هذه الظروف. إذا كان هناك اهتمام كبير حول الإجهاد القلبي الوعائي (فرط ضغط الدم، أو اضطراب النظم) خلال الاتصال الجنسي في كلا الجنسين، فقد تور جرعة لاهتالول قبل ساعتين من للممارسة الجنسية (مع مراعاة المعالجة الأخرى للمستعملة مسبقاً). لقد لوحظ أن المرضى الذين يأخذون مُحصر بيتا باستمرار كلقاية من الذبحة ناقص لديهم ذروة سرعة انقلب خلال الجماع من 122 إلى 82 ضربة/دقيقة.

يجب أن يستعمل المرضى الذين يعانون من الذبحة الصلابة أيضاً ثلاثي نترات الفليسبريل أو ثنائي نترات الايزوسوربيد المعتاد كلقاية قبل الاتصال الجنسي بـعشر دقائق. ويجب أن يُحذروا من التأثير الضعيف للكامن للسيلدينافيل sildenafil (Viagra) مع النترات nitrates (راجع الفصل 26).

ملخص

- تتطلب رعاية كل من فرط ضغط دم وذبحة صدرية لوجية

تتقص من صل قلب إما على نحو مباشر أو بمتفض للمقاومة ووحشية للمحيطية.

• يفعل إحصار بيتا على نحو رئيسي بانقاص نجاج قلب، ويفعل حصار قنوت كالكسيوم على نحو نقاني على التوسيع الشرياني، وقد يستعملان في كلا الحالتين.

• قد موصفات الأوعية الأخرى ملانمة وتقتصر في فرط ضغط الدم (مُبطات ACE، مضاعفات مستقل AT₁ لجريركسين ومحصرات مستقبلة لفا الأرينية) أو في الذبحة (الغزات)

• تتطلب معالجة احتشاء عضل القلب حالات الخثرة Thrombolysis، والاسبرين، وحصار المستقبلة β الأرونية بملسوب حدا، ومخمر علاوان الاخران لسدة سنتين على الأقل كوقاية لتكوية من أي احتشاء عضلي لبي المر.

- تتضمن مخطوط الأخرى الهامة في الوقاية للأوعية مبطات ACE والمسانيدات Semis عند المرضى الانتقلين لمسولين يمثل فليس وفرط كوليسترول دم على لتوتلي.

فرط ضغط الدم الرئوي

Pulmonary Hypertension

تحدد للمعالجة حسب السبب المُستبطن. عندما تكون الحالة ثانوية لنقص الأوكسج Hypoxia المرافقة لنداء الرئوي الاستنادي المزمن COPD، فإن المعالجة المنهدة بالأوكسجين لتحسن الأعراض والإنذار؛ تكون مضادات التحتر أساسية عندما يكون السبب صحات رئوية pulmonary emboli متعددة.

فرط ضغط الدم الرئوي الأولي؛ قد يعطي الفوفاهيل Verapamil منفعة أعراضية، وكذلك التمرير الرئوي المستمر للوروساغلاندين. توحي البيتا أن الإندوثيلين endothelin، وهو مضيق وعائي حاسلي منشأ قوي، قد يؤدي ذرراً مرضياً، وقد يحسن البوسنتان bosentan وهو مناهض لمستقبلة الإندوثيلين تحمّل الجهد. يوصى بزوع القلب والرفة عند المرضى المتقيان.

ورم القواتم Pheochromocytoma

عادة ما ينشأ هذا الورم خو الشجج الأليف للكروم

ذلك.

تتوافر أنواع من الاختبارات العاملاً كولوجية الآن. ويقضّل إحداها في وحدات متخصصة لاحتساب النتائج الخاطئة. مثل اختبار كيت الكلوتينين، وتعدّ اختبارات التحريض خطورة. يتبع ورم الغروم أيضاً إفراز نوب فرط ضغط الدم وإحداثها بالمينوكلوبريد أو بأي دواء يطلق الغيستمين (الأفيونيّات، الكورار، تريخافان). يجب البحث دائماً عن بيئة كيميائية حيوية تسبق العقب الشعاعي للورم. بعدّ قياس الأدرينالين البلازمي للضبط قبماً في تحديد ما إذا كان الورم في الكظر أم خارج الكظر؛ إذ تستطيع أورام الكظر فقط أن تخلق الأدرينالين. لأن الإنزيم الذي يعمل على أمثله (مethylates) الأورادرينالين إلى أدرينالين يحتاج لأن يتعرض شريكه الكورتيزول الذي يكون أعلى من التركيز الطبيعي اندوراسي. يوجد مثل هذا الشريك في عدة الكظر إلى الطبيعي مسافة الثوران قبل الشعيرات من قشر الكظر إلى كيت الكظر. يحدث مزق مرقق عند نمو الورم؛ إذ قد تنوقف الأورام الكظرية الكبيرة عن إفراز الأدرينالين.

ضبط ضغط الدم Control of blood pressure قبل

الجراحة أو عندما لا يستطيع نزع الورم بمحضرة المستقبل ألفا الأدرينية التي تعكس التضيق الرعاعي. قد يتطلب حصار بيتا أيضاً للتحكم بتسرع القلب عند المصابين بأورام مقرزة للأدرينالين. إذ يميل الأدرينالين المفرز كما خرج سابقاً إلى الانخفاض عند تصحّم الأورام، عادة ما لا يكون تسرع القلب مشكلة رئيسية. قد لا يفتتح البدء بالمعالجة بأحد لمحضرات ألفا تسرع القلب إذ لم يعد هناك تفعيل مبهمي معرض لمستقبل الضغط مغايل تبه مستقبل بيتا في القلب. يجب عدم الانفراد سلفاً بزراعة لمحضرة مستقبلات بيتا فقط، لأن إلغاء التأثيرات

chromaffin في كيت الكظر، ويفرز الأدرينالين بصفة أساسية، ولكن يفرز أيضاً كميات متفرقة من الكاتيكولامين وترتبط الأعراض بذلك. قد يكون فرط ضغط الدم مستمراً أو منقطعاً. إذا كان الورم يفرز الأدرينالين فقط، الذي يمتص مستقبلات ألفا وبيتا -1، فيترلق ارتفاع ضغط الدم مع بقاء لبسي انعكاسي ناتج عن تفعيل مبهمي، وهذا كافٍ للقلب على تأثير تبه مستقبل بيتا -1 المؤثر في المفاغية القلبية. يمتص الصفوف على بقاء القلب خلال زمن الأعراض المرحصة بالكاتيكولامين (مثل الفائق، والترعاش، والتعرق) في يثقف الطيب وتبيبه إلى هنا العرض النادر المحتمل؛ يقترون التفعيل العصبي الودي الفيزيولوجي مع المسحب للمبهمي، وبسبب تسرعاً قليلاً. إذا كان الورم يفرز الأدرينالين الذي يتبع مستقبلات ألفا، β_1 و β_2 الأدرينية، فإن ضغط الدم وسرعة انقلب يبدلان عموازة ذلك. لأن تبه المستقبل β_2 الموسعة للأوعية في شرايين المقاومة توهم من ارتفاع ضغط الدم الانبساطي، ويكون تفعيل المبهم غير كافٍ، وهذا يفاصل تأثير توليفة لمستقبلي β_1 و β_2 على المفاغية chronotropic القلبية.

اختبارات تشخيصية Diagnostic tests تتضمن قياسات

مستقبلات الكاتيكولامين. في البول المتنوعة بقياس تركيز الكاتيكولامين في الدم، عندما تكون نتائج البول ملتصقة أو عالية. إن تحليل التفحبات التحليلية العصرية مع الأدوية والنظام الغذائي أقل ازساحاً مما سبق. قد تبدل الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم تركيز الكاتيكولامينات وتخاصة عند الذين يتعرض لديهم النشاط الودي بطريقة انعكاسية، مثل موسعات الأوعية. قد تحدث جميعها نتائج إيجابية كاذبة وقد خضع المرضى في السابق لعمليات²⁸ غير ضرورية بسبب

²⁸ يجب عدم تجاهل الاختبار الإيجابي من ناحية أخرى. إذ يجب من غير التقييم السريرية في المرضى في عام 1954 لبدء القياسة فيولوجية biological assay للكاتيكولامينات catecholamines في البول. اعتبر ليس المحرر بول مؤتمري المحرر للمحور على مجال مرجعي reflector range للمقارنة كانت جمعياً سلبية ما عدا عينه بوله تسي كانت إيجابية بقره. كان يشعر بأنه حالة جيدة فيما يتعلق النتيجة تسي يتها الاعصار للمحرر القوية أصبح قياس الأثر fluorimetric assay مناسباً بعد سنتين استحوك لحوال urines مؤتمري المحور ثابتة وكانت للتفح

بقصها، وكلا ليس للمحرر لا يزال يشعر عني عو حيت؛ وقرره أن يستشير زميله الطبيب physician colleague بعد عدة أيام رضى الاستشارة كان يبرأ مصحبه عموه في سره عند السنة حسماً أصيب بالحضرة بعض بيت fatal cerebral infarction. كشف فتح بولته autopsy وجود ورم الغروم (Robinson R. 1980 Tumours that pheochromocytoma secrete catecholamines. Wiley, Chichester)

GUIDE TO FUTURE READING

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration 2000. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 355: 1955-1964

Braunstein J B et al 2000 Unstable angina pectoris. *New England Journal of Medicine* 342: 101-114

British Cardiac Society (and other Societies) 2000 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *British Medical Journal* 320: 705-710

Brown M J 1995 Phaeochromocytoma. In: Weatherall D, Ledingham J, Warrell D (eds) *Oxford textbook of medicine*. Oxford University Press, Oxford, pp. 2553-2557

Burrier M, Brunner H R 2000 Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355: 637-645

Dickerson J E C, Brown M J 1995 Influence of age on general practitioners' definition and treatment of hypertension. *British Medical Journal* 310: 574

Freemantle N et al 1999 β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *British Medical Journal* 318: 1730-1737

Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 17: 151-183

Maxwell S 1999 Emergency management of acute myocardial infarction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 46: 284-298

Merhappa A, Borzack S 2000 Treatment possibilities for unstable angina. *British Medical Journal* 321: 1269-1275

Maynard S J et al 2000 Management of acute coronary syndromes. *British Medical Journal* 321: 220-223

Messerli F H 1995 This day 50 years ago. *New England Journal of Medicine* 332: 1038-1039 (An account of the hypertension and stroke suffered by US President F D Roosevelt.)

Norwegian Multicentre Study Group 1981 Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 304: 803 — a classic

O'Brien E et al 2000 Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *British Medical Journal* 320: 1129-1134

Pahor M et al 2000 Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 356: 1949-1954

الموسعة للأوعية الأدرينالية يترك التأثيرات القوية دون مقابل. قد يستعمل مُحصِر بيتا عند أي مريض شغوب بإصابته بوزم القوائم ويُترار *circumvented* هذا الموزم بالاستعمال لتفعل نسرعة المنخفضة من حاصر β الانتقائي (مثل bisoprolol) على غرام) التي لن تقي من التوسع الوعائي الممرض بالأدرينالين.

إن مُحصِر ألفا للفضل في وزم القوائم ليس أحد مُحصِرات α الانتعائية؛ كما هو أساسي لفرد ضغط الدم، ولكنه مُحصِر ألفا اللاعكوس أي الفيوكسي بنسزامين-phenoxyl benzamine الذي لا يستطيع حصاره أن يتغلب على موجة الكاتيكولامينات. يجب أن تكون الحاجة لعدة أسابيع قبل الجراحة إن أمكن ذلك، بحيث يسمح بفقد الحُجْم داخل الأوعية الذي يكون دائماً موجوداً على نحو احتياطي عند مرضى وزم القوائم.

أثناء النزاع الجراحي During surgical removal الفيسولامين (أو تروبروسيد الصوديوم): يجب أن يكون خلال التسرع الجراحي في مشاغل اليد لضغط ارتفاع ضغط الدم عند تدبير الزوم. عندما تُثبت الأوردة الكظرية فعلاً ما يتطلب ذلك التثبيت صيانة ضغط الدم حتى بعد حصار ألفا الكاتي قبل الجراحة. إذا كانت الحاجة لتسريع موجوداً، فإن الإيزوبرينالين أكثر استعمالاً من ناهض سترات ألفا، إذ يكون المريض عبر جلسات نتيجة وجود حصار مستتبنة ألفا الأدرينية.

سنتروسين *Miltirosine* (ألفا ميثيل تيروزين) استعمل بمساح أحياناً لحصار الكاتيكولامينات في التحليل الجيبت في وزم القوائم.

ميتاينديبين *Metaindibenzylguanidine* (MIBG) ومضادة الغوايبيدين) يُأخذ بشكّة من قبل السج وبتركيز بوزم القوائم. يسمح اليود انوسوم شعاعياً في MIBG (MIBG - إذا) لمعرفة توضع الأورام واكتشاف الانتقالات، وكذلك يسمح بالتشعيع العلاجي الانتقائي للانتقالات الوظيفية أو الأسسحة الأخرى ذات التسيج الأليف للكروم مثل الزوم السرطاوي.

- protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305
- Stewart P M 1999 Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353: 1341–1347
- Vaughan O J, Delanty N 2000 Hypertensive emergencies. *Lancet* 356: 411–417
- Yli-Herttuala S, Martin J F 2000 Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 355: 213–222
- Parker J D, Parker J O 1998 Nitrate therapy for stable angina pectoris. *New England Journal of Medicine* 338: 520–531
- Redman C W G, Roberts J M 1995 Management of pre-eclampsia. *Lancet* 341: 1451–1454
- Robson J et al 2000 Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. *British Medical Journal* 320: 702–704
- Safian R D, Textor S C 2001 Renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 334: 431–442
- Staessen J A, Wang J-G, Thijs L 2001 Cardiovascular

اضطراب النظم القلبي والفشل القلبي

Cardiac arrhythmia and cardiac failure

بجميع مضادات اضطرابات النظم أن تولد أيضاً اضطرابات النظم، ويجب أن تُستعمل فقط عند وجود الاستطبابات الواضحة فقط. وتؤثر كذلك العوامل المضادة لاضطرابات النظم بأسلوب سلبي على التنفس القلبي بدرجة مختلفة (عدا الديجوكسين والأميودارون).

إن السبب انساني للحرس في المصابة المساعدة لاضطراب النظم هو الفسوة ما بين معرفة آليات الفعل والاستعمالات السريرية. إذ سيطر من اجانب الفيزيولوجي، رؤية التولد الشفائي وانتشار النبضة القلبية cardioimpulse التي تتطلب توليفه من الشجج الموصلة المتخصصة والتوصيل بين الخلايا العضلية. يتحلب القلب أيضاً على المشاكل باستعمال النواظم المختلفة pacemakers. ربما لا تزال الأدوية المتفرقة في مرحلة مبكرة من التطور وكذلك الأفعال المضادة لاضطراب النظم مثل النسي يمتلكها الأدينوزين Adenosine لا تزال تُكتشف بالصدفة.

بتداحل الأطباء والأدوية في الأفعال الفيزيولوجية الكهربائية القلبية بطريقة حذرة. إذ قد يُدثر الحالات، لإسعافية اصغر أطباء الفريق، وعندها تكون بعض التوصيات الروبوتية ضرورية. يتطلب التشخيص أو المعالجة الانتفاية المزمدة، أو اضطراب النظم الانتبايسي مهارة أكبر لضمان تحصيل التوازن الصحيح ما بين الاحتجاز والمنفعة. ويصعب جعلاً إثبات سلامة الأدوية المضادة لاضطراب النظم أو إثبات أن نجاعتها تفوق الخيارات العلاجية الأخرى (غير النواتية).

الملخص

تعد الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب النظم القلبي معقدة، وتفتقد الأفعال الدوائية التي يثقها أو ضبطها بالتملوي. ومع أن لعديد من المصلين باضطراب النظم يستجيبون جيداً للمعالجة بالأدوية، فإن المعرفة العملية لتأثيراتها ولستطباتها تُوفّر هدوء الكثرة من اللانظمية، عدم انتظام لضربة لقلبية النسي تكون مزعجة وقد تكون معينة. أصبحت الأليات النسي من خلالها قد يستمر الفعل للنسي مقبومة أكثر الأزد، وإن الانتفاء الحذر للأدوية وزجدها بحقق تأثيراً رئيسياً على معدل الوفيات والمرتضة في هذه الحالة.

- كوية اضطراب النظم القلبي.
- الأدوية الرئيسية حسب المصنف.
- معالجات نوعية، وتتضمن ما يستعمل في توقف القلب.
- الأدوية المستعملة في فشل القلب.

أدوية اضطراب النظم القلبي

Drugs for cardiac arrhythmias

أغراض المعالجة OBJECTIVES OF TREATMENT

تمة حرصان من المعالجة هما:

- إنفاص المرأضة.
- إنفاص معدل الوفيات.

كثيراً ما تكون اضطرابات النظم لأعراضية asymptomatic ولكنها قد تكون ممتة. يقدر بأن حوالي 70000 وفاة سنوياً تُوصف كاضطراب نظم بطئية في المملكة المتحدة. يمكن

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية

SOME PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ثمة عضتان واسعتان من النسيج القلبي.

يشكل النقط الأول العضلة الغلبية الاعتيادية (الأذنية

والصننية) المسؤولة عن امتناع الفعل القلبي.

بينما يشكل النقط الثاني النسيج الموصل المتخصص

الذي يتولى تدفيع الكهربية القلبية ويُحدد ترتيب تقلص

الخلايا العضلية. تسمى الخاصّة الهامة القادرة على تشكيل

النبضات *spontaneously* *impulses* العنقودية

automaticity وتكون ملمحاً من أجزاء معينة من النسيج

الموصل من العقدة الجيبية الأذنية (SA) أو العقدة الأذنية

البطينية (AV). تنفرغ العقدة الجيبية الأذنية تفرغاً تلقائياً ذا

توتر عالي، 70 مرة في الثانية، ولذا فهي تضبط سرعة انقباض

القلبي، مما يجعل الخلايا ناقصية في الجهد القلبي تفدح

fire بسرعة أكبر مما لو كانت تلقائية، فهي خلايا منظمة

Pacemaker. إذا فشلت وظيفة العقدة الجيبية الأذنية،

فسيمسّر الجزء الأسرع التالي. وغالباً ما يكون هذا الجزء

العقدة الأذنية البطينية (45 تفرغاً بالدقيقة) أو حزمة هيس -

بروكسي (25 تفرغاً بالدقيقة).

إن سرعة تباطؤ التفرغ التلقائي أو شدوره (الألمة الذي تتولد

منها التدفيع من مركز العقد أو النسيج الموصل هي أحد

أسباب اضطراب النظم القلبي مثل الرجفان الأذبي أو

الرفرفة أو تسرع القلب.

الحركات الأيونية ودخل لخلايا القلبية وخارجها

Ionic movements into and out cardiac cells

تعرض جميع خلايا الجسم تقريباً فرقاً في الفولتية الكهربائية

بين داخلها وخارجها، أي نجهد الغشائي *membrane*

potential. إن بعض الخلايا، التي تتضمن الخلايا المتوصلة

والتقلصية *contracting* في القلب، قابلة للاستشارة؛ إذ يتبدل

أي منه ملائم خصائص غشاء الحلية، وتجري الأيونات *ions*

عبر الغشاء محدثة جهد الفعل *action potential*. ينشأ هذا

إلى الخلايا المجاورة، فمثلاً توصّل كدفعة كهربية وعندما تصل

إلى الخلية العضلية تسبب لها تقلصاً، يدعى هذا تقارن

الاستشارة والتقلص *excitation-contraction coupling*.

يكون داخل الخلية في حالة الراحة *resting state* (أماط

الموصلة والتقلصية) ذا كهربية سلبية بالنسبة لخارج الخلية

ويشج ذلك عن استعداد الأيونات (ولاسيما الصوديوم،

والبوتاسيوم، والكالسيوم) لعبور أغشيتها، أي تكون مستقطبة

polarized. ينتج عن استبدلات الأيونية لجهد الفعل في البداية

عودة توزع سريع للأيونات التي تبدل الجهد إلى الإيجابية

ضمن الخلية (زوال الاستقطاب *depolarization*)؛ يسفره بعد

ذلك جريان الأيونات اللاحق والبطيء ويبقى بعد ذلك جهد

الراحة *resting potential* (عودة الاستقطاب *repolarization*).

قد تفصل هذه الحركات الأيونية إلى الأطوار

phases التي توصف باحتصار هنا وفي (الشكل 1.25):

لكي تساعد على شرح أفعال الأدوية المضادة لاضطراب

النظم!

تصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النظم

CLASSIFICATION OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS

يستند هذا التصنيف جريباً على أطوار الدورة القلبية

المترددة في (الشكل 1.24).

الطور 0: يشكل نوع الاستقطاب السريع في غشاء الخلية

الذي يرتبط مع تخنق سريع لأيونات الصوديوم عبر القنوات

ذات النفاذية الانتقائية لهذه القنوات.

الطور 1: يكون ذا دور أولي قصير من حزمة الاستقطاب

التي تتدفق فيه أيونات ثيوناسيوم.

الطور 2: هو طور يتبع فيه تأخير عودة الاستقطاب

بلرحة رئيسية بسبب الحركة البطيئة لأيونات الكالسيوم من

خارج الخلية إلى داخل الخلية عبر القنوات التي تكون ذات

نفوذية انتقائية لهذه الأيونات.

الطور 3: هو طور ثانٍ من عودة الاستقطاب السريع

تتحرك خلالها أيونات ثيوناسيوم إلى خارج الخلية.

1 Grace AA, Camm A J 2000 Cardiovascular Research 45: 43

أن تعيد إثارة الخلايا التي قدمت النبضة الأصلية، تصبح استثارة عمدة الدخول *re-entrant* راسخة وقد نسب اضطراباً نظمياً، مثل تسرع القلب فوق البطيني الاثباتي.

رغم أنهم معظم اضطرابات النظم القلبية عن:

• اختلال التوصيل في جزء من الجهاز الذي يؤدي إلى تشكيل دوائر عودة للدخول *re-entry circuits* (90% من تسرعات القلب) أو

• تبدل سرعة التصريح التلقائية في النسيج الموصل. يبدو أن بعض النواظم المثبتة *ectopic pacemakers* تعتمد على المنزلق الأدرجي *Adrenergic drive*.

تصنيف الأدوية CLASSIFICATION OF DRUGS

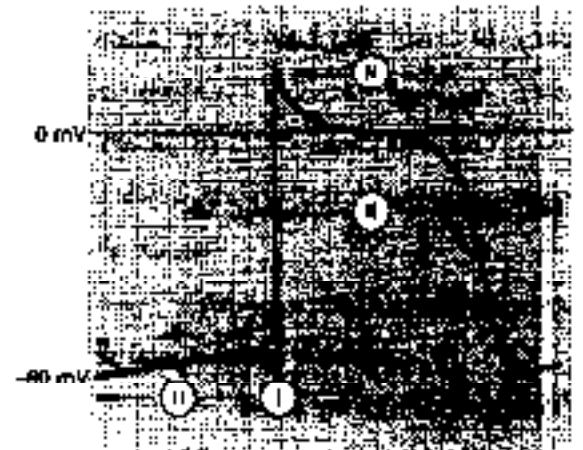
يعد تصنيف فوغان - ويليامز للأدوية المضادة لاضطراب النظم التصنيف الأشيع استعمالاً. وعلاوة على ميزات هذا التصنيف فإنه يقوم بتوفير ملخص مفيد للإحالة إلى زمر دوائية خاصة أو لثمان دوائية خاصة.

الصف الأول 1: حصار قناة الصوديوم sodium channel blockade. تُعد هذه الأدوية تلحق الصوديوم السريع خلال الطور 0 ولذا تقلل من السرعة الأعظمية لزوال الاستقطاب. وللمصطنع الآخر هذه الخاصية هو انشعاب المثبت للنشاء، قد نسهم بإيقاف اضطرابات النظم بتحديد استجابة الخلايا القلبية للاستثارة. قد يتبع هذا الصف ما نُعت التصنيف التالي:

A. الأدوية التي تطيل مدة جهد الفعل والحِران *refractoriness* ومساعدة لفعل الصف الثالث (III). ومنها الكينيدين *quinidine* وديسوبرامين *disopyramide* ومروكابيناميد *procainamide*.

B. الأدوية التي تقصر مدة جهد الفعل والحِران مثل الليثوكاين *Lignocain* (لينوكاين *Lidocain*) والميكسليتلين *Mexiletline*.

C. الأدوية ذات التأثير المهمل على مدة جهد الفعل والحِران



الشكل 1.24: جهد فعل قلبية قنطرية الناعمة من زوال الاستقطاب العفوي (القلبي) - (العقد الحبيبية الأذنية أو الأذنية قلبية أو جيب بوركينس) تشو نلاحظ 0 - 4 بصور انشكاف زيادة التدريجية للجهد عبر الغشاء *transmembrane potentials* (ملي فولت) خلال الطور 4؛ لا تعرض الخلايا غير القادرة على زوال الاستقطاب العفوي لأردبان الفولطاج خلال هذا الطور (راجع نص). أشر إلى طرز فعل الأضناف الدوائية للمضادة لاضطراب النظم I, II, III, IV, V نمأً لتعلّاق مع هذه الأطوار

الطور 4 يبدأ بحالة من عودة الاستقطاب الكامل، أما في الخلايا ذات الانخراغ التلقائي فتدخل أيونات البوتاسيوم وتخرج أيونات الصوديوم والكالسيوم من الخلية، ويصبح بالنتيجة أن داخل الخلية أقل سلبية تدريجياً حتى (العتبة) وصول الجهد الذي يسمح بحدوث زوال الاستقطاب السريع (الطور 0)، وتكرر الدورة، وتتأثر التلقائية أيضاً بالتيوترن تؤدي الشائع تعتمد الخلايا التي لا تفرغ تلقائياً على وصول جهد الفعل من خلية أخرى لبدء زوال الاستقطاب.

تكون الخلية في الطور الأول والثاني بحالة خرون مطلق *absolutely refractory* وعاجزة عن الاستجابة لأي مبه آخر، ولكن سوف يزال استقطاب الخلية مرة أخرى خلال الطور الثالث، فترة الخرون النسبي *relative refractory*، إذا كان المبه قوياً بسرعة كافية. قد يتأخر في نهاية الفرص كما في نقص التروية الموضعي أو احتشاء عضلة القلب السابق ترتيب انتقال النبضة للكهرباء (جهد الفعل) عبر الحسلة الموصلة وقد ننشر النبضة التي تنتقل للأفضل إلى ليف بوركينس الطبيعي إلى القلب الجاهز الذي ينقل في التقل والمرور للأعلى في الاتجاه العكسي. إذا كان يجب على النبضة الراجعة بدورها

Vaughan Williams F.M 1992 Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation *Journal of Clinical Pharmacology* 32: 469 - 977.

مثل الثغليكانيد Flacainide والبروبانيدون propafenone.

إن أحد القيم في هذا التصنيف بأن الأدوية في المجموعة IB تكون غير فعالة في معالجة اضطرابات النظم فوق البطينية، بينما تمتلك كلها بعض الفعس على اضطرابات النظم البطينية. لا يعيد هذا التصنيف في شرح سبب اختلاف هذه الأصناف من الناحية التشريحية بنحاعتها.

الصف الثاني II: حصار الكاتيولامين catecho-
Jamilie Blockade. ينقص البروبانولول ومضادات استقبلة β الأدرينية عافية العوز الهودي القنسي، وينقص التفريغ التلقائي (الطور 4) ويحصن ضد النواظم المنشطة ectopic pacemakers البنية أدرية.

الصف الثالث III: تطويل الحيران Lengthening of
refractoriness. (دون تأثير على تدفق الصرديوم في الطور 0). إن إطالة جهد الفعل القنسي وزيادة الحيران الخلوي إلى ما بعد النقطة الحدية critical point قد توقف دورة عودة الدخول تماماً، وبقي أو يوقف اضطراب نظم عودة الدخول (راجع أملاء). مثل الأميدونون amiodarone والسوتالول Sotalol. تثبط هذه الأدوية β_1 ، مركب التفعيل السريع لتبار البروتاسيوم المكرر rectifier الأجل (الطور 3). يُرمز الجين HERG, gene (الجين ذو العلاقة بالأثر البشري 2-20-20) وحيدة رئيسية من البروتين المسؤول عن I_{Kr} .

يشجع استعمال هذه الأدوية الآن، وتضمن العوامل الجديدة من هذا الصف azimilide, dotalide.

الصف الرابع IV: حصار قناة الكالسيوم calcium
channel blockade. تحمد هذه الأدوية الدخول البطني، لتجار الكالسيوم (الطور 2) وتحلل الترمسين والحيران ولايسا في العفلة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية، الذي قد يشرح فعالية هذه الأدوية في إنهاء تسرع القلب فوق البطيني الانتقائي ومعالجا العرانا ميل Verapanil.

على الرغم من أن الأدوية المتصادة لاضطراب النظم قد أدخلت في هذا التصنيف وفقاً لميزة فعالها الرئيسية، فإن لمعظمها تأثيرات أخرى أيضاً، على سبيل المثال، يمتلك

الكينيدون (الصف I) التأثيرات الرئيسية للصف III، ويمتلك البروبرانولول (الصف II) تأثيرات الصف I، ويمتلك السوتالول (الصف II) تأثيرات الصف III الرئيسية. يمتلك الأميدونون تأثيرات الأصناف I, II, III، ولكن عادة ما يصف في الصف III.

الأدوية الرئيسية حسب للصف

Principal drugs by class

(راجع الجدول 1.24 للحصول على معطيات أكثر).

الصف AI (حصار قناة الصرديوم مع تطويل الحيران)

ديسوبراميد Dispayramide

كان الديسوبراميد الدواء الأكثر شيوعاً واستعمالاً من هذا الصف ولكن قن استعماله الآن. يمتلك نشاطاً هاماً مضاداً للسكارين. كان يعتقد أن هذا الدواء فعال في اضطراب النظم البطينية ولاسيما بعد احشاء عضل القلب، وفي اضطرابات النظم فوق البطينية، على الرغم من عدم وجود تجارب سريرية تدعم هذه الفكرة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستعمل الديسوبراميد فموياً (راجع الجدول 1.24) ويمتص جيداً. يُفْرغ جزئياً دون تعديل ويستقلب جزئياً. وعمره التصفي 6 ساعات. التفاعلات المضارة Adverse reactions. يعد النشاط المضاد للسكارين المشكلة القامة وقد يسبب حفاف القهب وتقم الزوية، والزرق glaucoma، والتردد واحساس التبول، ويحدث الديسوبراميد أعراضاً معدية معدية، وطفحاً وندرة مباح، تتضمن تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي نقص ضغط الدم وفشلأ قلوباً (تأثير سلبسي على التقلص انقباضي inotropic).

الكينيدون Quinidine

يعد الكينيدون نمطاً يدياً للصف I، وفقاً يستعمل الآن.

1 رار ناصر طبيب الموندي جي كياح F, K في عام 1912، وكان يرغب بالنظر من الزحف الأنيسي (كانت تديه غرب ماكسا واحدة رغم ذلك) تزعم وفراضا شهباء في أمكاره سور شوبون طلب الحية الجديدة. عند نلته مان prognosis تنسم بالحذر، تعادل الشار عن سبب وجود

وإضافة لنشاطه في الصنف A1 فإنه يُحرز قلوبية عضل القلب (تأثير إيجاسي في التقلص القلبي)، ويقص نشاط العصب اليهيم على القلب (تأثير مضاد للمسكارين). فحة تناول بحرساته انعلاجة في الانقباض البطيني الذي يكون مؤثراً بأسلوب إيجاسي في الشقلص.

الحوانك الءوانفة Pharmacokinetics. بُعد انحصاص الكيئفس الءءوءى اعءصاصاً سرفءاً، وبعءقلب 75% من الءواء وءطرح الباقف ءون قءبل فف البول (العءر النصفف 7 ساعاء). قء نءاكم المسءقلباف الفءآة عءء وءوء اعءلال فف وظفة نكلفة.

الآأءراء الضائرة Adverse reactions. ففب أن لا بعءعل الكيئفس وءءءه لعالءة الرءفان أو الرفرة للأءبفة لأن فءء المضاء نلسكارف فءز ففوصفل الأءبفس فبطفس وقء فءعل سرفة القفص. نءضف انآأراء القلفة الأءرف اضطراب انظفم السرفف البطفف اءطوء المرابء بءظول QT على عءظف كهرفبة القلب، مثل Torsades de pointes، الءف بعء سبباً للءفسف بالكيئفسف. فرفع للءرءر انءلزمف للءفءوكسفن فواسفة انكيئفس (عن طرفن إزاسة ارءاطه النسبفف واعءلال الإفراف الكلوف) وءفب انقاص ءرفة الءفءوكسفن عءءما بعءعل المواءان معاً، نسمى الآأراء عفر القلفة انءسم بالكنفا Cinchonism ونءضف الإسهان والأعراض العءفة المءوءة الأءرف، والأصفاء، وقلة نصففااء والءفسف.

الصنف B1 (ءصار قءاء الصوءفوم مع ءقصء المران)

لءوكاففن Lidocaine (لءوكاففن Lidocain)

بعءعل الءءوكاففن (لءوكاففن) فف اضطراءاف انظفم البطففة بعصء رءسفة، ءاصة الشف نءف عءء اعءشاء عصف

مءصون فف انقلب فءءم بعءظءر أن بعءظءر بعصف ما ءوصل إلف ءوءفء، وفراءهفءه ءكوءف ففكواء وءء بأن بعءء فف الءوء انءل، نصف منظم؛ ءبء بعء ذلك فف الأزمن بعءء، وإطءار فءء ضاءء بالكنفا quinine (مءواء ضرفف نلكيئفس Quinidine)، وفءء كرف فءصء مسءفاب انكفون إلف فءءمان انءصافف فف عام 1918 - Wenckebach K.F 1923. Journal of American Medical Association 81:472)

القلب، إن ءرائكءه الءواءفة ءعءه ءفر ملاءم للوصف الصوءف وكذا ففء ءطففه لعالءة اضطراءاف انظفم المءاءة.

الءرفاءلك الءوانفة Pharmacokinetics. بعءعل الءءوكاففن ورفءءاً وأءفاءً بطرفن العصف، إن الءرفة المءوءة ءور مقبوءة بعسب عءره النصفف القصء ءءاً (90 ءقفة) الءف لا بعءطعب المءافظة علف ءركفء ملاءمف. ناءب مالأعفاء المنكرف، وكذلك بسبب ءصوء الءواء للإفراء ءبل المءوءوف (الءوء الأول) الكيئف.

الآأءراء الضائرة Adverse reactions. نكرفن آأءراء الضائرة ءفر ءاءة ما لم بعءء ءسرفاً سرفءاً أو فف ءال وءوء فءل قلبف ءامء، ونءضفن ءصء ءبءف الءء، والنوءء، رءعم الرؤفة، والءفسف، والكلاء المنءاعلف، والنسل، والءءرف، والءءلفف، والاعءلاءاء.

Mexiletine بعسبه الءءوكاففن (لءوكاففن) ولكفه فعالف عن طرفن انظفم (عءره النصفف 10 ساعاء) وبعءعل فف اضطراءاف انظفم البطففة، ءاصة الشف نءف ءءفء ءمصاعفة لاءءشاء عضل القلب. عاءة ما بعصء ءحمل هذا الءواء. ونكرفن آأءراء الضائرة عاءة ومربطفه بالءرفة ونءضفن انءهان، رءقفء، والفوقء، والأرعاش، وانءفسف، والءءلفف، والرءفة، والشفع، والرئفء، واضطراب انظفم القلبف، ونقص صءظف الءم.

الصنف C1 (ءصار قءاء الصوءفوم مع نأءر أصءرف علف المران)

فلفكاففن Flecainide

بطفف الفلفكاففن انءوصل فف ءفءء الءلافا القلفة بما ففها السبل الشاءة انسلوءة عن مءلزمة وولف - باركسفن - واءء. ءضء مع encainide وmericizine لءءارب السرففة لعرفة ما إءا ءان ءبء الضرباف انءسرة العءفة الأءرفف بالأءوءة المضاءة لاضطراب انظفم سرف ءقص من اعءطار الءوء الءاف عمن اضطراب انظفم بعء اعءشاء عصف القلب⁴.

⁴ Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators 1989 New England Journal of Medicine 321: 406

التدوية	الجرعات* الجرعات* الجرعات* الجرعات*	التأثير على تخطيط كهربية القلب ECG	ملاحظات
Disopyramide ديسوبيراميد	فموي: 300 - 800 ميلي غرام/يوم مقسمة جرعات.	يقلل QRS و QT (=PR)	5 - 2 ميلي غرام/لتر
Lignocaine (Lidocaine) ليغوكاين	وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة. ووريدي: تحميل 100 ميلي غرام كإمعة على مدى نصف ساعة.	لا يوجد تداخل هام.	1.5 - 6 ميلي غرام/لتر
Mexiletine ميكسيلين	وريدي: الجرعة المباشرة 1 - 4 ميلي غرام/دقيقة. الفموي: الجرعة الأولية 400 ميلي غرام ثم بعد ساعتين 200 - 250 ميلي غرام على 5 - 8 ساعات.	لا يوجد تداخل هام.	0.5 - 2 ميلي غرام/لتر
Flecainide فليكائيد	فموي: 100 - 200 ميلي غرام كل 12 ساعة. ووريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يقلل QRS و PR	2 ميلي غرام/لتر
Propafenone بروبافنون	فموي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يقلل QRS و PR	تبع توقيت مسقيات فعالة.
Propranolol بروبرانولول	فموي: 10 - 80 ميلي غرام كل 6 ساعات. ووريدي: 1 ميلي غرام على مدى دقيقة على جرعات.	يقلل PR (±) لا يندل في QRS تقصر QT بطء قنسي.	لم تؤسس.
Sotalol سوتالول	80 - 160 ميلي غرام مرتين يوميًا.	يقلل QRS, PR, بطء قنسي.	غير موثقة - وريدي.
Esmolol إيزمولول	تصريب وريدي: 50 - 200 ميكروغرام/كغرام/دقيقة.	من الجودر انولول.	0.15 - 2 ميلي غرام/لتر.
Amiodarone أميودارون	فموي: تحميل 200 ميلي غرام كل 8 ساعات حتى الأسبوع الأول، ثم 200 ميلي غرام كل 12 ساعة للأسبوع واحد، الجرعة الصافية 200 ميلي غرام يوميًا.	يقلل QRS, PR و QT، بطء قلب حسي.	لم تؤسس.
Verapamil فيراباميل	فموي: 40-120 ميلي غرام كل 8 - 12 ساعة. ووريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يقلل PR.	لحو مفيدة وريدي.
Digoxin ديجوكسين	فموي: الشدبة (1 - 1.5) ميلي غرام مقسمة على جرعات على مدى 24 ساعة.	يقلل PR تمدد قنطرة ST.	
Adenosine أدينوسين	الجرعة الصافية: 5 - 62.5 ميكروغرام/دقيقة. ووريدي 6 ميلي غرام على. إذا لم يظهر أثرين بعد 1 - 2 دقيقة، يعطى 12 ميلي غرام ولكن مرة واحدة عند الضرورة، يجب كل بلعة تدعى ملحي.	تسطح موجة T يقلل PR، يسد ر قنسي حار.	1 - 2 ميكروغرام/لتر غير موثقة - وريدي.

* تعتمد الجرعات على نوعيات كيب الرصفات لويطنسي. قد يتطلب المرضى للمصابون بقصور كيدي أو كلوي جرعات أضعف.

نتمنى هذا الجدول من كتاب نشر في 1996 Medical Letter on Drugs and Therapeutics. منكر: ليس لتحرير نسمحه لنا «استشارة حد الجدول».

البطين الأيسر المتبقية لديهم طبيعة.

الحرفالك اللواتية Pharmacokinetics. يستقلب في الكبد، وبعد 7% من المرضى الغوفازيون مُستقلبين ضعيفين للبروبانفون (يكون ركيزة لمادة CYP 2D6، راجع الفصل 7) إذ تمتلك الجرعات المكافئة تراكيز بلازمية أعلى من باقي السكان الذين يعدون مستقلبين شاملين Extensive.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تنشأه التفاعلات الضائرة مع العليكاييد وتشيح حد صغيفي الاستقلاب. قد يحدث إصابة واحصار للتوصيل، قد يسبب لتفشل القلبي وقد يفاقم اضطراب الشَّظْم البطني، ويجب ألا تُستعمل عند انصابتين بتسرع بطنسي ثابت وعند انصابتين ضعيف وظيفة البطين الأيسر.

الصنف II الثاني: (حِصَار الكانبيكولامين)

شامضتة مُستقلبة β-أدرينية (راجع أيضاً الفصل 23).

β-adrenergic antagonists

تمتلك مُحصرات المستقلة β الأدرينية فعالية محتملة لأن لها تأثيراً مضاداً لاضطراب الشَّظْم المُحدث نانكاتيكولامينات.

نظراً أن الأفعال الشابة ذات علاقة بما يلي:

- تمثّل سرعة الإطلاق الشفائية للعقدة الجيبية الأذوية بتفعيل المستقلة β الأدرينية، ويُلمح هذا التأثير مُحصرات بيتا.
- يظهر أن بعض الوظائف المنبهة تعتمد على التسوق الأدرينسي.
- تطلّ مُحصرات β حِران المقعدة الأخرينية استبطية الذي يتقي من تسرع القلب عودة الدخول في افقر.

- تمثلك النديد من أدرية إسمار-β (بروبرانولول، أوكسي برانولول، أيرينولول، أسيوتولول، لايتالول) خصائص شابة للششاء (الصنف II). يحلّل المبرتانولول الحِران القلبي (الصنف III) ولكنه لا يمتلك تأثيرات الصنف II، وغالباً ما يفضل عندما يكون مُحصراً بيتا مستبطياً ولكن يجب أن يستعمل بحرص. يعدّ الإيسمولول Esmolol عاملاً انتقائياً لئادة β قصير المفعول، ويستعمل رسكاً في معالجة اضطراب النظم. يقصد بقصر مدته كانتقالي لمادة β بأنه قد يستعمل عند بعض المرضى الذين لديهم موانع لاستعماله بلقي الأدرية المحصورة ليثا.

أقيمت الدراسة بعد التحليل التمهيدي حولي 1727 مريضاً إذ أوضح بان الترنبات في المجموعات للعالجة مادة flecainide أو مادة flecainide كانت حوالي 7.7% مقارنة مع 3.0% عند التواءه. كان التفسير الأرجح لهذه النتيجة بأن تحريض اضطرابات الشَّظْم البطينية للمبتة ربما ينتج عن نقص التروية بالعليكاييد أو flecainide كآثار محرض لاضطراب التنبؤ. قُبلت عني ضوء هذه الموجودات استبطيات العليكاييد flecainide عند المرضى الذين لا توجد بيئة على إصابتهم بمرض قلبي بنوري. إن الاستطباب الأشيع هو عندما يعد دواء الاختيار المفضل في تسرع القلب بعودة التنبؤ الأذينسي البطني كما في تسرع القلب العقدي الأذينسي البطني، أو في تسرع القلب المترابط مع متلازمة وولف - باركسون - وايت، أو حالات شبيهة من شذوذات السبل. ويجب البدء به للمعالجة النهائية بانفصال النديبة الراديوية radiofrequency ablation وقد يفيد العليكاييد flecainide عند المصابين بالرحقان الأذينسي الانتياسي.

الحرفالك اللواتية Pharmacokinetics. يتبع نماء بالاستقلاب الكيدي ويخرج دون تبدل في البول، وعمره الشفي 14 ساعة عند اليائنين الأصحاء، ولكن يصل إلى 20 ساعة عند المصابين بمرض قلبي، وعند المسنين وانصابتين ضعيف وظيفة ككوية.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. يمنع استعمال العليكاييد في متلازمة العقدة الجيبية المريضة، وفي الفشل القلبي، وعند انصابتين بتاريخ احتشاء عضل القلب الذي لديهم صربات منتدة بطنية علمية الأعراض، أو تسرع القلب البطني غير الثابت. تتضمن التأثيرات الضائرة الضعيفة نعيم الرؤية، والإزعاج البطني، والغثيان، والتوجع، والرُعاش، وشذوذ أحاسيس اللوق والمدل Parasthesiae.

بروبانفون Propafenone

تمتلك البروبانفون بالإضافة إلى خصائصه المُحددة في هذا الصنف نشاطاً حاصراً للمستقلة β الأدرينية المكافئة لجرعة منخفضة من البروبرانولول. يستعمل أحياناً لئكت اضطرابات الشَّظْم البطينية غير المستمرة عند المرضى الذين تكون وظيفة

• إن مناهضات المستقبلات β الأدرينية فعالة في مجال اضطرابات النظم العلية فوق البطينية، ولا سيما المترابطة مع الجهد، أو الانفعال أو فرط الدرقية. قد يستعمل الأيسوبولول وريديا في الحالات الضربات البطينية المنتددة وتسرع القلب البطيني بالتزامن مع الأميودارون.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إن جميع المستحضرات الفموية لمحصرات بيتا تكون ملائمة من أجل الاستعمال المتد. قد يعطى الأيسوبولول وريديا في الحالات الاستعافية، (راجع الجدول 1.24). أما عمر الإيسوبولول Esmolol النصفى فهو 9 ساعات، مما يبرر إعطائه تسريباً مع نعدل سريع في الجرعة، ويمكن معارته لمعرفة الاستحانة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تحسّن التأثيرات الغنية الضائرة الناجمة عن الجرعة المفرطة الحصار القلبي أو حتى توقف القلب. قد يؤثّر انقباض القلب عندما يكون المريض معتمداً على السونو الودي لصبائه شاح الغلب (راجع الفصل 23 لمعرفة باقي التأثيرات الضائرة).

التأثر الدوائي interactions. إن الأعضاء الوريدى المرافق تُحصّر قناة الكالسيوم الذي يؤثر في التوصيل القلبي (ديناميكي، فرياميل) يزيد من احتطار ببطء القلب والإحصار الأذيني البطيني. إن توليف حصار بيتا الفموي أو الوريدي مع حصار قناة الكالسيوم (نيفيديين، فرياميل) قد يسبب نقص ضغط الدم أو فشلاً قلياً.

للتصنف III (إطالة الحرائك نتيجة حصار قناة البوتاسيوم)

الأميودارون Amiodarone

يعدّ الأميودارون أقوى الأدوية المضادة لاضطراب النظم؛ وهو متاح لعلاج اضطرابات النظم البطينية والأذينية والوفانية منها. قد يسبب سمية خطيرة حسي بالاستعمال القصير الأمد، ويجب دائماً أن يتبع استعماله مرعاة انبساط أو تجرّتها. يطبل الأميودارون دور الحريز الفعّال في اختلال العضلة القلبية وفي الحفنة الأذينية بطينية والسلس الشاح. يحصر أيضاً مستقبلات β الأدرينية بأسلوب غير تنافسي.

يستعمل الأميودارون في الاضطرابات البطينية المزمنة، وفي

الرحفان الأذيني، فهو يعطى الاستحانة البطينية وربما بعد النظم الجيبي؛ قد يستعمل نصيانة النظم الجيبي بعد تقويم نظم القلب من أجل الرحفان الأذيني أو الرفرة الأذينية. يجب أن لا يستعمل الأميودارون لتدبير تسرعات القلب فوق البطينية بعودة الدخول المترابطة مع متلازمة وولف - باركنسون - وايت إذ يكون انفصال الذبذبة الراديوية مفضلاً radInfrequency ablation.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يكون الأميودارون فعّالاً عند إعطائه فمويًا، وهو ذو حجم توزع ظاهري كبير (70 لتر/كجم عوام) مما يشي إلى أن نصفاً قليلاً منه يبقى في الدم. يُختزن في اللعن والعديد من الأنسجة الأخرى، وعمره النصفى حوالي 54 يوماً بعد المعالجات المتعددة التي تسبب لإطلاق بطيء من هذه المقرّات (وتراكم يعطى للحانة الشاح تعني بأن جرعة التحميل تُعد ضرورية، راجع الجدول 1.24). يستقلب الدواء في الكبد ويخرج عبر السبيل الصفراوي والمعري.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تحسّن التأثيرات القلبية، نوعية الضائرة تباطؤ القلب، والحصار العلي، وتحمض اضطراب النظم بطيني، تطور التأثيرات الأخرى من الترسبات المجهرة القرنية في العين corneal تنسى نادراً ما تسبب حالات إحصارية visual halos ورهاب الضوء. تتعلّق هذه التأثيرات الضائرة بالجرعة dose-relating وتبرأ عند انقطاع استعماله، ولا تُعدّ الرؤية، يحتوي الأميودارون نيود ويمد فرط نشاط الدرقية وقصور الدرقية شائعان كثيراً. يجب مراقبة وظيفة الكلى قبل المعالجة وخلالها. وتعدّ تفاعلات التحسس الضروي شاملة وقد تكون وخيمة. ويجب أن يشار إليها بوضوح للمرضى عند البدء بالدواء. قد يسبب الأميودارون أيضاً تديلاً مزرقاً للون عند تعرض باحات من الجلد للضوء (عكسية عند انقطاع الدواء). قلماً يحدث التليف الرلوي، والانتهاج الكليدي، وأحياناً بسرعة بعد الاستعمال القصير الأمد للنساء، وقد يكون كلاهما ميت لذا يجب أن يكون التيقظ محلياً. وقُتعت تقارير عن حدوث التسخ.

التأثر Interaction. إن إعطاه مع فديجوكسين (بانزياحه من حفرات الاوتباط السحجة وتداخله مع الإطراح) ومع الوارفارين warfarin (يلبط من استقلابه) يزيد من تأثير هذين الدواءين. تزيد مُحصرات بيتا ومناهضات قنوات الكالسيوم من تأثير الأميونارون المحمد لوظيفة العقدة الجيبية الأذينية والاذينية البطينية.

للصنف 1V (محصر قناة الكالسيوم)

يُكتنّف الكالسيوم في تقلص الخلايا القلبية، والعضلات لللساء الوعائية، وتغذية الخلايا العاطلة القلبية. وصفت أفعال مُحصرات قنوات الكالسيوم على الخلايا العصبية لللساء العرونية في النصل 23 بالأهمية الرئيسية لمُحصرات قنوات الكالسيوم. مع أن الأصابة الثلاثة من مُحصرات قنوات الكالسيوم تملك تأثيرات متشابهة على انحصلات اللساء الوعائية في الشجرة الشريانية، فإن تأثيرها القلبية مختلفة. إذ يحد العيبين أنكلامين Phenylalkylamine، والفيراباميل تقلص عضل القلب أكثر من باقي الأدوية، ويطلق كلٌّ من الفيراباميل والبينزوتيازولين، والديلتيازيم التوصيل في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

الكالسيوم والخلايا القلبية Calcium and cardiac cells

يزول استقطاب خلايا العضلية القلبية بصورة طبيعية بالدخول السريع لأيونات ions الصوديوم، يتبعها دخول بطني لأيونات الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم النمط 1- (L - type) (الطور 2؛ الشكل 1.24)، ويخرج عن ارتفاع أيونات الكالسيوم آخرة داخل الخلايا تمعبل الآلية التقلصية. تعتمد كثيراً الخلايا الناعمة في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية على الدخول البطيء لأيونات الكالسيوم (الطور 4) من أجل سطحها على التفرغ العفوي كما في تلقائيتها automaticity.

تتخذ مُحصرات قنوات الكالسيوم مرور الكالسيوم عبر القنوات العنائية، وتكون النتيجة إحداء تقبوصية contra- etility في خلايا عضل القلب، وأما النتيجة في الخلايا الناعمة فهو كبت نشاطها التلقائي. لذا قد تمتد أوقات هذه المجموعة تأثيراً سلبياً على أفعال التقلص العضلي القلبي واليقظية. قد

تُقص هذه الأفعال! غالباً ما يفعل التثدييين تركيزه العلاجية بصفة استثنائية على القنوات الأيونية غير القلبية، ولا يمتلك نشاطاً مضاداً مفيداً سريرياً لاضطراب النظم القلبي، بينما يحد الفيراباميل كمضاد لاضطراب النظم.

الفيراباميل Verapamil

يصل الفيراباميل التوصيل والحزان refractoriness في العقدة الأذينية البطينية ويحدد سرعة التفرغ من العقدة الجيبية الأذينية. أما إذا لم يكن الأذخوزين متوافراً، فيكون الفيراباميل بدلاً حذائياً جداً لإنهاء تسرع القلب فوق البطيني الانتباهسي ذي المركب الضيق. يجب ألا يعطى الفيراباميل وريدياً للمصابين باضطراب النظم التسرع ذي لتركيب العريض إذ قد يكون مميتاً، ولكن مع العناية قد يكون مأموناً عند هؤلاء المصابين بتسرع القلب ذي المركب الضيق، ننصن التأثيرات الضارة للعدان، والإسك، والصداغ، وتعب، ونقص ضغط الدم، ولبطء القلبي، والحصار القلبي.

مضادات اضطرابات النظم الأخرى

OTHER ANTIARRHYTHMICS

الديجوكسين والتليكوزيدات القلبية الأخرى³

Digoxin and other cardiac glycosides

يستحضر التديجيتال الحام من الأورق المخففة لمبات

³ كان الدكتور ويليام ويبرج Withering في عام 1785 يقوم برحلة روسية من بيت في برمنهام Birmingham (بماتز England)، كوي مريضاً في مستشفى ستافرد. فيما كانت احصة العربة تسدل في منحدر العرين دأر عن امرأة متوقفة ومصابة بالخرب Dropsical تفرغ باله سحت، ولكن بعد بضع أسابيع سمع بضعها، كان مهتماً بالاستعاز عن السبب. حسب لشعاع ان تشا يشا، herb tea نفس محوري عشرين كونا، كنت مسودة سفا في كتاب دراسي أساسي للدكتور وينهام ووجد انها غير صعبة. أدرك بأن العنية المعتاد له تكون التديجيتال foxglove، كغصياً الأهرانية. بدأ يستقي عصارها بحرية بها في منطهم القوية، إذ حاول أن يرى المرضي كل يوم بدون اجر. لم تكن نتائج حسنة وحده اهتمامه، حتى سمع يوماً بأن ديمس كنية أكسفورد قد هيى بالتديجيتال بعد ان أعلن أظاؤه لهم ان سخطها فعل شيء له. وضع ذلك سخطاً جديداً للعادة، وتاج استقصاه، وجد ويقترح بأن خلاصة التديجيتال سبب إمرراً واداً ضد بعض المرضي المودوم. حدد نطق لرضي منى قد يتصرف من قلته، فابصر عظمة لتديجيتال التضمعة الأهرانية في المستحضرات قرونها وكان قادراً على وضع جرعة مملونة ردياً على ضم مضبوط. لتستعمل بسبحة ليو مع قلبه من نصصهم (Withering W 1785 An account of the foxglove Robinson, London).

الديجيتال foxglove plant الأرحوانسي *purpurea* أو اللانثا *lanata*. يحتوي الديجيتال عمداً من الغليكوزيدات القلبية (ديجوكسين *digoxine* ولاناتوزيد *lanatosides*) التي تتشابه أفعالها كيميائياً، وتختلف كثيراً في سرعة بدء التأثير ومدته؛ تستعمل الغليكوزيدات الفردية الثقيلة، يرجح الوصف التالي إلى جميع الغليكوزيدات القلبية ولكن الديجوكسين هو الرئيسي فيها.

طور التأثير Mode of action. تؤثر الغليكوزيدات القلبية على القلب بأسلوب مباشر وغير مباشر بتأثيرات مركبة، بعضها يعاكس الآخر. يكون التأثير المباشر *direct effect* بتثبيط الإنزيم المرتبط بالغشاء (صوديوم - بوتاسيوم أديفوزين - ثلاثي فسفاتاز) $(Na^+, K^+, ATPase)$ الذي يعمل على إمداد الطاقة للحملة التي تضيخ الصوديوم خارجاً وتقلل البوتاسيوم إلى الداخل في الخلايا القلبية والتوصيلية. يرفع الديجوكسين مخزون الكالسيوم داخل الخلايا بإنقاص تبادل الصوديوم خارج الخلايا مع الكالسيوم داخل الخلايا، الذي ييسر *facilitate* التقصص العضلي. وأما التأثير غير المباشر *indirect effect* فهو بتعزيز نشاط البهيبي *vagal* باليات معقدة معقدة ومركبة.

تتضمن النتائج السريرية العامة ما يلي:

- في الخلايا البطانية؛ ازدياد القابلية والاستجابة.

• في العقدة الجيبية الأذينية والأذنية البطينية والنسيج الترسبي؛ تنقص التولد والانتشار.

الاستعمالات Uses. لا يعد الديجوكسين عادلاً صراحةً كمضاد لاضطراب النظم، ولكنه يهجر *modulates* الاستجابة تجاه اضطراب النظم بدلاً من ذلك. تكون فائدته أكثر، من هذه الناحية، بإبطائه التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية. تنضم استعمالاته السريرية ما يلي:

• الرجفان الأذيني، تكون منفعته الرئيسية بتأثيره البهيبي على العقدة الأذينية البطينية، فينقص التوصيل عبرها وهنا ينخفض سرعة البطين.

• المرغفة الأذينية، تكون منفعته بفعله على العصب البهيبي، إذ يقصر من نور الحران *refractory period* في العقدة

الأذينية، ولذا تتحول الغرفة إلى رجفان (حيث يكون ضبط سرعة البطين أكثر سهولة في هذه الحالة). يفضل تعويم نظم القلب *cardioversion* الكهربائي.

• فشل القلب، تكون منفعته الرئيسية بزيادة قلبية عضل القلب بفعل مباشر. ما يزال النيجوكسين *digoxine* يستعمل أحياناً في فشل البطين الأيسر المزمن، أو فشل القلب الاحتقاني الناتج عن الإقفار *ischemic*، أو في قرط ضغط الدم، أو مرض القلب الصمامي كعلاج قصوى الأمد. لم يعد هذا مستظافاً رئيسياً بعد إدخال المجموعات الدوائية الأخرى.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics عادة ما يعطى للديجوكسين فموياً، وي طرح 85% منه دون تبدل من الكلية ويستغل الباقى في الكبد، وحمره النصفى 36 ساعة.

الجرعة Dose والتركيز العلاجي البلازمي: (راجع الجدول 1.24). لا بد من إنقاص جرعة الديجوكسين في اختلال الكلية (انظر أعلاه)؛ عند المستن إذ ربما يصح ذلك عن الحطاط النصفية الكلوية مع العمر؛ في اضطراب الكهارل (نقص بوتاسيوم الدم يؤدي إلى اشتداد التأثيرات الضائرة للديجوكسين، مثلما يفعل نقص مغنيزيوم الدم) وعند المصابين بقصور البوق (الذين لا يتحملون الديجوكسين).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. عادة ما نأخذ شذوذات النظم القلبي شكل اضطرابات نظم منتبذة (ضربات بطيئة منتبذة، اضطراب نظم تسرعى بطيئى، تسرع قلبي قوى بطيئى، انقباضى) وإحصار قلبي. تتضمن التأثيرات المعده المعوية فقد الشهية (القهم) الذي يسبق عادة القيء، وقد يحدث الإسهال أيضاً، تتضمن التأثيرات الإصبارية اضطراب رؤية الألوان، مثل تروؤية الصفراء، ولكن قد يسبب أيضاً تروؤية الحمراء أو الخضراء، ودهاب الضوء وتغير التروية، وقد يحدث التثدي عند الرجل وضخامة الثدي عند النساء بالاستعمال المتد (تشبهه الشيكوزيدات القلبية نبراً مع الإستروجين). تتضمن التأثيرات النفسية التعليل، والتحمل، والهاج: والكوابيس، والذمات.

يسبب التسمم الحاد بالديجوكسين في البداية انخفاض والقيء وحرط بوتاسيوم الدم بسبب أن تبط مضخة Na^+ , K^+ , ATPase يمنع تراكم اليوناتسيوم داخل الخلايا. قد تعيب تبدلات في غلظت القلب الكهربسي (راجع الجدول 1,24) للاستعمال المطول للديجوكسين. وقد يتفاقم اضطراب النظم الجيسى، والبطء النفسى والنظم المشد مع إحصار قلبى أو بنوه.

معالجة فرط الجرعة Treatment of overdose. إن فرط جرعة الديجوكسين غير شائع. يستعمل من أجل التسمم الوعيم بالديجوكسين نمرسب شذفة الرابطة النوعية للديجوكسين (Fab)؛ الشذفة الرابطة للمستضد (Digibind) وهو ضد الديجوكسين، يستعمل (neutralizes) ديجوكسين في البلازما وهو معالجة فعالة. بسبب افتقاره شذفة Fe فإن هذه الشذفة تكون غير مستنعة nonimmunogenic وتكون مبنية بما كنى لنطرح شكل شذفة ضد الديجوكسين في البول. قد يتداخل فيما بعد مع المقايسة الساعية الشعاعية للديجوكسين في البلازما. قد يكون سقم السمنون في الوريد فعلاً في اضطراب النظم البطينية، ويعطى الكروين في بطء القلب. قد يحتاج لإنتظام الكهربسى electrical pacing. ولكن قد تسبب صدمة الجهاز المباشر رجعتاً بطينياً.

التأثر Interaction. قد يؤدي نقاد بوتاسيوم الجسم نتيجة المعالجة بالندرات التولية أو الستيويد الكظفري إلى اضطراب النظم القلبي (الذي ربما يكون مؤزراً تأثيره على Na^+ , K^+ ATPase كما سبق). يرفع الفورباميل، والتيفيديين، والكينيدس، والأمودارون تراكيز الحاملة البلازمية الثابتة للديجوكسين (كما سبق)، ويجب خفض الديجوكسين عندما تعطى تلك الأدوية. تزداد سُمكاتها إحصار العقدة الأذينية البطينية بالديجوكسين لدى مشاركته مع الفورباميل ومُحصرات مستقبلية B الأدرينية.

الأدينوزين Adenosine

هو نوكليويد بوريى purin داخلى المنشأ، يعطى بالحقن الأذيسى الطبسى ووسع الشرايين الشاحية والمحيطية. يستقلب بسرعة في الدوران بواسطة نازعة أمين

الأدينوزين adenosine deaminase ويدخل الخلايا أيضاً، حيث يقم في البلازما لمدة قصيرة (عمره النصفى عدة ثوانٍ)، ويجب إعطاؤه بسرعة كبلمة حقن وريدى، يفيد الأدينوزين في محمر تسرعات القلب ذات المركب QRS العريض على (مخطط كهربية القلب)، إذ يحيز مثلاً فيما لو كانت بطينية أو فوق بطينية مع توصيل زائف aberrant conduction، فإذا كانت الأحمرة هي الحالة فإن إحصار الأذيسى البطينى في الأدينوزين يسمح لمرجات P أن تشاهد وأن يُوضع التشخيص، ولذا فإن للأدينوزين تأثير تديك السبائسى نفسه Carotid massage (انظر أدناه). تشير البينة أيضاً بأن الأدينوزين فعال في إلقاء تسرعات القلب (بعودة الدخول) فوق البطينية الإنتابية، اللى تتضمن نواب مئلازمة وولف - باركسون - وايت. عند المرضى. إن الجرعة الأولية عند المرضى 3 ميلي غرام على مدى ثالثين مع مراقبة مستمرة لمخطط كهربية القلب؛ مع زيادة مضاعفة كل 1 - 2 دقيقة. أما وسطى الجرعة الإجمالى فهو حوالي 125 ميكروغرام/ كيلو غرام. معاً الأدينوزين بدلاً عن الفورباميل في تسرع القلب فوق البطينى وربما يكون أسلم (لأن الأدينوزين قصير المفعول وليس له تأثير سلبى في القطنس) من الفورباميل الذي يكون خطراً إذا استعمل بأسلوب خاطئ في تسرع القلب البطينى. لا تُعد التأثيرات الضائرة الناتجة من الأدينوزين خطيرة بسبب قصر فعلها، ولكنها قد تسبب الزلة dyspnoea المشددة، والبع الوجهى، والألم انصبرى، واضطراب النظم العابر مثل بطء القلب. يجب أن لا يعطى الأدينوزين للمصابين بالربو، أو عند المصابين بالشرحة النهائية أو الثالثة من الإحصار الأذيسى البطينى، أو متلازمة العقدة الجبية المريضة (ما لم يكن للناظمة مكاناً Pacemaker).

التأثيرات القلبية للجهاز العصبى المعقل

Cardiac effects autonomic nervous system

تُمارس بعض الأدوية المستعملة في اضطرابات النظم فعلاً من خلال الجهاز العصبى المستقل. محاكاة أو مناهضة التأثيرات العصبية الودية أو اللاودية اللى تعصب القلب. إن التواقل العصبية في هذين الفرعين من الجهاز المستقل، أى

النورأدرينالين والأسيتيل كولين، تُناهضُ وظيفياً بامتلاكها تعاضلاً متعاكسة opposing لإنتاج أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP، ضمن الخلية العضلية القلبية. تفتقر مستقبلاهما مع زوج من البروتينات المتلوية للرابطة ثلاثي فسفات البروتينين Gi, Gs, Trimeric GTP-binding proteins. التي تبه وتبسط مُحلقة الأدهيليل على التوالي.

القسم الودي The sympathetic division: (المكوّن الأدريني للجهاز العصبي المستقل)، تمتلك التأثيرات القلبية التالية عندما يتبه:

- تسرع القلب الناجم عن ازدياد سرعة تفريغ العقدة الجيبية الأذنية.
- ازدياد التلقائية في العقدة الأذنية البطينية وجملة بوركنسي - هيس.
- ازدياد التوصيل في جملة بوركنسي - هيس.
- إزدياد قوة التقلّص.
- تقصير فترة الحُران.

إيزوبرينالين (أيزوبروبرينول)

Isoprenaline (Isoprotrenol)

هو ناهض للمستقبلة β بيتا الأدرينية يمكن أن يُسَلِّب القلب عند وجود ببطء قلبي كبير ناجم عن الإحصار القلبي، ما يقل عرْض حُرسة النظمه التي فلما يحتاج إليه الآن. تكون تأثيراته الضائرة هي تلك المتوقعة من ناهضات المستقبلة بيتا الأدرينية وتضمّن الرُعاش، والنبع، والتعرق، والخفقان، والصداع، والإسهال.

العصب الهم The vagus nerve (الكوليني) القمور،

(اللاودي)، تمتلك عندما يتبه التأثيرات القلبية التالية:

- ببطء قلب ناجم عن إحماد العقدة الأذنية.
- ببطء التوصيل وازدياد الحُران في العقدة الأذنية البطينية.
- قصر فترة حُران الخلايا العضلية الأذنية.
- نقص استثارة عضل القلب.

نستعمل هذه التأثيرات في معالجة اضطرابات النظم.

لأنه تنقص أيضاً في فترة تقلص الخلايا العضلية الأذنية والبطينية.

قد يتبه العصب الهم انعكاسياً بالعثد من الماورات monocuvres العيزية. قد يُبْطِئُ بتيه الهم أو يُهَيِّب اضطراب النظم فوري البطيني ويجب أن يجرى مراقبة عخطط كهربية القلب إذا كان ممكناً.

يقفلُ تداوتك الجيب البتاسي مستقبلات الشد: يطبق الضغط الخارجي ببطء على جانب واحد خلال زمن معين ولكن لا يطبق على كلا الجانبين بالوقت نفسه. يكون بعض الأفراد ذوي حساسية شديدة لهذا الإجراء وقد ينظور لديهم ببطء قلبي ونقص وخيم في ضغط الدم.

تضمن الطرق الأخرى متاوره فالسالفا Valsalva (شهيق عميق يتبعه بزفر مقابل للزمار المغلق، حيث يتبه كلاهما مستقبلات الشد في الرئتين وينقص العائد الودي إلى القلب). وإجراء مولر Muller (زفير عميق يتبعه شهيق مقابل للزمار المغلق)، بشجع المرضى على إنتاج الغليان والتروع بوضع أصابعهم في حلقهم.

تُخَفِّضُ تأثيرات نشاط العصب الهم بالأتروپين Atropine (فعل مضاد للمُسكارين)، وهو الفعل الذي يستعمل لتسهيل القلب خلال نوب ببطء القلب الجيبي التي قد تحدث بعد استثناء عضل القلب. تكرر الجرعة حوالي 0.6 ميلي غرام زديداً ويكرر عند الضرورة بجرعة عظمى 3 ميلي غرام باليوم. تتضمن التأثيرات الضائرة ما ينجم عن الإحصار المُسكاريني أي جفاف الفم، وتخيّم المرؤية، والاحتباس البول، والشليلط، والغثوسنة.

لتأثيرات الدوائية المُعرضة لاضطرابات النظم

PROARRHYTHMIC DRUG EFFECTS

قد تسبب جميع الأدوية المُعرضة لاضطراب النظم نفسها اضطراب النظم القلبي أيضاً، لذا يجب استعمالها بحرص وبأسلوب مثالي بعد إتباع النصيحة من الاختصاصي معسب. وكثيراً ما تشاهد مثل هذه التأثيرات المُعرضة لاضطرابات النظم بالأدوية التي تطيل فترة QT أو مركب QRS على عخطط كهربية القلب، يقاوم نقص بوتاسيوم الدم من الخطر. قد يسبب الكونيدين اضطراب نظم تسرع عند حوالي 66% من المرضى. قد يقوم التأثير المُعرض لاضطراب النظم

flecainide مضاعفة الوفيات الذي ظهر بحدوثه كتبت اضطراب النظم القلبي (CAST) (راجع ما سبق).
بمريض الديجوكسين أنواعاً من بطء القلب واضطرابات النظم القلبية.

الاختيار بين الأدوية والتخليج الكهربائي

CHOICE BETWEEN DRUGS AND ELECTROCONVERSION

غالباً ما تكون الصدمة الكهربائية ذات التيار المباشر (DC) المطبقة بالدرجة القصوى الطريقة الأفضل لتحويل اضطراب النظم القلبي إلى نظم حسي. تبدأ العديد من اضطرابات النظم الأذينية أو البطينية نيمية لعماس عملية عابرة ولكن عندما تبدأ هذه الاضطرابات فإن آليات انشود تكون مستقلة ذاتياً. عندما تعطى صدمة كهربية ناجحة، ويُزال استقطاب القلب، سوف تحمد البؤرة المنتبذة والعقدة الجيبية الأذينية، وأما الجزء من القلب ذي التلقائية العالية فيستأنف عمله كعظم سائد.

يتميز التخليج الكهربائي بأنه فوري، ولا يشبه الأذرية، التي تحتاج أياً ما أو أكثر حتى تفعل، وكذلك فإن الجرعات القليلة والتأثيرات الضارة للأدوية لا يمكن التكهون بها كثيراً وقد تكون خطورة⁶.

استعمالات التخليج الكهربائي
Uses of electrical conversion. تسرع القلب فوق البطيني والبطيني، والرجفان البطيني، والرجفان الأذيني. قد يفيد

⁶ يمكن أن يفرض ليمان Lyman معالجة الصدمة للرجف والذي يشبه الهم كما هو معروف سابقاً لو بالمرر الكهربائي. وصفت الدكتور جيس لي هانوا وهو دكتور من بلنسا Belfast. خبره بان برارماً على شكل الاحتمالين. كان يخاف من نوب الحفان وانوسة لمدة 30 عاماً. عندما حصل عليها، أولاً، فزع من التوسيل وتغرب فعمه بشدة على الأرض لي اغرط. ولكن ذلك أصبح كفن فعالية مع الزمن. ولذا كان يفواه الناسي بسرع ملاحه، وسنلق سلم ثم اتقف من ارتفاع عاز في حرات الماء فتدود في مورعه. ثم اكتشف لاحقاً بان علاج الخفض كان مست فبحة السباح ذات 6 فوطه كهربائياً - على الرغم من أنه لو كان يلس جرمة فولتاجيون والماء، لكن علوه أن يورض الصلصة، بالإضافة مستك السباح مد واحدة، فقد فزع عموماً بربح اليد الأخرى على الأرض.

الأدوية للوقاية من النكس، مثل السونالون والأمبوداون.

معالجات نوعية SPECIFIC TREATMENTS⁷

بطء القلب حسي Sinus bradycardia

يطلب بطء القلب الحسي المعالجة إذا كان أعراضياً مثل وجود نقص ضغط الدم أو نظم الإفلات، قد يسمح بطء القلب الكبير لبؤرة بطنية أن تأخذ عملها أو تؤدي إلى تسرع قلبي بطيئ. يجب رفع قدم السرير لمساعد على العود الوريدي ويجب إعطاء الأتروپين وربدياً. بعدُ بطء القلب الأعراض للرم من استطباًاً فعرز ناظم pacemaker دائم.

الضربات الأذينية قمتبذة Atrial ectopic beats

قد يكفي إتقاص استعمال الشاي، والقهورة، والمشروبات التي تحتوي للميثيل زاتين methylxanthine من أجل الضربات المنتبذة غير الناجمة عن مرض عصوي قبي. وعند اللزوم فقد تكون جرعة صغيرة من مُحصر مستقبلات β للأذينية فعالة.

تسرع القلب فوق البطيني الانتبسي (عودة الدخول

الأذينية البطينية أو الأذينية)

Paroxysmal supraventricular (AV re-entrant or atrial) tachycardia

إذا كان التنبه المبهسي (بتدليك الساتسي أو بيلع الكرمة المتجمدة ice-cream) غير ناجح في الرب خادة، فإن الأدينوزين تمتلك ميزة مزدوجة إذ إنه فعال في معظم تسرعات القلب، بينما لا تمتلك تأثيراً عني تسرع القلب البطيني. لذا فإن الاستجابة للمعالجة بالأدينوزين ذات قيمة تشخيصية. إن إعطاء المبراميل هو البديل من أجل التدبير العلاجي الحاد لتسرع القلب ذي التركيب الضيق narrow complex tachycardia. أما إذا كان المريض مصاباً بصدمة دورانية نتيجة تسرع القلب أو إذا فشلت المعالجة الدوائية، فيجب تطبيق صدمة تحويل مباشرة لتأثيرها الفوري. بعدُ الفلبيكائيميد flecainide والسونالون Sotalol دوائياً الاختيار للوقاية من النوب.

⁷ راجع أيضاً الدلائل الإرشادة لمرض الاصل في المنظمة المتحدة (شكل 2.24).

الرجفان الأذيني (Atrial Fibrillation (AF)

تتضمن الخيارات العلاجية.

• المعالجة مقابل عدم المعالجة.

• التحويل conversion مقابل ضبط السرعة.

• التحويل المباشر مقابل التحويل المتأخر.

• الأدوية مقابل التحويل المباشر.

تتضمن المعلومات المطلوبة ما يلي:

• السرعة البطيئة (طبيعية، أو عالية).

• حالة الديناميكا الدموية (طبيعية أو متقوصة).

• حجم الأذين (طبيعي أو متضخم).

يرجع الرجفان الأذيني عند العديد من المرضى على نحو

عارض على خلفية وجود مرض قلبي وعائي، مع أذينة

كبيرة. عندما توجد أمراض ذات تاريخ طويل، فلابد من

المداواة لضبط السرعة rate-controlling medication مثل

شمعير جيد، أو الديجوكسين أو سناهض الكالسيوم. أما إذا

تبين أن الخفاة ذات تاريخ قصير (أسابيع)، والأذينة ليست

متضخمة، أو كان هناك بدء حديث لفشل قلبي أو صدمة

قلبية، فيجب محاولة تقويم نظم القلب Cardioversion. يفضل

التحويل الكهربائي (تيار مباشر DC). عندما تكون المعالجة

مُنحة، وربما تنجح عند المريض المتسكك بنظم جيبسي. غالباً

ما يتطلب تحويل التحويل الكهربائي للأموبيرون من

ساعات إلى أيام، ويغيد هذا الدواء أيضاً عند المرضى لهمودوا

سرعة إلى الرجفان الأذيني بعد التحويل بالتيار المباشر.

عندما يكون التحويل غير عاجل، فيجب أن يُؤخَّر لمدة

شهر لكي يسمح بتأسيس معالجة مضاد لتخثر بالوارفارين

warfarin ويجب أن تستمر هذه المعالجة إلى 4 أسابيع بعد

ذلك. إذا أصيب المرضى بالرجفان الأذيني مرة أخرى بعد

تحويلات مسفة، فإن الأمبودارون هو دواء الاختيار عنى نحو

يسبق محاولات تقويم النظم القلبي. يستعمل الأمبودارون

أيضاً لكبت نوب تسرع القلب فوق البطني والرجفان

البطني.

معالجات إضافية في الرجفان الأذيني المزمن

Additional treatments in chronic atrial fibrillation. غالباً ما

تكون لعلاج الجديدة بالوارفارين إلزامية لتقلص المضاعفات

الضخمية. ربما تكون بجاعة الأسبرين كعامل مضاد للضمة أقل

في هذه المجموعة. ولكن تبين أنه ذو قيمة عند المرضى الذين لا

يلائمهم الوارفارين.

الرفرفة الأذينية Atrial flutter

فإن شك بأن يكون منشأ الرفرفة الأذينية أو عقابيلها نابعة

عن الرجفان الأذيني. تكون السرعة البطيئة عادة أسرع

(نموذجياً، نصف سرعة الأذينة 300، ونحلي حصار 1.2)،

التي تكون سريعة جداً ولا تترك دون معالجة. ربما يمتلك

المريض هذا النظم المشابه لمدة طويلة، فله إمكانية قليلة لتراكم

الخثرة الأذينية. فد بعد التحويل دون مضاد لتخثر مأموناً

أحياناً ولكن عادة ما يكون مضاد لتخثر مطلوباً. يجب أن لا

يترك للمصابين بالرفرفة الأذينة المزمنة، وعادة ما بعد التحويل

بالتيار المباشر التضمّن إلى النظم الجيبسي أو ينتج عنه رجفان

أذيني، ويعالج بالأشعة كما سبق. عندما يفشل تحويل المرضى

أو عند عودة الرفرفة الأذينية فيجب إحالتهم لتطبيق الانفصال

بالذبذبة الراديوية radio-frequency ablation التي تكون

ذات فعالية عالية وقد تسرع سبب الرفرفة الأذينية عند أكثر

من 80% من الحالات.

تبرج للقلب الأذيني مع الإحصار الأذيني للبطني المتغير

Atrial tachycardia with variable AV block

تكون سرعة الأذينة حوالي 120 - 150/دقيقة، ويشيع

وحد الإحصار الأذيني الطبيعي. إذا كان المريض يتناول

الديجوكسين، فيجب أن يشتك به كسبب لاضطراب النظم

ويوقف إذا كان المريض لا يستعمل الديجوكسين، فربما

يستعمل لضبط السرعة البطيئة. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى

الانصاف بالذبذبة الراديوية radio-frequency ablation.

إحصار القلب Heart block

إن استعمال المنظمات pacemakers الدائم هو خارج نطاق

هذا الكتاب. قد ينحس الحصول الأذيني الطبيعي

بالأتردين على نحو إسماعي (إحصار مبهمي تضاد للسكارين

0.6 ميلي غرام وريدياً) أو الأيزوبرينالين (ناهض مستقبلات β

الأدرينية) (0.5 - 10 ميكروغرام/ دقيقة، وريدياً). فد يحتاج

أسلاك الإنظام pacing الموقنة قبل إحالة المريض إلى غرس
الناظمة pacemaker.

متلازمة (وولف - باركسون - وايت) ما قبل الاستثارة
Pre-excitation (Wolf-Parkinson-White) syndrome
تحدث هذه المتلازمة عند الأفراد الأصحاء الذين لديهم
خنوضات (عضوية) في السبل الأذبية الطبيعية، وغالباً ما يعانون
من نوب تسرع قلبي مبردة للدخول الأذيني البطيني
الانتباضي أو الرجفان الأذيني. غالباً ما تستعمل أدوية
تكبث ضربات النتلة البديئة وتؤخر التوصيل عبر السبل
الإضائي لموقاية من النوب مثل sotalol أو flecainide أو
amiodarone. قد يريد الديقوكسين والغوياباميل التوصيل عبر
السبل الشاذة ويتبعي عدم استعمالهما. قد يحتاج للتحويل
الكهربي لإعادة النظم الحبيبي عندما تكون السرعة
الطبيعية شديدة جداً. غالباً ما يساعد الانفصال بالذنبية
ازدادية على الشفاء.

الضربات البطينية المبكرة

Ventricular premature beats
تشيع هذه الضربات بعد احتشاء عضل القلب، وتكمن
أهميتها الخاصة بأن موجة R- (عني مخطط كهربية القلب)
كضربة منتدقة، تطور خلال الضربة الطبيعية أو خلال
الأطوار الذبوية من موجة T للضربة الطبيعية، التي قد
تؤثر التسرع القلبي البطيني أو الرجفان (ظاهرة R -
على T). يهمل حوالي 80% من المرضى باحتشاء عضل
القلب إلى الرجفان البطيني الذي يكون مسبباً لشكل
ضربات بطينية مبردة. إن الكلفوكاين (ليدوكاين) فعال في
كبث الضربات البطينية للنتلة ولكن غالباً ما لا يستعمل عند
وجود زيادة في الاحتطار الإجمالي.

تسرع القلب البطيني Ventricular tachycardia

تطلب تسرع القلب البطيني معالجة إضافية إذ غالباً ما
يؤدي إلى رجفان بطيني وتوقف الدوران. قد توقف قضة
الإيham القوية على مصفد النقص أو الترك precordium
تسرع القلب أحياناً. أما إن حصل ندهور سريع في
الديناميكا الدموية، فيكون التحويل الكهربي هو الخيار

العلاجي، قد يُبدأ بالمعالجة بالكلفوكاين (ليدوكاين) وريثياً،
أو بعض الأميودارون وريثياً إذا فشل ذلك وإذا كانت حالة
المريض القلبية النوعية جيدة. يفضل الأميودارون أو
السوتالول لمعالجة تسرع القلب البطيني النكس. ولا توجد
دواعي لاستعمال الميكسيتلين Mexiletine، أو الميسوبراميد،
أو الكروكازيناميد، أو الكينيدين أو الثوروباميون. يجب إحالة
هؤلاء المرضى إلى إزالة الرجفان بزراع مقوم نظم القلب
implantable cardioverter defibrillator (ICD).

الرجفان البطيني وتوقف للقلب

Ventricular fibrillation and cardiac arrest

عادة ما يحتم الرجفان البطيني عن احتشاء عضل
القلب أو عن نقص التروية أو عن المرض القلبي العضوي
الخطير وهو السبب الرئيسي لتوقف القلب. أصبحت الدلائل
الإرشادية للتدبير العلاجي من قبل مجلس الإنعاش في
المنحة UK كما يظهر في (الشكلين 2.24 و 3.24) يجب
إحالة المرضى الذين يعانون من خطر الموت القلبي المفاجئ
(SCD) للقيام بزراع مقوم نظم القلب لإزالة الرجفان (ICD).

متلازمة QT طويلة Long QT syndromes

تتسم هذه المتلازمة عن حال وظيفي في القنوات الأيونية،
الذي يؤدي إلى اختلال عودة الاستقطاب (الذي يعبر عنه
بخطاوة فترة QT) وتتميز بتسرع قلب بيليبي وقص انقباض
torsade de pointes⁸. تتراوح الأعراض من نوب القلبي إلى
توقف القلب. يكون عدد ضحيم من الأيونية المختلفة مسؤولاً
عن الشكل المكتسب لهذه الحالة (تتضمن أدوية اضطراب
النظم، ومضادات الكورومات، ومضادات مستقبل H₁ -
هستاميني، مضادات مستقبل السيروتونين) وأما العوامل
للرغبة فهي الجنس، والطفه الحديث في سرعة القلب، وتقصير
بوتاسيوم الدم⁹. تتسم الأشكال الخلقية من متلازمة QT
الطويلة من طفرات في الجينات المسؤولة للقنوات الأيونية ion
channels، يظهر بعضها بعد التعرض للأدوية.

⁸ فرنسي: torsade = مثل twist + نقطة point، تنسجج من مثل فنطاز⁸ إن
موقنة مبردة للأعلى ينجمان QRS.

⁹ Viskin S 1999 Lancet 354: 1625 - 1633

- قد تكون الأدوية المضادة لاضطراب النظم عطوفاً، ويجب عدم استعمالها إلا عند وجود الأعراض أو عندما يكون المريض مصاباً بديناميكية دموية متقوصة.
- بعد الأدينوزين الخيارات العلاجية لتشخيص اضطراب النظم فوق البطيني واحتكاسه. أما الصيراباميل فهو البديل في التدبير العلاجي لتسرع القلب ذي المركب الضيق.
- إن الأميودارون فعال جداً جداً لعكس الرجفان الأذيني والرقابة من تسرع القلب البطيني ولكنه يمتلك بعض التأثيرات الضائرة.
- يستقي اللجوجكسين دوراً فريداً كمضاد اضطراب نظم قلبي ذي تأثير إيجابي على التنقل، ويهدد كثيراً في بقاء التوصيل الأذيني البطيني الحاصل في الرجفان الأذيني.

فشل القلب وعلاجه

Cardiac failure and its treatment

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية

SOME PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

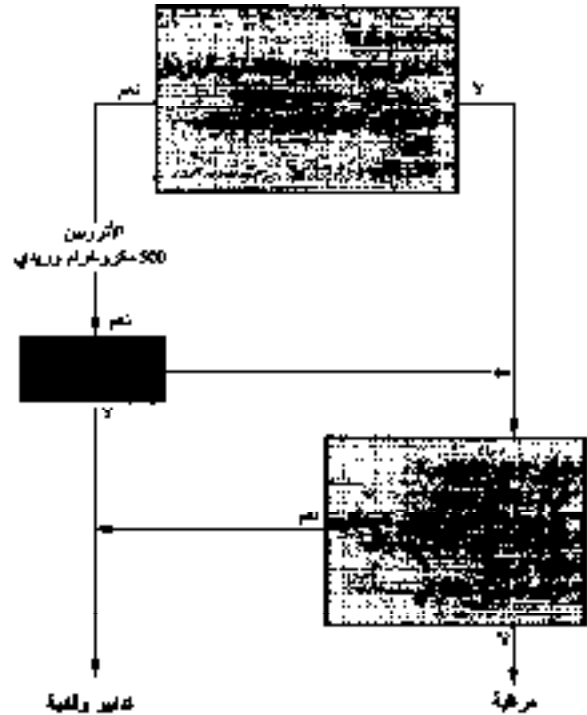
يعتمد ناتج القلب (CO) على سرعة التوصيل القلبي (HR) وحجم الدم المقطوف مع كل ضربة (beat) حجم المسكنة stroke (SV)؛ الذي يعبر عنه بالمعادلة التالية:

$$CO = HR \times SV$$

كعضن العوامل الثلاثة التي تنظم حجم المسكنة Stroke volume طبيعة التحميل، والحمولة التلوية والقلومية.

- طبيعة التحميل preload هي التحميل القلبي المُحدث بحجم الدم المقطوف من الأذين الأيسر إلى البطين الأيسر (في غاية الانسلاط البطيني) الذي يجب أن يقذف مع كل نقلعي. يمكن أن يُرى ذلك أيضاً كمقدار الشد الذي يخضع إليه البطين الأيسر. وكما ترتفع طبيعة التحميل، كذلك يحصل في درجة من الشد ويزداد طول الألياف العضلية انقلبية. ولذا تكون طبيعة التحميل هي حجم التحميل وقد تكون مفرطة عندما يكون هناك قصور صمامي مثلاً.

بطء قلب Bradycardia
(تتميز المحلات المنخفضة غير الشائعة للحالة الفسيولوجية الطبيعية) إذا كان مثلاً، إبط الأوكسجين ويوجد طريقة وريدياً مثلاً



- قروبين 500 ميكروغرام وريدياً
- تكرر حتى (تطبي جرعة 3مجم)
- ينظم بتقريب (تقريباً) لـ 60
- تجنبه في (ألم صدر) و (دوخة)
- 10-20 ميكروغرام في الدقيقة

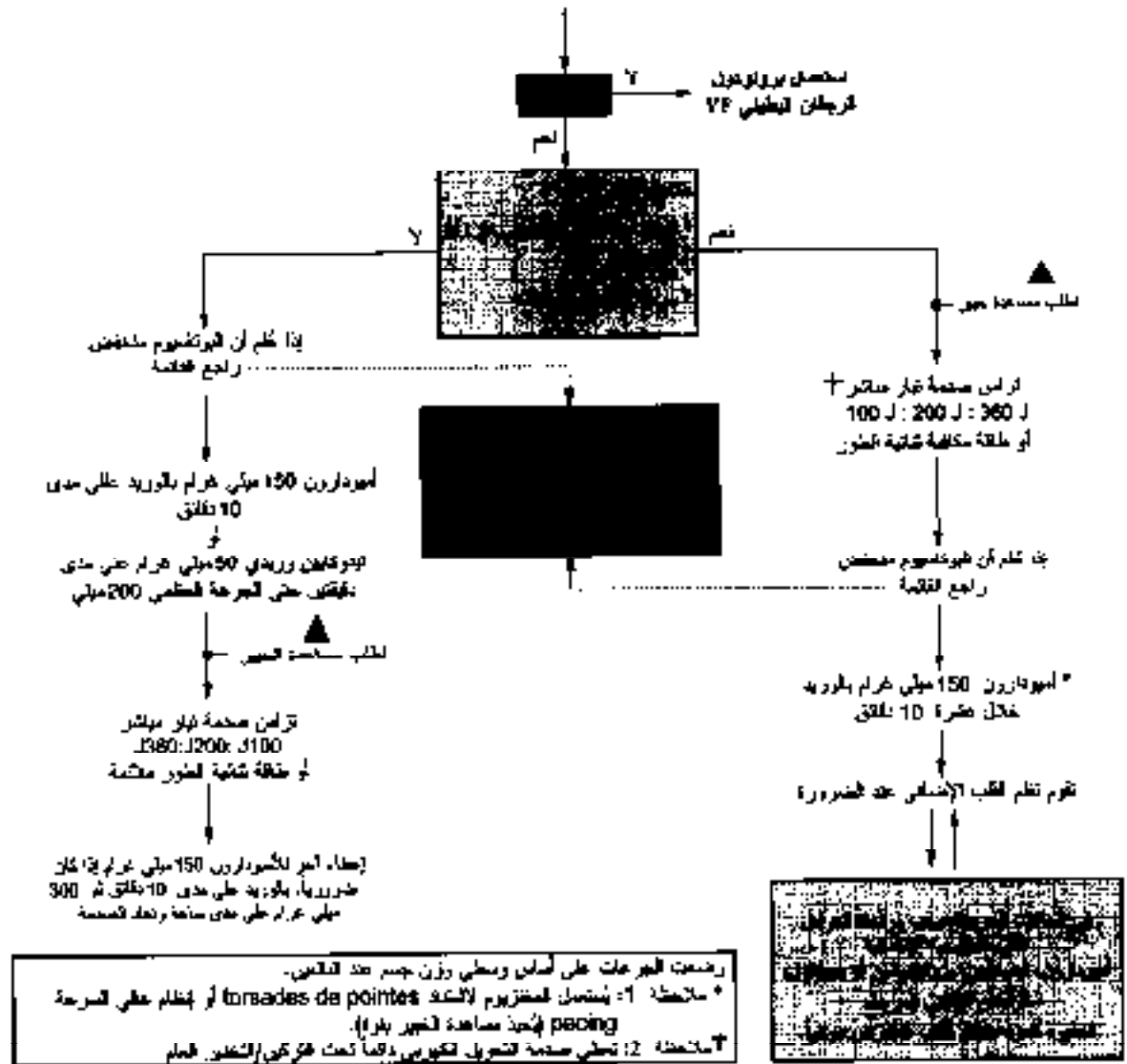
طلب مساعدة الطبيب
شرف الإقليم على ذلك

الشكل 2.24: بروتوكول معالجة اللاتظيمات القلبية في المستشفى
مأخذ من المجلس البريطاني للإسعاف والطبسة الإسعوية خاصة من الموقع
(www.resus.org.uk)

الخلاصة Summary

- قد تعالج اضطرابات النظم على نحو مباشر بأسلوب فيزيائي كهربيسي، أو غيرماتكونوجي أو حراسي. يزداد كثيراً جداً استعمال الجذ ablation بالهذبة الراديوية واستعمال أجهزة مثل الشراطم الدائمة وICDS، وينحط استعمال الأدوية سببياً، غالباً ما تستعمل الأدوية الآن كعلاجات مساعدة.
- تأثير الاختيار بين الأدوية حزيناً بالتسويات النظرية لفعول الأدوية على الخلية القلبية ولكن يتأثر كثيراً من الملاحظات القصيرة الأمد والهديدة لنداعة هذه الأدوية وسأموينها.

تبرع القلب ذي المخطط الخريش
(علاج على أساس شرح طبي تطبيقي)
إذا لم يتم مسبقاً، أعط الأكسجين ووضد طريقاً ورثياً متلصقاً.



تابع الشكل 2.24

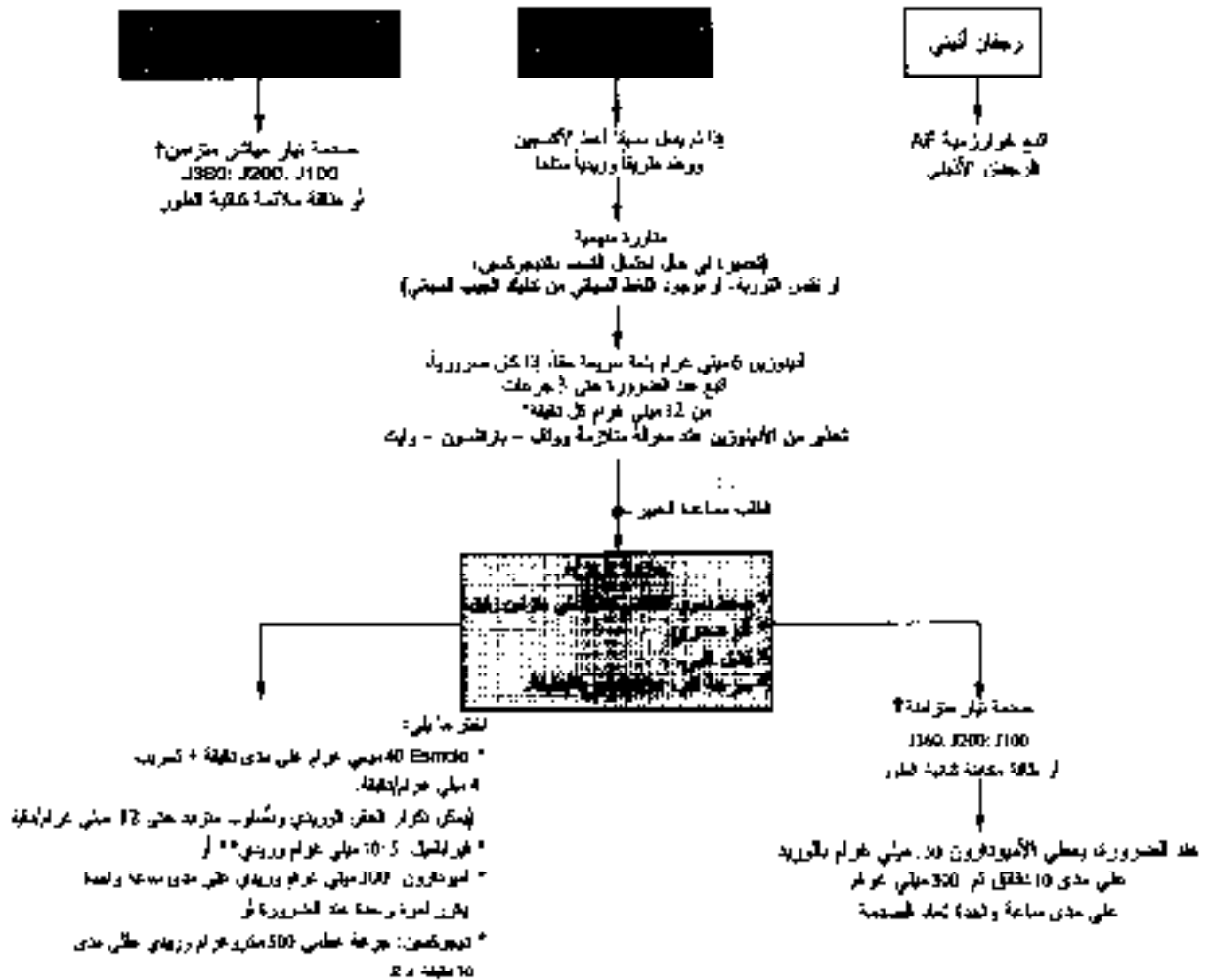
تعريف الفشل القلبي

DEFINITION OF CARDIAC FAILURE

ينحلي الفشل القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يزود جميع الأعضاء بالإمداد الدموي اللازم للمتطلبات. يتضمن هذا التعريف زوجاً من العناصر: الأول، قد يكون إنتاج القلب طبيعياً عند الراحة، الثاني، عندما يزداد الطلب فإن إرواء الأعضاء الحيوية (الدماغ والكليتين) يُصاب على حساب الأنسجة الأخرى، خاصة العضلات الهيكلية. يُصاب الضغط الشرياني الجموعي الإجمالي أيضاً حتى مرحلة متأخرة.

- الحمولة التلوية *Afterload*. ترجع الحمولة التلوية إلى التحميل على البطين المتقلص المُحدث مقاومة الدم المقنونة من الشريان إلى الجملة الشريانية، كما في المقاومة المحيطية الإجمالية. وإذا كان المسرنة التلوية من تمثيل انتظامي وتكون مفرطة كما في فرط ضغط الدم الشرياني.
- القلوسية *Contractility*. ترجع القلوسية إلى قدرة عضل القلب على توليد القوة الضرورية للاستجابة لطلبية التحميل وانتعاب عن الحمولة التلوية.

تسرع قلب ذي المعدل البطيء
(تسرع قلب فوق شبطيني لمتوسط)



تؤسس التورعات على وسطي ورن البالغ جرعة بدء الأيونيزين 6 ميلي غرام في حالها مرضية خارج المنطقة

* ملاحظة 1: يُعسر التوربات والسرعات الشبيهة (تضخم) ذات القدرة أكثر الأيونيزين، يدي السرعي نفس يتلون التوربات، أو التوربات، أو التوربات، أو التوربات
تزيد توربة تضخم تورباتها به لا يكون خطراً.
* ملاحظة 2: أعط دائماً صدمة التيار المباشر التهدئة أو التهدئة الجارية.
** ملاحظة 3: يجب عدم الاستمرار عند السعالين بضمومات بيتا.

مع الشكل 2.24

الهدف عضن القلب استجابة لازدياد الشد stretch يمكن أن يستغلب كامل اليعلون تسرح العلاقة الطبيعية بين ضغط الامتلاء وانكسر القدي ejecton fraction (الشكل 2.24). يتجلى معظم انصابين بدشسل القلب في الطور A من العلاقة،

للألدوستيرون، ولكن يظهر أن هذا الكبت قد يُهمل overridden في المشمل الغالبى.

منحنى ستارلينغ وفشل القلب

THE STARLING CURVE AND CARDIAC FAILURE

يصف منحنى ستارلينغ¹¹ بدرجة رئيسية ازدياد قلووية

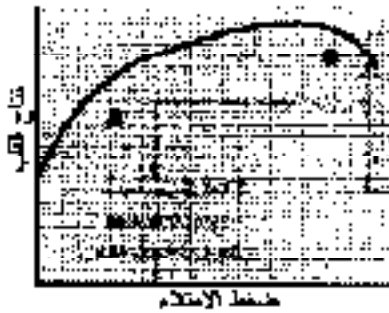
physiology University College, London. He also coined the word hormone

Ernest Henry Starling 1866 - 1927. Professor of ¹¹

التاريخ الطبي للفشل للقلب المزمن

NATURAL HISTORY OF CHRONIC CARDIAC FAILURE

يمكن أن تصنف وعامة الفشل القلبي حانب السرير وفقاً لقدرة المريض على العمل دون ضيق النفس، وتعرض جميعة القلب في نيويورك (NYHA) تصنيفاً تقريبياً للمآل prognosis، وتكون المنرجحة للأسوأ في هذا التصنيف (الصف ١) أسوأ من اضطرابات الشَّظْم بدلاً من التلاموضه اللانتهائية؛ وغالباً ما يتحسن المآل بالأدوية التي تزيد تعرض القلب لارتفاع آخر في تركيز الكاتيوكولامينات (بعض موسعات الأوعية، انظر أدناه).



الشكل 3.24 - علاقة تنحسي متارنج من ضغط الأنتلاء، وكثا القلب، في الطور A تنقص حجم الدم (بالمترات البولية) ينقص من الضغط الأنتلاي وانتاج القلبي، في الطور B تنقص حجم الدم ينقص من الضغط الأنتلاي ويزيد لتاج القلبي، يمثل الخط العمودي تاج القلب والأهني لضعف الأنتلاي.

أخرافض المعالجه OBJECTIVES OF TREATMENT

- تنقص كما في اضطراب الشَّظْم القلبي ما يلي:
- إنفاص الشَّرَاضَة.
- إنفاص مُعَدَّن الوهبات.

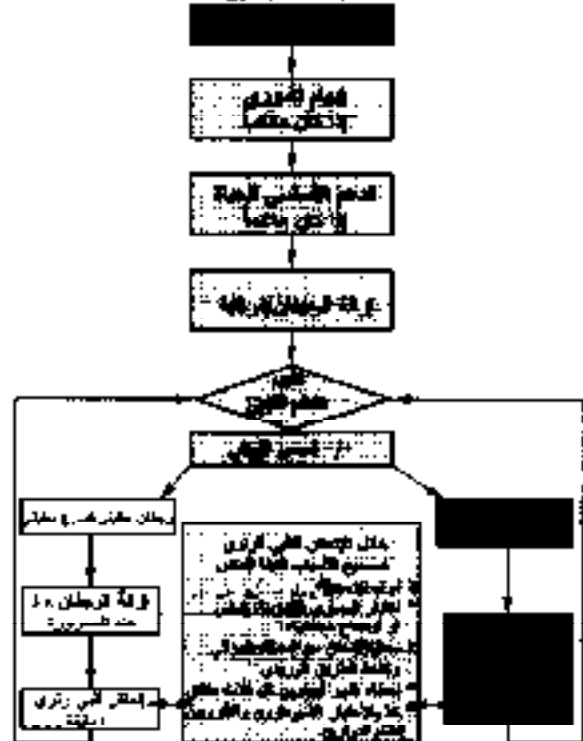
ثم بعض التواز بين هذين الغرضين فيما يتعلق بفعل

11 جميعة نيويورك القلية NYHA

- الصف 1 = زلة صفري (١.٤٥) التمرين المتداول
- الصف ٢ = زلة أثناء انشي على السطح السوي
- الصف ٣ = زلة أثناء فحرجل أو الخروج من السرير
- الصف ٤ = زلة أثناء الانسقاء بالسرير

وقبل وجود توسع عباتسي (الطور B اللامعوض)، بينما تحس المعالجه المبره للول الأعرض الاحتقانية لفشل القلب التي تنجم عن ازدهاد الضغط الأنتلاي (طلجة التحميل)؛ فهي تنقص في الخفيفة نتاج القلب عند معظم المرضى. وبحسب ما إذا كان العرض السائد هو ضيق النفس (الناجم عن احتقان زهدي رموي) أو التعب (الناجم عن نقص تاج القلب) يشعر المرضى بأنهم أفضل لو أسوأ، ربما تكون المنفعة الرئيسية من استعمال منبطات ACE في فشل القلب هو تأثيرها المؤفر لإدراج البول.

خوارزمية دعم لحياة لمتقدم للتعبير العلاجي لتوقف قلب عند البالغين



الشكل 3.24: المدع الحياتي المتقدم لضعف (BLS): الدعم الأساسي لتلحاح بالاد من جميعة الإنعاش في المملكة المتحدة يوجد الإحراج الحير على الموقع www.resusc.org.uk

تقلص طليعة التحميل Reduction of preload

المدرات اليولية Diuretics تزيد كميات اليولية من فقدان المنع والماء، وتقلص حجم الدم وتقلص ضغط الامتلاء الوريدي المعرف (راجع الفصل 26). وتلطف للملامح الاحتقان الودمية oedema في الرئتين والمخيط، عندما يتضخم القلب تضخماً عابياً grossly، فإن نتاج القلب سوف يزداد أيضاً (راجع المناقشة في منحني ستارلينج).

النترات Nitrate (راجع الفصل 23 أيضاً) توسع العضلات المنسأة في أوعية التروسة capacitance الوريدية، وتزيد من حجم السرير الوعائي الوريدي (الذي يؤلف 80% في الحالة الطبيعية من الجملة الوعائية كاملة). ينقص ضغط الشطن الامتلائي، ولذا ينقص شد جدار القلب، وتقلص متطلبات عضل القلب للأكسجين. يكون الفعل الموسع للشريينات قليلاً نسبياً. قد تعطى ثلاثي نترات الغليسيريل تحت اللسان 0.3 - 1 ميلي غرام من أجل فشل الشطن الأيسر الحاد وغالباً ما تكرر عند الضرورة أو تعطى تسريباً وريدياً - 200 150 مكروغرام/دقيقة قد تعطى في فشل البطين الأيسر المزمع التالي نترات ايزوسورييد 40 - 160 ميلي غرام/يومياً بالغم على شكل جرعات متباعدة أو أحادي نترات ايزوسورييد 80 - 40 ميلي غرام/يوم. تتحسن السعة المجهدة ولكن قد يتطور تحمل Tolerance النترات مع الاستعمال للزمن. الصداع، الذي يميل لتحديد جرعة النترات المستعملة في الأذبة، هو الذي يعد مشكلة صغيرة في فشل القلب، ربما بسبب تضيق الأوعية المرجح مبعاً.

تقلص الحمولة الخلفية Reduction of afterload

الهيدرالازين Hydralazine (راجع الفصل 23) يعطي الهيدرالازين العضلات المنسأة الشريانية وينقص للقاومة الوعائية المخيطية، ويحدد تسرع القلب الانعكاسي من فائدته وقد تفرص الذئبة الحمامية عندما تتجاوز الجرعة 100 ميلي غرام يومياً.

تقلص طليعة التحميل والحمولة الخلفية

Reduction of preload and afterload

مضادات الإنزيم المحول للأنتيوتنسين ACE (راجع الفصل

الأدوية المتوفرة للبول والموسعة للأوعية، التي تحسن الأعراض موهناً، قد تعرض البقاء survival للخطر. وثمة توتر آخر بين احتياجات معالجة ملامح الفشل القلبي المنسائي، أو نتاج منحصص، وغتتل ارتداد backward، أو الملامح الاحتقان. إن العرض الرئيسي لنتاج القلب المنحصص هو التعب fatigue الذي يصعب تقديره كعباً، ويجعل المرضى لضبط معالجتهم بسرعة أكبر من ضبط الاحتقان الوريدي.

الغايات الديناميكية الدموية من لمعالجة الدوائية

Haemodynamic aims of drug therapy

هد بحجم فشل القلب الحاد أو الزمن عن مرض في العضل القلبي نفسه، ولا سيما الإقفار ischaemic، أو التحميل انقروص المقروص imposed عليه عبر فرط ضغط الدم الشرياني؛ أو المرض الصمائي أو التحوية الشريانية الوريدية. يتطلب التدبير العلاجي تفريح أي سبب مستطن قابل للمعالجة أو مصفاةم، وكذلك للمعالجة المباشرة لفشل نفسه.

تفيد المعالجة في التميز بين قدرة عضل القلب لضخ الدم والتحميل المقابل لما يتوجب على القلب عمله. يتبع عضل القلب انقراض بشدة حتى يتقلص بزيادة التوسو drive الودي الذي يحاول الجهود العلاجية أن تخرضه وطلياً على نحو قوي والتسري، ربما تكون غير نافعة وحلها. على الرغم من المعاولات العديدة في السنوات الحديثة، يبقى الديجوكسين الدواء الملائم المؤثر في التقلص القلبي inotropic للاستعمال القصوي الزمن. وبأسلوب متباين، تكون العوامل التي تنقص طليعة التحميل والحمولة الخلفية فعالة جداً، ولا سيما عندما يزداد حجم البطين الأيسر. (التي تكون أقل تكهناً لفشل البطين الأيمن). أما الخطر الرئيسي لاستعمال هذه العوامل فهو الانخفاض الحاسم في نتاج القلب أحياناً عند المرضى الذين يحدث نتاج القلب لديهم على الضنط الاستلامي التالي للشطن الأيسر، كما في نفاذ الحجم باستعمال أندر ابولي أو عند المصابين بضيق مرابي mitral stenosis.

تصنيف الأدوية CLASSIFICATION OF DRUGS

تصنف الأدوية حسب إنتاجها

23 أيضاً) تعمل من خلال:

• إنقاص الحمولة التلوية، إذ تمنع تحول الأنجيوتنسين I إلى الشكل الفعال، الأنجيوتنسين II، الذي يعدّ مضيئاً قوياً للأوعية، ويكون موجوداً في اللازما بتركيز عالٍ في فشل القلب.

• إنقاص طبيعة التحميل، لأن تشكيل الألدوستيرون يمنع عت احتباس الملح والماء (ازدياد حجم الدم)، ولذا تكون الوفاة بإنقاص الأنجيوتنسين II.

تكون مثبطات ACE الأدوية الوحيدة التي تقصر المقاومة الخيطية (الحمولة التلوية) والتي لا تسبب تفعيلاً مسكياً للسلسلة الودية. عززت دراسة CONSENSUS الإنالابريل enalapril مع التعلّس Placebo عند المتصاين بالفشل القلبي NYHA من النصف IV، تبين أن 26% من المتصاين في مجموعة الإنالابريل قد ماتوا بعد ستة أشهر مقارنة مع 44% في مجموعة الشاهد، وتقصت الوفيات بين المتصاين بفشل قلبي مترق¹³. توجد بينه الآن من التحديد من الدراسات الجديدة التي أظهرت بأن تثبيط ACE يحسن البقاء Survival وينقص الإدخال إلى المستشفى لعلاج فشل القلب¹⁴.

يجب أن تعطى جرعة اختبار *test dose* للمتصاين بفشل القلب (أو الذين يتناولون مسبقاً مَدراً بولياً لسبب آخر مثل فرط ضغط الدم). قد تعتمد كثيراً صيانة ضغط الدم عند مثل هؤلاء الأفراد بدرجة على تفعيل جملة الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون وقد تسبب الجرعة المعيارية Standard dose انخفاضاً كبيراً في ضغط الدم. فعلاً جميع مثبطات ACE، عدا الكابتوبريل captopril (كما فيها الأينالابريل) طلابج دوائية، لأنها تكون غير فعالة لعدة ساعات بعد إعطاء الجرعة. يعطى هذا الأفضلية لاستعمال الكابتوبريل بجرعته (جرعاته) الأولية تحت إشراف طبي، يمتلك الكابتوبريل أقصر عمر نصف 1.2 ساعة ولذا يعكس نقص ضغط الدم بسرعة كبيرة، توافر بدائل عديدة تنتمي إلى مثبطات ACE (راجع الفصل 23) أنقى

تملك عمراً نصفياً 1.2 ساعة طولاً مما يوحي بأن الجرعات الأولية سوف تمتلك تأثيراً تراكمياً على ضغط الدم لعدة أيام، تُحسب مثبطات ACE الجديدة للفعول مثل الليزوبريلين Lisinopril (عمره النصفى 12 ساعة) وPerindopril (عمره النصفى 31 ساعة) اختصار الانخفاض الفاجح في ضغط الدم أو الوظيفة الكلوية (الترشيح الكبيبي) بعد الجرعة الأولى. يمكن البدء بهذه الأدوية خارج المستشفى، عند المرضى الذين لا يرجح أن يكون لديهم رينين ملازمي مرتفع (غياب أوذمة العانة أو مرض الصلب العصيدي المنتشر). وتقضي الحكمة أن تنظم الجرعة الأولى لتؤخذ قبل الذهاب للممر.

مُحَصِّرات المستقبل بيتا الأدرينية Beta-adrenoceptor blockers. إن الإدراك بأن مساق فشل القلب المزمن يمكن أن يتعرض للضرر بتفعيل جُملي الرينين - أنجيوتنسين ألدوستيرون والجهاز العصبي المركزي أدى إلى استقصاء إمكانية المنفعة من مستقبلات بيتا الأدرينية في حالة معينة، وعلى نحو متخالف، يكون مثل هذه الأدوية نأثر ضار. إذ أظهرت انتحارب السريرية بأن الكارفيديلول carvedilol، metoprolol، أو الليزوبريلين أو الميتوبرولول metoprolol تخفف من معدل الوفيات، وتقص مدة المكث في المستشفى عندما تضاف إلى اللدرات البيولية، والديجوكسين ومثبطات ACE (نظر أدناه).

الميترونولولاكتون Spironolactone يرتفع، ألدوستيرون في اللازما في فشل القلب. يعفن الميترونولولاكتون كمدرٍ بولي ويقوم بحصار تنافسي مُسْتَقْبِلة ألدوستيرون، ولكنه يمتلك بالإضافة لذلك تأثيراً على إنتاج في فشل القلب. فلما يستعمل الفيتولامين Phenolamine أو تروبروسيد، الصوديوم (راجع الفصل 23) (تسريعاً وريدياً) عندما يترافق فشل القلب الحاد مع ضغط دموي مرتفع.

تثبيته عضل القلب Stimulation of myocardium

الديجوكسين Digoxin: يُحسّن الليجوكسين قلووية عضل القلب (تأثير إيجابي في التقلص القلبي) بأسلوب فعال في القلب الفاشل للتوسع وفي الاستعمال المنهه حافياً ضد السيطرة على حوبة التقلص القلبي. يحدث هذا التأثير عند

¹³ The CONSENSUS Trial Study Group 1987 New England Journal of Medicine 316: 1429 - 1435
¹⁴ Flather M D et al 2000 Lancet 355: 1575 - 1587

نوي أنظم انجسي، وينفصل عن فعه (مهمانية سلبية) انقص لسرعة البطين وهذا يحسن الامتلاء البطيني في حالة الرجفان الأذيني. استعمال الديجيتال منذ أكثر من 200 سنة من أجل الخرب dropsy، قدمت تجربة DIG بعض التعرّيج للأضياء الذين يربون بينة من انتفعة المديدة¹⁵ كان ذلك مقارنة عشوائية استباقية بين الديجوكسين والفعل عند حوالي 7788 مريضاً من جمعية القلب في نيويورك NYHA من الصف II إلى III من فشل القلب وأنظم انجسي، تلقى هؤلاء أحد مشطبات ACE ومدراً بولياً. تم يكن ثمة فرق في معدل الوفيات الإجمالي بين هاتين المجموعتين ولكن المرضى الذين تناولوا الديجوكسين أصبوا بنوب قتل وكان إدخالهم للمستشفى أقل بسبب فشل القلب المتدهور؛ وعلى نحو غير شبيه بالاتجاهات isotropes الإيجابية الأخرى، لم يزد الديجوكسين من معدل الوفيات الإجمالي أو المضغرات النظم. تؤثر مشطبات الفسفودياسترز، أي enoximone وميلرنيون Milrinone تأثيراً إيجابياً على التقلص القلبي، بسبب تبيطها الانتقائي للإزيم العضلي القاسي، وقد تستعمل في المعالجة القصيرة لفشل القلب الاحتقاني الوعيم. تشير البينة بأن الاستعمال المديد لهذه الأدوية ينقص من التقياد. راجع الفصل 27 من أجل اللوبامين، واللوروتامين، والكزاسينول Kamoteol.

التدبير الدوائي لفشل القلب

DRUG MANAGEMENT OF CARDIAC FAILURE

فشل القلب المزمن Chronic cardiac failure

يظهر معظم الخطوات الخركمة للتدبير العلاجي الدوائي لفشل القلب المزمن في (الشكل 5.24). تتضمن النقاط التي يجب التأكيد عليها في هذا المخطط بأن جميع المرضى حتى الكهالين يفشل تخفيف mild failure يجب أن يعطوا مشط ACE كمعطٍ علاجي أولي. أوضحت العديد من الدراسات

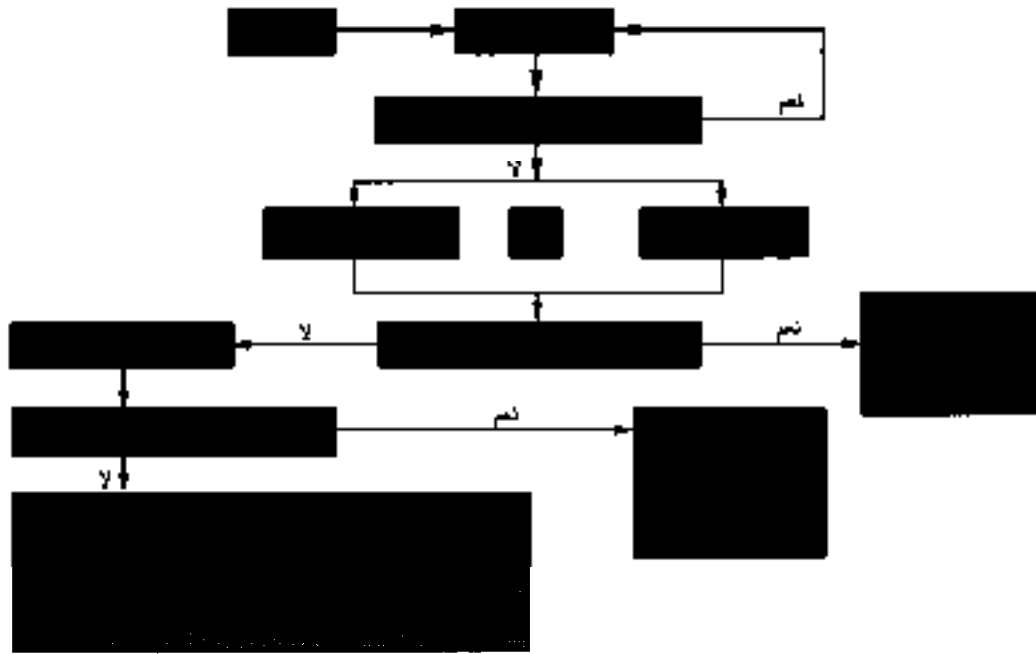
¹⁵ ذكر لدمر كسين على ارضه ونُقل لوفيات عند المعالين بفشل قلب The Digitalis Investigation Group 1997 The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure New England Journal of Medicine 336: 525 - 532

المديدة تحسن التقياد حتى في فشل القلب الخفيف. تمت مقارنة الإنالابريل Enalapril في حراسة SOLVD مع الفعل عند المعالين إما بملاحع الفشل القلبي السريري أو بنقص وظيفة البطين الأيسر اللاأرضي؛ أنقصت للمعالجة الأحداث الخطورة (احتشاء عمل القلب والمذبة الالاستقرة) بحوالي 20%، وأنقصت الإدخال إلى المستشفى بحالة الفشل القلبي المترقي بما يعادل¹⁶ 40%. تقييد كثيراً المنسرات البولية Diuretics للتدبير العلاجي العرّضي ونكها لا تمتك أثراً على التقياد. سوف يكون الخيار فاعل المرضى مُدرات اليون العروية loop diuretic مثل الفوروسيميد frusemide (furosemide) الذي يبدأ بحوالي 20 - 40 ميلي غرام يومياً. وبسبب التأثير المؤرّر لليوناسيوم التانجم تبيط ACE فعالية ما لا يُتطلب استعمال الأملوريد amiloride، أو تستعمل على الأقل جرعات منخفضة من مُدرات اليون العروية.

ثمة بينة قوية overwhelming الآن هي أن إحصار بينة يكون نافعاً في فشل القلب المزمن على الرغم من أن الاعتقاد التطويل بأن التأثير السلبى على التقلص القلبي كان مانعاً لاستعمالها. لم تقدم التجارب المبكرة قوة البينة، ولكن أشر تحليل ميتا-analysis Meta-analysis إلى تناقص معدل الوفيات بحوالي 31% أكدت التجارب اللاحقة CIBIS-2 وMERIT-HF بأن إحصار بيتا الزمس يمتلك تأثيراً على الأتيا في هذا المحم من فشل القلب¹⁷ المعدل حتى الوحيم (IV/III NYHA). إن

¹⁶ SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction. The SOLVD Investigators 1991 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure New England of Medicine 325: 293 - 302

¹⁷ نصنت: 24 تجربة حتى عام 1999 على عسرات بيتا (II) في فشل القلب 3141 مريضاً فقط. MERT - HF (Lancet 1999 353: 2001) أما تجربة MERIT - HF فكانت تتضمن حوالي 3191 مريضاً ركبت تجربة CIBIS 2467 مريضاً كذلك Lancet 1999 353: 353. كتبت كلاً الدرستين تناقص معدل الوفيات بمقدار فشت أقتت نسبة في MERIT - HF عند 27 مريضاً فقط خلال سنوات التداخل. وكانت أكثر عافية وراث كلفة عبر تبادلية أكثر من المعالجة بمشط الإنزيم اعرف بعسرتين، وبما يعطى لأكثر صفح إحصار بيتا لوساً مزة. كولوساً لألوية لتدبيره حتى تاريخه.



الشكل 5.24: التدوير العلاجي لتضيق القلب المزمن (ACE: فسفودياستروز) بالإذن من مجلة Lancet

فشل القلب. لقد شوهدت المنفعة على نحو مدهش بالجرعة المنخفضة من السيرونولاكتون (25 ميلي غرام/يوم)؛ وأما تعكس المحافظة على البوتاسيوم والمغنسيوم للأحس (كلاهما مضاد لاضطراب النظم) والتنظيف في عضل القلب الحادث بتأثير الأندوستيروون.

لم تتوفر مثبطات الفسفودياستروز الشعبية المتوافرة في العلاج الرئيسي، لأن زيادة القلوسية ذات المنفعة القسوة الأمد تعادلت مع ازدياد معدل الوفيات (التي يظن أنها ناجمة عن اضطراب النظم بتأخير الزمن. لقد حدث قصور مشابه للنواء flosequinan، الذي يؤثر إيجابياً على انقباض القلب، والذي يفعل من خلال حيلة الفسفودياستراز. حُصرت استعمالها لأجل مكافئة العرض قصير الأمد لتساق لزورج القلب على سبيل المثال.

فشل للبطين الأيسر الحاد

Acute left ventricular failure

هو حالة طبية إسعافية شائعة (على الرغم من الإمكانية القليلة للوصول إلى اعتلال الحفرة في احتشاء عضل القلب). يجب أن يكون الأسلوب بطمأنة المريض القلب بشدة الذي يجب أن يجلس قائماً upright وساقاه موضعية تعتمد على

إضافة منبسط ACE ينقص معدل الوفيات كثيراً وله منفعة كبيرة في البقاء من خلال إنفاص معدل الوفيات المفاجئ نتيجة معاكسته لفشل المضخة المترقي للملاحظ مع مثبطات ACE. إن الملاحظة التحسسية الوحيدة هي واجب المرضى في البدء بإحصار بيتا بجرعات منخفضة تدرجية (1.25 bisoprolol ميلي غرام يومياً أو 3.125 carvedilol ميلي غرام مرتين يومياً) مع تنظيم مثالي للأدوية الأخرى، خاصة سرعة تدفق البول الشعوري، كلقاية من الالتهاب في ضبط فشل القلب.

لقد تلقى استعمال السيرونولاكتون دعماً لا بأس به من تجربة RALES¹¹، التي أشارت إلى أن تثبيط ACE حتى بالجرعة العالية لا يكتسب على نحو فعال فرط الأندوستيرونية في

¹¹ تجربة RALES امتدت حتى 2003 مريماً معاداً عنو لجسي مستقر، إما للعلل أو سيرونولاكتون (34: New England of Medicine 1999). 7091 دالوم جمع لمرضى على علاجهم لتناول الذي تضمن مثبطات ACE. وبعد عامين من متابعة التجربة لغيت التجربة على نحو مبستر نتيجة تناقص معدل الوفيات 30% عند تناولين السيرونولاكتون؛ تناقص فشل المضخة المترقي والموت المفاجئ على نحو هام. حدثت لدى المرسل (إخراج من لدى عدد 10% من المرضى المتابعين، وقد حدث فرط هام في بوتاسيوم الدم عند قليل من المرضى. لم تكن تجربة RALES ذات فترة كسبة تطور ما إذا كان عمل سيرونولاكتون يعد إضافة كمحصلة هذا.

ملخص

- يتجلى فشل القلب القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يقدم إلى جميع الأعضاء الإمداد الدموي اللازم لمطلبتها.
- يُلقم حجم الضربة بظلمة التنحيم والحصول لتقوية والقوة.
- تنقص العذرات توتونية، والتوترات من حلقة التنحيم هي فشل القلب المزمن، وتقدم تدريجاً أعراضها دون أن تؤثر على النتائج.
- تنقص طبقات ACE كلاً من ظلمة التنحيم والحصول لتقوية، وتنقص المراضة ومعدل الوفيات عند ثلث المرضى تقريباً.
- يؤثر إحصار المستقبلات β الأدرينية، شديدة تدرجها، تأثيراً مكافئاً لتنظيم ACE عند التسمين بفشل قلبي معتدل أو وحم (ULNYHA) لو (7).
- ينبغي للسيرونولاتون، بمرسته للتفتحة بصفة لفرى.
- يعين للنيجوكسين القوية عضل القلب بأللوب فعال عند التسمين بفشل قلبي تسمي وكذلك أيضاً عند ذوي التثلم العبيسي لتعدي.
- تتعفن لعولن لترنوسة لمعالجة فشل العطين الأيسر الحد القورسيفيد، والنيامورفين والأكسجين

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- AIC of heart failure. (A series of 6 articles by various authors, in the British Medical Journal, beginning with 2000 320: 39-42)
- Burrer M, Brunner H R 2000 Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355: 637-645
- Eisenberg M S, Mengery J 2001 Cardiac resuscitation. *New England Journal of Medicine* 344: 1304-1313
- Grace A A, Camm A J 1998 Quinidine. *New England Journal of Medicine* 338: 35-45
- Hauptman P I, Kelly R A 1999 Digitalis. *Circulation* 99: 1265-1270
- Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg R J 2001 Sudden death due to cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine* 345: 1473-1482
- Hunter J J, Chen K R 1999 Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *New England Journal of Medicine* 341: 1276-1283
- Mangrum J M, LiMarco J P 2000 The evaluation and management of bradycardia. *New England Journal of Medicine* 343: 703-709
- Morady F 1999 Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine* 340: 534-544
- Northridge D 1996 Furosemide or nitrates for acute heart failure? [see comments] *Lancet* 347: 667-668

تنقص العائد الوريدي المجموعي. إن شتر اليوه العروي هو الركن الأساسي مثل القوروسيفيد 40 - 80 ميلي غرام وريدياً في للعالجة ويقدم منعة ذات تأثير موسع للأوردة سريع وقوي مما ينقص ظلمة التنحيم، أي التأثير الإدراري للبول. يجب إعطاء الأكسجين، إذا تميل المريض التفاع الوحشي، يمتلك النيامورفين أو الكورفين وريدياً إضافة إلى تفرج التقل والألم تأثيراً هاماً مرسماً للأوردة.

مع أنه يمكن الاستعمال القصير الأمد للأدوية المؤثرة في التقلص العضلي (راجع الفصل 22) من أجل الفشل القلبي عندما يكون نتاج القلب المنخفض ملحقاً سائداً في بعض الحالات، لكن لا بد من التذكر بأن معظم هذه الأدوية تزيد كثيراً من احتظار المضطرابات التظم عندما يكون القلب ناقص التأكسج. لا تساعد الخرائك النواتية للنيجوكسون على استعماله في الحالة الإسمعية. وقد يعطى الأيسرغيلين *Aminophylline* (5 ميلي غرام) كيلو غرام لأكثر من 20 دقيقة) وريدياً تبعه اتخاذ الاحتياطات المتبعة بالجرعة والرصد (راجع الربو الوحم الخاد، الفصل 27). يجب في هذه المرحلة مراعاة الشهية المساعدة: عندما تكون الرخمة الرئوية هي المشكلة الرئيسية، ربما تكون الشهية مأمونة وأكثر فعالية من الأدوية المؤثرة في التقلص.

الزراع القلبية CARDIC TRANSPLANTATION

يقع هذا العيار خارج نطاق علم الأدوية السريري، أما العنصر العام ثلثية الأكراس العلاجية فهو التسمير بأن أي معالجة حوثية أخرى ربما لا تحسن الأعراض أو النال. إن الطب التمارس هو الذي يراعي أولاً احتمال التداخل الجراحي، الذي ربما يكتنف على نحو متزايد إجراءات قصيرة من الزرع ذاته، مثل طعم المجازة Bypass أو التمنت stenting، عندما تسهم الأوعية المتضيفة بفشل القلب. قد يساعد المريض أحياناً عندما يترك بأن فشل القلب وفشل الأدوية ليس بالضرورة هو نهاية الطريق.

- Roy D et al 2000 Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. *Lancet* 359: 593-603
- Pitt B et al 2000 Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. [see comments] *Lancet* 355: 1582-1587
- Podrid P J 1999 Redefining the role of antiarrhythmic drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1910-1912
- Roy D et al 2000 Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. *Lancet* 359: 593-603
- Schnier R W, Abraham W T 1999 Hormones and haemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine* 341: 577-585
- Squire I B, Barnett D B 2000 The rational use of β -adrenoceptor blockers in the treatment of heart failure. The changing face of an old therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 49: 7-9

فرط شحميات الدم

Hyperlipidaemias

شكل بروتين شحمي وضيق الكثافة (VLDL) ويستقلب إلى بقاوة بروتينية شحمية remnant lipoprotein بعد أن ينزع ليباز البروتين الشحمي ثلاثي الفليسيويد. تسرع البقاوة البروتينية الشحمية من الكبد بواسطة مُستقبلات E- صميم البروتين الشحمي apolipoprotein E-receptors أو مُستقبلات LDL-R. تُرُ مُستقبل إلى LDL ثم تسرع من الأنسجة المحيطة أو الكبد بواسطة مُستقبلات LDL-R.

• يزداد تعويض كمية الكوليستيرول المنقول من الكبد إلى الأنسجة المحيطة على نحو كبير، وتعد الآليات الموجودة الكوليستيرول إلى الكبد. يُحمّل الكوليستيرول LDL النقل العكسي بواسطة البروتين الشحمي الرفيع الكثافة (HDL) من الخلايا المصابة إلى الكبد حيث يخضع لعملية تكتف. اللياز الكبدية، تُعاد دورة الكوليستيرول في البلازما إلى LDL أو VLDL بواسطة البروتين المنقل لإستر كوليستيرول (CE2P).

• يُعاد تصنيع الكوليستيرول في الكبد على شكل بروتينات شحمية، أو يفرز في الصفراء ثم تُعاد الدورة عبر الامتصاص في غدة اللعاني ileum أو يفرغ في العراز.

الاضطرابات الشحمية Lipid disorders

يتظاهر اضطراب استقلاب الشحميات بارتفاع التركيز البلازمية لمختلف أجزاء الشحميات والبروتين الشحمي (الإجمالي، LDL كوليستيرول، VLDL، ثلاثي الفليسيويدات، الكينومكرونات) والنسب يتبع عنها بالدرجة الأولى المرض

ملخص

يقدم تصحيح شذوذاك شحم للدم نطاقاً للتكبير الرئيسي على لمرضى القلبى النوعاني. تلعب الأوية دوراً هلماً ومتملك ضرورياً مختلفة من طرز العمل. بعد إككام للنظام الغذائي ونسط الحياة لمكونات للوقائية الإجمالية من الاضطار.

• الفيزيولوجيا المرضية

• فرط شحميات الدم الأوني (الغوروث) والثانوي

• اختيار للعلاج: تقييم الاضطار، نوعية الأوية والتلوبه، الأوية، انظام الثلاثي، نسط الحياة.

- الأوية المستعملة في معالجة، المستبدات Statins، مشتات حمض الفريك، للربينات شمانية للكثيرات؛ الحمض الكبريتسي، ومشتات.

بعض الفيزيولوجيا المرضية

SOME PATHOPHYSIOLOGY

إن الوظيفة الطبيعية للبروتينات الشحمية هي توزيع الكوليستيرول وعود دوراته recycle يظهر (الشكل 1.23) سبل استقلاب الشحوم ونقلها واضطرابها الأوية (انوروث inherited) الذي يمكن أن تلخص كما يلي:

• يتحص الكوليستيرول من الأمعاء وينقل إلى الكبد من خلال بقاوة remnant الكينومكرون، الذي يلتقط من قبل البروتين المرتبط مع مُستقبل البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDL).

• ينقل الكوليستيرول بعدها إلى السج، القلبية، إذ يتحول إلى هرمونات جنسية مثلاً أو يستعمل ليشكل حذر أغشية الخلية. يدخل الكوليستيرول الكبدية إلى الدوران على

القلبي الوعائي. يدرس هذا الفصل الأساليب غير الدوائية بالإضافة إلى الأساليب الدوائية، لتصحيح التشوهات في شواكل profiles الشحومات وينقص من الداء الوعائي vascular disease وعوائيه.

يُعد ترسيب deposition الكوليستيرول في الجدار الشرياني مركزياً في العمالة التنسبية العصيدة. تحمل VLDL، ومقاومة البروتين الشحمي، وLDL إلى الشرايين الذي يمكن أن يُعد مُعصداً atherogenic محتلاً. في العمالة العكسية، يحمل HDL الكوليستيرول بعيداً عن الجدار الشرياني الذي يمكن أن يُعد مُعصداً protective مقابل التمعدن atherogenesis. يزيد الإنتاج المفرط من VLDL الكليدي من كمية VLDL البلازما، من مقاراة البروتين الشحمي وLDL إذا كانت صفة استقلاب هذه البروتينات الشحمية متقوصة إما لشذوذ أولي (موروث) وأثو ثانوي (بيئي).

يرتبط ارتفاع الكوليستيرول - LDL خصوصاً مع اختطار مرض القلب التاجي؛ لكن من الواضح على نحو متزايد أن الارتفاع المعتدل لتلاثي الفليسيريدهات أو VLDL أو البقاوة بوجود منخفض للكوليستيرول - HDL قد يكون أيضاً مُعصداً atherogenic.

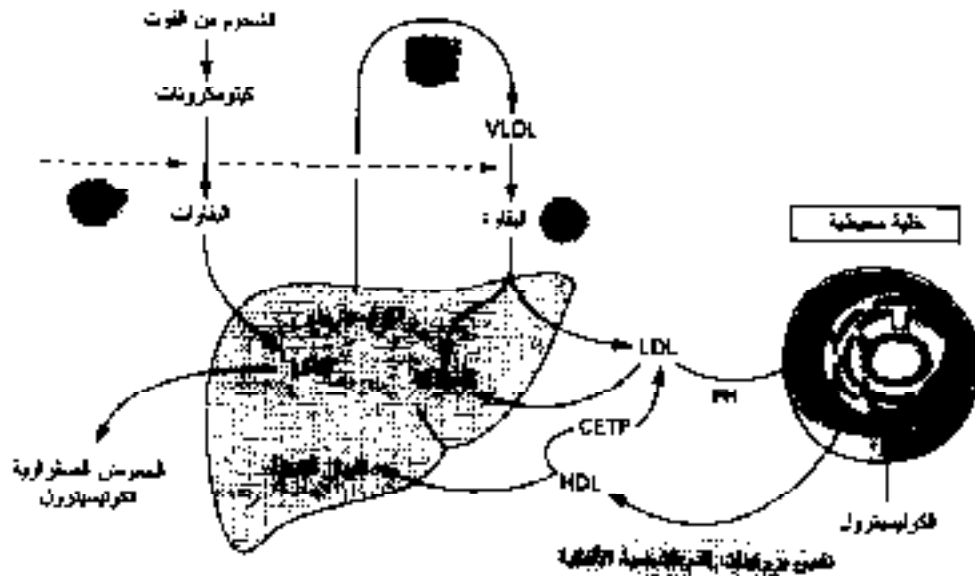
تُعد خمسة اضطرابات موروثة أولية في البروتين الشحمي تسبب اضطراب استقلاب الشحومات في النفاط المشار إليها

في (الشكل 1.25) وهي:

- فرط ثلاثي غليسيريده الدم العائلي (FHTG) (غير شائع)، يتضمن عوز إنزيم ليباز البروتين الشحمي (LPL)، حيث يحجم عن انخفاض فعالية ليباز البروتين الشحمي نفساً في السرع، وبالتالي زيادة ثلاثي غليسيريده المصل؛ تمة زيادة في الإفراز الكليدي له يرتفع التركيز البلازمي للبروتين الشحمي الوضيج الكثافة VLDL الغنسي ثلاثي الفليسيريده. يتعرض المرضى لاحتطار التهاب السكرياس الحاد تراجع عندما يزداد ثلاثي غليسيريده ابلاتزما عن 10 ميلي مول/ لتر، ولا سيما عن 20 ميلي مول/ لتر.

- فرط شحومات الدم المشترك العائلي (FCHL) (شائع وهام) يزداد فيه الإفراز الكليدي من صميم البروتين الشحمي II الذي يحتوي VLDL، ويزداد التحويل إلى LDL؛ نتيجة ذلك يرتفع (LDL و VLDL البلازمي. يتعرض المصابون بمرض الأوعية الكبيرة (قلبية تاجية، محطية ودماغية).

- مرض نسرع البقاوة (RRD)، يدعى أيضاً بقاوة فرط شحومات الدم، شذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي) (غير شائع) إذ يوجد عيب في صميم البروتين الشحمي F. يقوم هنا المصين Ligand الرئيسي باستقلاب الجزئيات الباقية المشتقة من VLDL والكهولومكرونات. وتكون الشحنة تراكم بقاوة VLDL التي تدعى البروتين



الشكل 1.25: سبل نقل الشحومات 498 - 511 New England Journal of Medicine 1999 Knopp R H. Adapted from

مُقررات فعل الدواء ■ SITES OF DRUG ACTION

عموماً، ففعل الأدوية عنى إنفاص تركيز الكوليستيرول ضمن الخلايا الكبدية، مسببة ارتفاعاً معاوياً في مُستقبَلات البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL - R) على سطوحها، وتزيد قُطُ الجسيمات العنية بالكوليستيرول-LDL في مجرى الدم (راجع الشكل 1.25). تفحص الستاتينات *statins* تخليق الكوليستيرول وإفراز VLDL وتزيد نشاط مُستقبَلات LDL الكبدية. تستفد الرانينات *resins* الرابطة للحمض الصفراوي الحمض الصفراوي ومن ثم تجمعة الكوليستيرول *cholesterol pool* تنقص الفيوات *fibrotes* إفراز VLDL وتزيد من نشاط إنزيم ليباز البروتين الشحمي، لذا تزيد من بزغ ثلاثي الفليسريد. يُفحص الحمض النيكوتيني بإفراز VLDL وينقص تشكيل LDL وتزيد تشكيل HDL.

التدبير العلاجي Management

يجب أن ينظر إل التدبير العلاجي لفرط شحيمات الدم على عطفية المشاهدات، التالية:

- بعد فرط شحيمات الدم شائعاً إذ إن حوالي 66% من سكان المملكة المتحدة لديهم تركيز كوليستيرول بلازمي يزيد عن 5.2 ميلي مول/لتر، يشارك عموماً التركيز الأخفض مع الاحتطار الشفلي الوعائي (في الواقع، يمكن أن يشاهد ترابط إحصائي مع تراكيز الكوليستيرول التي تكون أقل من هذه القيمة).

- يجب أن يوجه استفساء فرط شحيمات الدم في البدء، لفني الأسباب المشاركة، مثل فرط شحيمات الدم الثانوي (راجع ما سبق). لا يفترض وجود أي منها كسبب وحيد، حتى لو كان موجوداً. يجب أن يتم البدء بقرارات التدبير العلاجي لتديد فقط على أساس عنين من الدم الطبيعي على الأقل.

- يجب أن يتلقى جميع المرضى (وأزواجهم/أقراهم، إذا كان ملائماً) النصيحة حول نمط الحياة، النظام الغذائي، ضبط الوزن، حيث بعد من انكونات الهامة للرقابة الإجمالية من احتطار الأوعية الكبيرة. تؤثر المعالجة القوية dietary

الشحمي المتوسط الكثافة (IDL) ويكون الكوليستيرول وثلاثي غابغره، عادة بمجال 6 - 9 ميلي مول/لتر. يعاني المرضى من مرض الأوعية الكبيرة الوحيم (انظر ما سبق).

- نقص بروتينات الدم الشحمية العنافية (نادر) إذ يكون تركيز HDL (المُحصّن) في المصل منخفضاً. ينتج عنها مرض قلبي ناجي ومرص وعائي محيطي.

- فرط كوليستيرول الدم العائلي (FH) (شائع) يتصير بارتماع إجمالي كوليستيرول-LDL في البلازما. يصبب الشكل الوحيم حياً المتعار الزيجوت heterozygous حوالي 500:1 من السكان (إن نسخة واحدة من مستقبِل LDL البروتين تكون إما عائرة أو مصابة بهيب). يرتفع LDL - الكوليستيرول من الطفولة. سوف يموت نصف الذكور غير المجالين بحلول 60 عاماً من العمر، أما الإناث فيمين بعدهم بحوالي 10 سنوات. تكون النتيجة الرئيسية مرض القلب الناجي، لكن يحدث أيضاً مرض وعائي دماغي أو محيطي أحياناً.

يتجلى المرض بدرجة على نحو شائع بارتفاع إجمالي في الكوليستيرول-LDL تدرسة نقل من الشسي شحم عن فرط إنتاج VLDL في الكبد نتيجة توليفة نظام غذائي عالي الدهن، السمنة والاستعداد الافردي (موروث)؛ لذلك يدعى جينائي Polygenic، وينتظاهر أثناء حياة البالغ بتصلب عصيدي يحدث ميكراً ولكن ليس أبكر من فرط كوليستيرول الدم العائلي.

ينجم فرط شحيمات الدم الثانوي عن: للرض الكيدي والصفراوي، السمنة، قصور الدرغية، السكري، الغوت، زئد الكحول، والمرض الكلوي (الملازمة الكلالية) والأدوية (التي تتضمن *retinate*، شحطات بروتياز HIV، مُدبّرات البول التيازيدية، موانع الحمل الستيرويدية الفموية، الستيرويدات القشرية السكرية، مناهضات المُستقبلة بيتا الأدرينية، السيكلوسبورين).

عادة ما يحدث فرط شحيمات الدم الوحيم حياً عند المصابين بمحالات مرافقة، مثل السكري مع أحد أنواع فرط شحيمات الدم الأولى.

(4S) على 4444 مريضاً لديهم إجمالي الكوليسترول - 8.0 5.8 ميلي مول/ لتر بعد استثناء مريض القلب تلتوا على مر عشوائي السيمفاستاتين simvastatin (الجرعة الوسطية 27 ميلي غرام)، أو الفعّل أن للعلاج انقصت إجمالي الربيات بحوالي 30%، انقصت الموت من المرض القلبي التاجي بحوالي 42% ومن تكس احتشاء عضل القلب بحوالي 34%. لقد قدر المؤلفون بأن إضافة السيمفاستاتين simvastatin إلى التدابير العلاجية عند 100 مريض مصاب بمرض قلبي تاجي لمدة 6 سنوات، يحفظ حياة 4 من كل 6 مرضى قد يموتون، وتقي من احتشاء عضل القلب غير الميت عند 7 من كل 21 حالة متوقعة.

• إن الأهداف الدنيا المنقضى عليها في الوقاية الأولية والثانوية من مرض القلب التاجي بالستاتينات Statins هي الحصول على قيم الكوليسترول البلازما الإجمالي أقل من 5 ميلي مول/ لتر (أو إنقاصها 20-25% إذا كانت النتيجة أقل) أو كوليسترول LDL أقل من 3 ميلي مول/لتر (أو إنقاصها 30% إذا كانت أخفض).² يمكن مراجعة ذلك بدراسة التحصين القلبي Heart protection Study (راجع الفص 23).

• ثمة بينة بأن الستاتينات Statins تُحصن ضد السكتة stroke. تشاهد الشفاعة عند المصادر كوليسترول بلازما أكثر من 5.0 ميلي مول/لتر (أو كوليسترول LDL > 3.0 ميلي مول/لتر) الذين لديهم تاريخ سكتة إقفارية أو نوب إقفارية عابرة، أو مرض قلبي تاجي أو سكري.

ثمة تضارب كبير حول مدى المراقبة الأولية (معالجة المرضى ذوي الارتفاع المعتدل بمستويات الكوليسترول غير المنصابين سريريّاً) وماذا يجب أن تتضمن الأدوية، وهل ينبغي البدء بالأدوية للوقاية الثانوية بدلاً من النظام الغذائي. يمكن

باعتماداً على فرط كوليسترول الدم ولكن النظام الغذائي وإنقاس الوزن أكثر فعالية في فرط ثلاثي الغليسريد في الدم. يجب إنقاص الدهن الإجمالي، لاسيما الدهن للشبع (ويستعاض جزئياً بالدهون الأحادية أو عديدة اللاشبع)؛ بعد انتشار البيانات التي تحتوي الستروولات و statins مثل Flors Proactive، Benecol، فعيلة إذ يمكن أن تنقص كوليسترول البلازما حتى 10%. عند بعض الأفراد، ولا سيما للمصابين بفرط شحيمات الدم المحلظ (ارتفاع الكوليسترول وثلاثي الغليسريد)، ينتج عن الامتثال التام للنصيحة الغذائية وفقد الوزن، خمس هام جداً. قد يستجيب المصابون بقلوة فرط شحم الدم remnant lipaemia (فرط شحيمات الدم RRD) بدرجة ممتازة على النظام الغذائي، فقد الوزن (وربما تعاض بالعيرات).

• نوقشت على نحو كبير في العيادات الشحمية عوامل الاختطار متعددة التأثير المصاحبة مثل فرط ضغط الدم، السكري، مرض الكبدية التدهن، إضافة إلى الشذوذات الشحمية.

• وضع قرار استعمال الأدوية الخافضة لشحم الدم على أساس الاختطار المطلق الإجمالي لمرض القلب التاجي CHD (راجع ما سيأتي وأفامش 3)، مثل وجود بسة على مرض القلب التاجي، فرط ضغط الدم، السكري، التاريخ العائلي الإجمالي. سهل التعرّف في حالتين: الأولى، المراقبة الأولية عند عدد قليل نسبياً من المرضى عديمي الأعراض ولكنهم مصابون بشذوذات هامة في الشواكل profiles الشحمية؛ يُعد المرضى ذوي فرط شحيمات الدم العائلي وبقاوة فرط شحيمات الدم مُعرضين لاختطار عالٍ. يتخذ قرار المعالجة بناءً على الاختطار المطلق للمرض بالإضافة إلى درجة الشذوذ الشحمي. الثانية، المراقبة الثانوية عند المرضى الذين يتبين لديهم المرض العائلي التاجي (احتشاء عضل القلب السابق، الذبحه انصريّة)، المرض الدماغية الوعائي أو المرض الوعائي الضيق أو السكري. بيت الدراسة الإسكندنافية

¹ لكرليسترون عند 4444 مريضاً مصابو مرض القلب التاجي. Lancet 1989; 1383-1389.

² Wood D et al 1998 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice heart 80 (Suppl) S1 - 29 (British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Hyperlipidaemia

¹ دراسة شحمية من مجموعة الإسكندنافية scandinavian Simvastatin survival في عام 1994، تجربة مُنشأة شحمي

للمعالجة بالنظام الغذائي Dietary treatment أن تخفض مستويات الكوليسترول عند الأشخاص للتورم، ومن الواضح بأنها أقل كلفة من المعالجة الدوائية. لقد أظهر العديد من الدراسات للأسف بأنه على مدى أي فترة زمنية هامة (مثلاً سنة واحدة) من النظام الغذائي لم تحدث تأثيراً هاماً سريرياً على كوليسترول الدم، إن الانتظار حتى يؤثر النظام الغذائي غالباً ما ينتج عنه فقد متابعة المرضى في المستشفى بعد احتشاء عضل القلب الأوي. لقد فارتت البيئة القادمة من دراسة³ WOSCOPS عند 6590 رجلاً تراوح أعمارهم ما بين 50 - 70 مع كوليسترول 4 - 6 ميلي مول/لتر، بين الريفاسستاتين 40 ميلي غرام يومياً والعقل Placebo، إذ أنقص الريفاسستاتين Pravastatin مرض القلب الشاجي (الحوادث الميئة وغير الميئة) بنسبة 31%. يقدر المؤلفون بأن معالجة 1000 من هؤلاء الأشخاص كل عام سوف بقي من 20 احتشاء عضلياً قلبياً. إن القلق حول احتمال أن الرقابة الأولية لها نتيجة ضائرة (لأن إنقاص الكوليسترول يزيد من احتمال السرطان أو الوفيات العيفة) قد استبعدت من خلال نتائج عدد من التجارب.

بتأثر قرار تقدم التوفية الأولية للمريض باحتطار مطلق على نحو هادي، بالاحتطارات المحتملة من المعالجة بالستاتينات statins وتكلفتها على مقدم الرعاية الصحية health provider. ولما كانت الستاتينات statins تمثلت سحلاً مأموناً safety record، فسوف تزايد التكلفة بحسب القرار اتخذ معالجة السنويات الأضعف من الاحتطار المطلق. تقترح البرميات الحالية في المملكة المتحدة معالجة 30% على الأقل من المرضى الذين لديهم احتطار حدوث المرض القلبي الشاجي على مدى 10 سنوات، والاطلع إلى معالجة 15% على مدى 10 سنوات من الاحتطار إذا سمحت الموارد. ينشأ عن العدد المتضخم من المرضى الإضعفين المكتنفين بالمعاطة في المستوى الأحفض قضايا حول التمويل والموارد (لكن ليس

حول تكلفة - التعلّية للمعاجة التي تكون واضحة). حسب⁴ computed الاحتطار المطلق لمربي القلب الناسي باستعمال معادلات الاحتطار risk equations المنيه على الدراسة الأبرية cohort⁴ لفرامهم Framingham cohort؛ إذ يعنى ذلك بالواقع استشارة محطط بسيط مُرمر بالون مُسبلح محطيات حول المريص تتصص العمر، الجنس، حالات التدخين، المعالجة التمهيدية لضغط الدم إهماني كوليسترول تلاترما و كوليسترول LDL، وحضور السكري⁵ أو غيره.

التدبير العلاجي Management قد يجري كما يلي:

1. أولاً يجب معالجة أي اضطراب طبي قد يسبب فرط شحميات الدم، مثل السكري، قصور الغدة الدرقية.
2. إحكام النظام الغذائي. يطبق ما يلي عند جميع المرضى:

- يجب إنقاص مدحول الكالوري caloric intake عند المصابين بفرط الوزن، حتى يعودوا إلى الوزن الذي يلائم طوعهم (أي منسب كتلة الجسم body mass index) ولكن العاية الأولية هي إنقاص وزن الجسم (10% بألرب من (راجع التحكم بالشهية الفصل 35)، فترض هذه التلقائية إنقاص المدحول من الكحول وإهماني الدهون (ولا سيما الحيوانية). قد يستحب ارتفاع تركيز تلاتر غليسريد بدرجة جيدة ولا سيما بالامتناع عن الكحول.

- أما الأشخاص الذين يفضلون بحصيل إنقاص كافٍ لوزن أو الأشخاص الذين يكون وزعم مناتياً قبيهي لهم إنقاص مدحولهم من الدهن؛ أي الدهون المتعددة والأحادية اللاشباع poly-and monounsaturated fat، أو الزيوت التي قد تؤخذ جزئياً كبديل لإنقاص الدهون الحيوانية. بعد إنقاص كوليسترول القوي عنصراً قليل الأهمية من النظام الغذائي، ولكن يجب اجتناب ملح البيض egg yolks، ويجب إضافة Benecol و Flora

⁴ يمكن استخراج برنامج الاحتطار القلبي وشكله لمل برنامج حنوة من اوكسل Excel، ومعطيات قسم الاحتطار من موقع ريب جميه القلب لبريطانيا NHS. <http://www.nhs.uk> قد يرصد أيضاً في كيب الوصفات لبريطاني British National Formulary.

³ WOSCOPS - West of Scotland Coronary Prevention Study. Shepherd J et al 1995 Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine 333: 1301 - 1307

- يستجيب فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي على نحو أفضل لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع إعطاء الفيبرات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك.
- يجب أن يعالج فرط شحميات الدم المشترك العائلي بتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع استعمال أحد الستاتينات statin؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك وأو الفبرات في الحالات المقاومة.
- مرض نزع البقاوة (بقاوة فرط شحميات الدم) يستجيب لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن (كما سبق)، والفبرات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك وأو أحد الستاتينات Statin عندما تفشل الاستجابة.
- يعالج فرط كوليستيرول الدم العائلي أو الجيني polygenic بتعديل النظام الغذائي وبأحد الستاتينات statin؛ قد يضاف التراين الميادل للصواعد وأو الفبرات وأو حمض النيكوتينيك.
- قد يستجيب نقص بروتينات الدم الألفي العائلي للتمرين، فقدان الوزن، وحمض النيكوتينيك؛ قد يُضاف الفبرات و/أو الستاتين statin من أجل التأثير الراجع القليل للبروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ولكنه يُضاف على نحو أولي لخفض ثلاثي الغليسريد والبروتين الشحمي المنخفض الكثافة LDL.

الأخوية المستعملة في المعالجة

Drugs used in treatment

الستاتينات STATINS

تُحصر هذه العوامل الإنزيم مُحذد السرعة rate-limiting لأجل تخليق الكوليستيرول داخلي المنشأ، أي مُعتزلة الهيدروكسي ميثيل غلوتاريل تخيم الإنزيم (HMG CoA) A reductase. ينتج عن ذلك زيادة تخليق مُستَقِيلَات LDL (تتظم مساعد) في الكبد وازدياد تصفية LDL من الدوران؛

ينخفض الكوليستيرول الإجمالي وكوليستيرول-LDL ويحقق التأثير الأعظمي بعد شهر واحد من البدء بالمعالجة. تسبب جميع الستاتينات Statins إقفاصاً معتمداً على الجرعة في إجمالي كوليستيرول-LDL على الرغم من وجود فرط في النعلاعة العلاجية للستاتينات Statins؛ عملاً، يتخفف كوليستيرول-LDL في الجرعات البدئية ومطوياً 67% بالمعوماساتين atorvastatin (20 ميلي غرام/ يومياً)، وحوالي 28% بالسيميفاستاتين Simvastatin (10 ميلي غرام/يوم) وحوالي 33% بالأتورفاستاتين atorvastatin (10 ميلي غرام يومياً). أما في الجرعات الأعلى، فقد ينقص كوليستيرول-LDL حوالي 50% باستعمال الأتورفاستاتين Atorvastatin 80 ميلي غرام/يوم أو السيميفاستاتين Simvastatin 80 ميلي غرام/يوم. تكون تأثيرات Pravastatin مشابهة. لا يوجد تحمل للإعطاء المستمر للستاتينات Statin، وتعد الستاتينات Statins ذات فعالية أقوى قليلاً بسبب انتظم اليوماوي Circadian rhythm لتخليق مُستَقِيلَة LDL، إذا لم تُعطى مساءً بدلاً من إعطائها في الصباح. إن نجاعة الستاتينات Statins في التوقية الأولية والثانوية من فرط كوليستيرول الدم قد تكون بحسب تأثير العنصر، مع أن الدراسات ذات النتائج المبدئة الزمن قد فرقت بين الأخرى. لا توجد بحسب المعلومات الحالية مبررات أو مساوئ واضحة بين مختلف الستاتينات statins، يتأثر كثيراً اختيار العامل الذي يرحى منه تحصل مستويات³ كوليستيرول زجالية أو كوليستيرول LDL بالكفاءة النسبية، والجرعة المحتملة التي تحقق الهدف. (راجع دراسة مُحصن القلب أمامش 28، الفصل 23).

تُخص الستاتينات على نحو جيد عند إعطائها الفموي، وتُستقلب في الكبد. وهي جيلة التحمل، يُعدّ التأثير الضائر عابراً وعادة ما يكون شديداً صغيراً في اختنازات وظائف الكبد عند 1% من المرضى، قلماً يحدث ارتفاع إنزيمات العضلات عند الأعراض (كرياتينين فوسفوكيناز، CPK) وانتهاب العضلات³ ومع إزعاج عضلي معمم، ولكنه يكون

³ حدث التهاب العضل عند 10 مريضاً (29 شاهداً) وحدث خلال اليريدات Rhabdomyolysis عند مريضين (2 شاهد) وذلك في دراسة حل

المحلول. (ارتفاع الكوليستيرول مع ثلاثي الغليسريد) ولكن عند تسجيل في قرط كوليستيرول الدم، إما رعدما أو مع الارتفاعات المتدلة للصواعد أو مع الستاتينات (بحرص). فمد بينة على اختلاف النجاعة بين هذه الأدوية شخصها لذكوليستيرول وفي الشائوات النافعة الإضافية، مثل إنقاصها لشركير الفيريتوحين الدموي، والشورات، ثم تعرف بعد الأهمية السريرية لهذه الفروفي.

تمص مشتقات حمض الفيريك جيداً من السبيل المعدي المعوي، ترتبط على نحو بارز مع بروتينات البلازما وتفرغ على نحو رئيسي من الكلية دون تبدل أو كمتقلبات. يمنع استعمالها عند وجود اختلال وظيفي في الوظيفة الكبدية أو الكلوية (ولكن استعمل الجيمفيروزيل Gemfibrozil عند المعابين باليرينية والمتلازمة الكلوية دون أن يُفانم تدهور الوظيفة الكلوية). فلما تحرض مشتقات حمض الفيريك متلازمة شبيهة بالتهاب العضلات؛ ويكون الاختطار أكبر عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة، وعند الذين يتناولون الستاتينات statins. تُعزز الفيروات من تأثير مضادات الشحور الفموية عند إعطاء المشترك معها.

الارتينات المتبدلة للأيونات (المواد الحاجزة

للحمض الصفراوي)

Anion-exchange resins (bile acid sequestrants)

الكوليستيرامين Cholestyramine؛ هو راتين³ متبادل للأيونات فموي؛ يرتبط مع الأحماض الصفراوية في الأمعاء. تشكل الأحماض الصفراوية من الكوليستيرول في الكلية، ثم يذو الأمعاء عبر الصفراء وبعد امتصاص قسم كبير منها في اللغائني Ileum النهائي. إن تجمعة pool الحمض الصفراوي الإجمالية 3 - 5 غرامات فقط، لكن يحدث عدد 0.0 مران المعوي الكبدي enterohepatic recycling حوالي 5 - 10 مرات في اليوم، يُؤتسى إلى الأمعاء كل 24 ساعة حوالي 30

³ تتكد الارتفاعات من تكتمل جزجات كبيرة عملة سححات بحملة ثلثة رندا ترتبط مع أيونات ions متشعبة سلبياً (أنيونات Anions).

أكثر تواتراً عندما تشرك الستاتينات statins مع أدوية أخرى مضادة لقرط سححات الدم مثل الفيروات وحمض البيكوبيليك؛ يجب أن يستشير المرضى حول التهاب العضلات عند الإعطاء المشترك لهذه الأدوية. يرتجح التهاب العضلات أكثر عندما تعطى أيضاً هذه الأدوية مع مثبط الورداز المضاد لفيروس العوز المناعي البشري HIV، ومع الأدوية التي تتداخل مع استقلاب الستاتينات، مثل السيكلوسبورين Cyclosporin.

مشتقات حمض الفيريك (الفيروات)

FIBRIC ACID DERIVATIVES (FIBRATES)

يتضمن هذا الصنف fenofibrate و ciprofibrate و bezafibrate و gemfibrozil و atorvastatin، والفيروات الأصلي هو، كلوفيفرات Clofibrate، وهو متروك الآن. تشبه الأدوية جريبياً الحمض الدهنية القصيرة السلسلة وتزيد من تأكسد هذه الحموض في الكبد والعضلات. في الكبد، ينخفض إفراز البروتين الشحمي الثاني ثلاثي الغليسريد، في العضلات، يذاد نشاط لياز الأوروتين الشحمي ويرداد قط الحمض الدهني fatty acid من البلازما. تعمل الفيروات من خلال عامل الانتساخ النووي (PPARα) اندي ينظم على نحو مساعد تعبير up-regulates expression كوليستيرول LDL ورتينات سحيم البروتين الشحمي A، وينظم على نحو أدنى التعبير down-regulates expression من الجين سحيم البروتين C - II. تكون النتيجة انحطاط ثلاثي غليسريد في البلازما 20 - 30% وتكوليستيرول 10 - 15%؛ مع ارتفاع كوليستيرول HDL المُحصن. يسهم الأثر الأنحر مع الجيمفيروزيل gemfibrozil بانقاص استثناء عضل القلب غير المنبث كما في دراسة⁴ للقلب "Helsinki" وشعارب⁵ VA-HIT الجديدة. تعد الفيروات الأدوية المختارة من أجل قرط سححات الدم

30641 مرصاً في 9 محارب كبيرة على الستاتينات (كاد كريلسون كاز؛ افضل أكثر بعض مرات من الطبيعي) 358 Lancet 2001 Farmer J A
1385 - 1382.
4 Frick M H et al 1987 New England Journal of Medicine 317 - 1237
5 Rubins H B et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 410 - 418

يُغى flashing الجلد (يمكن الوقاية منه بمجموعة منخفضة من الأ-برين) وانزعاج معدي معوي؛ وقد يتناقص عدم الارتياح بالزيادة التدريجية للمجرعة القموية لمدة 6 أسابيع وقد يطور تحمّل مع الزمن. وثمة اضطراب رئيسي نادر في الوظيفة الكبدية.

اسميماكسي Acipimox ذو محلّل لفضل من حمض البيكوتينيك، يمتلك مدة فعل أطول ولكنه أقل ضائفة. وبأسلوب غير شبيه بمحضر البيكوتينيك، فهو لا يقص من المستويات الدورانية للبروتين الشحمي $\alpha_1\text{Lp(a)}$ ، قد يسهم الانخفاض المعتدل (الذي يمكن تحصيله بمحضر البيكوتينيك) بالتحصين الإجمالي ضد مضاعفات العصبدة atherosoma.

لثوية أخرى OTHER DRUGS

أسيتات النوكوفيرول - ألفا (الفيتامين E) Alpha-tocopherol acetate لا يمتلك تأثيراً على المستويات الشحمية ولكن لديه القدرة كمضاد تأكسد antioxidant. تشير الية على أن أكسدة LDL تعدّ خطوة أساسية في تطور العصبدة لذا يتركز الاهتمام على الدور الداخلي المنشأ أو الدور العلاجي للفيتامين E في الوقاية من العصبدة. وقد وُجد بأن تركيز الفيتامين E كان ناقصاً في كّل من الدم والدهن (الفيتامين E هو خيائين ذوّاب بالدهن) عند سكان اليابان ذوي الانتشار العالي لمرض القلب الإقفاري؛ وعند المرضى ضمن هذه البلدان الذين يطورون مرضاً قلبياً إقفارياً. ثمة الجرعة العالية فقد أنتهت إلى التصف من احتطار احتشاء عضل القلب عند 2000 مصاب بالذبحة مع تصوير وعائي تاحي إيجابي. لكن فشلت أغلب الدراسات في تأكيد هذه الموجودات ولا يوجد استقطاب في الوقت الحاضر لوصف ألفا-نوكوفيرول في المعالجة أو الوقاية من التصلب العصيدي.

20 غرام من الحمض الصفراوي وسطياً. تفقد الأحماض الصفراوية المرتبطة مع الكوليستيرامين في البراز وبعه نماد جمعية الحمض الصفراوي تحويل الكوليستيرول إلى حمض صفراوي؛ تكون النتيجة انخفاض الكوليستيرول داخل الخلوي من الخلايا الكبدية، وازدياد (تنظيم الأعلى) كّل من مُستقلّبات LDL وتخليق الكوليستيرول. يمتلك لمشكّال former تأثيراً ساعداً على كوليستيرول LDL، الذي يخفضه بحوالي 20 - 25%. يوجد عدد العديد من المرضى بعض النوعية الزائدة في نتاج ثلاثي الفليسريد الكبدية، لذا قد تستعمل الراتينات المبادلة للأيونات كحط لولي من أجل فرط كوليستيرول الدم لكن لا نستعمل بوجود فرط هام في ثلاثي فليسريدات الدم، إذ قد تتفاقم الحالة عند هؤلاء المرضى. يؤخذ المسحوق ممزوجاً مع الماء أو عصير البرتقال، ويُرجّح في وعاء مغلق.

يعاني حوالي نصف المرضى الذين يتناولون الكوليستيرامين من الإمساك ويشتكى بعضهم من القهم أي قلة الشهية، امتلاء البطن والإسهال أحياناً، تتعلق هذه التأثيرات بالجرعة التسيّ لحد تُحدد أو تمنع استعمالها. يجب أن تتناول الأدوية مثل الوارفاوين، الديجوكسين، الثيازيدات المدرة للبول، الفينوباريتون والفرمونات الدرقية قبل ساعة أو بعد أربع ساعات من أخذ الكوليستيرامين، بسبب ربط الكوليستيرامين للأيونات ولاحتمال تفاعل امتصاص هذه الأدوية.

الكوليستيرول Colestipol يشابه مع الكوليستيرامين.

حمض النيكوتينيك ومشتقاته

Nicotinic acid and derivatives

يفعل حمض النيكوتينيك كعامل مضاد لحل الشحومات antilipolytic في الشحج الطشمي، إذ يثبّس إمداد الأحماض الشحمية الحرة، ولذا يتقص من توافر الركيزة من أجل تخليق ثلاثي الفليسريد الكبدية ويقص من إفراز VLDL. يخفض الحمض النيكوتيني تراكيز ثلاثي الفليسريد والكوليستيرول، ويرفع تراكيز كوليستيرول - HDL. عملت على نحو ضائع

Stuphens N G et al 1996 Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study [Lancet 347: 781 - 786]

العموي، مع أن الكوليستيرول LDL قد يرتفع. لغة نصاحب في حمل الطاقة اليوسى بجواني 90 كمولوري.

أورليسات Orlistat، هو عامل منقص للوزن، يخفض سكر الدم عند السكريين للدرجة تتوافق مع فقد الوزن، ويحسن من فرط شحميات الدم إلى مدى أكبر من المتوقع (راجع الخلاصة في الفصل 35). وبما أنه مثبط لليپاز Lipase inhibitor فهناك احتظار من إسهال دهني وسوء امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدهن A، D و E.

ليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

Caro J et al 1997 The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *British Medical Journal* 315: 1577-1582.

Hooper L et al 2001 Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review *British Medical Journal* 322: 757-763

Jönsson B 2001 Economics of drug treatment: for which patients is it cost-effective to lower cholesterol? *Lancet* 358: 1251

Knopp RH 1999 Drug treatment of lipid disorders. *New England Journal of Medicine* 341: 498-511

Mansell P, Reckless J P D 1991 Garlic. *British Medical Journal* 303: 379

Oliver M F 2000 Cholesterol and strokes. *British Medical Journal* 320: 459-460

Primatesta F, Foulter N 2000 Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional study. *British Medical Journal* 321: 3122-3125

Sacks F M, Pfeffer M A, Moye L A et al 1996 The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine* 335: 1001-1009

White H D et al 2000 Pravastatin therapy and the risk of stroke. *New England Journal of Medicine* 343: 317-326

الملخص

- بعد فرط كوليستيرول يتم الأقتراح شوعاً والأهم من بين فرط شحميات الدم، الذي يعد أحد عوامل الاحتظار لارتيمية لمرض القلب تنجى.
- تعمل منظم شحميات على إيقاص التركيز داخل مخلي الكوليستيرول في الخلايا الكبيرة مما يؤدي لزيادة -موتار في مستقبلات قيرورين لشحمي الفخضن كقائمة (LDL) على سطوح الخلايا للكبيرة، ويزداد قط للجسيمات لغنية بكوليستيرول -LDL من مجرى الدم.
- إن لسلميات هي الأذوية الأكثر فعالية، إذ تثبط مرحلة متعدد سرعة rate-limiting تخليق كوليستيرول.
- قد يتطلب عوامل إضافية من أجل فرط شحميات الدم فرخيم أو اختلط.
- نظير نتائج تجارب على هذه الأذوية، ما يلي: تشارك إيقاص كوليستيرول يتم 20-30% مع إيقاص اختظار مرض لقلب تنجى بجولي 35 - 45%.
- إن دواعي لسلميات الرئيسي هي عند المسلين بارتفاع خليف في كوليستيرول (> 3 ميلي مول/ لتر) بعد احتشاء عضل قلب أو بعد أي حادث وعلمي كبير، عند تصابين بفرط كوليستيرول الدم فرخاني والمعرضي المنتظرين من مرض قلبي تنجى مطلق عام، ولانتما بوجود تاريخ عائلي لمرض قلبي تنجى مبشتر premature CHD.

ثلاثي غليسيريدات البحرية - أوميغا 3- Omega-3 marine triglycerides (Masepa) تحتوي على طلائع ثلاثي غليسيريد لأحد حمضين شحميين اثنين من الأحماض عديدة الإلشباع (حمض eicosapentaenoic وحمض docosahexaenoic) المشتقة من زيت السمك. ليس لها دور في معالجة فرط كوليستيرول الدم. قد يستحب بعض المصابين بفرط ثلاثي غليسيريدات الدم للتعادل والرحيم بالاستعمال

الكلية والمسبيل البولي التناسلي Kidney and genitourinary tract

إفراخ البول والنوبات. يتضمن هذا التعريف الواسع مواداً غير شائعة ويعتقد بأنها مُدرات بولية مثل الماء water. يجب على مُدر البول لكي يكون معيهاً من الناحية العلاجية أن يزيد مُخرَج الصوديوم بالإضافة للماء، حيث تكون المُدرات البولية مطلوبة لسرع سوائل الوذمة، المُؤلفة من ماء والنوبات solutes، التي يكون فيها الصوديوم هاماً جداً. تعدُّ مُدرات البول من بين الأدوية الشائعة المستعملة، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس الصوديوم التي جعلت جبهة المسنين بدون آليات مُتعددة للمُلاح للحصول على الفعالية.

يتيح الجسم في كل يوم 180 لتراً من الرشح الكلية الكلية التي تعدل من خلال مرورها في النبيات الكلوية ليظهر 1.5 لتر من البول. لذا فإن إنقاص 1% من عودة امتصاص السائل الشسي سوف يضاعف تَاج البول. تمتلك الأدوية التي تؤثر على النبي الكلوي نطاقاً جديراً بالخسبان لبدال من توازن السوائل والكهارل. تعدُّ الأنيونات Anions العضوية أكثر المُدرات المفيدة سريراً إذ تنتقل مباشرة من الدم إلى السائل البيسي. يصف المحصر التالي وظمة النبي الكلوي tubular مع مرجعية خاصة لنقل الصوديوم والذي سوف يساعد في شرح مكان فعل الأدوية المُلمرة للبول وأسلوب ذلك؛ يجب أن نقرأ مع المرجعية (الشكل 1.26).

مُدرات الفعل وطُورُهُ

SITES AND MODES OF ACTION

النبيب المتكفَّف القُسي Proximal convoluted tubule

يتم النقل الفعَّال حوالي 65% من الصوديوم المرتشح من

الملخص

تؤلف كلتيان 0.5% من وزن الجسم فقط مع تلك فهما يستقبلان 25% من تَاج القلب، تمتلك الأوعية فتى تؤثر على لوظيفة الكلوية نوراً هماً في الفضل للقبلي وقرط ضغط الدم. يجب مراعاة المرض الكلوي عند وصف الأدوية التي تشرح عن طريق الكلينين.

- الأدوية المُلمرة للبول: مقرات فعلها وطُورُهُ، تصنيفها، التكريرات تصانرة واستعمالها في الحالات القلبية، والكبدية الكلوية والحالات الأخرى
- منبذات الأهدونز الكربونية
- لوفينذات المبالنة للكاتيونات واستعمالها
- تبدل باهام البول
- الأدوية والكلية
- التأثيرات الضائرة
- الأدوية المعرضة لمرض الكلية: بالكليرات المباشرة وغير المباشرة الكيميائية الحيوية وبتأثيرات المعايية
- وصف العلاج في المرض الكلوي: تصحيح الجرعة بحسب ميزات القواء ويحسب درجة العلة الكلوية
- للفحصي الكلوي وتفسيره العلاجي
- المتنامر الفارماكولوجية للبول
- فرط قتميح اللروستاتسي الحميد.
- خلال القاءات البوليني

الأدوية المُلمرة للبول Diuretic drugs

(راجع الفصل 23)

تعريف Definition. المُدر البول هو أي مادة تزيد من

ذمة النبيب الدائسي بواسطة مضخة الصوديوم $(Na^+ K^+)$ (ATPase). يتنص الكلوريد بأسلوب مفعول، مرافقاً للصوديوم؛ كمتنص اليهيكريونات أيضاً من خلال فعل الأفيديز الكريونية. يريد زيمان هذه اللواتب عود امتصاص الماء للتسق الضغط التناضحي. iso - osmotic reabsorption. مما ينتج عنه عودة أكثر من 70% من الرناحة Filtrate الكبيبية إلى الدم من هذا انقسام من الكليون nephron (الوحدة الكلوية)، وصنفت ظهارة النبيب الكلوي الدائسي "كمتسرب leaky" بسبب التفرقة الحرة للماء وعدد من اللواتب. تعدّ مُدْرَجات البول التناضحية osmotic diuretics مثل اللانيتول mannitol لواتب لا يُعاد امتصاصها في النبيب الدائسي (المقر 1 الشكل 1.26) ولذا يجتسب الماء في المسائل النيبسي. يتضمن أثرها زيادة فقدان الماء بدلاً من الصوديوم، وهذا يحكس استعمالها الخاص لانقاص الضغط داخل القحف والضغط في باطن العين ولم يبين مشاركتها مع التحميل المفرط للصوديوم.

عروة هنلي Loop of Henle

عندما يعمل المسائل النيبسي إلى عروة هنلي يعاد امتصاص 25% من الصوديوم المرشح. ثمة مجموعتان من الكليونات nephrons هما: كليونات ذات حرى قصيرة short loop محدودة في القشر cortex، وكليونات عميقة عميقة عميقة طويلة long loop تمتد إلى الأجزاء الداخلية من اللب medulla وتعنى على نحو رئيسي بحفظ الماء؛ ترجع المناقشة التابعة إلى الأخير. تفهم التبدلات الفيزيولوجية على نحو الفصل بالنظر أولاً إلى أن الطرف الصاعد ascending limb في المقطعة الشحية (المقر 2 الشكل 1.26)، تنقل الصوديوم والكلوريد من المسائل النيبسي إلى السائل الخلالي interstitial fluid بواسطة ثلاثة من أجهزة النقل المشتركة Co-trans- porter system (مثل $Na^+ K^+ 2Cl$) التي تُساق بواسطة مضخة الصوديوم. إذ تكون الظهارة النيبسية محكمة هنا أي غير نفوذة للماء، فيصبح المسائل النيبسي مخففاً dilute ويصبح المسائل الخلالي مفرط التوتر hypertonic، ويصبح

تلك المتناس beavers فيسبب تحمل الدواب habitat المائية حرى مسورة، بينما تحلت الحرد الصحراوي حرى طوله

النسائل في الطرف السازل descending limb الذي يكون نفوذاً للماء ذو تركيز أكبر عندما يجترب من ذروة البروة، لأن النسائل الخلالي المفرط التوتر يسحب الماء خارج هذا الطرف من النبيب. تمنح البنية الدبوسية hairpin structure للمروة في هذا الطرف خاصّة التيار العاكس المتضاعف multiplier countercurrent كما هو في النقل الفاعل للأيونات، إذ ين التبدل الصغير في الأوسمولالية الجانبية عبر الظهارة البنية يتحول إلى منروج تناضحي عمودي حاد. يكون الضغط التناضحي العالي في اللب الخلالي مُستقراً بواسطة الأوعية المتصيفة vasu recta الصاعدة والنازلة، توضع الأوعية الدموية الطويلة الشحوية الشحية بالقرب من عروة هنلي وتُفعل كمبدلات لتتيزر العاكس، من أجل تلقي الدم الداخل الصوديوم من المنج الخارج. يعمل الفوروسميد furosemide (furosemide) والبورميتانيد bumetanide والبورتانيد per-tanide والتورامسيد وحمض الإيلاكرينيك على نحو رئيسي على المقر الثاني (site 2) بتسيط جملة نقل انشوارد الثلاثة، لذا تمنع عود امتصاص أيون الصوديوم وتخفض المنج خروج التناضحي osmotic gradient بين القشر واللب؛ ينتج عن ذلك تشكل حجوم كبيرة من البول المخفف dilute urine. تدعى هذه الأدوية مُبْرَجات البول العروية loop diuretics.

عندما يعاد دخول الطرف الصاعد من هنلي في القشر الكلوي، يستمر نوع الصوديوم من المسائل النيبسي بواسطة مضخة الصوديوم، ترافق الكهربية التراكدة electrostatically بالكلوريد. تدخل هاتين الأيوناتين في النسيج الخلالي (المقر 3) حيث تُسرع بسرعة بسبب الجهد، الدموي القشري العالي وبسبب عدم وجود أوعية مستفومة؛ يصبح البول شحيحة ذلك أكثر تخفيفاً dilute. تشمل التبيزونات على نحو رئيسي في قطعة

2 تمديد نية التيار لتماثل التهادن بهاد مهم (في هذه الخطة من أجل الحرارة) حين أن العنور العمرة للساخ البارد cold climates تحمل أرودة ذات دم بارد من قدمها مروراً بجذع التراسن فيسبب تحمل دماً دافئاً من جسمها حيث يجري تبادل الحرارة. تطلق القنماد والنتيجة دماً ذا حرارة انقصر من حرارة الجسم (وهذا ليس هائلاً) وغالباً ما يكون الدم من القدمين بارداً جداً. لتفاد ذلك يمسح جسم بيك يُحافظ سببها على الحرارة الداخلية بعد لهذا نفسه من أجل مُدْرَجات لب الكيما على مرفد التبر

المنخفضة المشفرة من الطرف المساعد، فحلول دون عود امتصاص الصوديوم. فهي تبط النقل المشترك الكلوريد الصوديوم NaCl (تدعى NCCT).

التبيب المتكثف القاصي والقناة الجامعة

Distal convoluted tubule and collecting duct

يجري تبادل أيونات الصوديوم في النسيب القاصي (المقر 4)؛ مع أيونات البوتاسيوم والهيروجين. تنقل أيونات الصوديوم عبر قناة الصوديوم الظهارية (تدعى ENaC)، التي تنبه بالألدوستيرون. تنشط مستقبلات الألدوستيرون بالمسيزونولون acetone spironolactone المنافض القاصي للمستقبل، بينما تنشط قناة الصوديوم بالأميلوريه Amiloride والبريامترين Ertameterene. تعد هذه المدرات البولية ثلاثة مؤثرة للبوتاسيوم potassium sparing لأن البوتاسيوم يقل في الحالة الطبيعية إلى النبعة ثنائية حسب التدرج الكهر كيميائي الحديث يعود امتصاص الصوديوم. تسب جميع المدرات البولية الأخرى، المؤثرة على المقر الرابع، فقدان البوتاسيوم بسبب إزهاج تحميل الصوديوم في قناة الصوديوم الظهارية ENaC، ولذلك يزداد تبادل صوديوم/بوتاسيوم. تعد المدرات البولية المؤثرة للبوتاسيوم مدرات بولية ضعيفة لأن المقر الرابع site 4 مسؤول في اخانة الطبيعية "فقط" عن حوالي 5% من عود امتصاص الصوديوم، وتسبب عادة فقداناً للصوديوم أقل من التيزيدات ومدرات البول العروية. بطور المصابون بشذوذات جينية genetic abnormalities ضياعاً ملحياً وحيماً أو فرط ضغط الدم، واعتماداً على الظفرة التي تسبب فقدان نشاط القناة أو كسبها على التوالي. رغم أن قناة الصوديوم الظهارية ENaC لا تشكل القدرة الواضحة من أجل إعاضة فقدان الصوديوم الكبر الناتج مثلاً عن استعمال مدر البول العروية، فإنها تعد المقر الرئيسي للتحكم الفيزيولوجي (عبر طريق الألدوستيرون) بفقدان الصوديوم. إن النسب في كوز الأميلوريه والترامترين مدرات بولية ضعيفة ناتج جزئياً عن تنافسها مع الصوديوم للارتباط مع قناة الصوديوم الظهارية، ولذا يكونان فعالين فقط عندما يكون مدحور الصوديوم منفصلاً.

تعود القناة الجامعة للأسفل نحو اللب لتصل إلى الخلية؛ لذا تمر من خلال متدروج الضغط التناضحي الزائد الذي يعمل لسحب الماء إلى خارج المسائل الأنيوسية. يكون التركيز النهائي للبول تحت تأثير الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) الذي يتجلى فعله بجعل القناة الجامعة نفوذة للماء، وبغنى الماء في القناة الجامعة في حال غيابها بسبب الإيثانول Ethanol إدراراً بولياً من خلال تنبسط إطلاق (ADH) من الغدة المحامية الخلفية.

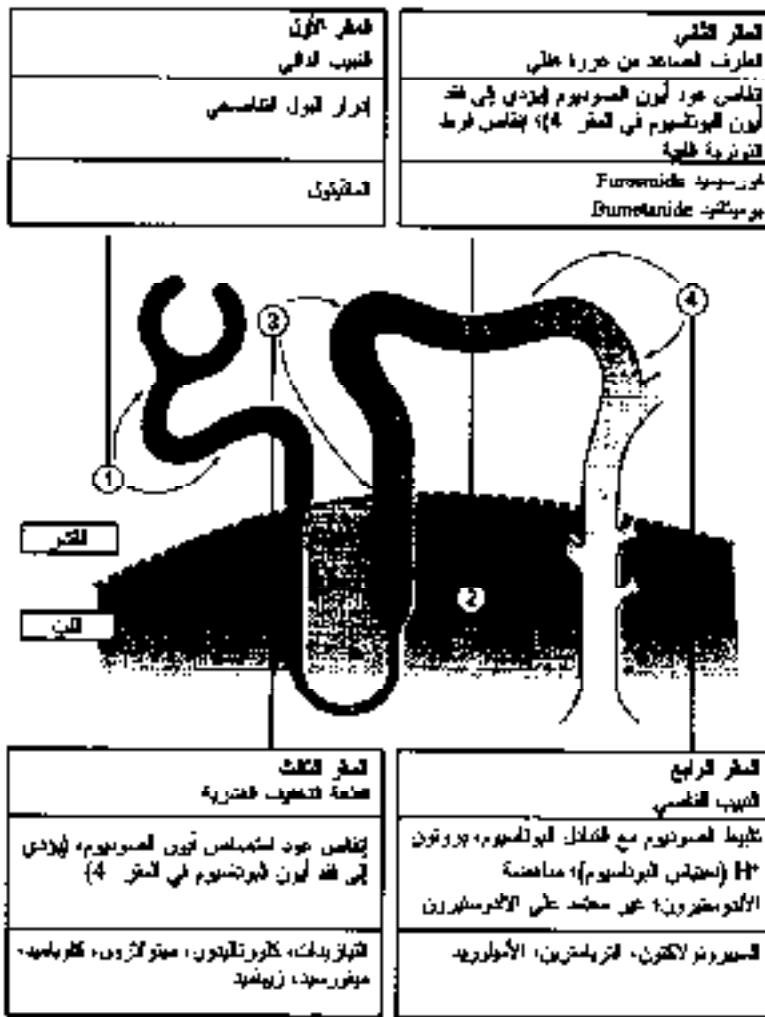
يمكن تحصيل إدرار البول أيضاً بآليات خارجية، زيادة نتاج القلب وازدهاد جريان الدم الكلوي، كما هو الحال في الدوبامين (Dobutamine) والدوبامين (Dopamine).

التصنيفات CLASSIFICATION

يمكن إيجاز المساعدة العظمى لسرح الماء والملح لأي دواء حسب مقر فعله، ومن الملائم ترتيباً ترتيب المدرات البولية بحسب قدرتها المؤثرة للصوديوم natriuretic، كما سيعرض لاحقاً. ترجع النسب المثوية المقننه في هذا الترتيب للإفراغ الجزأ الأعلى للصوديوم المرتشح إلى حالات مضوطة معاية، ويجب أن لا تؤخذ تحثين وسطى الصوديوم الجزأ fractional sodium المفقود خلال الاستعمال السريري.

المساعدة العظيمة High efficacy

يمكن أن يُفَرِّغ الفوروسيميد furosemide ومدرات البول العروية الأخرى حوالي 25% من الصوديوم المرشح. يؤدي فعلها إلى احتلال قدرة آتية تركيز البول في عروة هنلي مما يسبب، بخانة أعلى مقارنة مع الأدوية التي تفعل نسبياً على القشر النافص الثور (راجع ما سياتي). تتوافق الزيادة للفرية في المرحلة مع ازدهاد إدرار البول فهي تملك سقفاً عالي high ceiling من التأثير، وبالتالي فهي ناجحة إذ إن المعالجة المفرطة overtreatment تسبب ضعيف امريض بسهولة. تبغى مدرات البول العروية فعالة في معدلات الترشح الكيسي الأندسي من 10 ميلي تركاذيقنة (النضحي 120 ميلي نترأ دقيقة).



الشكل 1.26: مفرات أعمال الأدوية الممرّة لبول.

الفوتسيوم، إفراج حوالي 6% من الصوديوم المرشح. تشرك بأسلوب مفيد مع المُدرّات البولية، الأكثر نجاعة للوقاية من فقدان البوتاسيوم الذي قد تسببه المُدرّات البولية الأخرى. تقع المُدرّات البولية التناضحية، مثل المانيتول mannitol أيضا ضمن هذه الفئة.

المُدرّات البولية الفردية

Individual diuretics

مُدرّات البول (لقهوة) العاقية لنجاعة

HIGH EFFICACY (LOOP) DIURETICS

الفوروسيميد (Furosemide)

يعمل الفوروسيميد (لازيكس Lasix) على القسم الشعير

النجاعة المعتدلة Moderate efficacy

تسب عائلة الثيازيد، التي تتضمن البنديروفلوازيد بندروفلوازيد bendrofluzide (بنديروفلوميثايد)، والكلورثاليدون، الكلوباميد، الإيداميد، الفروسيميد، الميثولازون والزاميد إفراج 5 - 10% من صوديوم التحميل المرشح filtered sodium load. إن زيادة الجرعة قليلاً لا ينتج عنها إدرار بولي إضافي، لأنها تمتلك "سقفًا منخفضًا" low ceiling من التأثير. عمل مثل هذه الأدوية لمدام الفعالية عندما يستحسن معدل الترشيح الكبيبي لأقل من 20 ميلي لتر/دقيقة (عند الميثولازون).

النجاعة المنخفضة Low efficacy

بسبب السبرونولاكتون والأميلوريد والثيامترين الكثرة

لوريندي السريع عند انصافين بالفشل الكفوي. تنقص مضادات الالتهاب الالسترويدية NSAIDs ولاسيما الإندوميتاسين indomethacin، إدرار البول الممرض بالفوروسيميد الذي يوضح أن بحم عن تثبيط تشكل البروستاغلاندينات الموسعة لأوعية الكلية.

يشابه اليرميثايد (humeramide) واليرتايد وحمض الإيثاكرينيك (ethacrynic acid) مع الفوروسيميد، ويُعد الثوراسيميد (torasemide) مشابهاً له أيضاً، ولكن من الواضح أن فعاليته كعامل مخافض لضغط الدم بالمخرعات المنخفضة (2.5 - 3 ميلي غرام يومياً) (غير مُدرة للصوديوم non-natriuretic) أقل من تلك المستخدمة في الودمة (2 - 4) ميلي غرام. أمّا استخدام حمض الإيثاكرينيك فهو أقل إذا قد يعرض لإحداث تأثيرات ضارة، لا سيما السيان والصمم deafness.

مدرات البول للمعتلة النجاعة

MODERATE EFFICACY DIURETICS

(رابع أيضاً قرط ضغط الدم، الفصل 23)

الثيازيديك Thiazides

تعتمد الثيازيدات عود امتصاص الصوديوم في لقر 3 الذي يكون ثانياً proximal إلى ناحية تبادل الصوديوم - البوتاسيوم، تزيد هذه الأتوية من إفراغ البوتاسيوم إلى مدى هام. تخفض الثيازيدات ضغط الدم، على نحو بدني نتيجة انخفاض احتجم داخل الوعاء intravascular volume وعلى نحو مزمن بانخفاض المقاومة الوعائية المحيطية. يتراق الأخير مع تناقص استحابة العضلات للمساء الوعائية للنورأدرينالين (نورأينفرين)؛ قد تمتلك أيضاً فعلاً مباشراً على أعشية العضلات للمساء الوعائية بعلها عى قناة أيونية لم تستعرف بعد. unidentified.

الاستعمالات Uses. تستعمل الثيازيدات في الجشل القلبي الخفيف، وفي قرط ضغط الدم الخفيف أو في الدرجة الوحيمة من قرط ضغط الدم، بانشاركة مع الأدوية الأخرى.

الحوالك الدوائية Pharmacokinetics. تعد الثيازيدات عموماً ذات امتصاص جيد عند إعطائها فموياً وبدأ فعلها

من الطرف الصاعد لمروة هتلي (المقر 2) فتتبع التأثيرات الموسونة سابقاً. لأن كمية أكبر من الصوديوم تولد إلى المقر الرابع، لذا يتبادل مع البوتاسيوم مؤدياً إلى فقدان البوتاسيوم في البول ونقص بوتاسيوم الدم. يزداد فقدان المغنيزيوم والكالسيوم باستعمال الثوروسيميد إلى حوالي الندي نفسه لفقدان الصوديوم؛ يستعمل تأثيره على الكالسيوم في التدبير العلاجي الإسعافي لقرط كالسيوم الدم (راجع الفصل 38).

الحوالك الدوائية Pharmacokinetics. يتحصن الفوروسيميد جيداً من السيل للعدوي الفعوي ويرتبط كثيراً مع بروتينات البلازما. وعمره النصفى ساعتان ويرتفع إلى 10 ساعات في الفشل الكفوي.

الاستعمالات Uses: بعد الثوروسيميد ناحباً جداً في تفريج الودمة Oedema. إن الزيادة المترتبة في جرعة الثوروسيميد تزيد من إنتاج البول. يؤثر بعد ساعة من أخذه فموياً زيترام إدرار البول حتى 6 ساعات. قد تزدني المعالجة المفرطة به إلى حجوم مولية هائلة ونقص حجم الدم ووهط دوراني. بفعل إعطائه الوريدي خلال 30 دقيقة ويستطيع أن يفرج وذمة الرئة الحادة، جزئياً من خلال فعله الموسع للأوعية الذي يتقدم إدرار البول. للمصح (feature) نهام للثوروسيميد هو تحامته عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي (GFR) 10 ميلي لتر/دقيقة أو أقل.

يعطى فموياً بجرعة 20 - 120 ميلي غرام يومياً، أو يعطى عضلياً أو وريدياً 20 - 40 ميلي غرام على نحو أولي. أمّا للاستعمال في فشل الكلية، فتمة أقرص ذات جرعة عالية خاصة بمقدار 500 ميلي غرام، ويجب تمريب بمحلول 2.5 ميلي غرام في 25 ملي لتر وريدياً بسرعة لا تتجاوز 4 ميلي غرام بالدقيقة.

التأثيرات الضارة Adverse effects تُعد غير شائعة، وفيما عدا التأثير العلاجي لقرط (اضطراب الكهارل ونقص ضغط الدم الناتج عن انخفاض حجم اللازما) وفلت السى ذكرت في الوصف العام للمدرات البولية، تتضمن التأثيرات الضارة عشان: التهاب النكرياس، وقلماً يحدث الصمم deafness اندي عادة ما يكون عابراً ومرتبطةً مع الحفن

• تعطى 1.25 - 2.5 ميلي غرام يومياً كحافض لضغط الدم، في غياب إدرار البول بعد تناول البوتاسيوم غير شحيح سريرياً، لكن يجب فحص تركيز البوتاسيوم البلازمي عند المجموعات ذري التعرض المحتمل مثل المسنين (راجع العمل 24)

الهيدروكلوروثيازيد يعدّ بدلاً مقبولاً. تخصص الأدوية الأخرى في هذه المجموعة: البنتيازيد، *Benthiazide* الكلوروثيازيد *Chlorothiazide*، السيكلوبنتيازيد *Cyclopen-thiazide*، الهيدروفلومتيازيد *Hydroflumethiazide*، البوليثيازيد *Polythiazide*.

المدرات البولية المتعلقة بالتيازيدات Diuretics related to the thiazides. يشترك العديد من المركبات، على الرغم من أنها ليست تيازيدات، في التشابه البنيوي مع تيازيدات وربما تفعل في أنفّر نفسه من الكلّيون *nefron*! لذا فهي ذات نجاعة علاجية معقدة. إجمالاً، تمتلك هذه المواد مدة فعل أطول، تستعمل في التوذمة وحرط ضغط الدم وتكون شائعة تأثيراتها الضائرة شبيهة لتيازيدات. وسأنسى ذكرها فيما بعد:

الكلوروتايدون *chlortalidonum*، فعل حتى 48 - 72 ساعة كجرعة واحدة فعوية.

الإنداباميد *indapamide* ذو علاقة بنوية مع الكلوروتاليدون ولكنه يخفض ضغط الدم بجرعات كُوتَين (نحو) مُدرة لنبول *subdiuretic doses*، ربما يجعله يفتق *flux* الكالسيوم في العضلات الملساء الوعالية. تمتلك تأثيراً ظاهرياً قنياً على إفراغ البوتاسيوم، الغلوكور وحمض اليوريك (راجع ما سياتسى).

المتيرالازون *Metolazone* يكون فعلاً عندما تكون وظيفة الكلية عليفة. يُعزز إدرار البول للمتح بالفوروسيميد ويمكن أن تكون هذه الطريقة فعالة في التوذمة المقاومة، حيث تقدم للمريض الفائد للسوائل والكهارل المراقبة الحريضة. الترياميد *xipamide* له علاقة بنوية بالكلوروتاليدون والفوروسيميد، يحرص إدرار البول لحوالي 12 ساعة فيكون بذلك أسرع من التيازيدات مما قد يزعج المسن.

حلال ساعة. توجد العديد من المشتقات التي تختلف فيما بينها ولا سيما مدة العمل. تطرح انشقاقات الذوابية نسبياً في الماء بسرعة كبيرة ومحصن السيكلوبنتيازيد *cyclopean-thiazide*؛ المتكوروثيازيد *chlorothiazide*، الهيدروكلوروثيازيد *hydrochlorothiazide*، ويحدث تأثيرها الذروي خلال 4 - 6 ساعات وتطرح خلال 10 - 12 ساعة. تطرح دون ليدل في البول ويسهم الإفراز القاعل من النيبب شكلوي الدانسي في تصفيتها الكلوية العالية، وعمرها النصفي أقل من 4 ساعات. تتوزع الأقراد الذوابية نسبياً يانشحميات، مثل بوتثياريد *hydroflumethiazide*، هيدروفلومتيازيد *hydroflumethiazide* بسرعة أكبر في أنسجة الجسم وتعمل حتى 24 ساعة، يمكن أن يكون هنا مكروهاً *objectionable* إذا استعمل النساء من أجل إدرار البول، على الرغم من أنه مفيد في حرط ضغط الدم. لا تعدّ التيازيدات (بامثناء الميتولازون) فعالة عندما تكون الوظيفة الكلوية عمئة باعتدال *moderately impaired*، لأنها لا ترشح بتركيز كاف لتتيط القل المشترك نكلوريد الصوديوم (NCCT).

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتلقت التأثيرات الضائرة ليعا بعد. تحدث انفتاح (أحياناً قمس ضروي)، قلة الصفائح ونسرة الغيبات. تسبب للعالجة بالأدوية ذات النمط التيازيدي *thiazide-type drugs* زيادة في إجمالي كولسترول المصل، لكن هذه الزيادة لا تتجاوز 5% بالاستعمال المتديد وحتى بالجرعات العالية. إن لأستفة حول ملائمة استعمال هذه الأدوية في حرط ضغط الدم الخفيف، الذي يكون فيه مرض القلب الإقفاري *IIID* مضاعفة شائعة، قد بينت معدلات يباح مشقة في المقارنات ذات النتيجة المعشاة *randomised outcome comparisons*.

بندروفلوازيد *Bendroflumethiazide* (بندروفلومتيازيد *ben-droflumethiazide*) يعدّ دواءً مقبولاً للاستعمال الروتيني. إن الجرعة القموية ذات التأثير أندر لنبول هي 5 - 10 ميلي غرام وعادةً ما تدوم أقل من 12 ساعة ولذا يجب أن تعطى في الصباح. يمكن إعطاؤها يومياً ولعدة أيام، لتفني 3 أيام أسبوعياً.

مدرات البول لمنخفضة النجاعة

LOW EFFICACY DIURETICS

سيرونولاكتون (الداكتون) Spironolactone (aldactone) يشابه سيوفاً مع الألدوستيرون ويثبط فعله تنافسياً في الشيب القاصي (تبادل البوتاسيوم مع الصوديوم) مما يمنع الإفراز المفرط للألدوستيرون في احتباس السوائل في التشمع الكبدية، متلازمة الكلاوية وفشل القلب الاحتقاني (راجع الاستعمال النوعي في الفصل 24)، إذ يكون السيرونولاكتون نافع في مثل هذه الحالات بالإضافة إلى فرط الإفراز الأولي (متلازمة كون Coon). يفيد السيرونولاكتون أيضاً في معالجة فرط ضغط الدم المقاوم، عندما تكون حاسبة الألدوستيرون الزائدة معروفة بوضوح كعامل مساهم.

يستقلب السيرونولاكتون عنى نحو بارز وعمره النصفى 8 ساعات. يتوافر منتج الأهم، كانريون canrenone، كدواء كانرينوات البوتاسيوم potassium canrenoate. يُفسر التأثير للمبر للبول للطول للسيرونولاكتون بالعمر النصفى 17 ساعة لكناينون. إن السيرونولاكتون غير فعال نسبياً عندما يستعمل منفرداً ولكن ربما يفيد مشتركاً مع حواء بنفص عود امصاص الصوديوم في الشيب الداسي، مثل مدر البول العروى loop diuretic. ينقص السيرونولاكتون (والأميلوريد والثريامتيرين، راجع ما سيأتي) أيضاً من فقدان البوتاسيوم الذي يحدث بمدرات البول العروية، لكن استعماله بتوليفة مع مدر بولي آخر موفر للبوتاسيوم يؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia. قد يطرز احتباس البوتاسيوم الخطير أيضاً إن أعطي السيرونولاكتون للمصابين باحتلال الوظيفة الكلوية. يعطى فموياً بجرعة أو أكثر 100 - 200 ميلي غرام إجمائياً، يتأخر إدرز البول الأعظمى حتى 4 أيام. إذا لم تكن الاستجابة كافية بعد 5 أيام، فقد تزد الجرعة حتى 300 - 400 ميلي غرام/ اليوم. يتطلب 0.5-1 ميلي غرام/كيلو غرام معالجة فرط ضغط الدم.

تعد التأثيرات الجانبية الإستروجينية للسيرونولاكتون المحدد الرئيسي لاستعماله المتدهد؛ وتعتمد على الجرعة، لكن في تجربة³ RALES (راجع الفصل 24) فإن الجرعة 25 ميلي

غرام/ اليوم نسبت في مضعف أو ضحامة في الشدي عند الرسال 10%. وقد يُطع عند النساء أيضاً عن إرجاح في الشدي أو عدم انتظام حيصي. بما فيها انقطاع (الحيفي). يحدث أيضاً إرجاح معدى معوي صغير. تكون هذه التأثيرات قابلة للعكس reversible بإيقاف الدواء. ربما تكون المستقلبات البشرية مسرطنة عند الفوارص؛ لا يرجح بأن يكون اللواء مسرطناً بعد عدة سنوات من التحارب السريري عند الإنسان. في المتلازمة المتحددة، لم يعد السيرونولاكتون مرصفاً للاستعمال في فرط ضغط الدم الأساسي، لكن بقي ترخيصه لاستطبابات أخرى.

الأميلوريد Amiloride يمارس فعلاً مثبطاً على قنوات الصوديوم تحت تأثير الألدوستيرون في الشيب القاصي. لذا يتسم complementary الثياريدات، فيستعمل معها، يزيد من فقدان الصوديوم ولكنه يحدد من فقدان البوتاسيوم. تستعمل إحدى هذه الثيارات Co-amiloride (Modiuretic) (أميلوريد 2.5 - 5 ميلي غرام مع هيدروكلوروثيازيد 50 - 25 ميلي غرام)، في فرط ضغط الدم أو الوذمة. يحدث التأثير الأعظمى للأميلوريد في حوالي 6 ساعات بعد الجرعة الفموية مع مدة فعل أكثر من 24 ساعة (عمره النصفى 21 ساعة). تكون جرعته الفموية 5 - 20 ميلي غرام يومياً.

تريامتيرين Triamterene (Dyazac) مدر بولي موفر للبوتاسيوم يمتلك فعلاً واستعمالاً شبيهاً بالأميلوريد. يحدث تأثيره المبر للبول أكثر من 10 ساعات. يحدث إزعاجات معدية معوية. قد يحدث فشلاً كلوياً غير قابل للبول nonoliguria عكوساً عندما يستعمل الثريامتيرين مع الإنلومييتاسين (ويغترض حدوث ذلك مع باقي مضادات الانتهاب اللاستيروية).

دواعي استعمال المدرات البولية

INDICATIONS FOR DIURETICS

• حالات الوذمة المترافقة مع تحميل مفرط overload من الصوديوم، كما في المرض القميسي، أو الكلوي أو الكبدية، وأيضاً في الوذمة بدون تحميل مفرط من الصوديوم مثل الوذمة انالية لاحتشاء عضل القلب. لاحظ بأن الوذمة قد

³ New England Journal of Medicine 1999 341: 709

باختتام ملامح الاحتقانسية قد يفتتح سَوْرَة exacerbation أمراض غشمل القلب المنخفض النتاج مثل الإرضاء وحوسه الرضعة الناتجة عن نقص حجم الدم. عادة ما يكون ارتفاع اليوريا الدموية برهناً على نقص حريان الدم الكليسي التالي لانخفاض ناتج القلب، لكن لا يميز فيما إذا كان سبب النقص ناجماً عن إدار البول المفرط أو تدهور الفشل القليسي بذاته. يكون المرشد الألسط لنجاح التنوير بالمُدْرَات البولية أو فشله برصد وزن الجسم، إذ يمكن أن يجهز المريض بميزان حمام. تكون مخفظات المدحول ونتاج السوائل fluid intake and output charts أكثر مطلوبة في زمن التمريض، وغالباً ما تكون أقل دقة.

وذمة الرئوية الحادة: فشل البطين الأيسر

Acute pulmonary oedema: left ventricular failure

(راجع الفصل 24)

الوذمة كلوية Renal Oedema

إن الغاية العلاجية الرئيسية هي إنقاص مدحول الصوديوم انقزني dietary sodium intake والرقابة من احتباس الصوديوم المفرط باستعمال الأدوية المُسْرَة لبيول. إن إنقاص عود امتصاص الصوديوم من انسيب الكلوي بواسطة المُدْرَات البولية أكثر فعالية عندما لا يكون الترشيح الكليسي GF ناقصاً على نحو حطيم بالمرض. بعد الفوروسيميد والديميتانيد فعالان حتى عندما تكون سرعة الترشيح الكليسي منخفضة جداً، قد تفيد مشاركة الفوروسيميد مع الميولازون لكن يتطلب الإدار البيولي العميق الناتج رسداً حذراً. يسبب فرط الألدسترونية الثانوي في مضاعفة المثلامة الصوديومية لأن قننان الأيونين يسبب انخفاض الضغط انغروانسي انيلارمي plasma colloid pressure، ونتيجة تحويل الحجم الوعائي إلى الخلال يتفعل جهاز الرينين - انجيوتينين - انلوستينون، فقد يضاف الميرونولاكسون على نحو مفيد لتعزيز إدار البول العروي والمحافظة على اليوناسيوم، الذي يمكن أن يكون فقده وحيماً.

لحمين كبدي Hepatic ascites (راجع الفصل 33)

ينجم لحمين والوذمة عن فرط ضغط الوريد البايبي مع

تكون موضعاً، كما في الوذمة الوعائية angioedema في الوجه والعنق وحول الكاحلين التالية نُحصرت ضة الكالسيوم، أو الناتجة عن انخفاض أنيونين البيلارما، أو الترقف immobility عند المسنين؛ لا تستطب المُدْرَات البولية في أي من هذه الحالات.

- فرط ضغط الدم، بانقاص الحجم دايجل الوعاء intravascular volume وآليات أخرى محتملة أيضاً، مثل إنقاص الحساسية لتضيق الأوعية التور أدريسي.
- فرط كالسيوم الدم، بنقص الفوروسيميد من عود امتصاص الكالسيوم في الطرف الصاعد من عروة هنلي وقد يستعمل هذا الفعل لإنقاص الإسماعي من كالسيوم البلازما المرتفع بالإضافة إلى الإسهاء والإحراجات الأخرى (راجع أيضاً الفصل 38).

- فرط كالسيوم البول المهول، السبب الشائع للمداء الحصري الكلوي renal stone disease، قد ينقص بالمُدْرَات البولية البهازيدي.
- مُتَلَزِمَة الإفراز غير المثالم للهرمون المضاد لإدار البول (SIADH): قد تُعالج بالفوروسيميد عند وجود خطر من تحمّل مُعْرَط حجمي (راجع أيضاً الفصل 37).
- قد تسحب البوالة الفضة الكلوية المنشأ nephrogenic diabetes insipidus، على نحو مناضد المدرداد، البوالة النسي من خلال تقلص الحجم الوعائي، تزيد عود امتصاص الملح والماء في نسيب سداسي، ولذا تنقص من حجم البول.

للمعالجة THERAPY

فشل قلب الاحتقاسي Congestive cardiac failure

يظهر الوصف الرئيسي في الفصل 24 حيث يؤكد على الاستعمال المبكر لمبضات الإنزيم المحول للأنجيو تينين ACE وللعلاجات الأخرى النسي تكون عديدة بالمُدْرَات المُوقرة. على الرغم من ذلك، نأ كذبت المُدْرَات البولية عن طريق الفم تعطى بسهولة على نحو متكرر، فقد ينجم عن نقص الإشراف معالجة مفرطة عاتلة insidious overtreatment إن التفريغ

التغذائي الطبيعي (80 ميلي مول).

• نقص البوتاسيوم قد يتعاقم بالأجربة الأخرى، مثل ناهضات المستقبلية وبالأذينية، الثيوفيلين، الكورتيكوستيرويدات، الأمانويلين.

• نقص بوتاسيوم الدم يرحح أيضاً خلال المعالجة بالمدرات البولية أكثر في فرط ثندروستروية الدم، سواء الأولية أو عنى نحو أكثر شيوعاً الثانوية لمرض كودي وجهم، فشل القلب الاحتقاني أو المتلازمة الكلوية.

• فقد البوتاسيوم يحدث في الاسهال، القيء أو ناسور المني المنقي، وقد يتعاقم بالمعالجة المُنشرة للبول.

• عندما تستعمل اتيازينات من أجل فرط ضغط الدم، فلا يوجد ضرورة للوصف الروتينسي لإضاعة البوتاسيوم إذا لم تظهر العوامل المؤهبة (راجع الفصل 24).

يمكن تقليل نفاذ البوتاسيوم أو تصحيحه بما يلي:

• المدوامة على مشحور، حيث من البوتاسيوم القوي (فواكه، عصير الفاكهة، حصى)

• زيادة دواء مُسبب لنفاذ البوتاسيوم مع دواء مُوفر للبوتاسيوم

• استعمال مقطع تعادوية مُقدمة للبوتاسيوم مثل الإحارات الدوائية (drug holidays).

• إضافات البوتاسيوم: يفصل كلوريد البوتاسيوم لأن الكلوريد بعد الأيون anion الرئيسي المُفرغ حيثاً إلى حيث الصوديوم عند استعمال المدرات البولية الثابتة النجاعة.

تدافع المدرات البولية المُؤففة للبوتاسيوم عموماً عن بوتاسيوم المُصل بأسلوب أكثر فعالية من إضافات البوتاسيوم. تتضمن

لمستحضرات الأخيرة: أقراص كلوريد البوتاسيوم ذات الإطلاق المُستمر (أقراص بوتاسيوم بطيئة (slow-K tabs)

التي تحوي 8 ميلي مول من كلوريد البوتاسيوم؛ أقراص كلوريد البوتاسيوم الفواردة (sando-k tabs) التي تحوي

12 ميلي مول من البوتاسيوم و8 ميلي مول من الكلوريد. إن جميع أشكال البوتاسيوم مهيئة للمسبل المعدني المعوي

وللمريء وقد تُسبب التقرح. يجب أن يحذر المسنين، على وجه الخصوص، بعدم تناول الأقراص من دون ماء ولكن

نقص الضغط التناضحي الفروايسي البلازمي مسبباً فرط البوسيترون الدم كما حر الماء مع الرقبة الكلاية. كذلك، بدعم تحويل جريان الدم الكلوي من القشر إلى القلب احتباس

الصوديوم. بالإضافة إلى تقييد الصوديوم القوي Dietary sodium، تستعمل مُدرات البول العروية مع السيروتولاكتون

إلتاح إدرار بولي مدرجي؛ إن التعاد الشديد للصوديوم مع إضاعة البوتاسيوم المُفقود والقلاء يُنقص كلوريد الدم

hypochloremic alkalosis قد يسبب غيبوبة كبدية. قد يكون الميزل البطني فعلاً حيناً إذا أُشرك مع تسريب

الألبومين البشري للوقاية من نقص بروتين الدم للمُعالج.

للتأثيرات للظاهرة للمميزة للمدرات البولية

ADVERSE EFFECTS CHARACTERISTIC OF DIURETICS

نفاذ البوتاسيوم Potassium depletion. المدرات التي

تعمل على أنقر 1، 2، 3 (الشكل 1.26)، تسبب وصولاً كبيراً للصوديوم إلى مقر التبادل صوديوم - بوتاسيوم في السبب

القاصي (المقر الرابع) ولهذا يزيد من إخراج البوتاسيوم. يستدعي هذا الموضوع المناقشة إذ قد يسبب نقص بوتاسيوم الدم

اضطراب نظم قلبي عند المرضى للمخنطين (على سبيل المثال المرضى الذين يتلقون الديجوكسين). عادة ما يكون أخذ

الأدنى المأمون لتركيز بوتاسيوم المُصل 3.5 ميلي مول/لتر عند هؤلاء المرضى. سواء سبب المعالجة بالمدرات البولية

انخفاضاً هاماً في بوتاسيوم المُصل أم لم تسبب في ذلك فكلهما يعتمد على الدواء والظروف التي استعمالها.

• مدرات البول العروية تسبب انخفاضاً في بوتاسيوم المُصل أقل مما تسببه اتيازينات؛ لأجل الأثر الكاهن المدر للبول،

لكن تحدث مُدرات البول العروية سعة أكبر على إدرار البول، أي إن نجاعتها أكبر ولاسيما بالجرعة الكبيرة، ولذا

ترتبط مع انخفاض أكبر في البوتاسيوم. إذا كاد إدرار البول سريعاً ومستمر؛ ربما يحدث نفاذ بوتاسيوم هاماً سريعاً.

• مدرات المُنقرت المنخفض البوتاسيوم عرصب نقص بوتاسيوم الدم؛ يلاحظ هذا الاضطراب خصوصاً عند المسنين، إذ إن مدحول العديد منهم أقل من 50 ميلي مول في اليوم (النظام

تطلع دائماً مع كأسٍ كعب من السوائل والجلوس بالوضع قائم أو الوقوف.

فرط بوتاسيوم الدم **Hyperkalaemia** قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم ولا سيما عند إعطاء المُدرِّ البولي المُوَفِّر لثيوتاسيوم للمصابين بهولة كلوية. قد تحدث منبهات الإيزم المحول للأجيووتسين (ACE) ومضادات المستقبل II أنجيووتنسين ارتفاعاً معتدلاً في بوتاسيوم البلازما. قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم الخطير إذا أُشركت مع إضافات كلوريد البوتاسيوم أو أدوية أخرى مُؤفِّرة للبوتاسيوم، بوجود وظيفة كلوية عليلية. مع المراقبة للملحمة، يمكن أن تستعمل على نحو مأمون، بالإضافة لما هو موضح في تجربة RALIS (راجع الفصل 3 والغاش 3). إن أسبكلوسبورين، التاكروليمس (tacrolimus) الإندوميثاسين وروما مضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs الأخرى قد تسبب فرط البوتاسيوم الدم مع المُدرات الحولة للمؤفِّرة للبوتاسيوم.

نقص حجم الدم Hypotaemia: قد ينجم عن المعالجة المفرطة. يؤدي فقدان اخاد للسوائل إلى نقص ضغط الدم الوضعي والدوخة. قد تتطور حالة أكثر خطورة من نقص حجم الدم المزمن ولا سيما عند المسنين. بعد المتعة الأولى، يميل المرضى لنوم والثوم **sleepy and lethargy**. يرتفع تركيز اليوريا الدموية وقد ينخفض تركيز البصوديوم. قد يحدث الغثش الكلوي.

الاحتباس البولي Ordinary retention. قد يسبب الإدرار البولي الشديد المفاجئ احتباساً بولياً حاداً بوجود استداد عنق انشانة الناتج عن التضخم البرمستية على سبيل المثال.

نقص صوديوم الدم Hyponatraemia قد ينتج عن فقد البصوديوم عند المرضى الذين يشربون كمية كبيرة من الماء عندما يتناولون المُدرِّ البولي. ربما تُكتشف آليات أخرى، تتضمن استعزاز إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH). يتلك، مثل هؤلاء المرضى نقصاً إحصائياً في صوديوم الجسم والسائل خارج الخلوئي ولا يصابون بالوذمة. إن عنق الاستعزاز المُدرِّ البولي وتفيد مدخول الماء بعداً فغالباً يجب

تجزئ الخانة عن نقص صوديوم الدم مع الوذمة التي تتطور عند بعض المصابين بهشال القلب الاحتقاني، التذمع أو المُتَلَزِمة الكلوية. يجب هنا تفيد مدخول الملح والماء حسب تمدد حجم السائل خارج الخلوئي.

قد يسبب توليفة المُدرِّ الموفر للبوتاسيوم مع مثبط ACE أيضاً نقص صوديوم الدم الوخيم، وهو أكثر شديداً بالنقص من فرط بوتاسيوم الدم المُهدد للحياة.

معالجة فرط بوتاسيوم قدم
<ul style="list-style-type: none"> • تبدأ التشير القوية ملائمة حسب رخصة الحد. • ينبغي قطع استعمال أي مدر بولي موفر للبوتاسيوم. • يمكن الاستعمال القوي للواقي الحاد للكاليوم مثل الوالين سلفونات بوليسفارين (الريزيديوم A - ريزيديوم لكاليوم، راجع ما سيأتي) (بعد الطريق القوي لتدفع من الإغطاء عن طريق المستقيم) لسرع بوتاسيوم الجسم عن طريق المني. • يمكن نزح البوتاسيوم بسرعة من البلازما إلى الخلايا عبر إعطاء ما يلي: <ol style="list-style-type: none"> (1) بيكاربولك البصوديوم، 50 ميلي ليتر ضمن محلول 8.4% عبر وريد مركزي، ويكرر ذلك كل بضعة دقائق إن استمرت التغييرات الخاصة في مخطط كهربية القلب ECG. (2) الفلوكوز، 50 مل في محلول 3.0% مع صغر وحدات من الأموليين للذوب بواسطة التسريب الوريدي. (3) إن الإزدلا يناهض بينا 20-30 المليونمول 5 - 10 ميلي غرام، بعداً فعلاً في تعريض ضخ البوتاسيوم إلى العضلات الهيكلية. • عند وجود تثيرات في منسج كهربية القلب، يجب إعطاء غلوكونات لكاليوم، بمقدار 10 ميلي ليتر في محلول 10% وريدياً، وتكرر عند الضرورة كل بضعة دقائق، ولا يؤثر على بوتاسيوم قمعش ولكنه يعاكس الأثر قحضي لقلبي لارتفاع بوتاسيوم لعمش، ربما يعزز الكاليوم البجوكسين لذا ينبغي استعماله بحذر إذا أخذ للمريض هذا الدواء. ويجب عدم مزج بيكاربولك البصوديوم وأملاح الكاليوم في المحفنة لو أي وسيلة أخرى بسبب ترسب الكاليوم. • ربما يحتاج للذبل كاليوم في حالات الخزونة وبعداً فعلاً جداً.

احتباس اليورات Urate retention يحدث احتباس اليورات مع فرط حمض اليوريك في الدم، وأحياناً القرس

قد يكون نقص كالسيوم الدم المديد ضاراً ولا سيما عند المرضى المسنين الذين يميلون للتوازن الألبيني للكالسيوم. على نحو متساوٍ، نقص التبايزات من إفراغ الكالسيوم وقد تؤثر هذه الخاصة على اختيار المُدرّ البولي في الحالات المعرّبة الكالسيوم أو الأفراد المُصابين بتخلخل العظم، يرتبط استعمال التبايز مع نقص اختطار كسر الورك عند المسنين. استعمال التأثير المقص للكالسيوم البول للتبايزات فعالية عند المُصابين بفرط كالسيوم البول مجهول السبب؛ أنسب الاستفلاسي الأكثر شيعاً للحصيات الكلوية.

التأثير INTERACTIONS

تعزيز المُدرّات البولية العروية (ولا سيما الضمات الوريدية i.v. boluses) الإسهام الأذني للأميونوغليكوزيدات والسمية الكلوية لبعض البيفالوسبورينات، تحيل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية إلى احتباس الصوديوم الذي يعاكس التأثير المُدرّ للبول؛ قد يُكتف، آلية تسيطر تشكل الأروستغلاتين الكلوي. قد تُرهب المعالجة بالتأثير البولي عند المرضى الذين يتناولون الليثيوم لسمية هذا الدواء (بتشارك ازدياد نفاذ الصوديوم مع نقص إفراغ الليثيوم). لقد وصفت المرجحة السابقة للمعالجات الدوائية، عندما تتشارك مع المُدرّات البولية، التي قد تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، أو عدم تحمل الغوكوز.

معللة المُدرّات البولية ABUSE OF DIURETICS

بأخذ المنفذ النفسي أحياناً شكل معاقرة (سوء استعمال) المُدرّات البولية وأو المسهلات. يرضب الشخص عادة أن يكون رقيقاً Slim ليصبح أكثر جاذبية، أو قد يكون لديه فهمٌ عصابي anorexia nervosa. يمكن أن يكون هناك نفاذ ونجيم للصوديوم والبوتاسيوم، مع ضرر نيسي كلوي ناجم عن نقص بوتاسيوم الدم المزمن.

المُدرّات البولية التناضحية OSMOTIC DIURETICS

تعدُّ المُدرّات البولية التناضحية مواد ذات وزن جزيئي صغير ترشح من الكبيبات ولا يعاد امتصاصها من النبيب

السريري مع المُدرّات البولية العالية الشجاعة والمعتدلة، لكن هذا التأثير غير هام أو مهمل مع المُدرّات البولية المنخفضة الشجاعة. ثم أتيان مسؤلوان عن ذلك كما يبدو. الأولى، إنّ المُدرّات البولية تسبب نفاذ الحميم، إنفاص الرشح الكيسي وزيادة انقصاص جميع النواتج في النبيب الأذني عالياً بما فيها اليورات الثانية، إن المُدرّات البولية ومحض الثوريك هي محوض عضوية وتتلفس على آلية نقل مثل هذه المواد من الدم إلى السائل النيسي. يمكن الوقاية من فرط حمض يوريك الدم المرضي بالمُدرّات البرية برضاة الأتوبوريتول allopurinol أو البرونيسيد probenecide (الذي ياهض أيضاً الشجاعة المُدرّة من خلال إنفاص النقل إلى داخل البول).

عوز المغنيزيوم Magnesium deficiency. تسبب مُدرّات البول العروية والتبايزية فقداناً بولياً هاماً للمغنيزيوم؛ ربما تسبب المُدرّات البولية المُكرّرة لبوتاسيوم احتباساً للمغنيزيوم. يبدو أن عوز المغنيزيوم الناجم عن المُدرّات قلماً يكون وجملاً حتى يمرض صورة كلاسيكية من الطيوجية irritability العسية، العضية والتكزز ولكن يحدث اضطراب نظم القلب، لا سيما البطينية الشأ وتستحب لتعرض المغنيزيوم (8 ميلي مولي من 250 Mg^{++} تعني على شكل 4 ملي لتر من سلفات المغنيزيوم نسبياً وريدياً على مدى 10 - 15 دقيقة تبع حتى 72 ميلي مول تسرب على مدى 24 ساعة ثانية).

عدم تحمل الكربوهيدرات Carbohydrate intolerance

يحدث بالمُدرّات البولية التي تنتج نقص بوتاسيوم الدم للطور، مثل النمط العروي والثياريدي. يتم أن البوتاسيوم داخل الخلايا يكون ضرورياً لتشكل الأتسولين، وربما يحمم عدم تحمل الغوكوز عن عوز الأتسولين. تزداد متطلبات الأتسولين عند المُصابين بالسكري ويظهر المرض عند المُصابين بالسكري الخفي latent diabetes يعدُّ هذا التأثير قابلاً للعكس على مدى عدة أشهر.

استحباب الكالسيوم Calcium homeostasis

يُزداد فقدان الكالسيوم الكلوي بالمُدرّات البولية العروية؛ لا يعدُّ ذلك من المسائل الخطورة بالاستعمال القصير الأمد ويستعمل المعورسينب بالعمل في تدبير فرط كالسيوم الدم عند الإمهاء.

الكلوي فترزد بذلك من أوسجولية السائل الشببي. لنا ففهي تقى من عود امتصاص الماء (وأيضاً السبوجيوم، بآلية أكثر تعقيداً) خصوصاً في الشيب الملقف الكناسي وربما في عروة هتلي أيضاً. إذ يزداد حجم البول نتيجة عمل الأذيرات البولية المتاضحة.

المانيتول Mannitol. هو كحول متعدد الهيدروكسيل polyhydric (وزنه الجزيئي 452) وهو شائع الاستعمال؛ ويعطى وريدياً. يشجع المانيتول بالإضافة لتأثيره على الكلية على حركة الماء من داخل الخلايا إلى السائل خارج الخلية، الذي يتمدد على نحو عارض قبل حدوث إضرار البول. تحدث الخصائص استعماله التي تتضمن إنقاصها السريع لضغط داخل القحف وللضغط في باطن العين، وللمحافظة على جريان البول للوقاية من انحر الشببي الكلوي. لما كان المانيتول يزيد حجم الدوران، فيمنع استعماله في فشل القلب الاحتقاني والوقمة الرئوية.

ميثيل زانتين METHYLXANTHINES

نوقشت الخصائص العامة للميثيل زانتينات (ثيوفيلين والكافيين) في مكان آخر (راجع الفصل 10). ربما يعتمد فعلها الخفيف الأذير للبول جزئياً على إرخاء العضلات الملساء في سرير الشريان الأوردة afferent arteriolar ولذا يزداد جريان الدم الكلوي، ويعتمد الجزء الآخر على التأثير المباشر المبط لعود امتصاص للملح من الشيب الكناسي. يعتمد استعمالها الطبيعي على خصائصها الأخرى

مثبطات الأهدراز للكربونية

Carbonic anhydrase inhibitors

يسهل إزيم الأهدراز الكربونية التفاعل بين ثنائي أكسيد الكربون، و الماء ليشكل حمض الكربونيك carbonic acid الذي يتفارق بعد ذلك إلى أيونات الهيدروجين (H^+) والبيكربونات (HCO_3^-). نمد هذه العملية أساسية لإنتاج الحمض أو الإفرازات القلوية، وقيمة تراكيز عالية من الأهدراز الكربونية في عاتية المعدة، البكرياس، العين والكلى. بسبب

نقص عدد أيونات الهيدروجين H^+ المتوافرة للتبادل مع أيونات الصوديوم Na^+ في الشيب الكناسي يحدث تمدد الصوديوم والإدرار البول. كذلك ينقص عود امتصاص البيكربونات من الشيب أيضاً، يؤدي فقدانها من البول خلال أيام إلى الخصاص الاستقلابي الذي يوهن الاستجابة الأذيرة للبول تجاه مشطبات الأهدراز الكربونية. لنا نعد مشطبات الأهدراز الكربونية متردكة كمثلرات بولية؛ لكن لانزال لها استعمالات نوعية. يعد الأستازولاميد acetazolamide مثبط الأهدراز الكربوني الأكثر استعمالاً.

إنقاص ضغط باطن العين Reduction of intracocular pressure

لا يحسم هذا الفعل عن إدرار البول (ترفع التنازيمات ضغط باطن العين قليلاً). يعد تشكيل الخلط المائي عملية قذالة تتطلب إبدأً من أيونات البيكربونات، التي تعتمد على الأهدراز الكربونية. ينقص تثبيط الأهدراز الكربونية من تشكيل الخلط المائي ويخفض ضغط باطن العين. هذا فعل موضعي ولا يتأثر بتطور التبدلات الحمضية القاعدية في مكان آخر من الجسم، أي لا يتطور التحمل tolerance. يمكن استعمال الأستازولاميد عند الصباين بالزرق glaucoma الحاد إما فموياً أو وريدياً. لا يحذ الأستازولاميد في الاستعمال المديد long-term بسبب احتضار نقص البيرناسيوم والمسامس، أما البريزولاميد Brinzolamide أو الثوريزولاميد Dorzolamide فهي فعالة كقطرات عينية، وسيدة الفسل، وسلامة للاستعمال المزس في الزرق.

داء (الجبال) المرتفعات High Altitude (mountain) Sickness

يصيب هذه الحالة الأشخاص غير المتأهلين مع المرتفعات التي تتجاوز 300 متراً ولا سيما بعد الصعود السريع؛ تتراوح الأعراض من العثيان، والإهالك والصداع إلى التؤمة الرئوية والسماعية. أما السبب التبدلي فهو نقص الأكسج carbonic acid: في المرتفعات العالية، تكون استجابة فرط الشهوة الطبيعية منبهة تجاه انخفاض توتر الأكسجين لأن الغلاء يكون محرضاً أيضاً. محرض الأستازولاميد الحمض الاستقلابي، فيزيد السوق التنفسي respiratory drive للملاحظ في المنزل حيث تحدث نوب انقطاع التنفس، ولذا

بمساعدة على صيانة توتر الألكسجين التشريائسي؛ قد تعطى 125 - 150 ميلي غرام مرتين يومياً عموماً في اليوم قبل الصود ريشمر حتى يرمين بعد الوصول للمرتفعات المقصودة، ويستعمل 250 ميلي غرام مرتين باليوم للمعالجة داء المرتفعات العالية الوفاة. (لاحظ بأن ذلك غير مرخص في المملكة المتحدة). قد يستعمل الديكساميثازون كبديل أو كدواء إضافي، يعطى 2 ميلي غرام كل ست ساعات للوقاية، ويعطى 4 ميلي غرام كل 6 ساعات للمعالجة.

يتملك الدواء استعمالين آخرين. في الشغل الدوري، إذ يحدث انخفاض مفاجئ في أيونات البوتاسيوم K^+ اللازمي الذي ينتج عن تبادل K^+ مع Na^+ في الخلايا، يقدم ارتفاع H^+ البلازمي بوساطة الأستازولاميد هابطية بديلة لأيون K^+ لتبادل مع Na^+ . قد يستعمل الأستازولاميد أحياناً كعلاج علاجي ثانٍ في النوب التنزيرية الرمعية والنوب الصرعية الجريبة.

التأثيرات المضارة Adverse effects. قد تسبب الجرععات العالية من الأستازولاميد شعاعاً وحمى؛ أظفاحاً ومدلاً paraesthesia، وقد قدمت تقارير حول بعض الاضطرابات العصبية. قد يمتصور الحميات، الكلبية، بسبب نقص ثوبان كالسيوم البول الذي ينجم عن محتوى البول المنخفض من السمعات، كهيمة تالية للسماس الاستلابسي. تنتمي كلورفيناميد dichlorphenamide بشباهه مع مثبط الأهدراز الكربولينك، لكنه أقوى منه.

الترائيات المتبادلة للكاتيونات

Cation-exchange resins

تستعمل الترائيات المتبادلة للكاتيونات لمعالجة فرط بوتاسيوم الدم حيث تسرع فقدان البوتاسيوم من خلال الأمعاء، لا سيما في سياق نتاج البول الضعيف أو لما قبل المشال (الوسائل الأكثر فعالية في معالجة فرط بوتاسيوم الدم). تتألف الترائيات من تكسس جزيئات غير ذوابة كبيرة تحمل شحنات سلبية ثابتة، ترتبط على نحو مقلقل مع الأيونات المشحونة الإيجابية (الكاتيونات Cations)؛ تتبادل هذه بسهولة

مع الفوايط في البيئة المسائلة إلى الأذى الذي يعتمد على أفضتها للترتين وترتكبها. عبادل الترائيات المتصلة بوساط الصوديوم أو الكالسيوم على نحو تفضيلي مع كاتيونات البوتاسيوم في الأمعاء (حوالي 1 ميلي مول من البوتاسيوم بكل غرام من الترائين)؛ ولتخص الكاتيونات الجربة (كالسيوم أو صوديوم) وبمر الترائين المرتبط مع البوتاسيوم في الجواز، لا بقي الترائين فقط من امتصاص البوتاسيوم المتبقي، بل يأخذ أيضاً البوتاسيوم المنعز الطبيعي في الأمعاء ويعاد امتصاصه على نحو طبيعي.

في فرط بوتاسيوم الدم، قد يستعمل ترائين سلفونات بوليستيرين Polystyrene Sulfonate عن طريق الفم أو بحق شرعية احتباسية retention enemas. يجب أن لا يستعمل الترائين بطور الصوديوم sodium phase resin (Resonium A) عند المصابين بفشل قلبي أو كلوي إذ قد ينجم عن ذلك تحميل معرط بالصوديوم. قد يسبب الترائين بطور الكالسيوم calcium phase resin (calcium Resonium) فرط كالسيوم الدم ويجب احتياجه عند المرضى المؤهين، مثل المصابين بالثورم النقسي المتعدد، السرطانة الثقيلة، فرط الليقات Hyperpara thyroid والنساركويد. يجب أن تبقى الحقن الشرعية إلى آخر مدى ممكن، مع ذلك فلياً يتحملها المرضى لفترة طويلة (على الأقل 9 ساعات) لتبادل مع البوتاسيوم في جميع المقرات المتوافرة على الترائين.

تبدل باهاء البول Alternation of Urine PH

يكون تبدل باهاء البول أحياناً مرغوباً، كثيراً ما يستعمل في معالجة السمعات (أعطي وصف كامل في الفصل 9). تظهر خلاصة الاستجابات الرئيسة فيما يلي.

قلونة البول Alkalinisation of urine

- يزيد بطراح الساليسيلات، الفينول ياريتون، حميد الأعشاب انكلوروفينكسي مثل 24-D-MCPA.
 - تفحص نتج السيل البول للتهيب.
 - تحيط مع كائنات حية سمية مثل الإشريكية القولونية.
- يمكن جعل البول قلدياً بوساطة بيكربونات الصوديوم، أو

سيرتات ابوتاسيوم قوياً. قد يفاقم التحميل overload المفرط لتسوديوم فشل القلب، وتكون زيادة الصوديوم والبوتاسيوم خطيرة عندما تكون وظيفة الكلية غليظة.

تحمض البول Acidification of urina

- يستعمل كاختبار من أجل الحماض التبيسي الكئوي.
- يزيد إطراح الأميناتامين، وميثيلين ثنائي أوكسي فلورامين (MDMA أو "Ecstasy")، النديكسفينفلورامين، الكينين، والفنيسكليدين؛ قلماً يحتاج طا على الرغم من ذلك.
- إن كلوريد الأمونيوم NH_4Cl الذي يؤخذ مع الطعام لاجتباب القى، يُحمض البول. يجب أن لا يعطى للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية أو الكبدية. تتضمن الوسائل الأخرى أرخين حمض اهدروكلويد Arginine HCl، حمض الأسكوريك أو كلوريد الكالسيوم قوياً.

الأشوية والكلية Drugs and Kidney

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

تشكل الكليتان 0.5% من وزن الجسم فقط، مع ذلك فهما تلتجان 25% من نتاج القلب. لذا ليس من اللائق أن نستطيع الأدوية أن تضر بالكلية وأن يؤثر مرض الكلية على الاستجابات السوية.

للمرض للكلوي المعرض بالدواء

DRUG - INDUCED RENAL DISEASE

تؤثر الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى على الكلية كما يلي:

1. تأثير كيميائي حيوي مباشر تتضمن المواد السمي تسبب تأثيرات سمية مباشرة:
 - المعادن الثقيلة، مثل الزئبق، الذهب، الحديد، الرصاص.
 - مضادات الميكروبات، مثل الأميوجليكوزيدات، الأمفوتريسين، السيفالوسبورينات.
 - أوساط التباين الشعاعية المؤددة، مثل العوامل المستعملة لإظهار السبيل الصفراوي.
 - المسكنات، مضادات الالتهاب اللاستيرويدية بتوليفة مع

البوارامينون (تقلياً مستعمله، NABQI، في البخرعة للفرطة، راجع الفصل 15).

• المذيبات Solvent، مثل رباعي كلوريد الكربون، الإيثيلين غليكول.

2. تأثير كيميائي حيوي غير مباشر

• إذ الأدوية السامة للخلايا ومحفزات بيلة حمض اليوريك uricosurics قد تسبب ترسب اليورات urate في البليات الكلوية.

• قد يسبب الكاليسيغرون calciferol تكلساً كلوياً بإحداثه فرط كالسيوم الدم

• قد تسبب معاقرة المنبر البروي والملين ضرراً في البليات الكلوية عنى نحو ثانوي لتفاد البوتاسيوم والصوديوم.

• قد تسبب مضادات التحتر سرفاً في الكلية.

3. تأثير متاعي ينتج اجمال الواسع من الأدوية إصابات واسعة اجمالاً.

• تتضمن الأدوية: الفنتونين، الذهب، البنتيلينات، الميرالازون، الإيزوتيازيد، الريداسيبين، البنتيلامين، البرونسيد، سلفوناميدات.

• تتضمن الأذيات: الالتهاب الشرياني، التهاب الكبيبات، التهاب الكلية الحزالي، الذئبة الحمامية الجموعية.

يمكن أن يسبب الدواء ضرراً بأكثر من أنية من الآليات السابقة، مثل الذهب. أما الفترات والأنماط المرضية لإصابات فهي كما يلي:

الضرر الكيميائي Glomerular damage. إن باحة السطح الكلية للشعيرات الكبيبية يجعلها مستعدة للضرر من المعقدات المناعية الحائلة، قد ينتج عنها التهاب كبيبات الكلى، البيلة البروتينية، التلازمة الكلوية، كما يحدث في المعالجة بالبنتيلامين عندما يستجيب المريض استجابة مناعية تجاه الدواء. إن أفضل ما يعكس مرحلة البيلة الكلوية هو تصفية الكرياتينين الذي يقيس سرعة الترشيح الكبيبي لأن الكرياتينين يطرح تماماً هذه العملية.

الضرر النسيجي Tubule damage. بتركيز 180 لتراً من الرشاحة الكيوية في 1.5 لتر من البول كل يوم، تتعرض الخلايا النسيجية الكلوية لكميات من الذواب والدهانات البيئية أكثر بكثير مقارنته مع الخلايا الأخرى في الجسم. إذ يواجه النسيب البشري، الذي يتم فيه عود امتصاص معظم الماء، التركيز الأكبر ولذا يعاني كثيراً من الإصابة المخرصة بالدواء، يتركز عمليات النقل المتخصصة للأحماض مثل الساليسيلات (أسبرين)، السلفانوسورينات، والأسس مثل الأمينوغليكوزيدات، في الخلايا النسيجية الكلوية. تسبب المعادن الثقيلة وأوساط التباين الشعاعي ضرراً في هذا المفراً أيضاً. تتظاهر السمية النسيجية البشريّة بتسرب ألفلوكوز، الفسففات، البيكربونات والأحماض الأمينية في البول.

إن الغذاء الخالي المضاعف وأجهزة تبادل تركيز البول (راجع ما سبق) يسببان في تراكم بعض الأدوية في اللب الكلوي. عتاشاً ما يكون اعتلال الكلية بالمسكنات البنية الأولى في هذا المفراً جزئياً بسبب التركيز النسيجي البشري، ويعتقد أن الجزء الآخر بسبب نقص التروية عبر تضييق المروستاخلانديئات الموسعة للأوعية المنتجة موضعياً بواسطة مضادات الالتهاب الالستيرودية. بشكل نسيب القاصي مفراً لسمية الكلية المخرصة بالليثيوم (lithium-induced nephrotoxicity) يتظاهر ضرر اللب والكلى القاصي بفضل عملية تركيز concentrate البول بعد الهرمان من السوائل ويفضل تخفيض acidify البول بعد ابتلاع كلوريد الأمونيوم.

الانسداد النسيبي Tubule obstruction. قد ترسب في بعض اخلاط الكيوية الفيزيولوجية البثورات ضمن نفعه البنيات. بعد الكيوتريكسات methorexate على سبيل المثال، لا دوراً نسبياً في الباهاء النخلفة وقد ترسب في الكلى القاصي عندما يكون البول حمضياً. يمكن بصعة مشاهة أن يسبب حمض ثيوريك المشع من استقلاب الأحماض البورية المنطلقة خلال حل الخلية البورية السريع اعتلال كلية يوراثي سميت urate nephropathy. سبب ذلك مشكلة خاصة عندما أدخلت المعالجة الكييميائية لايبضاص الدم والنسي استمرت حتى أدخل الألوپورينول (allopurinol) الذي يعطى الآن

روتينياً قبل البدء بالمعالجة الكييميائية ليحصر أو أكسيداز زانين xanthine oxidase وبذلك يفرغ الفيبوزانين hypoxanthine، طليعة حمض البوريك البولية أكثر بكثير عوضاً عنه. بعدُ اعتلال الكلية بالبثورات مشكلة بالاستعمال الواسع للإندينافير (indinavir) العامل المضاد للفوروسات القهقرية (antiretroviral agent).

الآفات الأخرى المخرصة بالأدوية Other drug-induced lesions. تتضمن الآفات الكلوية الأخرى المخرصة بالأدوية ما يلي:

- الالتهاب البوعي، المحدث بالألوپورينول، الإيزونازيد، السلفوناميدات.
- التهاب الكلية الخلال الأرحي، المحدث بالبمبليات (مصعة خاصة)، النيازيدات، الألوپورينول، الفيتوزين، السلفوناميدات.
- البذبة الحمامية المخرصة بالدواء المخرصة بالهيدرازين، البرولايباميد، السلفاسالازين.

تتضمن الأدوية التي تتعرض لشمه متلازمات سريرية هامة من الإصابة الكلوية، ما يلي:

المفصل الكلوي الممد، الأمينوغليكوزيدات، السيريليتين. التلازمة الكلوية، البمبليات، الذهب، الكاستوريل (فقط بالجرعات الأعلى من البوصي ما الآن).

المفصل الكلوي المزمن، مضادات الالتهاب الالستيرودية، العلة البوظية، كما في تناقص البفرة على تخفيف البول وتركيزه (الليثيوم)، فقدان البوتاسيوم في البول (مدرات البول البورية)، فقدان التوازن الحمضي القاعدي (أستارولاميد).

لوصفة العلاجية في المرض الكلوي

PRESCRIBING IN RENAL DISEASE

إن الأدوية قد:

- تقاوم المرض الكلوي (كما سبق)
- تتعزز من خلال التراكب. نتجة لفشل الإفراغ الكلوي
- تكون غير فعالة، مثل المدرات البولية البهازيدية في فشل الكلوي المعتدل أو البوحيم، وتخفف علة حمض البوريك

نشأ مشكلات الأمان safety problems خصوصاً عند المصابين باختلال وظيفة الكلى الذين يجب أن يبالغوا بأدوية ربما تكون سامة وتطرح على نحو كامل أو كبير من الكلى. إن المعرفة، أو على الأقل إتاحة، مصادر المعلومات المناسبة، اللواتي تعد أساسية للمعالجة الآمنة safe therapy عند هؤلاء المرضى⁴. يوضح (الجدول 12.26) التأثير العميق لاختلال وظيفة الكلى على إخراج بعض الأدوية.

لا يتبدل العمر الصفي للأدوية الأخرى، انسي ينتهي نشاطها بالاستقلاب، بالعلّة الكلوية. ينتج العديد من هذه الأدوية، مستقلبات فعالة فارماكولوجياً مماثل لأن تكون أكثر ذوباناً بالماء من الدواء الأصل parent drug، إذ تكون معتمدة على الكلى في إخراجها، وتتراكم في حال الفشل الكلوي؛ مثال ذلك الأسيتونول acebutolol، الديازينام diazepam، الوارفارين warfarin البيثيدين pethidine.

تقع أكثر هذه الأدوية في النصف المتوسط ويستقلب جزء منها، بينما يطرح الجزء الآخر بدون تبدل من الكلى. لذا يجب أن نراعي عند إعطاء الجرعة للمصابين بالمرض الكلوي مدى extent اعتماد الدواء على الإخراج الكلوي؛ ودرجة degree العمل الكلوية؛ تعدّ تصفية الكرياتينين الأكثر ملائمة والمرشد النقيّد. تتنافس هذه الفضايا كما سبألي.

إحكام للجرعة عند المصابين باختلال كلوي

DOSE ADJUSTMENT FOR PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT

من غير الضروري عموماً إحكام الجرعة البدئية initial dose (وفد تكون ضرورية عند جرعة الشروع priming dose أو جرعة التحميل loading dose، الفصل 7) إذ يبقى أن يكون الخحم الذي يجب أن يتوزع فيه الدواء هو نفسه عند الشخص اليورمي uraemic والشخص الصحيح healthy. مكثف. إحكام الجرعة الصائنة maintenance dose إما إنقاص كل جرعة تعطى أو تطويل الزمن بين الجرعات.

لا بدّ من الحرص ولا سيما عندما يكون المريض ناقصي

البروتين hypoproteinaemia وعندما يرتبط الدواء كثيراً بروتينات البلازما، أو في حالة الرخس الكلوي التقدم إذ قد تتنافس المنشعات الاستقلابية لتتراكم على مواقع الارتباط البروتينية؛ مما يظفب ذلك الحرص ولا سيما في المراحل المبكرة من الجرعة حتى تتسكن من مقياس الاستجابة للدواء.

قواعد عامة General rules

1. الأدوية التي تفرغ كلها أو معظمها عن طريق الكلى أو الأدوية التي تمنح مُستقلبات فعالة active ذات أطراح كلوي؛ تعطى بأسلوب الجرعة الأولية الطبيعية initial dose، أو تنقص قليلاً بوجود محادير خاصة؛ وتخفض الجرعة الصائنة أو يزداد من طول الفترة بين الجرعات نسباً مع إنقاص تصفية الكرياتينين.

الجدول 12.26: الأعمار المسنفة (مقدرة بالمصاحف للأدوية مع الوظيفة الكلوية الطبيعية وذات الاختلال الوعيم).	
وظيفة كلوية ذات طبيعة طبيعية	اختلال وعيم*
كابوتريل Captopril	25
اموكسيسيلون Amoxicillin	14
سنتاميسين Gentamicin	50<
أتينولول Atenolol	100
ديجوكسين Digoxin	90

* معدل الترشيح الكبيبي > 50 ميلي لتر/دقيقة (وهي 120 ميلي لتر/دقيقة). لا أشد من لأدوية نسي تطرح تقريباً من دون تطور؛ بنو تطاول عمر نصفه إلى وحسب تطبيق رعاية خاصة إذا ما استسلت عند الرض ذوي الوظيفة الكلوية المنخفضة.

2. الأدوية التي تستقلب كلها أو معظمها إلى منصات عاطلة inactive؛ تعطى بجرعات طبيعية، أما بوجود ملاحظة خاصة تحذيرية caution، فيجر القيام بإنقاص بسيط معتدل للجرعة الأولية ومعدل الجرعة الصائنة ربشاً تُقيم تأثيرات الدواء.

3. الأدوية التي يطرح جزء منها عن طريق الكلى وجزء آخر بالاستقلاب؛ تعطى الجرعة الأولية الطبيعية ومعدل الجرعة الصائنة أو الفترات بين الجرعات على ضوء ما يعرف من الوظيفة الكلوية للمريض ومن الدواء؛ من حيث

⁴ خلا معلومات المصنّين manufacturers، وكلمات المرشحات والمصاحف (المعلومات).

- تنقص مُدرات البول التي تزيد من إفراز الكالسيوم والأوكسالات في البول وتغصن سرعه تشكل الحصى.
- ترتبط فوسفات سلولوز الصوديوم (calcisorb) مع الكالسيوم في الأمعاء، تنقص إفراز الكالسيوم وقد تنفع عند الأشخاص المشككين للحصى الكلوية.
- يكون الألوپورينول allopurinol فعالاً عند الأشخاص ذوي الإفراز العالي لحمض اليوريك في البول.
- يجب إعطاء سيترات البوتاسيوم potassium citrate الذي يُقلل البول، لتوقاية من تشكل حصيات حمض اليوريك.

المظاهر الفارماكولوجية للتبول

Pharmacological aspects of micturition

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

تنعصب النافضة detractor وهي ألياف مسننة عضلية تولف جسم المثانة، على نحو رئيسي بأعصاب لاأودية اشتارية excitatory تسيب التقلص العضلي. إن المصرة الباطنية *internal sphincter* تركيز للمضلات للمساء في عنق المثانة، تكون منطوية جيداً عند الذكور فقط وتكون وظيفتها الرئيسية الوقاية من اجرهان الرجوع للمنسي خلال اللفق *ejaculation*. هذه المصرة غنية بمستنلات β الأدرينية، وبسبب تفعيلها تقلصاً. قمة إمداد وفير من مستقبلات الإاستروجين في الثلثين القاصيين من الظهارة الإحليلية الأثرية الشسي تصاب بالتنكس degenerate بعد الإياس مسببة فقدان التحكم البولي.

عندما ترتخي النافضة وتغلق المصرات، يحتزن البول؛ يحصل ذلك بشييط مركزي لتتوزر للاأودي اشتراق مع ازدياد انمكاسي في نشاط المستقبلة ألفا الأدرينية. يتطلب إفراز voiding المثانة تقنص النافضة، للمصحوب مع ارتخاء المصرات. تتناسق هذه الأفعال مع مركز التبول في الجسر pons.

التشذوبات الوظيفية

FUNCTIONAL ABNORMALITIES

تتصن التشذوبات الرئيسية الشسي تتطلب معالجة ما يلي:

الاعتماد على الاطراح الكلوي وسمية الدواء انتاصلة toxicity inherent.

تذكّر بأن زمن وصول التركيز الدموي للحالة الثابتة steady state (الفصل 7) يعتمد فقط على العمر النصفى للدواء ويصل حوالي 97% من الدواء إلى تركيز حالته الثابتة خلال خمسة أعمار نصفية $5 \times t_{1/2}$. أي إذا تطاول العمر النصفى للدواء بسبب العنة الكلوية، فإن الزمن اللازم للوصول للحالة الثابتة تطاول أيضاً.

إن غلظتات seberoes تحوير الجرعة الدوائية عند المصابين بمرض كلوي لا تسرع جملة الاحتظار المتزايد من التأثيرات الضائرة؛ يجب أن يرصد مثل هؤلاء المرضى بمرض بالغ خلال مساق course المتعاطة الدوائية. مثالياً يجب رصد الجرعة بقياس التركيز البلازمي للدواء ذي العلاقة، عندما تكون هذه الخدمة متاحة.

تحصية الكلية Nephrolithiasis

تسم الحصيات الكلوية من فرط كالسيوم البول، فرط أوكسالات البول أو نقص سيترت البول. إن فرط كالسيوم البول وفرط أوكسالات البول، يجعلان البول فائق التشبع super saturated فيما يتعلق باملاح الكالسيوم؛ تجعل السيترات citrate أوكسالات الكالسيوم أكثر ذوباناً وتبطئ زربه من محلوله.

كثيراً ما تحدث الحصيات غير الكلوية noncalcareous stones بوجود الأسياء المشاطرة لليوريا *urea - splitting* الشسي فهين حالات تشكل حصيات كسفات المغنيزيوم أمونيوم (ستروفينية struvite). تشكل حصيات اليوريات urate عندما تكون باءاء البول حمضية ($PH > 5.5$).

التدبير العلاجي Management. يجب المحافظة على نتاج بولي يزيد عن 2.5 لتر يوم عند الأشخاص المشككين للحصيات الناكسة. هناك بعض المنفعة من تفيد الكالسيوم في النظام الغذائي أو إنقاص مدخول الطعام الغني بالأوكسالات (رواند rhubarb، التسانخ، الشاي، الشوكولاتة، البول السوداني).

- المثانة اللا مستقرة أو عدم استقرار المثانة، التي تتميز بقبضات غير مُخططة، لا مستقرة للمثانة التي قد تكون غير معروفة السبب أو تالية لآفة في العصبون المحرك العلوي أو بسبب انسداد عنق المثانة.
- نقص نشاط المثانة أو نقص توترها نتيجة آفة في العصبون المحرك السفلي أو بسبب فرط تمدد المثانة أو كلاهما.
- حثل وظيفي في مصرة الإحليل الذي قد ينجم عن أسباب مختلفة تتضمن ضعف العضلات والأربطة حول عنق المثانة ونسور الوصل الإحليلي الثاني والتليف المحيط بالإحليل؛ تكون النتيجة سلس الإجهاد stress incontinance.
- التبدل الضموري بسبب الإحليل القاصي عند الإناث.

الأدوية التي تستعمل في تطبيق فتبول شاذ

Drugs that may be used to alleviate abnormal micturition

- الأدوية المُضادة للمُسكارين Antimuscarinic. مثل أوكسي برتينين oxybutinin والفلافوكسات Flavoxate تستعمل لعلاج تكرار التبول Frequency؛ تزيد هذه الأدوية من سعة المثانة بانقباضها من تقلصات المثانة اللا مستقرة. قد يسبب كلا الدواءين جفافاً فمياً ونظماً بالرؤية وقد يورث الزرق glaucoma. يمتلك الأوكسي برتينين مستوى أعلى من التأثيرات غير المرغوبة الأمر الذي يحدد استعماله؛ يجب أن نقيم الجرعة بعناية، خصوصاً عند المسنين. يمتلك الفلافوكسات تأثيرات جانبية واسعة أقل وكذلك تُعد أقل فعالية. بعداً الهويبرين propiverine، الفولتيرودين tolterodine والبروسبيوم trospium أدوية مُضادة للمُسكارين أدخلت من أجل تكرار التبول، الإلحاح البولي والسلس البولي. استعمل البروبانثيلين propantheline على نحو واسع سابقاً في السلس البولي ولكن معدل الاستجابة له كان منخفضاً مع وقوع عالٍ للتأثيرات الضائرة؛ يستعمل الآن على نحو رئيسي من أجل معالجة سلس البول عند البالغين. يجب أن تُراجع الحاجة لاستمرار المعالجة الدوائية مُضادة للمُسكارين بعد 6 أشهر.

مضادات الأحماض المحلجة الخملات Triicyelle anti-

depressants. إن الإيمبرامين imipramine والأميثريبتلين amitriptyline والنورتريبتلين nortriptyline مثلاً، من أجل البوال الليلي nocturnal خصوصاً وفعالة أيضاً في السلس البولي الشهاري. ربما يكون إحصارها الثلاثي (انضاد للمُسكارين) مسؤولاً جزئياً ولكن الإيمبرامين قد ينفج بتبدله شاذة نوم المريض.

الإستروجينات Estrogens. قد تنفع سواء إذا طبقت موضعياً على المهبل أم أخذت من طريق العم في السلس البولي الناجم عن ضمور الظهارة الإحليلية عند النساء في سنّ الإياس.

الأدوية المحاكية للودي Parasympathomimetic

drugs، مثل البثانيكول bethanechol، الكرباكرول carbachol والديستغمين distigmine قد تستعمل تشبه المثانة عندما تكون المثانة ناقصة التوتر، كما في آفات العمود العائري اللينيفين، هو معاد كولينستراز، يُعد مُصلاً لكن تأثيره غير مستمر، يحتاج أيضاً إلى القطرة المُتضمنة عندما يكون نقص الترويض.

فرط تنسج البروستات الحميدة

BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH)

كان فرط تنسج البروستاتا الحميدة أحد المشكلات الشائعة عند الرجال الذين تجاوزوا الخمسين عاماً، كانت تساعد لفترة طويلة من الزمن بالتدخل الجراحي، والتي تُعد من الأمثلة البارزة للقوانين المختلفة (عادة ما تكون غائبة) التي تطبق في تقييم المقارنة بين العلاجات الجراحية والدرامية. لقد فضل العديد من الرجال تكرار التبول المستمر على العنقة، أو سلس البول، أو الانصمام الرثوي الذي ينظرهم بعد قطع البروستاتا عم الإحليل؛ إن الأدوية التي تنجي من هذه المضاعفات قليلة مهما كانت المنافع. يوجد الآن لاعتبار محدود بين الأساليب الطبية والجراحية، مع أن ذلك لم يفلح مسبقاً أبداً، ولن تكون الأدوية بديلاً عن الجراحة إذا حدث احتباس بولي. إن غدة البروستاتا مزيج من محفلة واسع سدوي stromal، غني بمستقبلات ألفا-1 الأدرينية، ونسيج عدي يقع تحت تأثير الأندروجينات، يكون

كلاهما، أي مستقبلات ألفا والأندروجينات، أهدافاً للمعالجة الدوائية. ولذا كانت الثابتة تمتلك بضع مستقبلات ألفا، وربما تستعمل محصرات ألفا-1 الانتقائية دون أن تؤثر على الثابتة.

ناهضات المُستقبلة ألفا الأدرينية Alpha adrenoceptor antagonists إن البرازوسين Prazosin، الأفلوروسين Afluzosin، الإندورامين Indoramin، البرازوسين-terazosin والداوكسازوسين Doxazosin هي مُحصرات لمستقبلة ألفا الأدرينية، مع انتقائية للتعطيل subtype α_1 . تسبب جميعها زيادة هامة (مقارنة مع المُعْطَل placebo) في التباين الموضوعية objective مثل معدل جريان البول الأعظمي، وتحرر الأدرية أيضاً لحواساً نصف موضوعي للأعراض semiojective symptoms. قد تسبب عند الرجال ذوي ضغط الدم الشري، انخفاضاً مهماً في ضغط الدم؛ يمكن أن تحسب انخفاض ضغط الدم مكافئة إضافية (تُقدم معالجة متزامنة حيث تضبط وفقاً لذلك). قد تسبب هذه الأدوية الدوخة والوهش وكو غات التبدلات التامة في الضغط الدموي، قد يكون زكام الأنف nasal stuffiness مشكلة - خصوصاً عند المرضى الذين يطبقون ناهضات ألفا (مثل سُرْفُوإيفيدرين pseudoephedrine) من أجل التهاب الأنف. يُحتسب هذه الأحداث المفارقة باستعمال الفاسولوزين tamsulosin. هو ناهض انتقائي لصبب المستقبلة ألفا 1α (α_1) الأدرينية، ولذا لا يحصر مستقبلات α_1 الوعائية المسؤولة عن التأثيرات غير المرغوبة الأخرى لمحصرات ألفا الأخرى. تؤخذ جرعة 400 ميكرو غرام كل يوم.

الفيناستيريد Finasteride. دواء بديل فعالة أعراض البروستاتة وهو مثبط لاختزال 5-ألفا النمط II (5α -reductase type II)؛ يبطئ تحول التستوستيرون إلى مُستقبلة الفعّال، الديهيدروتستوستيرون. لا يؤثر الفيناستيريد على التستوستيرون الكسفي، أو على معظم الاستجابات غير البروستاتية للتستوستيرون. يتقمن حجم البروستاتة بحوالي 20% وبنسبة معدلات جريان البول بدرجة شبيهة. تترجم هذه التبدلات إلى منافع سريرية معتدلة فقط. يمتلك الفيناستيريد عمراً قصياً يعادل 6 ساعات، ويؤخذ قرص واحد فمويّاً 5 ميلي غرام

ربمياً. يملو تحسن جريان البول بعد 6 أشهر (عندما يمكنشى حجم البروستاتة) وقد يصاب حوالي 5% من المرضى بفقدان التيق libido. يقصر التركيز المصلي للمستند التنوعي لبروستاتة PSA إلى النصف تقريباً، بينما يعكس ذلك تناقصاً حقيقياً في احتجاز سرطان البروستاتة، فإن المرضى الذين يأخذون فيناستيريد أكثر مأمونية بالنظر إلى أن التقييم الشدائد للمستضد في النصف العلوي من المجال المعتاد. استعملت الجرعات المنخفضة من الفيناستيريد بنجاح لإيقاف تطور تصلع baldness. تستعمل مضادات الأندروجينات الأخرى مثل ناهضات gonadorelin في معالجة سرطان البروستاتة، لكن يحتاج لإعطائها حتماً 14 يوماً أقل ملاممة في فرط تنسج البروستاتة الحميدة.

خلل الانتعاش الوظيفي ERECTILE DYSFUNCTION

حسباً حلل الانتعاش الوظيفي (ED)، أكثر من 100 مليون رجل في أرجاء العالم، وهو عدم القدرة على تحصيل الانتعاش التفضي بدرجة كافية أو المحافظة عليه بحيث يسمح بالاتصال الجنسي المقبول، ويتشتر عند حوالي 39% من هؤلاء الرجال فوق عمر 40 عاماً. تتضمن أسبابه المباشرة لمرض القلبي الوعائي، السكري والاضطرابات الهرمونية الأخرى، معاقرة الكحول والمواد الأخرى، والموامل النفسية (14%). ولما كانت البيئة غير حازمة، فيعتقد بأن المعالجة الدوائية تستغلن 25% من الحالات، ولا سيما مضادات الاكتئاب (مُثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRI والثلاثية الحلقات)، الفينوتازينات، كسيتات السيروتينول، الصهارات، الليغودوبا، محصرات مستقبلات H_2 هيميتاسينية؛ الفينونين، والنيكربامازين، الألوبورينول، الإندوهيتامين، وربما محصرات المُستقبلة بيتا الأدرينية والمُثبّرات البولية التيازيدية.

يُطلق التهجج الجنسي sexual arousal أنواق العصبية من الخلايا البطانية للفضيب القسي تسبب ارتفاع العضلات النساء

¹ استعملت على نحو متكرر، فعالة تباد كثرة الشعر hirsutism عند النساء - Tanaghi M et al 2010 Fertility and Sterility 73: 718 - 723.
² Feldman EA et al 1994 Journal of Urology 151: 54 - 61.

الشريانية وترايق Trabeculae المسبوح الشاعطة فتزيد كثرة من جريان الدم إليه وتسهل الانسداد السريع لشد الجيوب sinusoids وتولد الجسم الكهفي. تصبح الصفوة الوريدية التي تنزح من القضيب مضغوطة بين شبه الجيوب المتحملة engorged والمحيط والغلاطة البيضاء الثابتة firma tunica albuginea التي غالباً ما تسبب توفراً إجماليّاً في التدفق الوريدي. يصبح القضيب متصباً، عندما يكون الضغط داخل الكهفي 100 ممي متر زئبقي. يشكل أكسيد النترتك nitric oxide الناقل العصبي الرئيسي، الذي يفعل على نحو رئيسي بزيادة أحادي فسفات الغوانوزين الخلفي (cGMP) فوريخي العضلات للمساء الوعائية. يكون نظير الإنزيم فسفودايسترراز النمط 5 (PDE 5) فعالاً وانتقائياً في العضلات المنساء للقضيب وبتهي فعل cGMP بتحويله إلى الشكل غير الخلفي GMP.

السيلدينافيل sildenafil (فاغرا Viagra) يعدّ مثيراً عالي الانتقالية للفسفودايسترراز النمط 5 (PDE 5) وأكثر يسعين مرة من نظائر الإنزيمات 1, 2, 3, 4 للفسفودايسترراز، إذ يثبط فعل أحادي فسفات الغوانوزين الخلفي cGMP، ولذا يحدث توسعاً وراثياً واتصافاً استجابة للتنبيه الجنسي الطبيعي. كان ظهوره كعامل من أجل الانتعاض الوظيفي مثلاً على الاستجابة (بدرجة لا تتجاف بالصدفة) serendipity لخلطير التوالي، لقد طُور السيلدينافيل أصلاً لاستطباب آخر ولكن عسما انتهت التجارب السريرية رفض المتطوعون إعادة العائض من الأقراص لأنهم اكتشفوا بأن الدواء منجهم منافع غير متوقعة على سبائهم الجنسية. تبع ذلك تقريره للاستعمال من أجل خلل الانتعاض الوظيفي.

يتمتع السيلدينافيل بمرحلة جيدة من طويق العم، يصل لثروته في الدم بعد 30 - 120 دقيقة وعمره النصفي 4 ساعات. يجب أن يؤخذ الدواء قبل الاتصال بساعة واحدة بجرئة بدئية initial dose 50 ميلي غرام (25 ميلي غرام عند المسن)؛ وقد تؤخذ بعد ذلك جرعة 25 - 100 ميلي غرام بحسب الامتجاب، وتكون الجرعة القصوى 100 ميلي غرام خلال 24 ساعة. قد يؤخر الطعام بدء التأثير ويعدل التأثير.

بعد السيلدينافيل فغلاً عند 80% من المصابين بخلل الانتعاض الوظيفي.

إن التأثيرات الضائرة قصيرة العمر، ذات علاقة بالجرعة، وتضمن الصداع، التبيخ، الاحقان الأنفي وحسرة المصم. تبيط الجرعات العالية الك 6 PDE التي يحتاج لها من أجل التبيخ الفصوني phototransduction في الشبكية، وقد ذكر بعض المرضى الاضطراب العام في رؤية الألوان. (يبدو أن التبيط الأكثر تطوراً مائة PDE5، Vardenafil oral، أقل إمكانية في التسبب بالزعاج الرؤية)، وقد ذكرت التقارير بقاء الانتعاض (الفساح priapism)

يتم استعمال السيلدينافيل عند المرضى الذين يتناولون التترات العسوية، إذ يحصر استقلابها ويبتج عنها نفس ضغط الدم وحييم وحاد. يجب ألا يستعمل من قبل المصابين حديثاً بالسكتة أو احتشاء عضل القلب، أو الذين يكون ضغط الدم عندهم أقل من 50/90 ميلي متر زئبقي. يعدّ السيلدينافيل ركيزة substrate لنظير الإنزيم 4 CYP3A - P450 (ولدى كحل وكيزة مادة CYP2C9) التي تعطي نطاقاً لتأثر مع مبيطات هذه الجملة أو ممرضاتها. تنتج للتبيط الاستقلالية مثل الأيتروميسين، الساكرونافير saquinavir، الريبونافير ritonavir (مبيطات البروتياز المستعملة في الإيدز)، والسيميبتدين، ارتفاعاً كبيراً في التركيز البلازمي للسيلدينافيل.

البروستاديل Alprostadil هو تشكل ثابت من البروستاغلاندينات E1، له قدرة موسعة للأوعية (راجع الفصل 15)، وهو فعال في خلل الانتعاض الوظيفي النفسي للنساء والكاتب الاحتلاكي العصبي. يزيد الالبروستاديل في الصفق الشرياني وينقص التدفق الموريني بتقلص العضلات المنساء الجنسية corporal التي تند النزح من الأوردة. يكون مقر الحرقن على طول نطقر الظهراني الجانبي لتلك الناسي من القضيب، مع تبديل لفترات والجوابب لأجل كل حقنة. ترتبط مدة الانتعاض ودرجه بالجرعة. تقدم للمضمومة package المدخلة من المصنع manufacturer بعض المساعدة

⁷ في عم الأساطير اليونانية. كان برابوس Priapus إلى الخصرة ويصلي الجعرة، وهرعاة.

المرسومة للمريض. تصل الجرعة بالعادة إلى حوالي (9 - 20 مكرو غرام) على نحو أولي في العودة الجراحية للتطبيق، تكون الغاية منها استمرار الإنعاش ليس أكثر من ساعة واحدة. يمكن إدخالها أيضاً عبر الإحليل (0.129 - 1 ميلي غرام). بشكل الإنعاش للوظائف الشائبة الأكثر شيوعاً.

باياڤيرين papaverine: هو قنواسي (مستخلص أصلاً من الأفيون ولكنه خال من الخصائص المسكرة)، يحبط غير نوعي لمستقبلات بيتا₁. هو فعال (حتى 80%) من أجل جعل الاستاء الوظيفي التنسي والمسببي المنحأ إذ يسرى الخفق الناتسي في الجسم الكهفي للتضيق قبل مدة قصيرة من الاتصال (قد تزداد الشدعة بإعطاء سحصر مستقبلية ألفا الأدرينية، اتينتولامين مثلاً⁴). (papaverium)، تنجم أضراره على نحو رئيسي من اعتواده من المورفين، الذي يتم إمداده أحياناً عن طريق الخطأ، للشخص المنحش، أو انصاف بالصاقفة والخضر). يجب أن يكون الأطباء الذين يصفون البافيرين هذه الغاية جاهزين لمعالجة الحالة الأحيانية من المُسَاح priapism (والذي يعرف بأنه إنعاش يدوم لأكثر من 4 ساعات) بواسطة شطف الجسم الكهفي وحقن ناهض لمستقبلات ألفا الأدرينية مثل الميترامينول (metaraminol).

أپومورفين Apomorphine، مناهض للدوبامين، يعطى تحت الجلد حقناً. يمكن أن يحدث غثاناً.

التشخيص

- لا تتصلب لعنق الأوعية على فكلية بدرجة عامة مع الانتشار لبعض المضطربات الفكلية.
- فكلية هي لشفر طرفي لفقدان، أو إمكانية فقدان جميع مواد الجسم، من بين وظائفها الأولية أنها تساعد على نفس فقدان المواد المرغوبة وزيادة فقدان المواد غير المرغوبة.
- تتعرض لفكلية أيضاً لآزبياد لاختطار قصعية من قمواد لغريبة بسبب لتراكيز لعالية التي يمكن تحصيلها في الب الكلوي.
- تعد الفلرغات فلولية من بين الأدوية للمستعملة الأكثر شيوعاً، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس ففونوم الذي ترك جمهرة

⁴ Brindley GS 1986 Pilot experiments on the actions of drugs injected into the corpus cavernosum penis British Journal of Pharmacology 87:492- an account on self-experimental with 17 drugs.

لنفسين بدون أيات مفيدة للمح لكي نلبي لعمالية.

- تعد فبرات البول العروية، لفاعة على الطرف الصاعد للعروية لشفر فمالية، وتشمعل بصفة رئيسية لشعلة حالات لونة. يفقد ففونوم (حيلة للفونوم).
- نمثلك للفلزيدات، لفاعة على لفقة الفلرية من الفيد، لعاجة لعروية للفونوم أفضن، لكن نجاسها أكبر لولاً كلفادة لندخل لف من فبرغ للبول العروية. كلما يكون فقدان الفونوم مشككة عامة بالفلزيدات، وكذلك لفقص للفلزيدات من فقدان الكالسيوم.
- قد يحدث احتباس الفونوم، وحسب قوط فونوموم لفم بالفلرات لفوفرة للفونوم، التي نحصر نقل الفونوم في الجزء الأخير من الفيد الفاضي، إما مياثرة (مثل أميلوريد) أو بإحصار مستقبلات الأندوسفيرون (سيفرونولاكتون).
- نمثلك الأدوية قدرة قليلة على كبدول وظيفة للرشح لكفوية، حيث تقص يفقد فكلون.
- تعد مضادة الفروستلة المرض الرئيسي في السبل الولي للسقي إذ تشمعل الأدوية لتأخير، أو لاجتباب، ففراصة، ففراج أعرافض مضخلة للفروستلة لعيدة جزئياً إما بإحصار مستقبلية لفد [1- (0.1) الأدرينية لم بتقييم تخليق الفيدرونوسومرون في لفروستلة.
- تعد الأدوية فعالة في ففريج حن الاستاء الوظيفي ولا سبها ففونوماثل وهو فمببط فعلي للوحية للففونوبسراز.

تلويل الفراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING
 Bihl G, Meyers A 2001 Recurrent renal stone disease — advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 358: 651-656
 Brater D C 1998 Diuretic therapy. *New England Journal of Medicine* 339: 387-395
 Dumont L, Mardirosoff C, Tramèr MR 2000 Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness. quantitative review. *British Medical Journal* 321: 267-272
 Hackett P H, Rosach R C 2001 High-altitude sickness. *New England Journal of Medicine* 345: 107-114
 Kirby R 1999 Benign prostatic hyperplasia. *British Medical Journal* 318: 343-344
 Klahr S, Miller S B 1998 Acute oliguria. *New England Journal of Medicine* 338: 671-675
 Lepon H, Williford W O, Barry M J et al 1996 The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 335: 533-539
 Levin E R, Gardiner D G 1998 Natriuretic peptides. *New England Journal of Medicine* 339: 321-328

Pak C Y C 1998 Kidney stones. *Lancet* 351: 1797-1801
Ralph D, McNicholas T 2000 UK management
guidelines for erectile dysfunction. *British Medical
Journal* 321: 499-503

Lee T F 2000 Erectile dysfunction. *New England
Journal of Medicine* 342: 1802-1813

Morgentaler A 1999 Male impotence. *Lancet* 354:
1713-1718

Orth S R, Ritz E 1996 The nephrotic syndrome. *New
England Journal of Medicine* 338: 1202-1211

Respiratory system

الجهاز التنفسي

إن التقييم السريري لتواتر وشدة السعال في المرضى من خلال التسجيل بواسطة ميكروفون Microphone يسمح بتقييم موضوعي لمضادات السعال، على الرغم من الصعوبات التشغيلية المتكررة. لقد أظهر مثل هذا التسجيل أن تقارير السعال الخاصة بالمرضى لا تعول عنها في تقدم مقارنة بتواتر ذات مصدوقية Valid تعد تأثيرات الدواء الفعّل في السعال ذات أهمية.

مقرات لفعل العلاجية

SITES OF ACTION FOR TREATMENT

مقرات محيطية Peripheral sites

على الجانب الوارد afferent side من منعكس السعال: من خلال إنقاص مدخول الشهات من الحلق، الخنجر، الرغامى. يملئ الغلاف الجوي الدقيق الرطب moist تأثيراً مطرياً demulcent على البلعوم.

على الجانب الصادر efferent side من منعكس السعال: التداير التنسي تُسهل نسوع تنفيزات (حالات الحاط mucolytics، والتزج الوضعي Postural drainage) سوف تشجع كمية السعال المحتاج إليها، من خلال زيادة كفاءتها efficiency.

إن مضاد السعال الأفضل من بينها جميعاً هو نسوع مسبب السعال نفسه، أي معالجة الحالات السقطة مثل الربو، التشنج الأنفي الخلفي postnasal drip أو الجزر المعديّ

الملخص

- السعال: طرز الفعل و استفعال مُضادات لتعمل
- المنبهات لتتنسية: مكثها في المعالجة
- للفاعل بالسطح الرئوي Surfactant
- للمعالجة بالأوكسجين: استفعالها و أخطرها
- للهيمستامين، ومضادات للهيمستامين والأرجينات
- الربو القصبي: لعاضه، طرز للوقاية منه، العوامل المستعملة في المعالجة واستفعالها في التزجات مختلفة فوخامة الربو
- لتعدوى infections (راجع الفصل 13)

السعال Cough

تُعد أنواع Sorts من السعال: المفيد وعدم الفائدة. يكون السعال مفيداً عندما يطرد على نحو فعال التقرزات والمواد الغريبة (الأجنبية) من السبيل التنفسي، بمعنى آخر عندما يكون السعال طرداً لتبليغ expectorative يكون السعال عدم الفائدة (عاطلاً) عندما يكون غير غير طارد للبلغم ودائم. يجب أن يسمع للسعال ثقيل ليحقق غايته ولا يكبت إلا عندما يكون منهكاً Exhausting للمريض أو يكون عسواً كما في الجراحة العينية. يجب إيقاف السعال استماع عدم الفائدة. بعد الربو، التهاب الأنف والجيوب، الجزر المعدي أو توليفة من الأخيرين معاً من الأسباب المستتعة انشاعة لسعال المستدم. لقد تُيز التهاب القصبات اليوزيني Eosinophilic حديثاً كسب هام محتمل؛ يستجيب جيداً لتكوريدنيكوستيرويد استنشاقاً أو فمويًا. يجب أن يكتنف الأسلوب الشامل الواضح لسعال استسلم الانتباه إلى العوامل المستتعة.

1 تسمى لتري demulcent باللاسي فتعني لتهدئ soothingly.

بأمراض صخرية مثل التليف الكيسي cystic fibrosis وتوسع القصبات، انبوه صخرية بصرية مدفورة من البلازم الازج Viscous sputum بالسعال لأن الأهداب القصية تكون غير فعالة. يمكن أن تنفع الأوية التي تذيب Liquefy المخاط.

حالات المخاط Macolytics

تمتلك الكاربوسيبون Carbocisteine والسيستين Mucysteine مجموعات السلفهيدريل الحرة التي تفتح روابط ثنائية السلفيد المخاطية وتنقص من لزوجة. تعطى قموياً أو استنشاقياً (أو بالتنسيل Instillation) وقد تفيد على نحو ويسي خصوصاً عندما يكون الإفراز اللزج مشكلة (التليف الكيسي، التهاب في فخر الرغامى). قد تسبب حالات المخاط لهباً معدياً معوياً وتفاعلاً أرجحاً.

يعد استنشاق الماء على شكل ضباب Berosol (تنفس فوق حوض ساخن)، رخيصاً ومقبولاً، ومعالجة طارئة للبلغم جيدة في توسع القصبات. إن نحية المريض العصاب بالتحففات ببساطة تمتلك تأثيراً نافعاً في خفض لزوجة البلغم.

الأفا دورنار *Dornase alfa* هو ديوكسي ريبونوكلياز البشري المشروب المُفسر للرتط بالغلوكوزيل. يعطى يومياً استنشاقاً من محلول إرذاذي nebulised يحتوي 2500 وحدة (2.5 مل، عوام). له قيمة محدلة فقط عند انصباين بالتليف الكيسي الذين لديهم عيب جيني genetic defect في نقل الكاريد فيسبب بلغماً رشحاً بصفة عامة. إن حصر المسالك الهوائية، بالإضافة إلى البلغم نفسه، بشكل فعلاً trap للعوامل الممرضة ويؤدي لخلل العدلات الغازية invading neutrophils إلى مستويات كبيرة من DNA الحر واللزج جداً ضمن مسالك CF الهوائية.

المخبر الأوية لمعالجة السعال

لا بد من وجود فكرة صالحة (Clear) حول مشكلة المسببة قبل البدء بأي معالجة. يكون الأنطوب approach في السعال الذي ينجم عن قتليل الأتفي تخلفي على سبيل المثال مختلفاً عن سعال الذي ينجم عن التهاب الحيوب المزمن أو عن السعال في التهاب القصبات المزمن.

ضعيف مع فاعليتها المسببة لإحماد النفس. فمة أهداف غير أفيونية أيضاً حيث أن الديكستروميثورغان Dextromethorphan (المصاوغ الأيمن Levor-isomer ليفورفانول phenol المضاعف للكودين) والقرنكودين Pholcodine يمكن أنأوا مضاداً للسعال لا يمكن إحصاره بالنالوكسون Naloxone. ليس لهذه الأفيونيات أيماً تأثيرات عامة سُكندة أو مُخمدة تنسبة بانجرعات المطلوبة من أجل فعلها المضاد لسعال مؤكدة بلذك على عدم اكتشاف المستقبيلات لأفيونية. عادة ما تُصاغ الأفيونيات على شكل لعوقات Linctuses لاستعمالها كمضاد للسعال. إن مرور استعمال أي من هذه العوامن يعتمد كثيراً على التهديد والتسكين التي قد تكون أفعالاً مفيدة لعروق. قد يفضل لعوق ليدانول والديامورفين عند انصباين بسرطانة قصبات متقدمة. على نحو منباين، لا يمتلك الفولوكودين Pholcodine فعلاً مهدئاً أو مسبباً للإدمان، يُصغرُ كثيراً في اللعوقات المتاحة دون وصفة Over-the-counter.

تنفس التهذئة عموماً من حساسية منعكس السعال. إذ تستطيع مضادات الهيستامين المهدئة القديمة، مثل ثنائي فينيل هيدرامين Diphenhydramine، أن تكبت السعال بأفعال لا تتعلق بمستقبله H₁. الهيستامينية غالباً ما تسبب الجرعات المطلوبة تعاماً شديداً لذلك يُعد التوليف مع الأدوية الأخرى مثل الفولوكودين Pholcodine والديكستروميثورغان شائعاً كملاجات لسعال متاحة دون وصفة.

حالات المخاط وطارذات البلغم

MUCOLYTICS AND EXPECTORANTS

ينتج على نحو طبيعي 100 ميللي لتر من السوائل من السبيل التنفسي يومياً ويبلغ معظمها، جائف معظم للمخاط التنفسي من الماء وتجم خصائصه المخاطية عن البروتينات السكرية المرتبطة التصالبة cross-linked مع بعضها بروابط ثنائية السلفيد disulphide bonds. قد ينتج في الحالات المرضية الكثير من المخاط، إن نصح exudates بروتينات البلازما التي ترتبط مع البروتينات السكرية وتشكل بالمرات Polymers كبيرة تجعل للمخاط أكثر لزوجة. إن انصباين

(critical) فلا بد من معرفة المكونات ingredients الفعالة، لأن بعضها يحتوي مطاباً سُكَّارياً، مطاباً هيدروكسيمياً أو الفينيلبروبانولامين Phenypropanolamines (الذي قد يهاص حافضات ضغط الدم). إن استعمال الغيسرول glycerol أو الشراب Syrup كمستحضر مُعزِّج للسعال، أو الملقوق البسطة (حمض الليمون citric acid) قد يكون مبرراً. إن الأمس للتلطقي للعوفاة المركبة (ديكسريمثروفان، سُودُوإينغليترين، تريبروليدس Triprolidine) مشكوك فيه.

العنَّيَّهات التلَّصِيَّة Respiratory stimulants

إن الأدوية المُستعملة (المُنعِّشات analeptics) هي مبهات للجهاز العصبي المركزي وتكون جرعتها العلاجية قريبة من الجرعة التي تسبب الاحتلالات. لذا يجب أن تستعمل بحرص شديد.

دوكسرام Dexampram يزيد من سرعة التنفس وعمقه بتبني مراكز التنفس السيمائية على نحو مباشر وانعكاسي من خلال الجسم السباتي carotid body. يعطي تسريعاً وريدياً مستمراً 1.5 - 4 ميني غرام/ طفيفة بحسب استحابة المريض. قد يمل السعال وتشنج الحنجرة اللذان يتطوران بعد استعماله عودة الاستجابات المُحصنة الطبيعيَّة. تتضمن الأثيرات المضارة التسلسل، الانقباض، الحركة، القيء، اليخ وانطراب نظم القلب، وتسبب عند المريض كذلك الشعور بانعانة من اندفء السباتي Percical؛ قد ترفع الجرعات العالية ضغط الدم.

الأمونوفيلين Aminophylline (مركب من النيوغيلين والإيدتات EDTA) إضافة إلى لفعاله الأخرى هو منه تنضي (راجع ما سيأتي) وقد يعطي تسريعاً وريدياً بظناً (500 ميلي غرام خلال ست ساعات).

الاستعمالات USES

تملك المبهات النفسية دوراً متمرساً في التدبير العلاسي لفشل الشهوية الحاد، مع توافر الطرق الميكانيكية لمساعدة التنفس. تتضمن الأوضاع التي لا تزال تقابل بالمبهات

• كبت البسوط للسعال عديم الفائدة Simple suppression of useless cough

يمكن استعمال الكودين، الفولكودين، الفيكستروميثوزولان، التينيدون والحقق Elixirs بجرعات كبيرة، غير منكرة، عند الأطفال. غالباً ما يكون السعال مبعداً ويكون للتهنئة التالية ذات فعالية وترجع أكثر من الكودين. تعد مضادات الهيستامين المهدئة ثلاثية (مثل بروميثازون Promethazine)، مع أن تخانة البلغم قد تكون من فملاري. هي للشموق (السعال التبيكي whooping cough)، يمكن تجربة استعمال الكودين والإترين والتشونترغ methimazole.

• زيادة الإفراز القلصي قليلاً وتسييح البلغم To increase bronchial secretion slightly and to liquefy what is there

قد يفهم ضبوب الماء مع المنقول والجوي لتشتالاً أو بدونها، لو اللذون واليو كالبيوس ارتواحاً غير مؤد.

ربما يفيد الكريستين أحياناً لو أي حائل آخر للمخاط قوياً. تعد المستحضرات التي تحتوي أو دواء يمتلك فعلاً مضاداً للسكازين غير مرغوبة لأنها تسبب طفنة الإفراز القلصي. يوجب تششق الأوكسجين الإفراز، وجعلها أكثر ازوجة، يجب أن يكون الأوكسجين فاعياً humidical عبر الماء وقد يحتاج المرضى لمرءه عن طر الأوكسجين لتخل لتاسد لتسيح البلغم.

• تسعال التنفس من ناحية البلعومي Cough originating in the pharyngeal region

تعد اللعولبت اللصقة Glutinous sweets أو كرايس لخص (المطريات) التي تتضمن كبت للسعال أو قتي لا تتضمنه عندما تستعمل على نحو ملائم، موهنة.

طاردات البلغم Expectorants

يقال أنها تشجع السعال طارد البلغم زيادة حجم المرزات القلصية، لكن البينة السريرية التي عام ذلك قليلة، ولذا فقد لا يكون لها قيمة أكثر من المُفعل. تتضمن هذه الصمرعات، كمنسل aquil، الحافينمين gumiphensan، عرق النعب Ipecacuanha، كبروزوت Creosotes والزيت الطيارة Volatile oils.

خلطات (مزيج) السعال Cough mixture

يتميز كيب الوصفات formulaً بتوافر من مضادات السعال، طاردات البلغم، حالات المخاط، موسعات القصبات والمهدئات. على الرغم من أن الإختيار لا يكون حاسماً

التنفسية ما يلي:

فشل إنتاج الفاعل بالمسطح الطبيعي في متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)، التي تحدث عند الرشد. تتوفر الآن شحومات فمغورية تخليقية من أجل التمثيل داخل الرغامى لتفعل كموامل فاعلة بالمسطح رسمياً: بالميتات كورلوفوسيريل colfosceril palmitate، ألفابوراكثانت paractant alfa، بيراكثانت beractant. يجب تخزين هذه العوامل وهي باردة، وأن تتبع تعليمات للمنتج بعناية لأنه منذ وصولها إلى حرارة الجسم فإن خصائصها الكيميائية الفيزيولوجية تتبدل بسرعة. أما وظيفتها فهي تغطية سطح الأسناخ والحفاظ على سائلها Patency، وبمحافظة الولدان الخدج للضايين. متلازمة الضائقة التنفسية، بعدُ جزياً أساسياً لإنقاص معدل الوفيات والمضاعفات المتدنية لهذه الحالة.

المعالجة بالأكسجين Oxygen therapy

يجب أن يُوصف الأكسجين في المعالجة بالحرص نفسه الذي يوصف فيه أي دواء؛ يجب أن تحدد الغاية جيداً ويجب أن ترافق تأثيراتها موضوعية objectively.

أما الاستطيات المطلق للإمداد بالهواء الاستثنائي فهو عدم كفاية الأكسجة النسيجية inadequate tissue oxygenation. فقد تكون العلامات السريرية غير دقيقة، لذا يجب أن تقاس غازات الدم الشعريائسي عند الطفل. يمكن اقتراض رسوم نقص التأكسج النسيجي عندما ينخفض PaO_2 لأقل من kPa 6.7 (50 ميلي متر زئبق) عند مريض طبيعي سابقاً وهو الآن مصاب بمريض حاد، مثل احتشاء عضل القلب، الاضطراب الرئوي الحاد، فرط جرعة الدواء، الرضح العضلي الهيكلي أو رضح الرأس. يمكن عند المصاب بنقص تأكسج مزمن chronically hypoxic المحافظة على التأكسج النسيجي الكافي عندما يكون PaO_2 أقل من kPa 6.7 بالفلانيم العاوض الذي يتضمن ازدياد كتلة الكرية الحمراء وتبدل ميزات تراكيب الهيموغلوبين مع الأكسجين. تستعمل المعالجة بالأكسجين كما يلي:

• المعالجة بالأكسجين العالي التركيز high concentration oxygen therapy نادر للحالة التي يكون فيها PaO_2

• السُّنُورَات. exacerbations الحادة مرض الرئة المزمن مع فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم Hypercapnia، والشعاس مع عدم القدرة على السعال، أو تحمل تراكيز منخفضة (24%) من الأوكسجين المستنشق (يحتوي الهواء 21% O_2). يمكن أن يتو اليه النفسي المريض بما يكفي ساعداً بمعالجة فيزيائية فعالة تستطيع، بتبويه التنفس، تحسين التوافق بين الشهوية-الإرواء. يمكن أن يستعمل كتندير قصير الأمد مع مساعدة شهوية بدون تبيب الرغامى⁴ (BIPAP)، وبذلك تُوفر زمناً للمعالجة الكيميائية لضبط العنوزي وأختاب تبيب الرغامى التكاملي والشهوية المنيكاتريكية.

• انقطاع النفس عند الخدج؛ قد ينفع الأمينوفيلين والكافيين في بعض الحالات.

احتث انبهات التنفسية عند انصاين بالصرع (اختطار الاحتلاحات). تتضمن مواقع الاستعمال: السبية الأخرى، مرض القلب الإقفاري، الربو الحاد والوحيم (الغالب الربوية)، فرط ضغط الدم الرعيم، والشمم الدرقي.

الكوبرة المبهجة، المستنشقة، تملك تأثيراً منشطاً عصبياً في الإغضاء حسوسياً إذا كان نسي منشطاً، كما في حصول الأمونيا العطري (Sal volatile). فهي دون شك تستذكر أحياناً خروج وهروب الأرواح إلى عظامها المخصوصة.

الفاعل بالمسطح الرئوي

Pulmonary surfactant

نتج جملة الفاعل بالمسطح الداخلي نلماً توتراً سطحياً منخفضاً ثابتاً في الأسناخ، فتضي من الوُحط collapse. يحدث

⁴ معقد إمباري في المسك الرئوي ثنائي السوزي: يعطى لواء (العسي) الأكسجين 24% أو 28% عند الضرورة) عمر 6 ع وجهي مناسب مُعلق، ضغط رئوي 14 - 18 سنتي متر من لاء لدعم رئوي، ثم ضغط 4 سنتي متر من لاء، خلال لومر لسانه من صيدا سائكية لسالك لمرحلة الصموة في الأسناخ

⁵ Thomas Sydenham, 1624 - 89. He was referred to as the English Hippocrates due to his classic description of diseases.

منخفضاً ومتوافقاً مع PaCO_2 طبيعي أو منخفض (المنطق 1 من التشخيص التفريقي)، كما في: الانصمام الرئوي، الالتهاب الرئوي، الوذمة الرئوية، احتشاء عضل القلب، وعند الفتيان المصابين بالربو الوعيم الحاد. عند تسننعل تركيز الأوكسجين تصل حتى 100% لغترات قصوة، عندما يكون لمة احتظار لتحريض نفس التهوية واحتباس CO_2 قليلاً.

• المعالجة بالأوكسجين المنخفض التركيز low concentration oxygen therapy تُذخر من أجل الحالة المنخفضة من PaCO_2 التي تشارك مع ارتفاع PaCO_2 (المنطق H من التشخيص)، تشاهد على نحو نمطي خلال سؤرات الداء الرئوي للسند المزمن COPD. تحبه النفس بارتفاع PaCO_2 ولكن هذا التحكم يكون كئلاً hunted عند انصباين بالفرط المزمن لتثاني أوكسيد الكربون في الدم الذين يكون لديهم السوق drive التنفسي آتياً من نقص التأكسج. إن ارتفاع PaO_2 عند هؤلاء المرضى بإعظائهم تراكم مرتفعة من الأوكسجين يسرع منهم ثنية التهوية، يبالغ في احتباس CO_2 وقد يسبب حماض تنفسى حمت. إن الفرض من المعالجة عند مثل هؤلاء المرضى تقدم الأوكسجين الكافي فقط ليحفظ نفس التأكسج دون أن يبالغ في فرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم والحمض التنفسي، يجب أن لا يزيد في الحانة الطمعة تركيز الأوكسجين المستنشق عن 28% وأحياناً قد يكون 24% كافياً.

• المعالجة بالأوكسجين المنزلية المديدة المنتمرة (LTOT) Domiciliary oxygen therapy تعطي للمرضى المصابين بنقص تأكسج مستلتم وانصباين بالقلب الرئوي اللاحم عن الداء الرئوي السند المزمن (راجع ما سياتي). يقدم الأوكسجين للمرضى بوساطة جهاز تركيز الأوكسجين (Oxygen concentrator). تشير البينة من تجربة سريرية بأن أخذ الأوكسجين أكثر من 15 ساعة يومياً يحسن البتيا.

الهستامين ومضادات الهستامين والأزججات

Histamines, antihistamines and allergies

الهستامين هو أمين طبيعي الظهور أدهش fascinated

اختصاصي الفارماكولوجيا والأطباء. يوجد في معظم أنسجة الجسم بشكل مرتبط عاطل، ويوجد على نحو سائد ضمن سبيج الخلايا البدينة، ويطلق الهستامين الحر الفعال فارماكولوجياً استجابة للتية مثل الرضح الفيزيائي أو التثعمل بتوسط IgE. يمكن لعدة مواد كيميائية أيضاً أن تطلق الهستامين. لا تفتت أكثر هذه المواد قوة (الإزيمات الحادة للبروتين وزعائف الحية snake venoms) مكاناً في المداولة، لكن عدداً من الأدوية المتقدمة، مثل دي - نوبوكورارين H-tubocurarine والمورفين وحتى بعض مضادات الهستامين، تسبب إطلاقاً للهستامين. عادة ما يكون التأثير التثاقنسي anaphylactoid (المعتمد على IgE مثلاً) خفيفاً سريعاً ويسبب نقصاً عابراً في ضغط الدم أو تفاعلات جلدية موضعية، لكن قد يحدث تشنج قصبي هام عند انصباين بالربو.

تستوحى الوظائف الفيزيولوجية للهستامين من خلال توزعه في الجسم.

- في ظهار epithelia الجسم (الأعضاء، السبل التنفسي وفي الجند) يُطلق استجابةً للغزو بمواد أجنبية.
- في الغدد (الغدة، الأمعاء، الغابية، الدماغية)، يتوسط جزءاً من عملية الإفراز الطبيعية.
- في معظم الخلايا القريبة من الأوعية الدموية يقوم بدور في تنظيم ذؤران الأوعية الدموية.

يعدل الهستامين كهربون موضعي (mastocyt) بطويته شبيهة للموروتونين أو البروستاغلاندينات، فهو مثلاً يفعل مباشرة ضمن الجوار vicinity من مكان إظرفه. في سياق الإفراز المعدي، على ميل المثال، يسبب ثنية المستقلات الخلوية التي تحتوي الهستامين إطلاقاً للهستامين الذي يفعل بدوره على مستقلات الخلايا الجدارية Parietal cells التي تُعز عندئذ أنونات الهيدروجين (راجع الإفراز المعدي فصل 31).

الأفعال Actions. إن أفعال الهستامين العامة سريرياً هي على: العضلات النساء. يسبب الهستامين عموماً تقلص

العضلات للمساء (وما عدا الشريبات arterioles) لكن تتضمن الشرايين الأكبر). يكون تضييقه نرحم عند المرأة حور هام. قد تُعرض نوبة تشنج قفصبي سريعة عند الأشخاص الذين لديهم أرجحية، ولاسيما الربو.

الأوعية الدموية. توسع الشريبات، ونتيجة ذلك ينخفض ضغط الدم. يكون هذا الفعل، مقابل تقلص الشرايين الأكبر، ناجماً جزئياً عن إطلاق أكسيد النيتريك NO من البطانة الوعائية للشريبات استجابة لتفعيل مُستقبلة الهيستامين. نرداد أيضاً تقوذية الشجيرات capillary؛ ولاسيما الأوردة خلف الشعيرات، مسببة الورمة. تمثل هذه التأثيرات على الشريبات والشعيرات بمكونات السيفغ flush والانتثار wheal من الاستجابة للتلاية النسي وصفت من قبل توماس لويس⁶ Thomas Lewis. يشكل الجزء الثالث، الترميج flare، هو توسع الشريبات الناجم عن منعكس محواري مطلقاً البيبتات انحصية من لهايات ائليف -C.

الحلله. يسبب الهيستامين المنطلق في الجلد حكة itch.

الإفراز المعدي. يزيد الهيستامين محتويات العصارات المعدية من الحمض والبسبن. يمكن أن يسبق ذلك بالأفعال النسي ستر ذكراها، بالصدمة التأقية، النسي قد تكون ناجمة في جزء كبير منها عن إطلاق الهيستامين، تميز بوهط دورانسي وتضييق قفصبي. بدأ الأدرينالين اندرأاق antidote السريع الفعالية (إيبينفرين) (راجع ما سياتسي)، وقد تعطى مضادات H₁ الهيستامينية أيضاً.

الاستقلاب. يتشكل الهيستامين من الحمض الأمسي اصيدين Histidine ويحطل معظمه بسرح الأمين deamination والنيلة methylation. على نحو شائع كما في الفرمونات الموضحة الأخرى، تُعد هذه العملية سريعة جداً.

مناهضات مُستقبلة H₁ و H₂ الهيستامينية

HISTAMINE - H₁ AND H₂ - RECEPTOR ANTAGONISTS

يمكن أن تُعكس تأثيرات الهيستامين بثلاث طرق:

• باستعمال دواء ذي تأثيرات معاكسة، فمثلاً يضييق

الهيستامين القصبات ويسبب توسع الأوعية ويزيد تقوذية الشعيرات. ينتج الأدرينالين (أبينفرين) بتفعيله للمستقبلات ألفا (α) وبيتا-2 (β₂) الأدرينية تأثيرات معاكسة - تعزى referred إلى المناهضة الفيريرولوجية physiological antagorism.

• بإحصار ربط الهيستامين إلى مقر فعله (المستقبلات)، يستعمل مثلاً المناهضات انتاقسية للمستقبلة H₁ و H₂.

• بالوقاية من إطلاق الهيستامين من خلايا التخزين؛ تستطيع القشرقيات السكرية وكروموجليكات الصوديوم كيت إطلاق IgE المحرض من خلايا البدينة. تمتلك ناهضات بيتا-2 (β₂) تأثيراً مشابهاً.

لقد ادخلت في البداية الأموية النسي تحصر انتاقسياً مستقبلات H₁ الهيستامينية وسربت تقليدياً مضادات الهيستامين antihistamines" إنها تُببط على نحو فعال مكونات الاستجابة اللائية وتعزى جزئياً من تأثير الهيستامين المنقص لنحط الدم، لكن لا تؤثر على الإفراز المعدي المحرض بالهيستامين. لقد كانت الطريقة المعيارية لاختبار فمرة الفريص على إقرار الحصص المعدي هي حقن الهيستامين بعد إعطائه جرعة كبيرة بدلية من مضاد الهيستامين الاعتيادي (مستقبلة H₁) لتحصر التأثيرات الأخرى (غير المرغوبة) للحقن. لقد أدى البحث عن أدوية تستطيع إحصار الإفراز المعدي المحرض بالهيستامين (راجع الفصل 31) إلى اكتشاف مستقبلة H₂. واستنسخ cloned الآن مستقبلة ثالثة (مستقبلة H₃) لكن أهميتها السريرية غير محددة. في الخلاصة:

• مستقبلة H₁: تتواسط الورمة والتأثيرات الرعاية للهيستامين (راجع ما سبق).

• مستقبلة H₂: تتواسط التأثير على الإفراز المعدي.

لذا تصنف مناهضات الهيستامين كالاتسي:

• مناهضات مستقبلة H₁ الهيستامينية (راجع الوصف الثاني).

• مناهضات مستقبلة H₂ الهيستامينية: Ranitidine,

Nizatidine, Famotidine, Cimetidine (راجع الفصل

31).

⁶ Lewis T et al 1924 Heart 11:209.

مناهضات مستقبلات H_1^- الهستامينية

HISTAMINE H_1^- RECEPTOR ANTAGONISTS

إن مصطلح مضاد الهستامين غير مقبول لأن مناهضات الجيل الأول القديمة (راجع ما سيأتي) تُظهر عالياً ضايقاً حصر ضد المستقبلات المُسكارينية، وضد السيروتونين والمستقبلات ألفا الأدرينية. تعدّ هذه الملامح من المزايا عندما تستعمل مضادات H_1^- الهستامينية لمناهضة تأثيرات الهستامين الشوعية، من أجل الأوجية مثلاً. لد فإن ظهور مناهضات H_1^- الجيل الثاني التي كانت أكثر انتقائية لمستقبلات H_1^- وحالية من التأثيرات المضادة للمُسكارين وتأثيرات المهدئة (راجع ما سيأتي) يعدّ تقدماً هاماً. يمكن مناقشتها مع بعضها.

الأفعال Actions. تُعاكس مضادات مستقبلات H_1^-

الهستامينية، بدرجات مختلفة، التأثيرات المحررة للهستامين. تنشط بقوة جميع مكونات الاستجابة الثلاثية (تأثير المستقبلة H_1 النقية)، لكنها تُحصر جزئياً التأثير الحافض لضغط الدم لنتيجة عالية من الهستامين (تأثير مخفض للمستقبل H_1 و H_2). ويُعدّ عمل استعمالها في الربو، إذ إن الموائع غير الهستامينية، مثل البستل لسكورويدات (cysteinyl-leukotrienes) هي من المضيقات constrictors السائلة. تعدّ مضادات H_1^- الهستامينية مضادات قائمة للتقلص summimtable تنافس فعل الهستامين. إن مضادات H_1^- الهستامينية أكثر فعالية إذا استعملت قبل تحرر الهستامين. يمكن تحصيل معاكسة تأثيرات الهستامين بعد إطلاقة بسهولة أكبر بمحضته فيزيولوجياً بالأدوية (أبيغرين)، التي يستعمل كسب علاسي تُرثي في التفاعلات الأوجية المُهددة للحياة.

يُسبب الجيل الأول التقيح من مضادات H_1^- الهستامينية أضرار drowsiness ويجب تحذير المرضى من ذلك، كما في قيادة السيارة وتشغيل الآليات، وتأثيرات المُضاد مع الكحول. على نحو تناقصي، يسيء تشبه الجهاز العصبي المركزي في صرخ الغيبوية (الصرع الصغرى) بالمرغرات العلاجية، ويتبع فرط جرعة مضادات الهستامين حدوث التوبات الصرعية. يتعدّ الجيل الثاني الخالي من مضادات

H_1^- الهستامين على نحو قليل عبر الحاجز الدموي الدماغي ويكون حالياً تقريباً من منه التأثيرات. تعدّ أحياناً التأثيرات المضادة للمُسكارين لتسهيل الأول من مضادات H_1^- الهستامينية من الميزات العلاجية في الباركنسونية وداء الحركة. الحركات الدوائية Pharmacokinetics. تُؤخذ مضادات H_1^- فعولاً وتُمتص بسهولة ويستقلب معظمها في الكبد. قد يكون إفرازها في لبن الثدي كافياً لسبب المهدئة عند الرضع. عادة ما تعطى عن طريق الفم ويمكن أن تعطى عضلياً وورلياً.

الإستعمالات Uses. تستعمل مضادات H_1^- الهستامينية للتفرغ الأعراض للآرجة كما في حمى الكلا والشرى (راجع ما سيأتي). تمتلك مضادات H_1^- الهستامينية بخاصة علاجية متشابهة كثيراً.

مُضادات مُستقبلة H_1^- الهستامينية الفردية

INDIVIDUAL H_1^- RECEPTOR ANTHISTAMINES

الجيل الثاني غير المهدئ

Non-sedative second-generation

إن هذه الأدوية الجديدة ذات انتقائية نسبية لأجل مستقبلات H_1^- الهستامينية، تدخل الدماغ بسهولة أقل من مضادات الهستامين المبكرة earlier (الأسبق) وتنفصها التأثيرات الجانبية المضادة للمُسكارين. تتعطي الفروق الرئيسية في مدة فعلها.

السيتريزين Cetirizine (عمره النصفي 7 ساعات)،
اللورنادين Loratadine (عمره النصفي 15 ساعة)
والتوفينادين terfenadine (عمره النصفي 20 ساعة) تُعد فعالة عند أخذها مرة واحدة يومياً وملائمة للإستعمال العام. أكريفاستين Acrivastine (عمره النصفي 2 ساعة) ذو فعل قصير لنا يفضّل ادخاره للمعالجة المتقطعة intermittent therapy فعلى سبيل المثال عندما تحدث أعراض اختراقية عند مريض يستعمل معالجة أوجية في حمى الكلا. تنضم مضادات الهستامين الأخرى غير المهدئة ما يلي: levocetirizine, mizolastine, timzine, fexofenadine, desloratadine.

التأثيرات الضارة Adverse effects. يستطيع التوفينادين

الوحيد الذي يسبب الأعراض، إذ نكتشف العديد من الوسائط الكيميائية الأخرى أيضاً، مثل الليكوترينات Leukotenes والنورمستاجلاتينات. لذا فإن فائدة مضادات مستقبلات H_1 الهستامينية في الحالات الأرجية متغيرة، اعتماداً على مدى الذي يسببه الهيستامين من مظاهر سريرية بدلاً من الوسائط الأخرى.

حُمى الكلا Hay fever. إذا كانت الأعراض مُحددة بالتهاب الأنف، تطبق موضعياً القشرانيات السكرية glucocorticoid (بيكلوميثازون، بيتاميثازون، بودونويد bud-lesonide، فلونيسوليد flunisolide أو تريامسولون)، كالأبروتروبيوم ipratropium، أو كروموجلبيكات الصوديوم كسحاح أو نضجات insufflation غالباً ما تكون كل ما هو مطلوب. تستجيب الأعراض العينية وحدها لقطرات كروموجلبيكات الصوديوم Sodium cromoglicate. عندما تحدث الأعراض الأنفية والعينية، أو عندما توجد كذلك الحكة في الحنك والأذنين، فيوصى باستخدام مضادات H_1 المستنسة غير المهذقة مجموعياً، إذ مضقات الأوعية الحاكمة للودي مثل الإندرين vephradine فعالة فوراً إذا طُبقت موضعياً. لكن ممدد تورم ارتدادي rebound swelling في العشاء المخاطي الأنفي عند إيقاف الدواء. فلما يور استعمال القشرانيات السكرية مثل الريدنيزولون budesonide عند اللصابين بدرجة وعية إذ تقدم تبريحاً لفترة قصيرة كما في الامتحانات الأكاديمية.

يقلص التحسس Hyposensitisation. إن الحقن تحت الجلد المتدرج مع زيادة الكميات من العشب grass وحبوب اللقاح tree pollen extracts بعد خياراً من أجل حُمى الكلا الأرجية العصبية seasonal allergic عن غبار الطلع (التي لا تستجيب للأدوية المضادة

terfenadine أن يطبل عاصلة QTc على سطح عخطط كهربية القلب ECG. ربما يحدث هذا عندما تزاد الجرعة الموصى بها أو عندما يعطى الدواء مع مواد تُعصر الاستقلاب الكبدية. إذ تصد على الشكل للممثل فقط isotom، أي 384 من السيتوكروم P450، تتضمن الأدوية المسببة الأريثميين، الكيثوكومازول، وحتى عصير فاكهة الكريب grapefruit juice. يعد القيكسوفينادين fexofenadine مستقبلاً فعالاً لتوفينادين ويبدو أنه مأثور من هذه الناحية.

عوامل للجل الأول المهذقة

Sedative first-generation agents

الكلورفينيرامين Chlorpheniramine (عمره النصفي 20 ساعة) يعد فعالاً عندما يكون الشرى سائداً ويكون فعلاً انهدياً عندئذ مقيداً.

ثنائي فينيل هيلرامين diphenhydramine (عمره النصفي 32 ساعة) يعد مهدئاً قوياً وله تأثيرات مضادة للمسكارين، يستعمل أيضاً في الباركنسونية وداء الحركة.

بروميثازين Promethazine (عمره النصفي 12 ساعة) يستعمل كمهدئ قوي وكمنوم عند البالغين والأطفال.

الكيمارين Alimemazine والأزاتادين Azatidine والبروفينيرامين Prompheniramine، والكليماستين Clemastine، والسيفوهيتادين Cyproheptadine، وثنائي فينيل البريلون Diphenylpyrazine، والنوكسيلاين Doxylamine، والهيديروكسيمزين Hydroxyzine والتهربوليدين Triprolidine تُعد جميعها عوامل متشابهة.

التأثيرات الضارة Adverse effects. تتسبب فضلاً عن التهدئة: النوار، التعب، النسول، الأرق، الرُعاش، والتأثيرات المضادة للمسكارين، مثل جفاف الفم، تطويع الرتوية والانزعاج المعدي للعوي. وقد يحدث التهاب الجفد، فقد البكريات العصبية. يحجم عن السمم الوعيم بجرعة الجرعة السببات وأحياناً الاختلاجات.

لتقدير للعلاجي للدوائى لبعض حالات الأرجية

DRUG MANAGEMENT OF SOME ALLERGIC STATES

يطلق الهيستامين في بعض الحالات الأرجية، لكنه ليس

⁷ أعطي رجل مصاب بحُمى الكلا، لوعية حفا تُسحب depot injection على الأقل من الكورتيكوسترويد كل عام لمدة 11 عاماً وتطور لديه عرق الصدم الأوعية avascular necrosis في رأسى الفخذين، بعد تعرضه للكورتيكوسترويد شائعة جرعة وكها وميد. Nasser S M S. Ewao P W 2001 British Medical Journal 322: 1589

للأرجية)، وكذلك الحلاصات المستأرجة من النحل *bee* والريبور *wasp* عند الأشخاص المعرضين لأرجية هذه السموم *venoms* (قد يكون التعرض مُهدداً للحياة). يجب إتاحة تسهيلات الإعاض القلبي الرئوي العاجل إذا كان هناك اختطار من التأق *Anaphylaxis*.

الشرى *Urticaria*، راجع الفصل 8

الصدمة التأقانية *Anaphylactic shock*، راجع الفصل 8

الربو القصبى *Bronchial asthma*

يصيب الربو حوالي 10 - 15% من سكان المملكة المتحدة، وهذا الرُفوع بازدياد.

بعض الفيزيولوجيا *SOME PATHOPHYSIOLOGY*

تصبح القصبات مُعْرِطَةً التَّغَاغِلِيَّةَ *hyperreactivity* نتيجة استدامة العملية الاتهابية استجابة لعدد من المثيرات التي تتضمن عوامل بيولوجية، مثل للمستأرجات *allergens* الفعروسات والمواد الكيمائية الهبئية مثل الأوزون *ozone* وغلوتار الألكهيد *glutaraldehyde*. تبحر الوسائط *mediators* الاتهابية من خلايا البدنية، البوزينية، المُعَدَلَات، الوحيدات والبلغم. يسبب إتحاز بعض الوسائط مثل الهيستامين وإطلاقها تفاعلاً قصبياً فورياً. تتشكل الوسائط الأخرى بعد تفاعل الخلايا وتبعب تضيقاً قصبياً أكثر استمراراً؛ تتضمن هذه الوسائط مُتَّكَلِّبَات *metabolites* حمض الأراكيدونيك *arachidonic acid* من السيكلوأكسيجناز، مثل البروستاغلاندين *D₂* ومن الليبوأكسيجناز، مثل سُل سسثينيل ليكوترويين *C₄, D₄, D₄, C₄* (Cysteinyl) - Leukotrienes). إضافة للتأثر انشط للصفائح (PAF) الذي يكون مثيراً بدرجة متزايدة كوسيط هام (راجع الفصل 15).

إن الأهمية النسبية للعديد من الوسائط غير عمده بدقة ولكنها تتأثر لتتبع وُدْمَةً مخاطية، إفرازاً مخاطياً وضرباً في الظهارة المُهدية. يسمح حرق الحنظل الظهاري المُحصص بمُدْوَمَة فَرْطُ التَّغَاغِلِيَّةَ *hyperreactivity* بالتَّوَادِ المُضَيِّقَةِ للقصبات أو بالتَّكْسَنَاتِ انْحَوَارِيَّةَ للموضعية عبر الألياف العصبية المُتَّعَرِّضَة

(المُكْشَوِّفَة) *exposed nerve fibres*. تكون النتيجة الأزيز *wheezing* وعُسْرُ انْتَفَس *breathlessness*. فتح الصدمات القصبية أيضاً إتاحة وصول النواء المستنشق إلى الغبط، الذي يكون السبب في فشل التنفيع التام.

يشبه الربو بعض الاضطرابات المزمنة المشامة (فَرْطُ ضغط الدم، السكري)، فهو اضطراب جينائي *polygenic* ذو مواضع ارتباط جينية مسقة، إما مع الغلوبولين المناعي E (IgE) المترايد الإنتاج أو مع القصبات مُعْرِطَةً التَّغَاغِلِيَّةَ. في بعض العائلات انسي بنت التغاير الزدياد في وقوع الربو لديها.

يحدث في النوبة المبكرة فرط تهوية بحيث يصاب *PaO₂* وينخفض *PaCO₂* ولكن مع ازدياد انسداد المسالك الهوائية ينحدر *PaO₂* ويرتفع *PaCO₂*، مشيراً إلى نوبة ربوية خطورة.

أنماط الربو *TYPES OF ASTHMA*

الربو مُعْرِطُهُ مع تفاعلات لُرجِيَّة نَوْصِيَّة

Asthma associated with specific allergic reactions
بعد النمط الحارِجِيّ المُتَّشَأ *extrinsic* شائعاً ويحدث عند المرضى الذين يطورون الأرجية *allergy* للمواد المستحصبة المستتفة. غالباً ما يكون المرضى تائبيين *atopic* ويظهرون استجابات إيجابية لاختبار الرغز الجلدي *skin prick test* تجاه استحضات نفسها. يكون تفاعل فرط الحساسية في الرئين (واجلد) من النمط العاجل (type I)، ويكتفب تفعيل الغلوبولين المناعي E- (IgE) بتوسط الخلايا البدنية. إن اجتناب المستأرج علاقة خاصة مع التقدير العلاجي لهذا النمط من الربو.

قربو غير المتروبط مع أرجية معروفة

Asthma not associated with known allergy
يتعرض بعض المرضى للأزيز وعُسْرُ التنفس في غياب أي مستأرج أو تائب *atopy* واضح. بعد هزلء المرضى مصابين بالربو الداخليّ المُتَّشَأ *intrinsic* وبسبب فقدان القدرة على تحديد المستأرج، فإن اجتناب المستأرج ليس له مكان في التقدير العلاجي.

الربو المحرض بالتمرين *Exercise-induced asthma*

يغور بعض المرضى الأزيز الذي يحدث بانتظام بعد يصعب

occupation- لكنه غير عملي إذا كان منتشرًا كما في موسم غبار المنزل house-dust mite.

تقلص الانتهاب القصبي وفُطْرُ التفاعلية

Reduction of bronchial inflammation and hyperreactivity

لما كان الانتهاب مسدداً persistent مزكراً فُطْرُ التفاعلية hyperreactivity القصبية، فإن استعمال الأدوية المضادة للانتهاب يعد منطقياً.

القشورانيات السكرية Glucocorticoids (راجع الفصل 34) تحدث تناقصاً تدريجياً في فُطْرُ التفاعلية hyperreactivity القصبية. تعد ركناً أساسياً في معالجة الربو. لا تزال الآليات الدقيقة تختلف عليها ولكن ربما تتضمن: تثبيط تدفق الخلايا الانتهابية إلى الرئة بعد التعرض للمستأرج؛ تثبيط إطلاق الوسائط mediators من البلاعم والبوزينيات وإفراز سرب الأوعية الدقيقة microvascular leakage الذي تسببه الوسائط. تتضمن القشورانيات السكرية المستعملة في الربو الريدنيزولون (فمويًا)، والبيكلوميثازون، Fluticasone و budesonide (استنشاقًا) (راجع الفصل 34).

كروموجلبيكات الصوديوم Sodium cromoglycate (cromolyn, intal) تُضعف الاستجابة العاجلة تجاه المستأرج وكان يعتقد سابقاً بأنها تعمل بتثبيط إطلاق الوسائط mediators من الخلايا اللمبية mast cells. توحي أنية الآن بأنها تثبط الاستجابة الأرجية المتأخرة وفُطْرُ التفاعلية العصبية، وتشر إلى تأثيرات الكروموجلبيكات على الخلايا الانتهابية الأخرى وعلى المشعكات الحوارية النوعية local axon reflexes تمنح الكروموجلبيكات بصعوبة من السيل المعدي المعوي ولكن بمنصر جيداً من الرئتين، وتعطي استنشاقاً (كمسحوق، ضبوب أو رذاذة nebulizer). تُعرض بدون تبدل في البول والصفراء.

* كعمل الكروموجلبيكات في عام 1968 كتبرج لعين نفذ من قبل مدير شركة البحث المُصاب بالربو (REI) التونسي (Altounyan) على نمسه. نستطيع أن نحسب بالكثرة التونسي دون أن نجد هذا كطريقة مفضلة لبحري الكبدات الكمامة الخددة

دقائق من التعرّب. تحدث استجابة شبيهة بعد استنشاق الهواء البارد إذ يبدو أن الآلية المُستخدمة هي تحفيز انبساط الطوائية airway drying. إن استنشاق ناهض مستنبئة ياب الأدرينية: كروموجلبيكات الصوديوم أو أحد مناهضات مستقبلية الليكوتروينات الخديته (راجع ما سيأتي) على نحو مسبق لأي تحدٍ يفي من التعيق القصبي.

التربو المتربط مع لتمام التروبي للمسد المزمن

Asthma associated with chronic obstructive pulmonary disease

يتعرض عدد من المصابين بانسداد المسالك الهوائية إلى تغيرات هامة في مقاومة المسالك الطوائية وتفاوت منفتحهم من أدوية الربو الموسعة للقصبات. لابد من تمييز الوجود المشترك coexistence للربو مع الداء الرئوي المُسد المزمن عند بعض المرضى. وتقييم استجاباتهم لتوسعات القصبية أو القشورانيات السكرية لفترة من الزمن (كإختبار منهجي لوظيفة التنفس قد لا يمكن أن يعول عليه لتكهن بالاستجابة السريرية في هذه الحالة).

أساليب لمعالجة APPROCHES TO TREATMENT

من خلال بحمل المناقشات السابقة، تمد الأساليب التالية للمعالجة منطقية:

- الرقابة من التعرض للمستأرجات
- إفراز الانتهاب القصبي وفُطْرُ التفاعلية
- توسيع القصبات الضيقة.

يمكن إنجاز هذه الأغراض كما يلي:

لوقاية من التعرض للمستأرج (لمستأرجات)

Prevention of exposure to allergen(s)

يلائم هنا الأسلوب المصان بالربو الأخرى. يساعد استعراف العامل للمستأرج بأخذ تاريخ المريض (حسوث الأزر استجابة للتلمس مع الأعشاب، الطبخ، الحيوانات)، بالحقن الرعزي داخل أدمة الجلد للمستأرج الانتقائي selective allergen أو بإيضاح نوعية الغلوبولين المناعي E (IgE) في مصل المرضى (إختبار RAST). يمكن عملياً إحتاب المستأرج عندما يتعلق مع بعض الأوجع النوعية، مثل المهنة

لما كانت الكروموجلبيكات لا تهاض التأثير المضيق القضي لوسائط، فإن الكروموجلبيكات غير نشالة في إلقاء اللوبة الموجودة، فهي مثلاً تقي من تضيق القصبات بدلاً من تخريض التوسع القضي. تستعمل مستحضرات خاصة من أجل التهاب الأنف الأرحس والتهاب المثحمة الأرحس.

إن كروموجلبيكات الصوديوم فعالة في الربو الخارجي (الأرحس) الذي يتضمّن الربو عند الأطفال، والربو المحرض بالتمرين، ولكن استعمالها قد الحطّ بسبب بجماعة وأمونية البرعة المنعوضة الانشاقية من القشراسمي السكري النسي أصبحت ظاهرة.

هي مركب غير مهمي بوضوح. فيما عند السعال وتشنج القصبات المحرض بالمحوي فقلماً تسبب تفاعلات أرحمة. وقد يتج تطبيقها على العين إحساساً لاسعاً *stinging* موضعياً وقد يسبب الشكل القموي الخفيف.

تيلوكروميل الصوديوم (*Tilade Nedocromil sodium*) يشابه بشاكلة *profile* أفعاله مع الكروموجلبيكات ولكن ليس له علاقة بنوية معها ويمكن أن يستعمل كضروب مقاس *metered aerosol* بدلاً من الكروموجلبيكات.

أدوية أخرى *Other drugs*. الكيبرتيفين: *Ketotifen* حر محصر لمستقبلة H_1 الهيستامينية يؤر كذلك كمضاد للربو ولكن منفحة تم تتوضع على نحو حاسم. بسبب الناس على نحو شائع مثل مالي مضادات الهيستامين.

توسيع القصبات الضيقة

Dilatation of narrowed bronchi

يحدث ذلك بدرجة مثالة بالأعسة الفيربرولوجية لتقلص العضلات القصبية، بتية الأليات الأدرينية الموسعة للقصبات. تعدّ المعامسة الفارماكولوجية لمضيقات القصبات النوعية أقل فعالية لأن الوسائط الفردية ليست مسؤولة وحدها عن الجزء الكبير من تضيق القضي القضي (أسيل كولين، أهدورين، ليكوتروين) أو لأن الوسيط لا يمرر حتى خلال فوب الربو (الهيستامين).

ناهضات المستقبلة β_2 -الأدرينية β_2 -adrenoceptor agonists. إن المستقبلات الأدرينية السائدة في القصبات هي

من نط β_2 وبسبب تبيها ارتقاء العضلات القصبية. كذلك يُكتت تضيق المستقبلة β_2 الأدرينية أخلايا البنية. تتنن الناهضات agonists المستعملة كثر: *terbutaline* ، *salmeterol* ، *fenoterol* ، *salbutamol* وقد توفقت في الفصل 22. إن السالميترون *salmeterol* أفعولها فعلاً بسبب مرامي سلسلته الجانبية الأربعة لفتح *lipophilic side chain* anchors فإن مجاورة البناء للمستقبلة في العشاء *membrane adjacent* تبطئ زرعه التسمي *tissue washout*.

تعدّ ناهضات المستقبلة الأدرينية الأقل تنافسية من الأدرينالين (أبينفرين)، الإبيدرين، الإيزوبتالين *isotrenaline*، الإيزوبرينالين *isoprenaline* والأدورسي برينالين *Orcipre-naline* لقل مأمونية، ربماً تسبب على الأرحس اضطرابات نظم قلبية. يسهم نشاط المستقبلة ألفا في تضيق القصبات ولكن ناهضات المستقبلة ألفا الأدرينية α -adrenoceptor antagonists لم تثبت فعاليتها في الممارسة.

الثيوفيلين *Theophylline*، ميثيل زانتين *methyl-xanthine*، رخي العضلات القصبية، على الرغم من ذلك فإن طرر فعله اللقي لا يزال قيد المناقشة. يبدو أن تسيط الأستروبيجراز (PLT) لاسيما انسط الرابع للشكل المائل *type 4 isoform* هو التفسير الأرحس لثأراته الموسعة للقصبات وتأثيراته للمساعدة للالتهاب نسي ذكرنا أقتاربه حديثاً. ربماً يكون حصار مستقبلات الأدينوزين غير هام، تتضمّن أفعال الثيوفيلين الأخرى نأراته على الليتية *chronotropic* والتقلص العضلي *inotropic* في القلب ونأته المباشرة على معدل إنتاج اليول (إدرار اليول).

عادة ما يكون امتصاص الثيوفيلين من السبيل المعدي نوعي سريعاً وتاماً. يستقلب حوالي 90% منه في الكبد ونه يند على أن هذه العمية قابلة للإشباع *saturable* بالجرعات العلاجية. أما عمره التصفوي (B ساعات) فهو عرضة للاختلاف الكبير، إذ بطور عند المصابين بمرض قلبي رئوي وحم وعند المصابين بالتشمع. تتشارك البسنة *obesity* والجنج *premaurity* مع نقص معدلات الإطراح، بينما يعزز تدخين التبغ *Tobacco* تصفية الثيوفيلين من خلال تخريض

إنزيمات P450 الكبدية، بسبب هذه العوامل الحركية الدوائية والنسب الملاحية المنخفضة، فإن مراقبة التركيز البلازمي للثيوفيلين يكون ضرورياً لتعدي التآثر العلاجي الأمثل والإقلال من الصعوبات الضائرة؛ كما تركيزه الأمثل فهو - 20 - 10 ميلي غرام/لتر (55 - 110 ميلي مول/لتر).

إن الثيوفيلين غير متواب سبباً ويُصاغ إما كملح مع الكولين (ثيوفيلينات الكولين) أو بشكل معقداً مع EDTA (امينوفيلين). يُمتص الثيوفيلين كما يكفي ليُسمح باستعماله زرعياً في الحالة الربوية *status asthmaticus* قمة العديد من الأشكال القموية مستديرة الإطلاق للاستعمال في الربو المزمن. لكنها غير متكافئة بيولوجياً ويجب على المرضى عدم التنقل بين هذه الأشكال عندما يُتكون على مستحضر معين. استعمال في الماضي أيضاً للمعالجة الإسماعقية لتشمل البطين الأيسر (راجع الفصل 24). يعاني بعض المرضى بجرعاته العلاجية العالية من الغثان والإسهال، وعندما تكون تراكيزه البلازمية أعلى من المجال الموصى به فتمتد اختطار من اضطراب النظم القلبي والشوب الصرعية. تعد الأهمية عرضة للحدوث بالحقن الوريدي السريع، الذي يعرض الغثان والدماع لتركيز عالٍ قبل أن يتورع بدرجة تامة. لذلك يجب أن يكون إعطاؤه الوريدي بطيئاً (جرعة التحميل 5 loading dose ميلي غرام/كيلو غرام على مدى 20 دقيقة يتبعها تسريب 0.9 ميلي غرام/كبيو غرام/ساعة) وتُصمم وفقاً لتأثير تراكيز الثيوفيلين البلازمية. يجب اجتناب جرعة التحميل عند أي مريض يأخذ سابقاً أي مستحضر زانثين (Xanthine) استفسر دائماً حول ذلك قبل الحقن. يزيد التثبط الإنزيمي بالأكثروميسين، الميسروفليكسامين، الألوپورينول أو موانع الحمل القموية من التركيز البلازمي للثيوفيلين بينما تُنقص الأعراض الإنزيمية مثل الكريمازير، الفنتولين والريفاميسين التركيز البلازمي.

يتضح أن الجرعة المبررة من الثيوفيلين ذات أهمية أكثر بظهور مستحضرات الإطلاق المستديم *sustained-release* التي تعطى تأثيرات السمية مع التراكيز البلازمية الدوائية التي تصل إليها خلال 12 - 24 ساعة بعد الابتلاع. قد يكون الطيء ونعياً ولكن الأخطار الرئيسية هي اضطراب نظم

القلب، نقص ضغط الدم، نقص بوتاسيوم الدم وانسداد الصريد. يجب إعطاء الفسّم المُشكك *activated charcoal* كل 2 - 4 ساعات حتى يصبح التركيز البلازمي أقل من 20 ميلي غرام/لتر. تعد إعطاء البوتاسيوم عامة للوقاية من اضطراب النظم. يستعمل الديازيم لضبط الاختلاجات.

الموسعات القصية المضادة للمسكارين - Antimuscarinic
cardiac bronchodilators. إن إطلاق الأستيل كولين من نهايات العصب المهيمني vagal في المسالك الهوائية وكذلك تفعيل مستقبلات (M₂) المسكارينية الموجودة في العضلات الملساء القصبية بسبب تضيقاً قصبياً. بسبب حصار هذه المستقبلات بالأثروبين توسعاً قصبياً، على الرغم من أن مُضادات المسكارين المُفضلة في الممارسة السريرية هي الإبراتروبيوم *ipratropium* أو الأوكسي تروبيوم *oxitropium*. لا تشبه هذه للركبات الشحيقة الأثروبين، وهي جزيئات مشحونة دالماً، وتنتج من الامتصاص الفموي بعد الاستنشاق وبذلك تقتل من التأثيرات المضادة للمسكارين خارج الرئة غالباً ما تستعمل عند التنسين للمصابين بالداء الرئوي المُسد الزمن، تفيد في الربو الوعجم الحاد عند مشاركتها مع ناهضات المُستقبلة β_2 الأدرينية. حدد أن نضيق القصبات يتوسط مهيمني هام في الربو الحاد، ولكنه غير هام في معظم اختلالات الربو المزمنة.

ناهضات مُستقبلة الكورتورين leukotriene receptor antagonists ومثاها *montelukast* و *zafirlukast* تهي بأسلوب نفاذي من التأثيرات المصبقة لقصبات لتسبب تسهيل نوكوتريينات (C4, U4, E4) cysteinyl-leukotrienes بحصار مُستقبلة cysLT1. تمتلك لماعة شبيهة للجرعة المنخفضة للقطراتي السكرتي glucocorticoid. إن ندرة Paucity مقارنة مع الأخرى المُوعدة medications established جعلتها خطأ علاجياً ثانياً أو ثالثاً. ربما نستبدل في الخطوة الثانية أو في المراحل المتأخرة لتدبير الحادى للدرجة الخامسة من الربو (راجع الشكل 127). لا توجد دراسات تميز استعمالها كمعالجة موقرة للمستويدي (أو على الأقل، كمعالجة بالإعاضة). عندما تستعمل هذه الطريقة أحياناً عند

الدواء على شكل ضئوب لبستشق. لقد كان أسواغ vehicle حتى الآن CFC (كلوروفلوروكربون، chlorofluorocarbon)، لكن نتيجة الاهتمامات حول نفاذ أوزون الغلاف الجوي فقد استعمل الهيدروفلوروكربان hydro-fluoroalkanes (HFA's) الذي يعدّ صديقاً للأوزون ozone-friendly.

لابدّ لضمان إيّاه الجرعة الفئوية للثلي، من التفعين المتناسق للثشق مع التهيق وإمساك النفس الأخير. يجد العديد من المرضى ولا سيما الفتيان والمسنين هذا صعباً جداً وغالباً ما تستعمل جهاز "المساح" spacer devices بين المشقة inhaler والشغين؛ تعمل هذه كاستودع للضبوب وتنقى أيضاً من اصطدام الضبوب في البلعوم العموي. قد يسبب الترميب الموضوعي تأثيرات جانبية موضعية في الفم، ولاسيما انبضات candida مع استنشاق الفشرانيات السكرية، ولكن يلغى المساح هذه المشكلة.

المؤذانات Nebulisers تحول المحلول أو لستعلق الدوائي إلى ضئوب. تتطلب المؤذانات النفاثة Jet nebulisers غازاً دافعاً الذي عانة ما يكون هواءً من وحدة المضغط compressor للاستعمال المنزلي، أو الأكسيجين في المستشفى؛ تتحول المحلول في حجيرة لزيادة إلى قطرات droplets بواسطة النفاثة وترشع القطرات الأكثر تاركة القطرات الأصغر لكي تستشق. تُحوّل المؤذانات عموي الصوتية Ultrasonic المحلول إلى حبيبات ذات حجم موحد بالتجيز المحدث بالضغط الكهربيسي الهلوري⁹ piezo-electric crystal. يُركب الضئوب بأي طريقة للدرين بالقطعة الصلبة أو القناع الوجهي facemask، فليس هناك تنسيق no coordination يلحق له. ويمكن تبديل الجرعة ببديل قوة المحلول. يمكن إعطاء جرعات أكثر كثيراً بواسطة لزيادة مقارنة مع الضبوب المضغوطة.

مناضلي المساحيق الجاللة Dry powder inhalers. يُشكل المسحوق ويوضع في الجهاز device، مثل spinhaler أو

المرضى غير القادرين أو غير الراغبين باستعمال المثقفة ذات الجرعة للثقة metered-dose inhalers. فإن المثلثة الجاللة serial monitoring لقياس النفس spirometry تُعدّ أساسية. يعطى montelukast مرة واحدة يومياً و zafirlukast مرتين باليوم. إن مناهضات المُستقبلة leukotriene جيدة التحمل عموماً على الرغم من ندرة التقارير السي قد ذكرت حدوث متلازمة شرغ - ستراوس Chung-Strauss syndrome لدى استعمالها. ربما يمثل هذا تسرعاً لتناع unmasking المرض عندما تُسحب الفشرانيات السكرية ويتبعها إضافة مناهض مُستقبلة الليكوتروين. إن للملامح البديلة لهذا التطور هو التفتح الالتهاسي الرعالي، كثرة النيوزينيات، سوء الأعراض التنفسية، للمضاعفات انقلية واختلال عَصَبِي عمطي.

المعالجة الفئوية بالاستنشاق

DRUG THERAPY BY INHALATION

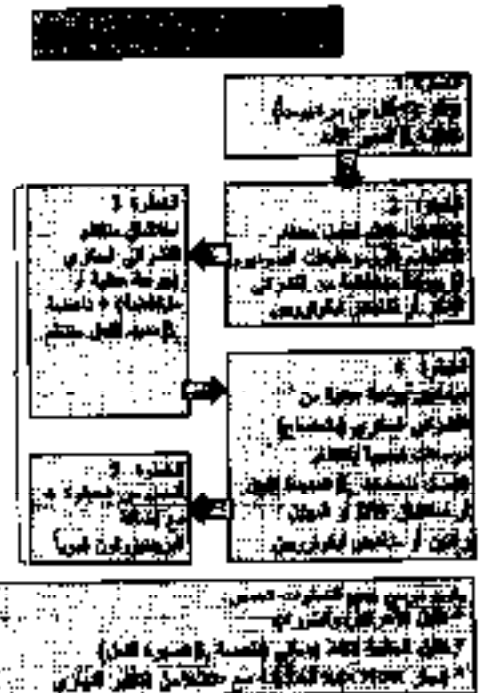
طوبّ طريق الاستنشاق ليصبح ميزة بسبب التأثيرات المرغوبة للعرض المجموعي للأدوية، ولاسيما الفشرانيات السكرية، التي أنفقت كثيراً. تُعدّ الميزات الحركية الفوائية لاستعمال طريق الاستنشاق مقابل طريق الفم قاهرة من خلال مراعاة الإلتزام الممكن الجرعة: 100 ميكروغرام سالوتيمول من الضبوب الإنشاق على ميل المثال، سوف يعطى ترمساً نسبياً شبيهاً لحوالي 2000 ميكروغرام تعطى من طريق الفم.

فيل أن يصبح الدواء قابلاً للاستنشاق، يجب أن يكون قابلاً لتحويل إلى شكل حسيماني particulate وأما حجم الجسم الأمثل الذي يعين ويترسب في الشعبات الصغيرة فهو حوالي 2 ميكرومتر (2µm). تُولد delivered مثل هذه الحسيمات particles إلى الترة على شكل ضبوب، أي مُبثّر في الغاز dispersed in a gas، الذي يمكن أن يتبع بطري متبللة:

الضبوب المضغوط pressurized aerosol. يُنوّب الدواء في سائل ذي نقطة غليان منخفضة في حاوية مضغوطة. يطلق فتح الصمام جرعة مُقاسة metered dose من السائل الذي ينفذ في الغلاف الجوي، يتبخر السائل الخامل مباشرة تاركاً

⁹ تحويين وكهرباء إلى اهتزاز ميكانيكي mechanical vibration.

diskhaler، لكي يُستثنى. غالباً ما يستعمل المرضى هذه المشاشق عندما تفشل لديهم ضغوطات الجرعة المقاسة. بسبب استنشاق المساحيق أحياناً تضيفاً قسباً عابراً.



الشكل 1.27: خطوات نفس للعلاج الربو (مراجعة هيئة المصدر الربو سنة 1997).

العلاجي الدوائي للربو المزمع. يبدأ المخطط عند المرضى الذين يتطلّبون أحياناً ناهضة مُستقبلة β_2 الأدرينية وينصح بتصاعده المخطط بإضافة معالجة مضادة للالتهاب. أما النقاط التي يجب التأكيد عليها فهي: (1) تستعمل ناهضات agonists مُستقبلة β_2 الأدرينية القصيرة الأمد كمعالجة منقذة rescue للأعراض الحادة؛ (2) يجب أن تراجع reviewed المرضى بانتظام بحيث يمكن تحريكهم للأعلى والأسفل ضمن المخطط. يجب الحرص على طريقة استعمال المشاشق لأنها سبب هام لفشل المعالجة. أما المرضى الذين لا يستطيعون تدبير المداوية الاستنشاقية، حتى مع إضافة حجرة المقاسح أو استعمال سميرة للسوق المنخفض، فيسكن أن يعطى حواء سائلة صوية، على الرغم من أن هذا سوف يشارك بتأثيرات جانبية مجموعة أكثر.

يجب أن تستعمل ناهضة مُستقبلة β_2 الأدرينية منذ البداية. إن السالبوتامول أو التيربوتالين (1 - 2 نفخة puffs حتى أربع مرات يومياً q.d.s) هما من ناهضات مُستقبلة β_2 الأدرينية القصيرة الفعلة النموذجية التي يكون تأثيرها الموسع للقصبات هورياً في البدء (خلال بضعة دقائق) ويديم حوالي 6 - 4 ساعات. يمتلك السالميتيرول *salmeterol* و*formoterol* مدة تأثير أطول (12 - 24 ساعة) مما يجعلهما أنفع في الأعراض الليلية، يجب عدم استعمالهما كموسعات قصبات منقذة rescue (ولاسيما *salmeterol* لأن فعله الموسع للقصبات يحتاج 15 - 30 دقيقة حتى يظهر). وينبغي أن لا يستعمل كإعاضة للسورويد القشري المناعي السكري الاستنشاقية (راجع الخطوة 3). تسبب جميع ناهضات مُستقبلة β_2 الأدرينية رُعاشاً بحسب الجرعة ولاسيما إذا أعطيت فموياً بدلاً من الاستنشاق.

يمكن الشروع بالعوامل المضادة للالتهاب إما بـكروموجليكات الصوديوم أو جرعة منخفضة استنشاقية من القشري المناعي السكري *fluticasone* (خطوة 2). تشير القشريات السكرية الاستنشاقية المستعملة حالياً (بيكلوميثازون، *fluticasone* *budesonide*) بتوافر بيولوجي *bioavailability* ...

.html

للمعالجة الدوائية DRUG TREATMENT

يتفاوت ذلك تبعاً لوصفامة الربو ونمطه. أما المراجعة العامة فهي مرهقة تبدلات فعالية الدواء والجرعة وبهايات متتابعة باختبارات بسيطة للتقييم التنسبة مثل معدل ذروة الجريان الزفري (PEFR) أو الحجم الزفري الفسري (FEV₁). لا يعد شعور المريض أو فحص الطبيب كافين وحدهما لتحديد الإمكانية من أجل التحسن. يجب كذلك فيلس عزات الدم الشرياني عند وجود نوبة ربوية وعيمه.

الربو الثابت والمكثف

Constant and intermittent asthma
توصي جمعية المصدر البريطانية 1997 بأسلوب الخطوات الخمس¹⁰ five-step (مبعض في الشكل 1.27) لتقدير

British Thoracic Society 1997 guidelines on the management of asthma. Thorax 52: Suppl. 2. Available online at www.brit-thoracic.org.uk/guide/guidelines.

القشرانيات السكرية لمدة طويلة (المحفزة 5)، فوجب أن تصحح الجرعات ببطء أكثر. يمكن تقليل التأثيرات الضارة للكورتيكوستيرويد أيضاً بإعطائها بجرعة مفردة صباحية لتتوافق مع التركيز الذروي الطبيعي للكورتيزول (ولذا تكون أقل كفاءة لإرتجاع محور الوطائي الكظري). ربما يحدث هذا بسبب طول مدة تأثيرها البيولوجي (18 - 36 ساعة) مقارنة مع عمرها النصفي البلازمي (2.3 ساعات للكورتيزول). قد تختلف الجرعة الصباحية المستخلقة من القشراني السكرية تأثيراً موقفاً للكورتيزول. قد يوفر بعض المرضى للكورتيزول لاحقاً بزيادة جرعة عالية لردادية من الريدونيد rudesonide 1-2 ملي غرام مرتين باليوم b.d. أو الفلوتيكازون 500 fluticasone ميكروغرام مرتين باليوم.

العدوى الصدرية Chest infections

كثيراً ما توصف مضادات المكروبات من أجل سوالات الربو. تسبب عدوى السبير التنفسي زيادة في انسداد الجريان الهوائي airflow وفرطاً في الاستجابة، لكن تعدد العوامل المرضية الفيروسية بدلاً من الجرثومية من العوامل المؤدية الشائعة. يجب أن توصف مضادات المكروبات فقط عند وجود شك قوي، يحتوي، جرثومية في السبل التنسي، مثل البلغم القيحي purulent sputum. لاحظ أن المضادات الحيوية الماكروليدية macrolide antibiotics مثل الإريثروميسين والكلاريثروميسين، تتداخل مع استقبال الثيوفيلين.

الربو الوخيم الحاد ("الحالة الربوية")

ACUTE SEVERE ASTHMA ('STATUS ASTHMATICUS')

هي حالة إسعافية مهددة للحياة تتطلب معالجة سريعة وحميمة. قد تصحح المسالك الهوائية خرونة refractory تجاه باهضات agonists مُستقبلة بـ β_2 الأدرينية بعد 36 - 48 ساعة، ينجم ذلك جزئياً عن آليات فاريماكولوجية (إزالة التحسس desensitization) وينجم الجزء الآخر عن الحماض acidosis التنفسي المطول. قد تحول السلائك، المخاطية mucous plugs، التي تعد العلامة الحادة في هذه الحالة، أيضاً دون وصول الأدرية الاستنشاقية إلى المسالك الهوائية القاصية.

غموي منخفض بسبب استقلالها العالي بالمرور الأولي في الكبد (وعائياً 100% من الفلوتيكازون fluticasone). تعد هذه الخاصة هامة، لأن القشراني السكرية المستنشقي يُفضل minimize التأثيرات المجموعية إلى 80 - 90% من النسبة تتبع فعلاً. لذا يمتلك الريدونيدون والهيدروكورتيزون ميزة أقل عند إعطائهما الاستنشاقية (مقارنة بالإعطاء الغموي) لأنهما يتحصان من الأمعاء مع استقبال ما قبل مجموعي قليل نسبياً. إن الفرق الآخر لهما بين هذه القشرانيات السكرية والأدرية التي تعطي فموياً من هذا الصنف هو فاعليتها العالية وذوبانها بالشحم. إن الفاعلية potency (الكتلة الفيرانية للدواء وعلاقتها مع التأثير، راجع الفصل 7) غير هامة بصفة عامة مقارنة مع الأدرية الغموية، لكنها أساسية للأدرية التي تعطي موضعياً.

إن القشرانيات السكرية الاستنشاقية مأمونة safe عموماً بالجرعة للتحقصة. يُخلص بسهولة من التأثيرات المرضية (البيضات الفموية candida والشحة hoarseness) باستعمال جهازية التنفس spacer device والمضمضة الفموية. ينبت المفارير أن الجرعات العالية (>1500 ميكروغرام يومياً) تحمل زيادة قليلة في احتضار الساد cataract والزرق Glaucoma؛ قد يعكس هذا الترحب الموضوعي بدلاً من التأثير المجموعي. يزداد أيضاً الثقل العظمي turnover عند البالغين، كما يوحي باختطار تحميل تحمل العظم بالاستعمال المديد، وقد ينقص انمو العظمي عند الأطفال (تشو البية إمكانية تحقيق الطول الطبيعي عند البالغين¹¹). لذا لابد من الاستمرار بالجرعة الصغرى الضرورية من القشراني السكرية لضبط العرض.

إن الريدونيدون فموياً فعال، حلاً في السوائل الوخيمة وغالباً ما يعطي على شكل مسافات قصيرة short courses (مثل 30 ميلي غرام يوماً حتى 5 - 7 أيام). يقدم استجابة فورية للأعراض وذروة الجريان، تعد المسافات المطولة أكثر، أو إنقاص الجرعة المطول غير ضروري. عندما تستعمل

Agertoft L, Pedersen S 2000 New England Journal of Medicine 343: 1064 - 1069

إن الفوائض التالية، مع بعض الشرح، هي توصيات الجمعية
الصدرية البريطانية للتدبير العلاجي للربو الموسمي الحاد:

معالجة فورية Immediate treatment

• الأكسجين بالتنعاج والمُرطَّب (*humidified*) يساعد في تخفيف
الضيق. يكون التخدير *narcosis* بسبب ثنائي أكسيد
الكربون CO_2 ناتراً في الربو وقد يستعمل 60% إذا كان
التشخيص غير مشكوك فيه. عند المرضى المسنين أو عندما
يكون هناك أي اهتمام حول الاحتباس المزمن لثنائي
أكسيد الكربون CO_2 ، يُبدأ بإعطاء الأكسجين O_2 28%
ويُحقق من عدم ارتفاع $PaCO_2$ قبل إنشاء الأوكسجين
35%.

• السالبوتامول ينالذذة بجرعة 2.5 - 5 ميلي غرام على مدى
3 دقائق، يكرر كل 15 دقيقة. بعد التهوية 5 - 10 ميلي
غرام بدلاً.

• الريدنيزولون 30 - 60 ميلي غرام من طريق الفم أو
المهبروكورتيزون 200 ميلي غرام وريدياً.

• حسب أي نوع من الضيق *sedation*.

• صور الصدر بأشعة X لتفهي الاسترواح الصدري
Pneumothorax.

إذا نُجِّت الملامح المُهلَّدة للحياة (غياب الأصوات
الثنائية، الرُّاق، بطء القلب، المظهر المهك أو > 30%
PEFR).

• *Ipratropium* 0.5 ميلي غرام يجب أن يضافه إلى ناهض β_2
الإرذاذي.

• الإعطاء الوريدي إما للسالبوتامول 250 ميكرو
غرام على مدى 10 دقائق (السالبوتامول الإرذاذي قد لا
يصل إلى المسالك الهوائية الفعالة) أو *aminophylline* 5
ميلي غرام/ كينو غرام. يجب عدم إعطاء الأمتروفيلين
للمرضى الذين أخذوا في السابق الثيوفيليدات فعولياً.

• أُنذِر وحدة الرعاية المركزة ICU.

التدبير العلاجي اللاحق subsequent management

إذا تحسَّن المريض، يستمر بإعطاء:

• الأكسجين 40 - 60%.

• برينديزولون 30 - 60 ميلي غرام يومياً أو المهبروكورتيزون
240 ميلي غرام كل 6 ساعات.

• السالبوتامول أو التهوية ثنائي الإرذاذي كل 4 ساعات.

إذا لم يحسَّن المريض بعد 15 - 30 دقيقة يعطى:

• الأكسجين المستمر والغشرائسي السكري.

• يعطى ناهض مُستقبلة β_2 الأدرينية يزداداً على نحو أكثر
تواتراً، كل 15 - 30 دقيقة.

• يضاف الابرانتروبيوم *Ipratropium* 0.5 ميلي غرام للإرذاذ
وتكرر كل 6 ساعات حتى يتحسن المريض.

إذا لم يحسَّن المريض يعطى:

• ناهض مُستقبلة β_2 الأدرينية تسريباً وريدياً أو الأميوفيلين
(0.9 ميكرو غرام/كيلو غرام/دقيقة).

• ناهض مُستقبلة β_2 الأدرينية تسريباً وريدياً (كما سبق)
كبدلي.

• الاتصال مع وحدة الرعاية المركزة ICU لتناقشة التنبيب
والتهوية الميكانيكية.

رصد الاستجابة للمعالجة Monitoring response of

treatment

• يُقاس معدل الجريان الدوري الرئوي (PEFR) كل 15 - 30
دقيقة.

• اشباع الأكسجين: يداوم على أكثر من 92%.

• يُكرر قياس غازات الدم إذا كان PaO_2 الأولي أقل من KPa
8 (60 ميلي متر زئبق) ولأنه إذا كان $PaCO_2$ الأولي طبعي
أو مرتفعاً (يتوقع تسرع التنفس لإنقاص $PaCO_2$ عند معظم
المرضى).

المعالجة في وحدة الرعاية المركزة. لا بد من نقل المريض

(معرفة الطبيب مع تسهيلات التنبيب) إذا:

• تدهور أي مما سبق، على الرغم من المعالجة القصوى

• أصبح المريض منهكاً، مصاباً بالنعاس أو التحليلط

• حدثت غيبوبة أو توقف التنفس.

المعالجة عند التخرج من المستشفى Treatment

discharge from hospital. يجب على المرضى:

• الاستمرار بالستيرويد القشري القوي السكري الاستنشاقى بجرعة عالية وإتمام مقرر course كامل من الريدميزولون قمويًا

• أن يُعلموا بإجراء رصد مُعدل الجريان القروي القفيري PEFR وعدم إنقاص الجرعة حتى لو انخفض PEFR، أو في حال الكس في الهز dipping الصباحي الباكر في القراءة (يجب عدم تخريج المرضى عموماً حتى الحصول على قراءات PEFR أقل من 25% من القراءات النهارية).

تحذيرات Warnings

قد يورث الربو بحصار المُستقبلة β الأدرينية ويمنع استعمال مناهضات المُستقبلة β الأدرينية عند جميع المصابين بالربو؛ لقد أُرثت قطرات العين المُحصرة تيباً ربوياً ممياً حتى انسى تدغم لها عوامل بيتا-1 الانتقائية.

بعد فرط استعمال overuse مناهضات β الأدرينية خطيراً. حدث في منتصف الستينات وباء من القراءات المفاجئة عند القتيان الربويين خارج المستشفى. وتراپطت هذه القراءات مع إدخال جرعة عالية من الإيزوبرينالين الضبوب المقلن (ناقص β_1 و β_2) لم يحدث ذلك في البلاد انسى لم يُسوق فيها¹⁴ الإيزوبرينالين بجرعات عالية. لقد أخذ الربو في بريطانيا عندما جرى تخدير المهيين، وجرى تعييد الضبوبات لتكون بوصفة طبية فقط. مع ذلك كان يفرض وحود علاقة سببية بين استعمال مناهضات مُستقبلة β_2 والقراءات (deaths)، أما الآلية العملية لسمرت فهي غير معروفة لا بعد اضطراب تنظيم القليسي الناتج عن الجرعة المفرطة عاملاً وحيداً. لقد أسهم التضور اللاحق لمناهضات المُستقبلة β_2 في اللامونية ولكن المراجعة في نيوزيلندا خلال الثمانينات وحدثت بأن استعمال الفينوتيرول (الفانتي β_2) كجرعة مقاسة استنشاقية قد تشاركت مع ازدياد احتظار الربو القويم¹⁵؛ واستنج

التحليل الأخير بأنه كان السبب الأرجح¹⁴.

للداء الرئوي السائد المزمن

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

يتميز الربو بانسداد قابل للعكس في المسالك الهوائية وفرط تنافس عصبية hyperreactivity ونكس الشاء القروي السائد المزمن يتميز بانسداد حكومي جزئياً في المسالك الهوائية ويتميز بفرط الإفراز المحاطي؛ وهو مرض المسالك الهوائية الصعوبة بالمرحلة الأولى. على الرغم من ذلك فإن التصر بين هذين المرضين يكون صعباً عند بعض المرضى ويقول إحدى وجهات النظر بأن الربو يصرف له المدخنين (فرضية هولندية Dinkel hypothesis). تكون المسالك الهوائية مصابة بالانسداد مثبت في الداء الرئوي السائد المزمن، من الناحية العملية، ولا بد من تعظيم المكون القابل للعكس. يمكن أن يقيم ذلك بقياس FEV1 قبل وبعد مساق course من الريدميزولون قمويًا وبعده فيعطى مثلاً 30 ميلي غرام على الأقل يومياً لمدة أسبوعين؛ تُعرف قابلية العكس، عتباطياً بأنها أكثر من <15% (وأكثر <200 ميلي لتر) في FEV1. لا بد من التحذير العام بأن أعراض المريض قد تتحسن أحياناً على الرغم من عدم قابلية العكس الواضحة أو قليلة الرضوح، لأن FEV1 قيس وظيفية المسالك الهوائية الكبيرة، بينما تكون المسالك الهوائية الصعوبة هي المعصابة في الداء الرئوي السائد المزمن COPD.

الأدوية Drugs للمتعلة للمعالجة الداء الرئوي السائد المزمن COPD هي بالضغط للمتعلة من أجل الربو، فيما عدا مُضادات الككارس مثل ipratropium التي تكون أكثر فعالية كموسعات قصبية من نهضات β_2 في COPD. يجب أن يعطى للمرضى القابلون للعكس reversibility القشريات السكرية استنشاقاً. لقد وحدث التحرية عند المرضى غير القابلون للعكس بأن القشريات سكرية لا تؤثر على وظائف وظيفية الرئة¹⁵. تنقص الأدوية للحالة للمعطاء التوت الحادة من

¹⁴ Pearce N et al 1995 Lancet: 345: 41 - 44

¹⁵ Pauwels R. A. et al 1999 New England Journal of Medicine 340: 1948

¹² Stolley P D 1972 American Review of Respiratory Diseases 105: 8: 13

¹³ Crapo J et al 1989 Lancet 1:917

- غالباً ما تكون المستنقفة التنفسية عند الولادة قليلة للمعالجة، بالمسحوق القابل بالمطبخ surfactant الرئوي، فتقليدياً، وغالباً ما يتطلب ذلك بالمعالجة الإنتقالية للألم بالمسحوق الستيرويدي الستيرويدي.
- إن إيقاف التدخين والمعالجة المعتدلة بالأكسجين هما من التدخلات المبرورة بخصوصين الفقراء في أثناء الترتوي المسد لتتزامن COPD.

لبلول للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Jarvis F J 2000 Chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 343: 269-280

Dewan N T, Leach R M 1998 Acute oxygen therapy. *British Medical Journal* 317: 798-801

Busse W W, Lemanak R F 2001 Asthma. *New England Journal of Medicine* 344: 350-362

Drazen J M, Elliot I, O'Byrne P 1999 Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *New England Journal of Medicine* 340: 197-206

Holgate S T 2000 Allergic disorders. *British Medical Journal* 320: 231-234

Hsia F H 1998 Respiratory function of haemoglobin. *New England Journal of Medicine* 338: 239-247

Irwin R S, Madison J M 2000 The diagnosis and management of cough. *New England Journal of Medicine* 343: 1715-1721

Kay A B 2001 Allergy and allergic diseases. *New England Journal of Medicine* 344: 30-37 (part I); 109-113 (part 2)

Poole P J, Black P N 2001 Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *British Medical Journal* 322: 1271-1274

Rees P J, Dudley F 1998 Oxygen therapy in chronic lung disease. *British Medical Journal* 317: 871-874

Kres P J, Dudley F 1998 Provision of oxygen at home. *British Medical Journal* 317: 935-938

Ware L B, Matthay M A 2000 The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 342: 1334-1349

Weiner J M, Abramson M J, Fuy R M 1998 Intranasal corticosteroids versus oral H₁-receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 317: 1624-1629

COPD ومن أيام المرض؛ والأفضل أن تدخر للمصابين بالتهنئة أو السرورات الوعيفة أو المملوكة من المرض، وبقي ترك التدخين الفعل الوحيد المثبت نفعه في المحافظة على وظيفة الرئتين في COPD.

- الأكسجين المنزلي Domiciliary oxygen يُحسن البقاء عند المصابين بنقص التأكسج. يوصى باستخدامه عندما:
 - يكون $PaO_2 < 7.3$ KPa (56 ميلي متر زئبق) عند الاستقرار على المعالجة الطبية.
 - يكون $PaO_2 < 7.3$ KPa
 - يعاني المرضى من نوب فشل قلبي الحاد الأيمن (قلبي رئوي).
 - يكون $FEV_1 < 1.5$ L و $FVC < 21$.

التهنئة
• يسهل ترويض بقرط حساسية للمضيقات القصبية الداخلية، المنشأ، أي الأستيل كولين والهيستامين، وبإصدار كينز تنكس في المسلك الهوائية.
• نداء الأتوية التي تفسر نقص الأستيل كولين والتي تفسر تفسر الهيستامين ضيقة أو غير فعالة في معالجة ترويض.
• إن العناية من معظم المعالجات المضادة للترويض هي؛ إما بإفلاس بإطلاق السيروتونين الالتهابية (تفتريجات السكرية أو كرومبولينكات ألدونوم) أو شويج مضاد للتصبت بتتبعه مضيقات B2 الأبرنية قصبية.
• إن الاستعمال الهجومي للتفتريجات السكرية، ولا سيما بالطريق الاستنثالي، هو حجر الأساس في أسلوب التفتير التكاملي لترويض.
• عادة ما تُزوى مضادات الهيستامين إلى مناعضة مستقلة H ₁ ، وتمتلك تطيفات واسعة في معالجة الاضطرابات الأرجية، وفي الثاني.
• يُجتنب للتأثير المضاد الترويض للجلد الأول لتقوية من مضادات الهيستامين، أي التهنئة، باستخدام أتوية لجلد قلبي الحديثة لكي لا تدخل الجهاز العصبي المركزي.

أمراض الدم والأورام

BLOOD AND NEOPLASTIC DISEASE

المُلخَص

يُعدّ لعرض الوعائي الانسدادي سبباً رئيسياً للمبرهنة ومغفلت الوفيات. ويوجد الآن فهم أفضل لآليات تنظيم الإرقاء لتسيّ يؤكد على بقاء الدم سائلاً ضمن الأوعية، وكذلك فهم تكوين السداة platey النسبة عند مسدّد الوعاء، وطرق تعديل الإرقاء بالأدوية للوقاية أو لمعالجة (حلّ) لتخلّط الباثولوجي.

• نظام التخلّط: حلّز عمل الأدوية لتسيّ تتركّز لتعطّل وتلّقي نقي منه (مضادات التخلّط) واستخداماتها.

• نظام حلّ الفبرين: حلّز عمل الأدوية لتسيّ تتركّز الاصلاح الفبريني (حالات الفبرين) واستخداماتها لحلّ التخلّط الشريانية والوريدية (حالات كثيرة).

• الصفائح: طرق استعمال الأدوية لتسيّ تثبط فعالية الصفائح في معالجة المرحل الشرياني.

يعدّ نظام الإرقاء معقداً، ولكن يمكن تقسيمه إلى المكونات

الرئيسية التالية:

- تكوين الفبرين (التخثر)، الذي يثبّت السداة الصفحية.
- ذوبان الفبرين (الانحلال الفبريني).
- الصفائح، التي تُكوّن سداة الإرقاء.
- الأوعية الدموية.

إنّ الأدوية التي تتعامل مع نظام الإرقاء (مضادات التخثر، وحالات الخثرة، والعوامل المضادة للصفائح) ذات نسبة في تدبير تكوّن الخثرة الباثولوجية ضمن الأوعية، أو تدبير السرف الباثولوجي، وتُصنّف وفقاً لتكوّن النظام الذي تؤثر عليه.

نظام التخلّط Coagulation system

يُساعد نظام تخثر الدم بطريقة مبسّطة في (الشكل 1.28). ويتكوّن من مكونات بروتينية سكرية glycoprotein تجرّ بشكل طبيعة يُترجم pro-enzyme (عبر فُعال بالضرورة) أو طبيعة تيم العامل pro-cofactor (العوامل V و VIII). وتُعدّ الإنزيمات المُفعّلة من إنزيمات البروتياز (بروتياز) السيرينية serine proteases.

التخثر الفيزيولوجي (المسلك "الخارجي" extrinsic) يبدأ عندما يقوم العامل النسيجي (TF، الترومبلاستين النسيجي)، المُكتشوف عبر الإصابة الوعائية، بتسليط وتكوين معقّد مع العامل VII لينشّط العوامل IX و X التي تُتفعّل بدورها مع VIIIa و Va على التوالي على سطح الغشاء (الذي يوفّر الفسفوليبيد، PL). يُحوّل مُعقّد Va/Xa ترومبوسين (طبيعة الترومبين) إلى الترومبين الذي يحوّل الفبرينوجن إلى فبرين ويُعزّل مُنشّط بعض العوامل V, VIII, XI و XIII، مما يُسرّع تخثر الفبرين بمصالح الارتباط (-F-F-F-).

يُشار إلى المسلك الداخلي intrinsic بالتخثر في المختبر in vitro. يبدأ عندما يصبح العامل XII مع تيم العامل cofactor الكاينينوجين المرتفع الوزن الجزيئي (HMWK) على تماس مع سطح غريب، مثل الزجاج، أو الكاولين kaolin. وهكذا لا تمتلك دوراً فيزيولوجياً (ولا يتأثر انصباوب عوز العامل XII باضطراب انسرف).

إنّ العزل الكلاسيكي للمسلك الداخلي والخارجي بسيط ولكنه يبقى ظاهرة مثيرة مُعقدة لرصد التخثر. ويعتمد كلّ من هذين النظامين في الجسم الحيّ in vivo وفي المختبر على وجود

أيضاً بزمن التجلط بالسفالين - والكاولين (KCCT)، يُقَمَّ نظام النسر البشري على نحو رئيسي. وبدأ النسر في المعمر بإضافة جزيئات مشحونة سلباً مثل الكاولين مع الفسفوليبيد، والكالسيوم والثروموبلاسين الخارجي.

يتأثر كل من هذه الاختناقات أيضاً بانسلاط النسر النهائي، ويُخْتَر نقطة هابتها لكني منها بزمن الترومين. وهذا يختبر تكوين خنطة الفبرين بإضافة الترومين الخارجي والكالسيوم. وهو حساس لمستوى مولد الفبرين fibrinogen ولوجود منظمات الترومين (الهيبارين، ومثجات تدرج الفبرين/ الفبرينوجين (FDPs).

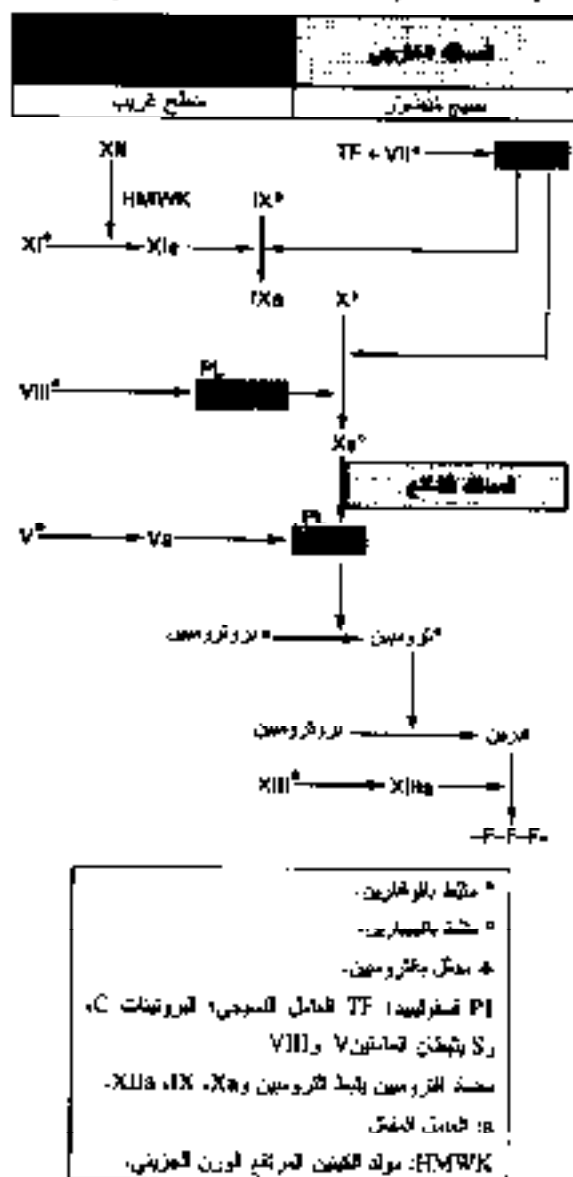
للفيتامين K: تميم عامل خرج

VITAMIN K: CRITICAL CO-FACTOR

إن الفيتامين K (Coagulation vitamin) ضروري للإرقاء الطبيعي وللآليات المضادة لنسار antithrombotic. ويوجد هذا الفيتامين طبيعياً بحسب شكله. فتنامد K_1 (الفلوكنون phyloquinone) يوجد على نطاق واسع في النباتات و K_2 (menaquinone) يتنسن قديماً مُتَكَثراً في السبيل المعدي بواسطة المراهيم، مثل الإشريكية القولونية (الميثاكنونات menaquinones). يتطلب امتصاص فيتامينات K انطهية النراء في الدمن وجود النصفاء bile. تُعَدُّ النباتات الحضرء المورقة مصدراً جيداً لفيتامين K_1 . وإن المحزون الجمي من الفيتامين K متواضع ويمكن أن يُفَدَّ في خلال أسرع، ومع ذلك تُحافظ تيم flora المعى على إنتاج جويس الأمتل الترومينات المعيدة على الفيتامين k. إن المضاهي التحليقي، أي المهاديون menadione (K_3) (أدناه) من الفيتامينات الطبيعية أيضاً وله فعالية بيوتوجية في الجسم الحي، هو ذواب في الماء.

يُعَدُّ الفيتامين K ضرورياً للمرحنة النهائية في تحقيق سعة بروتينات متعلقة بالخنتر في الكبد من خلال إضافة إلكربوكسيل في الموضع غاما γ -carboxylation من كَمالات حمض الغلوتاميك في الجزوي. تُسَمَّحُ كَمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك للكالسيوم بالارتباط مع الجزوي، وهذا يتواسط بدوره الارتباط مع سطوح الفسفوليبيد المشحونة سلباً. إن البروتينات المعتمدة على الفيتامين K هي عوامل الخنتر II

أيونات الكالسيوم Ca^{++} ويكتسب منفاخ الخطوات في الجسم الحي in-vivo تكوين معدرات جزوية كجوية tissue-molecular على سطوح النشاء، هي سطوح الصفيحات platelets عادة. يبلغ شلال التفاعلات درونه توليد الفبرين وتُخْتَره بواسطة العامل XIII ليكوّن خنطة clot الفبرين.



الشكل 1-28 - نظام النسر الدم وتطر النسر

إن زمن التروثرومين (PT)، الذي عادة ما يهر عنه بالنسبة الطبيعية الدولية (INR) تضبيط لمعالجة بمضادات الخنتر الضموية، يُقَمَّ نظام النسر الخارجي على نحو رئيسي. وإن زمن التروثرولاستين المُنَشَّط جزياً (APTT)، المعروف

بالعضل ولحمт الجلد أو قموياً. ويعتمد الطريق المُفضَّل على حاجة الدمعة لتصحيح ليل إلى النزف haemorrhagic. وينبغي تحبُّب الطريق داخل العضل عندما تحوّل نسبة الطبيعية الدولية INR كثيراً، إذ قد يتخرَّض النزف الموضعي داخل العضل، ويتباين الامتصاص تحت الجلد 5.5. وعلى الرغم من احتظار التفاعل الأوجي، فإنَّ الطريق داخل الوريد يضمن الإبقاء السريع.

مصفات ميناديول الصوديوم *Menadiol sodium phosphate* (فيتامين K₁، Synkavit) المضاهي التحليلي للفيتامين K، المواب في الماء، هو الأفضل في حالة سوء الامتصاص malabsorption أو في حالات عوز جريان الصعراء. والسببة الوحيدة أنَّه يستغرق 24 ساعة لكي يعمل، ولكن تأثيره يدوم عدة أيام. وأما الجرعة بالقم فهي 5 - 40 ميلي غرام يومياً.

يسبب مصفات ميناديول الصوديوم بحركات متوسطة فقر الدم الانحلالي، ولذا ينبغي عدم إعطائه لوليدان أي الخدشي الولادة neonates، ولاسيما للمصابين بعوز نازعة هيلروجين الغلوكوز 6. مصفات G6PD؛ فأكبادهم غير الواضحة غير قادرة على التغلب على عبء أحوية السطوية، التقليل ومرتحد عظم من البرقان الثوروي kermicterus.

تتضمَّن مضاهيات الفيتامين K الفوابة في الدهن لتفاحة في بعض الدول الأسيثوميافثون acetomenaphthone والميفافثون menaphthone.

دواعي استعمال الفيتامين K أو مضاهياته

Indications for vitamin K or its analogues

• النزف أو التهديد بالنزف بسبب مضادات التخثر الكومارينية coumarin أو الإندانديون indandione. يُعصَّل الفيتوميناديون phytonadione لفعله الأسرع؛ تباين تدايم تقدير الجرعات بحسب درجة الإخاح والاستطباب الأصلي لمضاد التخثر.

• مرض النزف عند الوليد اندي بنشاً خلال الأسبوع الأول من الحياة، وعادةً ما بين الأيام 2 - 7 (وأيضاً مرض النزف الأخر الذي يحصل في الشهور 6 - 7). ويوصى

(الثوروثرومين/ طليعة الثرومين)، TX, VII, X، أما البروتينات المضادة للتخثر (المنظِّمة) فهي الثروبيبات S, C. يحوّل النسل للمُختزَّل reduced للفيتامين K أثناء إضافة الكربوكسيل على المرزوع - عاماً من البروتينات بواسطة الكربوكسيلاز لتحمدة على الفيتامين K، إلى إيوكسيد epoxide، وهو ناتج أكسدة، مما يفضي بالنتيجة مرة ثانية إزجماً من فعالية الفيتامين K، أي توجد حنقة تحويل ينسي interconversion (حلقة الفيتامين K) بين إيوكسيد الفيتامين K والفيتامين K المُختزَّل أو الفمَّال (K₁H₂). عندما يكون الفيتامين مُعوزاً أو يتشبَّط فعنه بالأدرية؛ تُنتج بروتينات تخثر لا يمكنها الارتباط بالكالسيوم Ca²⁺؛ بعشل حدوث يرتباطها المرحج فيزيولوجياً مع سطوح الأخشبية؛ وهذا يُحلُّ نالية التخثر ويدعى هنا البروتين المسزوع لكربوكسيل بالبروتين المُختزَّض في غياب الفيتامين K، أو PIVKA.

العوز Deficiency قد ينشأ مما يلي:

- فشل الصعراء في دعول الأمعاء، ومثال ذلك، البرقان الإحسادي أو التامسر الصفراوي.
- متلازمات سوء الامتصاص المحدث، ومثال ذلك، مرض البصر coeliac، أو بعد قطع الأسماء الدقيقة عند اليلع.
- نقصان نبيت flora المسيل المعصبي عند الوليد أي عند الرضيع الخديث الولادة مثلاً وتاخراً بعد مضادات المكاروب الواسعة الطيف.

توافر مستحضرات الفيتامين K التالية:

الفيتوميناديون *phytonadione* (الفيتوناديون Kona، Kion phytonadione) يعمل الفيتامين K الدراب في النسر الموجود طبيعياً، في خلال 12 ساعة تقريباً وينبغي تصحيح نسبة الطبيعية الدولية INR في خلال 24-48 ساعة. ويستخدم مستحضر وريدي في الطرزيق ويجب إعطائه بيضاء حيث قد يحدث تملص تأفي مع تورُّد الوجه، والتعرق، والحصى، وتيس الصدر، والزراق cyanosis والوهف collaps الوعائي المحيطي. ويدو المصابون بالمرض الكندي المؤمن ومن يتناولون مُنخفضات المستقبله المسمتسمية H₂ أكثر مثلاً للنفاض، ويمكن استعمال الفيتوميناديون من ناحية ثانية

بالوقاية¹ أثناء فترة التعرض للفيثامين K (الفيتوميناديون، على شكل Kouhkiol) 1 ميلي غرام حقناً مبرداً بالمعضل عند الولادة. ويمكن إعطاء الفيثامين K نالقم كيديل على حرمعتين من مستحضر غروانسي colloidal (مزيلة مخلوطة mixed micelle) لفيثوميناديون في الأسبوع الأول. ويسمى أن يتناول من يرضعون من الثدي بحوالي 2 ميلي غرام إضافية عند الشهر الأول من العمر. ولا تحتاج نظام تغذية الرضع babies هذه الإضافة الأخيرة إذ يحتوي الصيغة الغذائية Formula كمية من الفيثامين K. وقد هدأت المخاوف من احتمال أن يسبب الفيثامين k السرطان الطغوي.

• نقص بروترومين الدم بسبب متلازمات سوء الامتصاص المعوي، ينهي استعمال فسفات ميتادول الصوديوم menadiol sodium phosphate لأنه ذواب في الماء.

الوارفارين Warfarin

عُورُ الفصل Mode of action. يتأكسد الفيثامين K لفعال (KH₂) إلى إيوكسيد epoxide أثناء إضافة الكربوكسيل على انوضع عملاً γ -carboxylation في عوامل التنخر II (البروترمين)، III, IX, X (وأيضاً البروتينات الأخرى المضادة للتنخر C وS) في الكبد، ويجب أن يتنخر بواسطة إنزيمات مختزلة إيوكسيد الفيثامين K ومختزلة الفيثامين K. تنحلل الكومارينات ببطء مع الفيثامين K وتثبط تنظيماً كلاً من مختزلة إيوكسيد الفيثامين K ومختزلة الفيثامين K، مما يحد من إنتاج الشكل المختزّل الفعالي للفيثامين لتشكل بروتينات التنخر (ومضادات التنخر) وتضاع النتيجة الإجمالية في تولؤن الإرقاء نحو تفضيل الفعّل للصاد للتنخر بسبب تراكم بروتينات التخلط مع القباب أو النقصان في مقرات الكربوكسيل γ - (PIVKAs). ولا يحدث هذا الانزياح إلى أن تصنع البروتينات الوظيفية المعتمدة على الفيثامين K قبل تصفية النواه للعطلى من البول. تحدث العملية بمعدلات

بالوقاية¹ أثناء فترة التعرض للفيثامين K (الفيتوميناديون، على شكل Kouhkiol) 1 ميلي غرام حقناً مبرداً بالمعضل عند الولادة. ويمكن إعطاء الفيثامين K نالقم كيديل على حرمعتين من مستحضر غروانسي colloidal (مزيلة مخلوطة mixed micelle) لفيثوميناديون في الأسبوع الأول. ويسمى أن يتناول من يرضعون من الثدي بحوالي 2 ميلي غرام إضافية عند الشهر الأول من العمر. ولا تحتاج نظام تغذية الرضع babies هذه الإضافة الأخيرة إذ يحتوي الصيغة الغذائية Formula كمية من الفيثامين K. وقد هدأت المخاوف من احتمال أن يسبب الفيثامين k السرطان الطغوي.

• نقص بروترومين الدم بسبب متلازمات سوء الامتصاص المعوي، ينهي استعمال فسفات ميتادول الصوديوم menadiol sodium phosphate لأنه ذواب في الماء.

الأدوية التي تمنع من التخثر: مضادات للتخثر

DRUGS THAT PREVENT COAGULATION: ANTICOAGULANTS

لثة تعطان من مضادات التخثر وهي:

عبر مباشرة الفعول *indirect-acting*: أستفول أدوية الكومارين² coumarin والإنلانديون inbandione حوالي 72 ساعة لتصبح فعالة فماداً وتعمل لأيام جتة، وتعمل شجوماً ويمكن معاكسة مفعولها بواسطة الفيثامين K (انظر لاحقاً).

مباشرة الفعول *direct-acting*: الهيبارين heparin والميرودين hirudin، والبفالبرودين bivalirudin والأغاثروبين argatroban فعالة وسريعة، وتعمل ليضع ساعات فقط ويجب إعطائها حقناً.

مضادات التخثر غير مباشرة الفعول

Indirect-acting anticoagulants

تتضمن الكومارينات، الوارفارين warfarin وأستيركومارول acenocoumarol (نيكرومانوف nicouma-

¹ Campbell H, A Link; K P 1941 Studies on the haemorrhagic sweet clover disease IV: the isolation and crystallization of the haemorrhage agent; Journal of Biological Chemistry, 138: 21.

¹ كُتِبَ الترجمات الوظيفية لبريطاني.

² توجد الكومارينات في العديد من النباتات وهي مهمة في صياغة المعنور، تعرى ريشة الكبد ولعشب الصبردين حديثاً للكومارينات.

مختلفة لعوامل التنثر الإفرادية (العمر النصفي لك VII هو 6 ساعات، ولف IX و X و 24 ساعة، والبروثرومين 72 ساعة). وأكثر من ذلك، تملك البروتينات المضادة للتخثر C و S عمراً نصفياً تقصر من بروتينات خلائع التخثر ويخلق الانحطاط الأسرع في تركيزها حالة فرط تخثر عام. وقد يكون هذا عطلاً على الكهنيين بالمعز الموروث للروتين S و C الذين قد يُطَوَّرون تخثراً جلدياً ويُزَوَّون بدء مضاد التخثر مع الهيارين إلى أن تخثر تأثير الوارفارين حيداً. وهكذا يتأجل تأثير الوارفارين المضاد للتخثر ويجب بالواقع إعطاء الدواء لمدة 3-4 أيام قبل أن يُعدَّ التأثير علاجياً على نحو ملائم. وأكثر من ذلك، لا تعكس النسبة الطبيعية للدوية INR على نحو يعول عليه حماية مضاد التخثر أثناء هذا الطور الحدي، لأن العوامل المعتمدة على فيتامين K تنهي معدلات (بسرعات) مختلفة.

إن ليرة العظيمة للوارفارين عن الهيارين هي إمكانية إعطائه فموياً. أما سببه الرئيسية فهي التلكر في الوقت قبل أن يُظهر تأثيره، ويجزى ذلك إلى طرز فعه غير المباشر. ويوجد تلكو مشابه في الوقت عند تعديل جرعة الوارفارين أو إيقافه إذ إن العمر النصف للبروتينات غير الوظيفية مساو تقريباً للبروتينات الوظيفية.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الوارفارين سريعاً من السبيل الهدي الموي، ومثل جميع مضادات التخثر الفموية، يرتبط أكثر من 90% منه مع بروتينات البلازما، ويهيى فعه بالاستقلاب في الكبد. إن الوارفارين (جرع النصف 36 ساعة) مزيج راسمي racemic من مقادير متعادنة تقريباً لصاوغين isomers للوارفارين، S (العمر النصفي 35 ساعة) و R (العمر النصفي 50 ساعة)، أي إنه تأثير للدوائين. وبعد الوارفارين S تقوى بأربع مرات من الوارفارين R. وتؤثر الأدوية التي تتدخل مع الوارفارين في هدين للصاوغين بطريقة مختلفة.

الاستعمال Uses. الوارفارين هو دواء الاختيار كمضاد للتخثر، تعالته التي يعول عليها ولأنه يسبب وقوعاً أقل للآثار الضارة. تُرصد للعلاج بإجراء اختبار زمن البروثرومين، وعادةً ما يُجرى الاختبار بالبروثرومين المعرّ ويُعبر عن

النتيجة بالنسبة الطبيعية الدولية (INR)، وهي نسبة زمن البروثرومين للمعري إلى الشخص الطبيعي (الذي لا يتناول مضاد التخثر) مع أخذ حساسية البروثرومين المستخدم في الحسبان. يشج البدء بمضادات التخثر الفموية عند المرض المتناولين سابقاً للهيارين. تُعكس النسبة الطبيعية الدولية INR بدرجة يعول عليها درجة فعالية البروثرومين شرط أن يكون زمن البروثرومين المُنشَّط جزئياً (APTT) هو قياس للتأثير المضاد للتخثر الهيارين، انظر ادناه) ضمن المجال العلاجي (2.5 - 1.5 - ضعف الشاهد). إن المعالجة بالوارفارين مع نسبة طبيعية دولية في المجال العلاجي لا تُطيل APTT.

الجرعة Dose. ثمة تباين كبير بين الأفراد في متطلبات الجرعة. وعادة ما يتم بدء المعالجة بحوالي 10 حيلي عرام يومياً فلة يومين، مع تضبيط جرعة الصيانة وفقاً لنسبة الطبيعية الدولية INR باستخدام بروثوكول راسخ⁴.

ينبغي ضبط مستوى مضاد التخثر ليُقابل الاحتجاز المذكور للتخثر thrombosis، عبر الدلائل الإرشادية التالية⁵:

- النسبة الطبيعية الدولية INR 2.0 - 2.5 لوقاية من الخثار الوريدي العميق بما في ذلك الجراحة عند مرضى الاحتجاز المرتفع (2.0 - 3.0) جراحة الورك وعمليات عظم الفخذ femur المكسور).

- INR 2.0 - 3.0 معالجة الخثار الوريدي العميق، والنسبة embolism الرئوية؛ والنسبة المجهوية؛ والوقاية من الانصمام الخفاري الوريدي في احتشاء عضل القلب، والتضيق المترالي mitral stenosis مع النسبة embolism والمخيمات الإقفازية العارة؛ والرحقان الأذيني.

- INR 3.0 - 4.5 حثار الوريد العميق الرابع والنسبة الرئوية؛ والمزج المشربسي بما في ذلك إعطاء عضل القلب وصمامات القلب الميكانيكية البديلة.

الآثار الضارة Adverse effects. إن النزف أشجع

⁴ Fennerly A et al 1988 British Medical Journal 297: 1283-1288.

⁵ British Society for Haematology 1990 Guidelines on oral anticoagulation, 2nd edn. Journal of Clinical Pathology 43: 177-183 (Reproduced with permission)

مضاعفة للمعالجة بالوارفارين، ويبلغ وقوع النزف الرئيسي حوالي 1% كل عام⁶ وغالباً ما يوجد اختطار يمكن استعراضه، ومثال ذلك، نقص صفيحات الدم، ومرض الكبد أو غوز الفيتامين K، واضطراب التنخثر الداعلي المنتشاً، والسرطان أو الجراحة الحديثة. إن ضعف السيطرة الطبيعية على مضاد التخثر أو التأثير الدوائي مع الوارفارين يزيد الاحتطار، ويقلل النزف للحدوث أكثر في النسيولين القضيبي والكلوخي، وفي الدماغ عند نقصان بالمرض الوعائي المخي cerebrovascular.

أما التفاعلات الجلدية، فضلاً عن انفرغرية purpura والكدمات ecchymoses عند من يفرطون في استعمال مضاد التخثر، تتضمن فرط التحسس، والطفح، والتعبية alopecia. وقلما يحدث نحر الخلد بسبب غلظت من النزف واختار عندها يُقَطَّع تخريض المعالجة بالوارفارين فصاةً والو عندما يكون المريض مصاباً معوز دوائي أو مكتسب معين للوروتين C المضاد للتخثر أو نعيم عامله الوروتين S cofactor protein ويمكن أن يكون خطراً.

قد يصيب الوارفارين استعمال في بداية الحشر الجنين (نفر النزف)، فهشيب اضطرابات عضلية (5%) (الجهة العقدة chossed forehead) والأنف النخيمس (sunken nose) وكور انتكلس في المشاشات (epiphyses) وغياب الطحال. وينفي نصح النساء اللواتي يتبعن الوارفارين لمدة طويلة بتحت الحمل أثناء نفاوس اللوء، ينبغي إعطاء الميبارين قبيل الحمل واستمراره في الأكلوت الأور من الحمل، وينفي بعد ذلك أن يخل الوارفارين عمله، إذ إن استمرار التعرض للميبارين قد يسبب خلل العظم osteoporosis. ثم يبيى بعقاب الوارفارين قرب الولادة لأنه يسبب نقص بروتومين الدم عند الولدان وتعد السيطرة عليه غير دقيقة من حيث للأمنية على الولادة؛ فممكن للجره لاستخدام الميبارين في هذه المرحلة إذ يمكن قطعه قبل الولادة مباشرة حيث يرول نأوه في

حوالي 6 ساعات.

تُبلَّغ عن شذوذات في الجهاز العصبي المركزي CNS (صغر الرأس microcephaly، وشلل الأعصاب القحعية) مع استعمال الوارفارين في أي مرحلة من الحمل ويُفترض أن تكون بسبب النزف داخل القحف.

ويمكن تدبير النزف أو فرط مضاد التخثر بواسطة إخاله

السريية والمعدن الطبيعي التولي:

• النزف المهتد للحياة أو للأعضاء الرئيسية. يُنجز العكس السريع لفعل المضاد للتخثر، إضافة لتعويض الدم، بركازة معقد البروثومين (تحتوي العوامل II، IX، و X) وتُعطى وريدياً بمقدار 50 وحدة من العامل IX لكل كيلو غرام من الوزن أو التلازما المتأزجة التجمدة.

عندما تقتضي الضرورة القيام بعكس كامل للفعل المتضاد للتخثر anticoagulation: يعطى الفيتوميناديون phenome- 5 nadione ميلي غرام بالحقن الوريدي البطرء. وهذا يحقل المريض خروفاً refractory تجاه مضاد التخثر العموي (لكن ليس للميبارين) ليحوالي أسرعء. لذا يجب تقييم اختطار الخثار المُحَقَّق هذا لكن مريض وقد يُقتضى بعذم قبوله عند بعض المرضى، ومثال ذلك، ذوي مشامات، القلب البدلة. ينبغي إيذاف الوارفارين للنزف الأقل وعامة. يمكن إعطاء الفيتوميناديون 0.5 - 2 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء عندما يكون التصحيح السريع للنسبة الطبيعية الدولية INR ضرورياً.

• $INR < 7$ لكن بدون نزف. صَحَّح عبر إيقاف الوارفارين، وإعطاء الفيتوميناديون 0.5 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء إذا كان ذلك ملائماً.

• $INR 4.5-7.0$. كَتَبَرُ تمتع بإعطاء الوارفارين لمدة 1 - 2 يوم ومن ثم مراجعة النسبة الطبيعية الدولية INR.

• $INR 2.0-4.5$ (الجال العلاجي). ينبغي الاستقصاء الكامل للنزف؛ ومثال ذلك، النزف من الأنف، والنزف من السيل القضيبي أو الكلوخي، فكثراً ما يوجد سبب موضعي.

⁶ في دراسة على 263 مريض لتذكرو الوارفارين warfarin لمدة 221 سنة من إجمالي حياة المرضى، جرى التليغ عن نزف وتسي عد 5.3% عد سنة 10.6% بعد سنتين. Gutter MJ et al 1995 Mayo Clinic Proceedings 70: 275 - 283.

⁷ استناداً إلى توصيات الجمعية البريطانية للممرات.

سحب مضاد التخثر القموي Withdrawal of oral anticoagulant إن ميزان الشدّة، هو أن السحب المفاجيء كمقابل للسحب التدريجي للمعالجة لن يُضيق بعد ذاته شيئاً إلى استنطار الانسحاب الحثاري، لأنّ التحسين للتنبؤة نمراسل التحلّط الوظيفية المعتمدة على الفيتامين K يستغرق بضعة أيام.

التفاعلات Interactions. يجب أن يكون تضبيب مضاد التخثر القموي دقيقاً من حيث المأمونة والنجاعة. وعندما يكون من الواجب استعمال دواء يُعدّل فعل الوارفارين، فيبغي رصد النسبة الطبيعية الدولية INR عدة مرات وتضبيب جرعة الوارفارين في أثناء فترة تأسيس الدواء الجديد حتى الوصول إلى جرعة الوارفارين العلاجية الثابتة؛ تحتاج أيضاً إلى الرصد الحريص أثناء سحب الدواء للتأثير.

تُعرّف القائمة التالية، على الرغم من عدم شموليتها، تلك الأدوية التي ينبغي تجنبها، والأدوية يمكن استعمالها على نحو مأمون مع الوارفارين.

• **المسكنات Analgesics** تجنّب إن أمكن، جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بما فيها الأسبرين (ما عدا احتشاء عضل القلب) بسبب تأثيرها المُهَيِّج للمخاطية المعدية وفعلها على الصفائح، يُعد الباراسيتامول مقبولاً، ولكن قد ترفع الجرعات فوق 1.5 غرام/يوم قد ترفع النسبة الطبيعية الدولية INR. مَنطُ الأروبوكسيمون dexuprom، psoxyphen والمركبات التي تخويه، استقلاب الوارفارين، مثل co-proxamol، فينبغي تجنبها. ويُفضّل عنها الكورديس، وثالثي هيدروكودين والتريلفات مع الباراسيتامول، مثل co-dydramol.

• **مضادات الكرومب Antimicrobials** إن الأزثريونام aztreonam والميفينامسول، ولاكلورامينيكول، والنسروفلو كسامين، والكو-تريموكسازول، والإريثروميسين، وفلغلوكونازول، والإتراكونازول، والأكيوكونازول، والمثروبيدازول، والفليكنازول، والأوفنوكسامين والسلفوناميدات (كما فيها الكو-تريموكسازول) تزيد التأثير المصاد للتخثر بآليات تتضمن التداخل مع استقلاب الوارفارين أو الفيتامين K، وتُسرع الريفامبيسين والريزوفولفين

استقلاب الوارفارين (التحريض الإنزيمي) فينقصان تأثيره. وقد تزيد مضادات الكرومبات القوية الواسعة الطيف، مثل الفاندر المُستأصِلة للمطريات البوابية *Helicobacter* (راجع الفصل 31)، حساسية الوارفارين بانقاصها لتثبيت Flora المعوي الذي يُسّج الفيتامين K.

• **مضادات الإحلاج Anticonvulsants** تُسرع انكبابامازين، والنيوباريتال والبريميديون primidone استقلاب الوارفارين (التحريض الإنزيمي) ويُعد تأثير الفينيتوين مُعادياً. أمّا الكلورازيبام والبروات الصوديوم فمأمونان.

• **مضادات اضطراب نظم القلب cardiac antiarrhythmics** يقوي الأميودارون، والبروبافينون وربما الكينيدين تأثير الوارفارين وتطلّب ضبط الجرعة، أمّا الأتروبين، والأيزوبراميد disopyramide والميكنوكاين فلا تتأثر مع الوارفارين.

• **مضادات الاكتئاب Antidepressants** قد تُحسّن منبهات إسترادال النوروتونين تأثير الوارفارين ويُمكن استعمال مضادات الاكتئاب الثلاثة بخلقات.

• **الأدوية المعدية المعوية Gastrointestinal drugs** تجنّب السيميثيدين والأوميبرازول التي تثبط تصفية الوارفارين R، والمسكرفات sucralfat التي قد تُحلّل بانصافه. يمكن استعمال ثنائيثيدين ولكن ينبغي ضبط النسبة الطبيعية الدولية INR عندما تكون الجرعة مرتفعة. وتُعدّ معظم مضادات الحموضة مأمونة.

• **الأدوية الخافضة للدهون Lipid-lowering drugs** تُعرّز الفيبرات fibrates وبعض الستاتينات التأثير المصاد للتخثر، ويُفضّل تجنّب الكوئستينام. لأنه قد يُحلّل واحتصاص كل من الوارفارين والفيتامين K.

• **الهرمونات الجنسية Sex hormones and hormones antagonists** ومُضادات الهرمونات. تزيد الإستروجينات تخارق بعض عوامل التحلّط المعتمدة على الفيتامين K وتُفضّل مَنعجات الحمل الروجيستينية progestogen فقط. وتُحسّن سواد انبرمون، أي الدنازول danazol، والفلوتناسيد flutamide والتاموكسيفين tamoxifen من تأثير الوارفارين. • **مُكْرَبَات ومُزِيلَات العلق Scurves and antistylites** يمكن

استعمال البسرو ديازيتات.

مُضادَات أُخْرَى لِلْقِيَامِين Other vitamin K antagonists
يُعدُّ الأسيروكومارول (acenocoumarol) (التيكومالون nicoumalone) مشاهداً للوارفارين ولكنه قلماً يُستخدم؛ يُطرح في النول دون تبدل غالباً زعم الصف 24 ساعة. وقد استُبعدت مضادَات التخثر أي الإندانديون indandione عملياً بسبب الآثار الجانبية الأرجية غير المتعلقة بالتخثر؛ لا يزال الفيننديون phenindione (عمر النصف 5 ساعات) متاحاً ولكنه قليل الاستخدام أيضاً.

مضادَات التخثر المباشرة للمفعول: الهيبارين

Direct-acting anticoagulants: heparin

اكتُشفَ الهيبارين من قبل طالب الطب J. McClean الذي يعمل في مدرسة Johns Hopkins الطبية عام 1916. فقد سُمي لتكريس عام لبحث فيزولوحي حين انكبَّ على دراسة "المادة الثرومبولاستية thromboplastic (المُخلطه clotting) في الجسم". فوجد أن خلاصات الدماغ والقلب والكبد قد سرَّعت التخثُّط ولكن تدهورت الفعالية أثناء التخزين. ولم تفشل خلاصة الكبد، التي حَفَظَها للمدة الأطول، في تسريع التخثُّط بحسب ما أُعترفته فعلياً. وقد قال في بيانه وروايته الشخصية ما يلي:

بعد استمارات كحمر وتحصير وجبات batches أخرى من فسطايد فكيدي heparophosphatid، ذهبت صباح أحد الأيام إلى باب مكتب الدكتور Dr. Howell، وكنت واقفاً عند الباب (وكان جالسا في مقعده)، فقلت "دكتور Howell، لقد اكتشفت مضاد الثرومبين antithrombin". لقد كان كثير الشكوك، لذلك طلبت من Deiner John Schweinhart، أن يجعل هرة تصرف في دورى صغرى مائتاً إياه بالدم، وسرَّحته مع جميع وجبات batch الفسفايد فكيدي heparophosphatides، ووضعت هذا على طاولة مطبخ الدكتور Howell. ولكنه أن يترنبي حتى يحتمل. وأمَّ تسلطاً أبدأ (لقد كان الهيبارين¹).

الهيبارين هو عديد سكاريد عظمي مُسَلِّفٌ sulphated

¹ يُدَّعى Mclean بياناً أسراً عن جهوده في شرح طريقة حلال للبرومة الطبية، وبحثاته الجارية في Mclean J1959 Circulation XIX: 75.

يوجد في الخييات الإفرازية لمخلاها أئبدية mast cells وتُحفَّضُ تخارفاً من أحد أنواع النسخ الحيوانية (من للمعالجة المنوية للتخثير أو من رلة البقر بصورة عامة) لإعطاء مستحضرات تتباين في الوزن الجزيئي من 3000 - 30000 (الوسطى 15000). وهو أقوى حمض عضوي في الجسم ويحصل في الخلول شحمة كهربية سالبة. وتُحفَّضُ الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (1.MW) (وسطى الوزن الجزيئي 4000 - 6500) من الهيبارين المعجاري بإحدى التقنيات الكيميائية وتحتوي نُسجُحضرات التخثر (دائتيارين dalte parin، إتروكسابرين venoxaprin، تينزابارين tinzaparin) على أجزاء/كسور fractions محتلمة تُحفَّضُ حرائك حيوانية مختلفة أيضاً.

طُرِّزَ المفعول Mode of action. يعتمد الحارين في فعله المضاد للتخثر على وجود سلسلة معقدة من بروتين مكروي glycoprotein هو مضاد الثرومبين antithrombin (سابقاً مضاد الثرومبين III) في البلازما، وهذا المضاد المُثَبِّط موجود طبيعياً لعوامل التخثر المُنَشَّطة للستسكين الداخلي Intrinsic والشائع بما في ذلك الثرومبين والعامل Xa والعامل IXa (الشكل 1.28). ويُعدُّ مضاد الثرومبين مضاهناً لُعدُّ من أفراد عائلة ضد التريسين الألفا- α -antitrypsin لتثبطات البروتياز السويديسي serine protease inhibitors (السيرينات serpins). يرتبط الهيبارين عند إعطائه بالوريد بمضاد الثرومبين مما يؤدي إلى تسليط سريع لانزيمات البروتياز في مسلك التخثر. وبوجود الهيبارين يصبح مضاد الثرومبين أكثر فعالية وسرعة (1000 مرة تقريباً) إذ، انضبط أنياً بالأسس. تُحفَّضُ ارتباط الهيبارين بمضاد الثرومبين تبدلاً مُهايمناً في مضاد الثرومبين مما يحمس الهيبارين في سكاك ساء بحيث يتبعاً تفاعل سريع مع البروتياز المستهدف. يُنقص هذا التفاعل بلوره بإفء مضاد الثرومبين للهيبارين، مما يسمح للهيبارين بالاختراق من مضاد الثرومبين/ معقد البروتياز وتُحفَّضُ تأثيرات إضافية لمضاد الثرومبين/ بروتياز.

تكمُن أهمية تسليط العامل Xa في أن هذا العامل عظموة حاسمة في كلٍّ من نظامي التخثر الداخلي والخارجي وأن

الهيبارين فعال بكميات صغيرة، وهذا يوفر المنعقولة لإعطاء جرعة هيبارين منخفضة للوقاية من تكوين الخثرة thrombus. وقد وجد على المستوى الجزيئي أن سعة capacity الهيبارين في تثبيط العامل Xa تعتمد على متواترة سكاريد خماسي pentasaccharide نوعية يمكن عزلها في أجزاء ذات وزن جزيئي وسطي 5000 (هيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMW heparins). وتثبط هذه الهيبارينات، أي LMW، العامل Xa بجرعة مشابهة للهيبارين الجزيئي ولكنها ذات فعالية مضادة للثرومبين قليلة جداً. هذه الأجزاء قصيرة جداً في تثبيط الثرومبين وهو الفعل الرئيسي للهيبارين التقليدي (وسطي الوزن الجزيئي 15000)، يرتبط الثرومبين للتكوّن في التدوير مع الثرومبين ويحميه من إزالة العالوية بواسطة معقد الهيبارين - مضاد الثرومبين، ممّا يوفر تقسراً إضافياً للنجاحة بجرعات أكبر من الهيبارين لإيقاف امتداد الخثرة أكثر مما تكونها. وتثبط الهيبارين أيضاً الثرومبين عن طريق تثبيط أحمى، وتُسوّج بالتراكيز الأكبر تفعيل البلاسينوجين وتثبط تكثف الصفائح.

وفصلاً عن خواصه للضادة للتخثر، تثبط الهيبارين تكاثر خلايا انعضلات النساء الوعائية وتكتشف في تولّد الأوعية angiogenesis. وتثبط الهيبارين أيضاً مظاهر معادّة من الاستجابة الالتهابية؛ يبين ذلك في البرء السريع من الالتهاب المتصاحب لاختار الوريد العميق عند إعطاء هيبارين.

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. يُمتصّ الهيبارين بدرجة ضعيفة من التسييل المعدي المعوي، ويُعطى بالوريد أو تحت الجلد؛ يكون تأثيره سريعاً بعد وصوله إلى الدم. يرتبط الهيبارين مع بروتينات بلازمية عديدة ومع مقرات على الخلايا البطانية endothelial يُؤخّذ من قبل خلايا الجهاز المناعي انطاسي ويُمتصّى بعضه بالكليد. وبسبب هذه العوامل يبدو أن إزالة الهيبارين من البلازما تكتشف توليفاً لعمليات من الرتبة صفر والرّتبة الأولى، بحيث يتبدّل العمر النصفي للتأثير السيلوجي بطريقة غير متناسبة مع الجرعة، فيكون العمر النصفي 60 دقيقة بعد إعطاء 75 وحدة لكل كيلوغرام وحوالي 150 دقيقة بعد إعطاء 400 وحدة لكل كيلو غرام من الوزن.

لقد الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW أقلّ ارتباطاً بالبروتين وذات شاكلة قابلة للتكهن من حيث علاقة الجرعة بالاستجابة عند إعطائها تحت الجلد أو بالوريد 50 أو 100. وتتملك أيضاً عمراً نصيباً أطول من مستحضرات الهيبارين الجزيئي.

رصد المعالجة بالهيبارين Monitoring heparin therapy. يُسيطر على للمعالجة بالهيبارين عبر زمن الثرومبولاستم، التثبط جزئياً activated partial thromboplastin time (APTT) ويكون المجال العلاجي الأمثل 1.5 - 2.5 ضعف التثبط (ويُحجّذ أن يكون APTT للمريض نفسه قبل المعالجة). أما الطريقة البديلة فهي قياس التركيز البلازمي للهيبارين باستعمال مقايمة مضاد Xa، وعابيتها أن يكون التركيز العلاجي 0.1 - 1.0 وحدة/سبلي كتر. لا تقوم الجرعات العلاجية للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW بإطالة زمن APTT، ولها حرارت دوائية قابلة للتكهن؛ ويمكن إعطائها باستعمال القيم الخوارزمية (الطريقة) للصوطة مع وزن الجسم بدون الرصد السحوي. ويُمكن استعمال مقايمة مضاد Xa عند الضرورة لقياس مستوى الهيبارين.

الجرعة Dose. معالمة للختار الموقّد. إن التثبيد الوريدي الشائع بالهيبارين المعيارى التامحترأ هو بُلغة bolus بالخص الوريدي لحوالي 5000 وحدة (أو 10000 وحدة في الإنصمام التروي الوعيم) متبوعة بمعدل ثابت بالتسرب الوريدي لحوالي 1000 - 2000 وحدة في الساعة. ويمكن بدلاً من ذلك إعطاء 15000 وحدة تحت الجلد q.d. كل 12 ساعة ولكن تكون السيطرة أقلّ اكتمالاً. ينبغي قياس APTT كل 6 ساعات بعد بدء المعالجة وإحكام معدل الإعطاء لإبقاء زمن APTT ضمن النسبة العلاجية التثلي 1.5 - 2.5؛ ويتطلّب ذلك قياسات يومية لزمن APTT ويفصل بين الساعة التاسعة والساعة الثانية عشرة (ظهراً) لأن التأثير المضاد للتخثر للهيبارين تبدلات يوماوية.

أدت التلائمة (وكذلك المردود) في المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW إلى تبدلات منتشرة في الممارسة. يمكن معالجة انصامين بالانصمام الختاري الوريدي

الحاد على نحو مأمون وفعال بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatients. وقد أثبتت الدراسات ذات النطاق الواسع أن معالجة المريض الخارجى للمصاب بالخطر الوريدي العميق (DVT) deep vein thrombosis الحاد، بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي غير المنضبط بوزن الجسم المنصح يُعدّ مأموناً وفعالاً ومماثلة معالجة المريض الداخلي inpatient بالجرعة المصبوطة من الهيبارين اتقاري وريدياً^{9,10,11}. وقد أكّدت التحارب الإضافية مأمونية المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي وجماعتها في الإنصمام الرئوي اخاد¹² وأنه يمكن معالجة 80% من المرضى غير المختارين المصابين بالانصمام الخثري، على نحو مأمون كمرضى خارجيين¹³ outpatients.

الوقاية من الخثار. ينبغي بعد العمليات أو بعد احتشاء عضل القلب إعطاء 5000 وحدة من الهيبارين غير المُحْتَرِّق unfractionated تحت الجلد s.c. كل 8 أو 12 ساعة بدون رصد (هذه الجرعة لا تُطَبَّل APPT)، أو إعطاء 10000 5000 وحدة تحت الجلد s.c. كل 12 ساعة بحالة الخجل مع الرصد monitoring (باستثناء النساء ذوات الصمامات القلبية انبديية إذ يُحْتَمَن رصداً مستمراً).

أصبحت الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي أدوية مُفَصَّلَةٌ لوقاية أثناء الصرة المحيطة بالجراحة بسبب ملاءمتها. فهي فعالة ومأمونة مثل الهيبارين اللامُحْتَرِّق للوقاية من خثار الوريدي (راجع ما سبق). يمكن إعطاء مرة يومياً تحت الجلد، إذ يُعدّ أمد تأثيرها أطول من أمد الهيبارين التقليدي ولا تتطلب رصداً مخبرياً. وتُعدّ اهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي فعالة مثل اهيبارين المنهاري على الأقل، للحد من الخثرة (غير

9 Levine M et al 1996 New England Journal of Medicine 334: 677-6814
 10 Koopman M M W et al 1996 England Journal of Medicine 334: 682-687
 11 The Columbus Investigators 1997 England Journal of Medicine 337: 657-662
 12 Simonneau G et al 1997 England Journal of Medicine 337: 663-669
 13 Ludmark P, Holmstrom M 1996 Journal of International Medicine 240: 395-401

للسفرة) unstable angina، بالتوليف مع الأسبرين. الآثار الضارة Adverse effects. يُعدّ السرور المُضادَّة complication الحادة الرئيسية لمعالجة الهيبارين. وهو غير شائع ولكن يبدو أصحاب الوظيفة الكبدية أو الكلوية المُخْتَلَّة، والمصابين بالسرطان carcinoma، ومن تجاوزوا 60 عاماً من العمر، أكثر إخطاراً. وتتصاحب نسبة APPT >3 مع زيادة احتمال السرور 8 مرات.

يحدث نقص الصفائح المُخْتَرِّض بالهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) المُعزَّز بالانصمامات الخثرية الشريانية والسرور، عند حوالي 2-3% من المرضى المتناولين للهيبارين المعاري لمدة أسبوع أو أكثر (أقل عند المرضى المتناولين للهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW). ويرى ذلك إلى الضد الدائسي antibody المُوجَّه ضد الهيبارين المنصوب بالعامل الصفيفي 4، المسبب لتنشيط الصفية، وشرح حلوته مع الهبارين المشتق من رقة البقر. وينبغي الاشتباه بوجود HIT عند أي مريض يهبط تعداد الصفائح لديه 50% أو أكثر بعد إعطاء الهيبارين، وعادة ما يحدث بعد 5 أيام أو أكثر من بدء المعالجة (أو هوراً عندما يكون المريض قد تعرَّض سابقاً للهيبارين). وقد يحتاج حوالي 30% من المرضى إلى البتر amputation لو قد يموتون.

ينبغي الاستبدال باستخدام دانايارويد الصوديوم danapar sodium أو hirudin أو أرتغاثروبان argatroban عند المصابين بغض الصفائح المخرض بالهيبارين HIT والخثار الين. لا يجب البدء بالوارفارين حتى إبحار الفعل للالتم المضاد للتخثر بأحد هذه العوامل وعودة تعداد الصفائح إلى الطبيعي؛ إذ قد يحدث نخر الجلد أو قفاحم للانصمام الخثري. ولا تُعدّ الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي مناسبة، لوجود احتمال بتفاعل الصب antibody cross-reactive.

قد يحدث تحلل العظم osteoporosis ويتعلَّق بالجرعة؛ ويمكن توقُّفه مع جرعة 15000 - 30000 وحدة/يوم لمدة 6 شهور، وأكثر ما يشاهد أثناء الخجل. أمَّا الاحتضار النسيبي لتحلل العظم بسبب الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي

LMW فلم يوفد بعد.

من امتداد الخثرة الموجودة، ربما بنقص حجمها بتأثير الضخامة الطبيعية الحالة للخثرة thrombolytic. يعطي العمل القوي المهاد لتخثر من تشكل الخثرة الطازجة، التي تكون أميل للانفصال والانصمام، لاسيما إذا كانت في الأوردة الدانية الكبيرة؛ تُساعد أيضاً في إعادة استنفاء الأوردة وتنظيف الصمامات الوريدية من الخثرات، ولذا ينبغي الوقاية من العواقب الطبيعية الأمد مثل التورم swelling في أنساق والتقرح الركودي stasis ulceration. كما مقر الخثار وهدأ فينبغي إيجازه بواسطة الطاق الصوت الوريدي venous ultrasound. ويمكن معالجة معظم المصابين بالخثار الوريدي الذاتي أو خثار وريد الريلة (بطلة الساق) calf بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatient، ويُضبط وفقاً للوزن ويُعطى مرة أو اثنتين بحسب توصيات المُصنِّعين. وينبغي الاستمرار لمدة 4 - 7 أيام إجمالاً وإلى حين تسوية علامات الخثار (الحرارة، وتورم الطرف limb). وينبغي أيضاً البدء بالوارفارين في الوقت نفسه مع الهيبارين. كما ينبغي معالجة مرضى الانصمام الرئوي الأخرى في المستشفى بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW أو بجرعة وريدية كبيرة من الهيبارين غير المُحَثِّ (راجع ما سبق).

قد يكون الوارفارين ضرورياً عند نقصان بالخثار الوريدي العميق DVT التالي لِخَثَرَت مُؤَرَّت precipitating (كجراحة تقويم العظام مثلاً orthopaedic)، ولمدة 6 أسابيع فقط إذا عاد المريض إلى حركة الطبيعية وزال العامل المؤرث. وينبغي أن يعتدي المريض حرياً ضابطاً مُحَكِّماً جيداً لزيادة الجريان في الأوردة الطبيعية، وتحمين الساق وأن يُشجَّع على الحركة سائماً بوزن الانزعاج ويُحْتَسَبُ انتظار العودة مع مرور الوقت بعد الخثرت الدمى. وتكفي المعالجة بمضاد التجلط لمدة 3 شهور في حالات الخثار الوريدي العميق DVT غير المُصَحَّب بمضاعفات خثرة الرئوي. ويتبع في الشارحة استمرار المعالجة من 6 إلى 12 شهراً بوجود بنية على النصفة الرئوية.

ويمكن استخدام المعالجة الحالة للخثرة بانستروبيوكيناز streptokinase أو تيوروكيناز urokinase بالوريد من أجل الخثار المُهدِّد للحياة مثل الانصمام الرئوي الرئيسي مع نقص

تحدث تفاعلات فرط التحسس وتخر الجلد والمنامة لا يحدث مع الوارفارين ولكنها نادرة. وقد عُرِيت الثعلبية alopecia شائعة إلى المصابين ولكن قد تنجم عن المرض الانصمامي الخثاري الذي أعطي الدواء من أجله.

مُضَادَّةُ (مُضَاد) الهيبارين Heparin antagonism. تروى تأثيرات الهيبارين سريعاً إذ قلما يتطلب استعمال مُضَادَّ antagonist باستثناء ما بعد الإرواء خارج الجسم extracorporeal perfusion بلراحة القلب. يتكسر البروتامين protamine: أي البروتين المُتَحَصَّل من نطف أسماك، فيش الهيبارين المضاد للتخثر عند الحاجة للمُضَادَّة. وتُعَدُّ قوته الأساسية basic على قدر القوة الحمضية acidic للهيبارين، مما يشرح عمله المُعْجَل. إن 1 غرام من سلفات البروتامين المحفونة وريدياً تستعمل حوالي 100 وحدة من الهيبارين المُأخوذ من المُضاطبة mucosa (mucous) أو 80 وحدة من الهيبارين المُأخوذ من الرئة؛ لكن هذا التسمُّم (الميزان) يتغير بزرراً عندما يعطى الطائر مسقاً بحوالي 15 دقيقة. يمتلك البروتامين نفسه بعض التأثير المضاد للتخثر فيجب تحب فرط الجرعات. ويجب أن لا تتعدى الجرعة المتلى 50 مللي غراماً. لا لجرعة مُضَادَّة عند المرضى المُعالجين بالهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW.

شبهات الهيبارين Heparinoids. إن دانابارينيد الصوديوم هو مزيج من أملاح عديدة من غليكوز أمينوغليكانات غير هيبارينية استخلصة من المُضاطبة الرئوية للخنزير (684%) سلعات الهيبارين). وهو مضاد تخثر فعّال لمعالجة الخثار الوريدي العميق (DVT) وتوقاية عند المرضى المرتفعي الاعتطار ولمعالجة المصابين بنقص الصفيحات المُصاحب للهيبارين.

استعمالات مُضَادَّةُ فَتخثرُ

USES OF ANTICOAGULANTS

مرض الوريد Venous disease

الانصمام الخثاري الوريدي المُتأخر Established

venous thromboembolism يستعمل مضاد التخثر تروية

قد تنفذ المعالجة بمضاد التخثر الحيا في فرط ضغط الدم الرئوي العُصبي الحثاري.

الوقاية من الخثار الوريدي Prevention of venous thrombosis.

يُقصد بمضاد التخثر القموي احتطار الانصمام الحثاري في حالات يوجد فيها احتطار عماس. بعد الجراحة مثلاً. وكَم تُقرّ مضادات التخثر القموية على نطاق واسع لخطورة التسرف من جهة والجهد المبذول في استمرار السيطرة عليها من جهة ثانية. ولقد أظهرت تجارب كثيرة التأثير المحصّن للسرعات المنخفضة من الهيبارين (5000 وحدة ككل 2 - 12 ساعة تحت الملقح) وحسباً بدأ للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW (ماتجرعة المضبوطة - يوزن الجسم) أو بالاحتطار عند حثار وريد الساق العميق والحقيقة العامة هي الاستهلاك الأقل من الهيبارين للوقاية عن الخثار مقارنة مع ما يُستهلك لمعالجته للحثار، لأن الهيبارين يعمى بتكريره المنخفض على مرحلة باكورة من شلال cascade عوامل التخثر الذي يؤدي إلى تكوين الفيبرين (انظر لاحقاً).

يمكن استعمال جرعة منخفضة من الهيبارين الالامحترأ أو الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW للوقاية من الانصمام الحثاري الوريدي عند مرضى آخري نوى احتطار كبير كالاتصامات النخية عن الماكوث الطويل في السرير وتقييد الحركة، مع السككتات المخية strokes، أو فشل قلب أو المرض الحثي. وليس التسرف القموي بمشكلة مع هذه الطريقة من المعالجة المضادة لتخثر.

الديكستراتات المنخفضة الوزن الجزيئي (انظر لاحقاً).

المرض القلبي الوعائي Cardiovascular disease

احتشاء عضل القلب الحاد Acute myocardial infarction. يستعمل مضاد التخثر مع الهيبارين لانقاص احتطار الانصمام الحثاري الوريدي، واحتطار الصنات emboli وصمها ولانقاص الخثرات thrombi للدارية عن احتشاء عضل القلب الحاد.

ينبغي مراعاة العمل المضاد لتخثر الطويل الأمد

للوارفارين، للوقاية من الانصمام الحثاري لأي مصاب بضعامة الأذين الأيسر أو بانخفاض إنتاج القلب cardiac output أو بالرجقان الأذيني الانتيابي paroxysmal أو نثخراً الناجم (مع مرض صمام قلب أو بلوته). وحين لا يُعدّ الوارفارين مناسباً فقد يستبدل باستعمال الأسبرين، إذ بقي من السككة stroke عند المرضى المصابين بالرجقان الأذيني، ويُعتقد أنه أقل فعالية. قد يكون نويغف ثيوفارين مع الأسبرين الذي كان يعتقد انه مضاد استقلابي، قد يكون أعظم تأثيراً عند انصابين باحتطار الانصمام يُعطى الهيبارين لمدة ساعتين للمرضى بعد خضوعهم لرأب الوعاء angioplasty.

ويستعمل الهيبارين، أو الأسبرين أو كلاهما للوقاية من احتشاء عضل القلب في الطور الحاد من النخية غير المستقرة (غير الناجمة) unstable angina.

الاستعداد الشرياني الحثي Peripartum arteritis
occlusion قد يفي الهيبارين من امتداد الخثرة وتوسّع بحادة الإمتصاص recanalisation وينجح استعماله في الطور الحاد عقب الحثار أو الانصمام embolism. ولا يوجد سبب لمعالجة لمرض الوعائي الإقفاري الحثي بحصاء التخثر القموي (راجع الأدوية المضادة للتصفيحات، من أجل الوقاية).

الوقاية المضادة لتخثر الطويلة الأمد

Long-term anticoagulant prophylaxis
يجب أن يراعى قرار استعمال الوارفارين الطويل الأمد العوامل اللاوتوائية. ينبغي إخبار المريض باختطوات التسرف، التي تتضمن ما يحدث بسبب تناول الأدوية الأخرى، وبعلامات التسرف في السيلين المعصني والبولي. وينبغي أن يحمل جميع المرضى بطاقة تنبيه إلى تناولهم لمضاد التخثر القموي. وينبغي أيضاً حث مثل هذه المعالجة عن المريض الذي لا يُقدّر قابلاً للاحتطار لمُعطيات للتدوية المنتظمة ومحص الدم. ويتعلّق وقوع المضاعفات السرفية مباشرة مع مستوى الفعل المضاد لتخثر، يمكن الحصول على للموتية والتألق الجيدة فقط بالاتياء الشديد حتى التفاصيل. ينبغي رصد المعدل الطبيعي الدولي INR بفواصل لا تتجاوز 8 أسابيع عند

الالتهابي النشيط، وتوالي انريء، oesophageal varices، وتليف (تشمع) الكبد غير المُعَاوَض.

• القلبية الوعالية Cardiovascular: فرط ضغط الدم التوجيم غير المسيطر عليه.

• الكلوية Renal: إذا كانت وظيفتها مُحتَلة جداً.

• الحمل Pregnancy: تُعدّ متلازمة الوارفارين الحينية في بداية الحمل عطرة وقد يسبب السرف موت الجنين في أواخر الحمل.

• الدموية Haematological: اضطراب السرف الموجود مسبقاً.

الانوية للمضادة للتخثر المستخدمة

Emerging anticoagulant drugs

تنظر الإستراتيجيات الحديثة إلى تطوير مواد تعمل على سقرات مختلفة من خلال الصغر وإلى عوامل يبطئ الترومبون، أو تمنع توليد الترومبين، أو تحصر بدء عملية التخثر أو تُحسّن الفعل الداخلي منسباً المضاد للتخثر والذي يتحول إلى للبدان السريوي.

تُظم الإيتاء الجهدية، التي تستخدم الخموض الأمينية التحليلية (مثل SNAC) لتسهيل الامتصاص، تُسمح بالإعطاء الفموي للهيبارينات اللامُحترَزة أو المنخفضة الوزن الجزيئي بحيث تكفي لإزالة APTT. وتُعدّ هذه الأنظُم قيد التقييم.

مبيطات الترومبين المباشرة تزيد فعالية الترومبين المرتبط بالترومبين مما يحزّر إبتداء اخترة (على عكس الهيبارين الذي يعمل على نحو غير مباشر من خلال مضاد الترومبين) كما يلوه:

المحوردين *thirudin* عديد بيشيد معزول أصلاً من العبد الطبيعية لعائن الطمس *Hirudo medicinalis* يُتج الآن بتكنولوجيا التاشيب recombinant technology. وهو مشط قروي ونومعي لترومبون الذي يُكوّن معه معقداً متعزّر العكس تقريباً، وغالباً ما يُصنّى بالكليتين وعمره المصنف 40 دقيقة بعد إعطائه بالوريد. ولا يتوفر جرّياك antidote للمريض الناظر. ويستخدم بنجاح عند المصابين بنقص الصفيحات المُتروّض بالهيبارين (HIV)، وللوقاية من الخطار thrombopro-

المريض ذوي الجرعة المُحافظة maintenance الثابتة والأكثر احتمالاً عند المرضى ذوي النسبة الطبيعية الدولية INR غير المُستقر.

الجراحة عند المرضى الذين يتلقون مضطحات للتخثر Surgery in patients receiving anticoagulant therapy قد يُستحب الوارفارين من أجل للجراحة الانتقائية elective surgery قبل العملية بحوالي 5 أيام ويعطى بعد حوالي 3 أيام لاحقة عندما تبدو الحالات مناسبة؛ يمكن استعمال الهيبارين أثناء الفترة الإعتراضية تلك. فيُستبدل باستعمال الهيبارين بتجريع كامل لمدة 4 أيام قبل الجراحة، وتُعاد بعد 12 - 24 ساعة من العملية، عند المرضى ذوي الصمامات الميكانيكية البديلة prosthetic. تُعاد البد، بالوارفارين عندما يستأنف المريض تناولهُ الفموي. للجراحة الطارئة Emergency surgery: يُتبع ما هو موجود في حالة السرف bleeding (راجع أنفاً). ومن أجل قلع السن dental extractions: يكفي حذف الوارفارين لمدة يوم أو يومين لضبط المعدل الطبيعي الدولي INR للحدّ الأدنى من المجال العلاجي (ينبغي احتيا INR قبل الإجراء مباشرة). ويمكن استئناف الجرعة الاعتيادية للوارفارين في اليوم التالي لتقلع.

أما الأسبرين المأخوذ وهائياً من أجل الاضطرابات الصعبة الحثارية (انظر أدناه)، فمن الشائع إيقافه قبل أسبوعين من الإجراءات الجراحية الانتقائية elective والعودة من جديد عند إمكانية تناول الفموي.

مضادات استقلاب المعالجة المضادة للتخثر

Contraindications to anticoagulant therapy

تتعلّق كثيراً مضادات الاستطباب (موانع استعمال) بالمخالات التسمي لمول إلى السرف، وهي نسبية أكثر منها مُطلقة، وقمري موازنة للماطر كُتقَابِل للنتائج المحصلة. تتضخ مضادات الاستطباب ما يلي:

- تسلكية Neurological: عدم المقابلة أو معاندة التعاون، والاعتماد على الكحول.
- العصية: المسكنة للحية stroke في خلال 3 أسابيع أو جراحة الدماغ أو العين.
- التنغرية Affimericary: القرحة المعضمية الفعالة والملاء المرعي

phylaxis عند رأب مفصل الورك الإقفالي، والذئبة غير المستقرة واحتشاء عضل القلب.

البينامبرودين *binavalirudin* يُعدّ مُنظِّماً للثرومبين نصف تخليقي ناتج التكاثر يحتوي مصاحبةً لنهاية C- من الهيدرودين *hirudin*؛ وهذا يرتبط بالثرومبين ولكنّه أقل، ويُسبب تهيئاً عابراً فقط ولذا قد يكون أكثر مأمونية. ويستخدم عند المرضى الخاضعين لرأب الوعاء التاجي *coronary angioplasty*.

الأرغاثروبك *argatroban* المشتق لحمض الكاربوكسينيك، يرتبط على نحو غير تساهمي *noncovalently* بالمقر الفعال من الثرومبين ويُعدّ بديلاً فعالاً للهيبارين عند المصابين بنقص التصبغات المعرضين بالهيارين HIT.

العوامل الأخرى ذات الإلقتانية العالية في التطور السريع تتضمن مُحصّرات العوامل التالية:

العامل *IXa*، وهو العامل الضروي لتضخيم شلال الشحتر (إحصار المقر الفعال للعامل *IXa* أو إحصار الأضداد الوحيدة النسيلة *monoclonal* تجاه هذا العامل)،

العامل *VIIIa* / طريق العامل النسيجي، وهي خطوة بدء الشحتر يُعبط طريق العامل النسيجي *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) المُنتَوج من أنسجوب *recombinant* المضاهي لتسبب الطبيعي).

العامل *X* أو *Xa* وتثبيط العامل *VIIIa* ضمن معقد *VIIIa*/العامل النسيجي (بوساطة *NAPc2*)، وهو يتهدد مأخوَب *recombinant* من مضاد تخثر من الديدانة المسمومة *nematode anticoagulant peptide*.

نظام حلّ الفبرين (حلّ الخثرة)

Fibrinolytic (thrombolytic) system

لا يُطلَب حفظ الجهاز الوعائي سالماً أن يكون الدم قادراً على الشحتر فحسب، بل ينبغي أيضاً وجود آلية لإزالة منتجات الشحتر عندما تُقدّم غايبتها في إيقاف التسرب الوعائي. وهذه هي وظيفة نظام حلّ الفبرين، وتُظهر ملاحظته الأساسية في (الشكل 2.28).

يعتمد النظام على تكوين إنزيم البلازمين *plasmin* الحالّ للفبرين من طليعه البروتيني، أي مَوَدَّ البلازجين *plasminogen* في الدم. ويرتبط مَوَدَّ البلازمين أثناء عملية التخثر بـمفردات نوعية على الفبرين. وفي الوقت نفسه تُطلَق الشنطانات الطبيعية لمولد البلازمين، أي منشط مولد البلازمين النسيجي *tissue plasminogen activator (tPA)* والبروتوكيناز *urokinase* من الخلايا البطانية والخلايا النسيجية الأخرى وتعمل على مَوَدَّ البلازمين لتكوين البلازمين. والنتيجة أن يأخذ تكوين البلازمين دوره موضعياً فقط على سطح الفبرين وليس ضمن الدوران عامةً. إذ يحدث نزح فبرين منتشر بما يُنقص آلية التخثر عامةً. ومّا كان الفبرين هو هيكل الخثرة، فإن ذوبانه يلغي حلوث الجلطة *clot*.

يمكن لِمعالجات الفبرين *fibrinolytics* (حالات الخثرة *thrombolytics*) أن تزيد الخثرات المُتخثرة وكذلك الصنات *emboli*. ويمكن نشطات نظام حلّ الفبرين (مضادات انحلال الفبرين *antifibrinolytics*) أن تكون ذات قيمة في حالات الشحتر الواضح وخاصة الحالات المُميّزة بانحلال الفبرين *fibrinolysis* الرائد.

الأدوية التي تعزّز انحلال الفبرين

DRUGS THAT PROMOTE FIBRINOLYSIS

إن التطبيق العام للأدوية الحائلة للفبرين هو زيادة الخثرات من الشرايين التاجية المسدودة على نحو حادّ، ولذا يُعاد التزويد الدموي لعضل القلب الإقفاري *ischemic* ويجري الحفّ من الشحتر *necrosis* ويحسن النّال (الإلتذان) *prognosis*. أما الأسنوب فهو إعطاء منشط مولد البلازمين ورهيداً بالتسريب *infusion* أو بحقن بُلعة *bolus* بنية زيادة تكوين إنزيم البلازمين الحالّ للفبرين. وتتضمن منشطات مَوَدَّ البلازمين إتاحة حالياً ما يلي:

الستربتوكيناز *Streptokinase* هو بروتين مشتق من المكورات العقدية *streptococci* الحائلة للدم -β؛ ويُكوّن معقداً مع مَوَدَّ البلازمين (المرتبط بالفبرين على نحو مُتلقّل) إذ يحوّل مَوَدَّ البلازمين إلى بلازمين. ويسبب إعطاؤه تسريع حاداً هيوظاً مفاجئاً في ضغط الدم. عمر النصف 20 دقيقة.

kinase، كما يوحي اسمها؛ تُنتج بواسطة تكنولوجيا الدنا المتأخر (recombinant DNA) وتتمول إلى بروتوكيناز بارتباطها مع الفبرين. ويبلغ العمر النصفي 7 دقائق.

الألتيفلاز Alteplase (t-PA) (العمر النصفي 5 دقائق) هو نسط مُنشَّط مولد البلازمين ينتج من تكنولوجيا الدنا المتأخر (recombinant DNA) (العمر النصفي 15 دقيقة) بروتينياً بشرياً مأخوذاً آخراً.

تُعد طلعة البوروكيناز المأشومة والألتيفلاز من الأدوية فبرينية الانتقاء fibrin-selective يرتبطان بقوة مع الفبرين، ويستطيعان إذابة الخثرات القرمزية aging أو المقاومة لتلاخلال بطريقة أفضل من العوامل اللافبرينية الانتقاء. هذه الأدوية أقل ميلاً لإحداث اضطراب تخثر في البلازما، أي لها انتقائية للخثرات.

استعمالات الأدوية الخثرة للخثرة

USES OF THROMBOLYTIC DRUGS

حل الخثرة الشريانية التاجية

Coronary artery thrombolysis

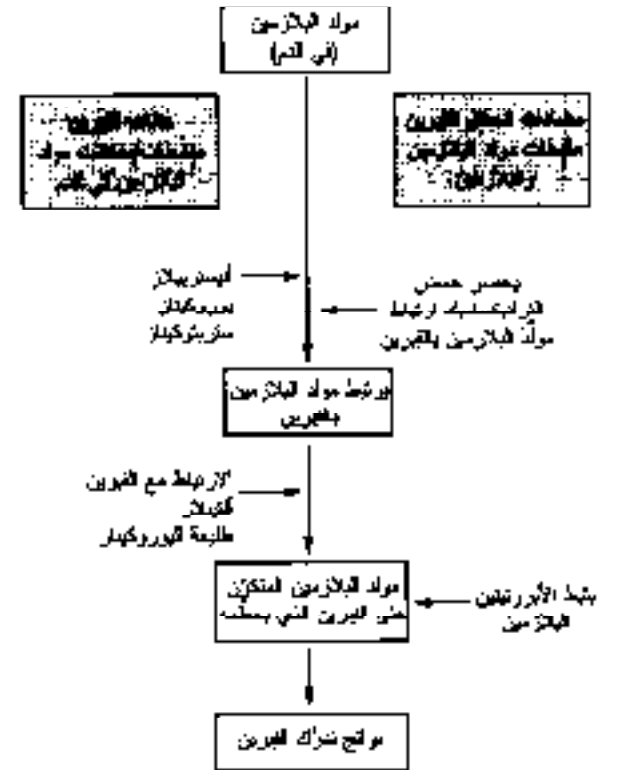
(راجع أيضاً الفصل 23)

توقيت الإعطاء Timing of administration. كَمَا كان إعطاء حلال الخثرة مبكراً نائسي للنتيجة أفضل. تُعدّ المعالجة المُستَهلة أثناء الساعات الثلاثة الأولى من البدء ذات غاية واقعية ولكن حلّ الخثرة بعد 12 ساعة لا يزال جديراً بالدراسة. وانتمت ما حدثاً جدياً عند نصابين باحتشاء عضن القلب الأمامي الممألج في خلال 4 ساعات من البدء onset.

يمكن إعطاء الألتيفلاز alteplase بالوريد في خلال 4 - 5 دقائق (ولدا فهو سهل جداً خارج المستشفى)؛ يوم نأثوره لمدة 6 - 9 ساعات. ويجري التصريف الوريدي طبيعياً للعوامل الأخرى على مدى 1 - 3 ساعات، حيث تُعطى الجرعة باكراً في هذه المدة. ويعطى الرتيفلاز reteplase كطبقة مرفوعة تفصل بينهما 30 دقيقة.

إنخفاض معدل الوفيات Reduction in mortality (انظر أيضاً احتشاء عضن القلب، تفصيل 23). توجد الآن بيّة راسخة على أن الستربتوكيناز، والألتيفلاز والرتيفلاز تُنقص

الألتيفلاز Anistreplase (مركب مفعّل/منشَّط البلازمين من سترتوكيناز أنيزوليت anisoylated, plas- مركب/مفعّل سترتوكيناز - مولد البلازمين (راجع ما سبق) الذي يكون فيه مركز الإنزيم الذي يحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين محضاً من مزج المعالجة، ممّا يضيف مفعولة. العمر النصفي 70 دقيقة. وغير متاح في بعض الدول.



الشكل 2.26. نعام من الفبرين في الدم.

البوروكيناز Urokinase يُصنع من الكلبة الجينية في مزرعة نسجية، وهو مستطاب/مفعّل مولد البلازمين. العمر النصفي 15 دقيقة.

لا يمتص الستربتوكيناز، والألتيفلاز والبوروكيناز جيداً عبر خثرات الفبرين وتُدعى لا انتقائية - الفبرين non-fibrin selective. وهي تحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين في الدم، ممّا يستفيد مولد الفبرين fibrinogen البلازمي ويحرّض حالة نقص تخثر عامة. ولا يُنقص ذلك من قوتها الموضعية الخالة للخثرة ولكنه يزيد احتطار النزف.

طلعة البوروكيناز المؤشومة Recombinant pro-uro-

وغالباً ما تكون عارئة، وهو العامل الذي قد يؤثر في قرار
المعالجة من عدمه.

الأرجية *Allergy*، يُعدّ الستربتوكيناز والأبستريلاز
anistreplase من العوامل المُستخدَمة *antigenic* وقد تحدث
تفاعلات تَأَقِيّة مع الطّفح، والشرى وتقصان ضغط الدم
لِسَظَم الناس الذين يمتلكون أضداد *antibodies* للكوربات
العقدية *streptococci* الجائلة. وتستخدم الأضداد بعد التّعرّض
لهذه الأذى، حيثُ يجب معاداة استخدامها بين 3 أيام و12
شهوراً إذ إنّ الجرعة اللّوحي بها قد لا تنظّب على انقاومة
المناعية لتفعيل/تنشيط مولد اللّازمين.

موالغ استعمال مضادات استقلاب الأذى الجائلة للحثرة
(راجع احتشاء عضل القلب، الفصل 23).

حلّ للحثرة غير التّلقية *Noncoronary thrombolysis*

الانصمام الرئوي *Pulmonary embolism*، يُعدّ حلّ
الحثرة سَقاً علاجياً للهيبارين في تفرّج الأوردة المُسدودة
التيبة إشعاعياً. في حين أن نقصان معدل الوفيات في استحلّام
كهد، وعند الحالات المُتَخِّج عنها بالتقارير من الصّارب
المبروية لحالات الحثرة غير كافية لتوفير برهان اصصالي
استحاجي. ولا يوجد انطبّاح قوي على أنّ حلّ الحثرة يرفع
عندما يتصاحب الانصمام الرئوي مع علامات عدم للماوضة
الديناميكية الدموية (ارتفاع ضغط الوريد الوداجي *jugular*
ومعدل النبض أكثر من 100 ضربة/دقيقة، والضغط الانقباضي
أقل من 100 ميلي متر زئبق، وتُتصّل الششع بالأكسجين
الشرياني). يمكن تسريب الاتيلاز *alteplase* 100 ميلي
غرام على مدى ساعتين، ويتبعه التسريب الوريدي للهيبارين.

خطار الوريد العميق *Deep vein thrombosis*. يمكن
تحويل حلّ الحثرة عندما تكون الأوعية المُصابة داية واحتطار
الانصمام الرئوي مرتفعاً. ويمكن إنجاز حلّ كاملٍ لحوالي 90%
من الحالات المُعالجة في خلال 7 أيام من البدء.

قد يُؤخذ حلّ الحثرة الشريانية الإصصائية *Arterial
occlusion* الجموعي أو الموضعي بالخسبان من أجل
الانسدادات الشريانية الغاصية *distal* عن الشريان المأضيء.

معدل الوفيات مع تواتر مقبول ثلاثار المُضائرة¹⁴. ولا تُظهِر
المقارنات بين هذه الأذى مزيجة إنقاذية لواحدٍ منها على الآخر
فيما يتعلق بالبقاء^{16,15}. *survival*. يُنقص كلٌّ من الستربتوكيناز
ومتشظّ مولد البلازمين النسيحي PA - t معدل الوفيات
بحوالي 25% عندما يستحلّم منفرداً ولكن تصبح النسبة 50%
40 - عند استخدام أحد هذين العاملين مع الأسبرين¹⁷ الذي
يُنقص وقوع عودة الإحتشاء *reinfarction*. ويبدو أنّ من
كان عمره أقل من 75 عاماً يكسبون كثيراً من تبحر الحثرة
ولكن العمر "الفيزيولوجي" أكثر أهمية من العمر الزمني.

قد تُتقد السكتة *stroke* ضمن القلب وعادةً ما تُعدّ ضِعفها
embolic إذ يتصاحب وقوعها مع مدى احتشاء عضل
القلب. تشير البينة¹⁸ إلى أنّ توليد حالّ الحثرة مع الأسبرين
يُنقص الاعتطار الإجمالي للسكتة، ربما بالحدّ من حجم
الاحتشاء، أو بانقاص التواتر *episodes* النسيمة الحثرية، أو
بكلّ منهما.

قد يكون حلّ الحثرة قيماً أيضاً في الذبحة غير المستقرة
المستديكة ولاسيما عندما يُثبت تصوير الشرايين *angiography*
وجود حثرة مدمومة في الشرايين التاجية.

الآثار المُضائرة *Adverse effects*. إنّ النسرف هو
للمصاعفة الأهم، وعادةً ما يحدث في الآفة الوداجية، مثل متر
الحقن، إذ إنّ المعالجة الجائلة للقيوم لا تُتمرّز بها الصمة غير
المبروية وانسدادة الإرقائية للمفيدة. وإذا ما اتبعت تعليمات
موالغ الاستعمال فإن وفرع النسرف الوخيم الذي يتطلب
نقل الدم يكون أقل من 6%. وقد يحدث الخثبان والقيء.

المُتعدد، التقيقة *multiple microemboli* من
نفثت الحثرة الموجودة سابقاً في أي مكان من الجهاز الودعالي
قد تُعدّ الهاء غالباً ما تُؤسّل حدوث الأختن الأيسر
المُتضخّم، أو أم الدم *aneurysm* البطينية أو الأثرية *aortic*.

اضطرابات نظم القلب *cardiac arrhythmias* تسج من
إعادة إرواء النسيج المُتغير *ischemic*. وتباين هذه في نطها

¹⁴ Carins J A et al 1992 Chest 102 (Suppl): 482s-507s

¹⁵ The International Study Group 1990 Lancet 136: 71-75

¹⁶ ISIS-3 Collaborative Group 1992 Lancet 339: 753-770

¹⁷ Carins J A et al 1998 Chest 114: 634p-637a

¹⁸ ISIS-2 Collaborative Group 1988 Lancet 2: 349-360

popliteal (يُعدّ استئصال الخثرة thrombectomy الأسلوب العلاجي الاعتيادي للانسداد الذي لم يتجاوز 24 ساعة والثانوي proximal أي القريب من هذا للقرب). يُحلّى السرتروكيناز بالوريد حوالي 80% من الانسداد عندما يبدأ التسريب خلال 12 ساعة، وحوالي 60% إذا تأجل حتى 3 أيام.

السكتة الإقفارية Ischaemic stroke. تُعدّ نتيجة وامية عن الشغمة وقد أظهرت معظم التحاليل زيادة في معدل الوفيات القسرية الأمد عند المرضى المعالجين بجناح للحثرة. ويمكن مراعاة حلّ الخثرة أيضاً للخطر العيني ocular (بوروكيناز) وللحوادث strabismus الشربانية الوريدية الحثارية (السرتروكيناز).

الأدوية الوالدية من الإتحلال الفبريني

DRUGS THAT PREVENT FIBRINOLYSIS

مضادات التحلل الفبرين antifibrinolytics تفيد في منعهم من الاضطرابات النزفية.

حمض الترانكساميك tranexamic acid يثبط بأسلوب تنافسي ارتباط مولد البلازمين و t-PA بالفبرين ويحصر بطريقة فعالة تحويل مولد البلازمين إلى بلازمين (الذي يسبب إذابة الفبرين)؛ وهكذا يتأثر انحلال الفبرين. يُطرح هذا الدواء في البول بدون تبدل بعد حقن ثلثة وريدية منه؛ عمره النصفى 1.5 ساعة. ويمكن إعطاؤه فمويّاً أيضاً أو موضعياً.

إن الإستهطاب الرئيسي لحمض الترانكساميك هو الرقابة من حالة النزف المفرط البلازمين في الدم hyperplasm- inemic الناتج عن تضرر تشنج معينة عنها منشط/مفعل مولد البلازمين، ومثال ذلك، بعد جراحة التوسعات، واستئصال اللوزتين tonsillectomy والاستئصال المنحروطي لعنق الرحم uterine cervical conization، وغرارة الطمث menor- rthagia سواء الأوتئي، أو للمرضى بأداة داخل الرحم مانعة لسحمل. وقد يُنقص حمض الترانكساميك أيضاً النزف عقب الرضغ trauma العيني وعند المصابين بالتأخر haemophiics وبعد قلع السن حيث يستعملهم طبيعياً بالتوليف مع الديموموريسين deamopressin. يُثَقّ الدواء بعض المصابين

بالورثة الوعالية الوراثية hereditary ربما يمنع التثقيب/التثقيب اللامضبوط المُعرّض بالتلازمين، لنظام لتثمة complement المُتميز لهذه الحالة. قد يكون حمض الترانكساميك قسماً في نقص صفيحات الدم (الهيمول السبب أو التالي للمعالجة الكيميائية السامة للحلية) لإتقاصر احتضار النزف بواسطة تثبيب عدم نبات الانحلال الفبريني الطبيعي لتسلسلات الصفحة platelet phage (المسفرة)؛ وإذا تُثَلّ الحاجة إلى نقل الصفيحات. ويمكن استخدامه أيضاً من أجل فرط جرعة العوامل الحائلة لتسفرة.

تُعدّ الآثار الضارة نادرة ولكنها تتضمن العيان، والإسهال وأحياناً كثرة نقص ضغط الدم الإستهطابي. وهو مضاد استطببات عند المصابين بيلة الدم haematuria حيث يمنع حلّ الخثرة clot في السيل البولي ممّا يسبب "مغص الخجلة clot colic".

الأبروتينين aprotinin هو مثبّط موجود طبيعياً للتلازمين وتلازميات الأخرى الحائلة للبروتين proteolytic الذي يستعمل للحدّ من النزف عقب جراحة القلب المفتوح مع دوران الدم خارج الجسم، ولعلاج النزف المهدّد للحياة بسبب الجراحة للمصحوبة بقرط بلازمين، لنم للأورام الخبيثة أو المعالجة الحائلة للخثرة أو عند طائفة شعوب يهود Jehovah's witnesses¹⁹.

ويجب إعطاؤه داخل الوريد أو موضعياً.

الصفيحات Platelets

تدعم الصفيحات الإرقاء ثلاث طرق: الأول بالاتصاق على الكولاجين نكشوف لتكوّن حائلاً مادياً في مقرّ الإصادة الوعائية؛ والثاني بتسريع تثقيب/تثقيب بروتينات التثقب، وأخيراً بإطلاق محتويات حبات، granule للتثقيب التي تُعزّز تثقيب الأوعية والتم الحرج.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

لا تلتصق الصفيحات الحائلة "التراحة resting" على

¹⁹ طائفة يهودية تعارض نقل الدم على أسس كتابية/الوراثية scriptural.

البطانة endothelium السليمة أو على بعضها، ولكن عندما يتصدع جدار الوعاء فإنها تتفاعل في هذا المقتر ب أربع خطوات هي: الإرتكاز، الانتشار، الإحراز والتكثف aggregation.

1. إن إيكشاف مكونات الفطرس (matrix) تحت البطانية subendothelial ولاسيما الكولاجين يؤسس إرتكاز attachement الصفيحة الذي يُنجز بوساطة عامل فون فيبريناند von Willebrand.

2. يسمح تبدل شكل الصفيحات المتركرة، وامتدادها أي انتشارها على طول الليفات fibrils بنسبات مُحكّمة وعديدة مع الفطرس matrix وإطلاق الثرومبوكسان TXA₂ وثنائي فسفات الأدينوزين (ADP) بالوقت نفسه مما يُعزّز انكثرة بصفيحات إضافية.

3. تُحفّز الناهضات agonists في البيئة المُكرّوة أيضاً إقرار محتويات حبيبات التخزين داخل الخلية مما يُفعل الصفيحات الجائلة وتضيق الوعاء (بعض البروتينات، والإنزيمات، وعيظطات الإنزيمات، والبيبتات الفعالة على الأوعية vasoactive وغيرها والعوامل التي تشارك في عملية التخثر) ونقل الفسفوليبيدات اذشحونة سلباً إلى السطح الخارجي من الغشاء البلازمي مما يوفّر مقر ارتباط لبروتينات التخثر (الفعالية المعروفة "بالعامل الصفيحي 3").

4. عمائر هذه الصفيحات مع بعضها ومُكثّس بالارتباط مع الفيرينوسين أو الفيرين على السطح عن طريق البروتين السكري (glycoprotein) IIb/IIIa (intergrin $\alpha_{IIb}\beta_3$) فتكون سداة فعالة في سدّ الوعاء المصاب والذي يتحقق بوساطة الفيرين المتصل تصاليهاً cross.

ويُشاهد النظام الذي يُمكن الصفيحات من التميز بين البطانة السليمة والمتضرّرة على نحو مُبسط في (الشكل 3.28).

ينبغي دراسة استمرارية هذا النظام بما يتصل بالبيان diagram لعدم تلايكر سانوييدات eicosanoids في الفصل 15.

الآليات الصفيحية Platelet mechanisms

إن آلية تحوّل الصفيحة المُرتاحة resting الجائلة بحركة (الخامسة "بالفيرينوسين والسي. تشتر") طريقها في الدوران إلى صفيحة ملتصقة صارت هتفاً شائعاً لتطوّر الندواء. ولا يحدث

تكتّس الصفيحات بوجود الحلقطة على الشهاب المُرتاح resting conformation للبروتين السكري GPIIb/IIIa وبوجود الكبح لتعامل العديدة الخارجية والداخلية لإشارات signals التفاعل.

1. يؤدي أحادي فسفات الأدينوزين الحلقى Cyclic AMP دوراً رئيسياً، فالتركيز المرتفعة داخل الـ AMP الحلقى تُبطل التصاق الصفيحة، وتكتّسها وإطلاق المواد الفعالة (راجع ما سبق) أما التركيز المنخفضة فلها تأثيرات معاكسة.

2. تخضع كمية أحادي فسفات الأدينوزين الحلقى AMP ضمن الصفيحات للسيطرة الإنزيمية، فهو يتكوّن من مُختلفة الأدينيلات adenylyate cyclase ويتأثر بوساطة الفسفودي إيسترز phosphodiesterase.

3. يتّجه تكوين حفنة الأدينيلات الصفيحية بتدوره بالبروستاسيكلين (من البطانة، ويدعى أيضاً بالبروستاغلاندين PGI₂) ويتشيط بالثرومبوكسان A₂ (من ضمن الصفيحات، ويدعى أيضاً TXA₂) ولنا بمقتضى قتل الثرومبوكسان A₂ تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقى AMP، ويُعزّز التصاق الصفيحة؛ يزداد البروستاسيكلين تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقى cAMP فتضع التصاق الصفيحة.

4. يُنتج البروستاسيكلين والثرومبوكسان، A₂ من حمض الأراشيدونيك وهو أحد مكونات جدران الخلية، لكل من المنيسة والخلايا البطانية. يفرم السيكلوكسيجيناز (COX)، سيناز البروستاغلاندين (PGH)، وهو إنزيم موجود في خلايا عدد طفرين اثنين، بصحوى حمض الأراشيدونيك إلى بيروكسيدات داخلية حلقية cyclic endoperoxides الذي يتابع استقلابه بوساطة سيناز البروستاسيكلين إلى بروستاسيكلين في البطانة endothelium، وبوساطة سيناز الثرومبوكسان إلى ثرومبوكسان A₂ في الصفيحات وهكذا يتكوّن البروستاسيكلين على نحو رئيسي في البطانة في حين يتكوّن الثرومبوكسان A₂ على نحو رئيسي في الصفيحات.

5. تُعدّ هذه القروى في البروستاغلاندينات المُختلفة في البطانة والصفيحات هامة. إذ لا تفعل البطانة الرعاية السليمة

الأدوية التي تثبط فعالية الصفائح (الأدوية المضادة لتكتدس الصفائح)

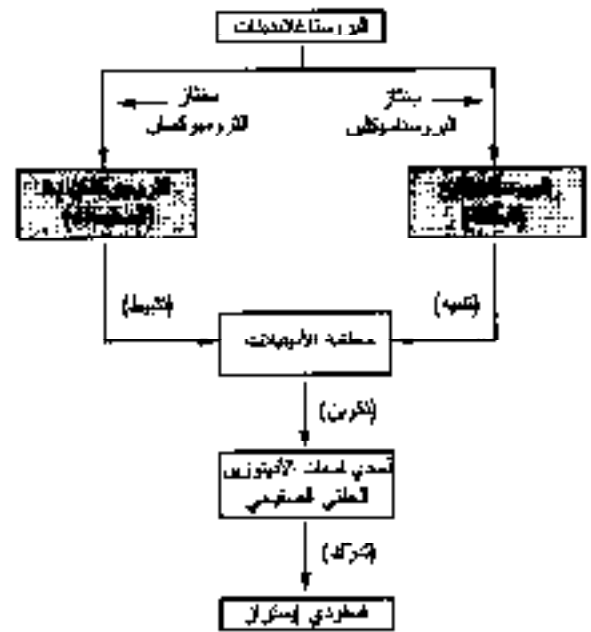
DRUGS THAT INHIBIT PLATELET ACTIVITY (ANTIPLATELET DRUGS)

(راجع أيضاً احتشاء عضل القلب، الفصل (2)).

الأسبرين **Aspirin** (حمض أستيل أساليسيليك) يستل السيكلوأكسيجيناز COX ولذا يزيل فعاليتها، وهذا الإنزيم مسؤول عن الخطوة الأولى في تكوين البروستاغلاندينات، تحول حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين H₂، وابتاع انبيان diagram في الفصل 15 (الشكل 1.15) يُمكن للأسبرين أن يمنع تكوين كل من الثرومبوكتسان A₂ (TXA₂) والبروستاسيكلين (PGI₂). وتُعد أستيه acylation الـ COX متعسرة العكس، ولَمَّا كانت الصفيحة غير فادرة على تخليق إنزيم جديد، لذا تُفقد فعالية COX على نحو متعسر العكس إلى مدى عمرها (8 - 10 أيام). ويتركز الاهتمام العلاجي بالتأثير المضاد لتكتدس للأسبرين على فضل تأثيره على تكوين الثرومبوكتسان A₂ والبروستاسيكلين، وهذا ما يمكن إيجازه باستخدام جرعة منخفضة. وهكذا يكفي 75 - 100 ميلي غرام/أيوم بالغم لإهلاء تخليق الثرومبوكتسان دون إحلال هام بتكوين البروستاسيكلين، أي تستخدم مقادير أقل على نحو ملموس من الجرعة اللازمة لتسيطرة على الألم والالتهاب وهي 24 غرام/أيوم. وإن الجرعة المنخفضة من الأسبرين لا تخلو حتى الآن من الاحتطار؛ يمكن أن تُعزى 13% من نوبات زروف القرحة الهضمية عند الأشخاص فوق 60 عاماً إلى الأسبرين الوقائي (المستعمل عند حوالي 8% من المجتمع).²⁰

الدسيويداسول dipyridamol يثبط على نحو عكوس المسفودي إستراز الصفيحة (راجع الشكل 3.28) ولذا يرداد تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الخلق CAMP ويتقص التفاعل الصفحي (الخلاري)؛ وتوحي التبة أيضاً أد. تأثيره المضاد للتكتدس قد يُشتق من إطلاق طلابع البروستاغلاندين بواسطة البطانة الرحالية. يرتبط الدسيويداسول dipyridamol بقوة بروتينات البلازما وعمره النصف 12 ساعة.

الصفائح بسبب التركيز المرتفع للبروستاسيكلين في نبطانه. ويحتوي النسخ تحت الباطنة subintimal قليلاً من البروستاسيكلين وتلتصق الصفائح فوراً بتأثير الثرومبوكتسان A₂ وتتكتدس عند أي تصدع في الباطنة intima. ولا تُؤتد الكليات العصيدية atheromatous البروستاسيكلين ممَّا يوصح التصاق الصفيحة والخثار في هذه المقرات.



الشكل 3.28: البروستاسيكلين، الثرومبوكتسان وتكتدس الصفائح الأدينوزين الخلق الصفحي

6. نبتج الخلايا الظانية أيضاً أكسيد الليريك الذي يزيد مسويات أحادي فسفات الأدينوزين الخلق cyclicGMP في الصفائح ليثبط التفعيل ويوجد على سطوحها أستور ثائي فسفاده الأدينوزين aceto-ADPase (CD 39) التي يستقلب ثنائي فسفات الأدينوزين ADP قبل أن يسبب تفعيل الصفيحة.

تعمل مثبطات أو مفعلات تكتدس الصفائح على نحو مباشر أو غير مباشر بتعديل معدل تكوين أو تدرتك أحادي فسفات الأدينوزين الخلق الصفحي. وتُعتن التراكيز الموصية لهذه المواد فيما إذا كانت عملية التصاق الصفيحة، أي تكتدسها، تُحدث أم لا.

²⁰ Weil J et al 1995 Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer Bleeding. British Medical Journal 310: 827-830

المسالمة، جزئي، مُقَيَّدُ بالنواة megakaryocytes والصفائح
التي بواسطة تكثُّس الصفائح برطع البروتينات اللصوقة مثل
الغليبروجين وعامل فون فيبراند (vWF)، وبغياض مركب
الـ GPIIb - IIIa وراثياً (وهي الصفائح التي تنسرب
لغلاتسمان (Glanzmann's thrombasthenia) تكون
الصفائح غير قادرة على التكتُّس بواسطة كل التواضع
agonists الغزيولوجية. لقد طُوِّرت مُناهضات (ضواد) الـ
GPIIb IIIa كموادٍ مضادة للصفائح وتُعطى بالوريد،
وتنطُج المسلك العام الهائمي من تكثُّس الصفائح، أي:
بروتينات الغليبروجين أو عامل فون فيبراند vWF. مركب
GPIIb-IIIa. وهي مثبطات أكثر كمالاً من الأسبرين أو
الكوليبريدوغريل اللذين يبطان السيكاوكسيزيمز أو مسلك
ADP فقط وعلى الترتيب، ولضواد GPIIb-IIIa أيضاً فائدت
مضادة للتخثر بتثبيط ارتباط طلعة الثرومبين prothrombin
بالمركب المذكور وتثبيط تكوين الجسم لتدقيق microparticle
اضفر التخثر (طلعة التخثر) المُشْتَق من الصفائح. تنطُج تكثُّس
الصفائح بأَسْوَءٍ مُضَاعَفٍ عند الجرعة.

الأميسيكسيمايب abiximab هو الضدفة الرابطة للمستند
Fab على الضد الأحادي النسبية الخيفري (ذو صيغيات مختلفة
الأعرس) الغاري البشري -human-murine chimeric monoclonal antibody Fab fragment الذي يرتبط مع المعقد
GPIIb-IIIa بألفة قوية ويعمل انفكاك مطيء. سرعان ما
يُصنَع من البلازما بعد إعطائه بالوريد (العمر النصفي 20
دقيقة). تُحدِث الأميسيكسيمايب (0.25 ميلي غرام/كغرام غرام
كبلة bolus ومن ثم 0.125 ميكرو غرام/كغرام/الدقيقة
تسرياً لمدة 12 ساعة) تثبيطاً عاجلاً وأكيداً لفعالية الصفائح
ويدوم 12-36 ساعة بعد انتهاء التسريب. ويُفص هذا من
اختطار الموت، واحتشاء عضل القلب MI أو من الحاجة إلى
التطعيم وإجراء تحويلة شريانية تاجية مُلحمة/عاجلة بعد رأب
الوعاء angioplasty التاجي بطرق الحد percutaneous
ويُحافظ على المنفعة حتى 3 سنوات. تُسبب الجرعة وتُحافظ

الميكلوبيردين ticlopidine مشتق لثيوبيريدن thieno-
pyridine وينشط تكثُّس الصفائح المعتمد على ADP.
ويتحوَّل إلى شكله النفعال بالاستقلاب في الكبد ويبلغ العمر
النصفي للواء الأصلي 40 ساعة. اثنيكلوبيردين أكثر فعالية من
الأسبرين في إنقاص السكتة stroke عند انصابين بالهجمات
الإقفارية العابرة (TIA) transient ischaemic attack ولكن
الأسبرين أكثر مأمونية وأقل تكلفةً. وهو فعَّال أيضاً في إنقاص
اختطار تاج تزامن حدوث السكتة stroke مع احتشاء عضل
القلب (MI) أو الموت الوعائي عند المصابين بالسكتة النصية
اخثارية، ينقص الموت الوعائي واحتشاء عضل القلب عند
المصابين بالذبحة غير المستقرة، ويختزل اتسناد الضعوم والرفع
في التحويلات التاجية coronary bypass grafts ويحسن
مسافة النشي وينقص للمضاعفات الوعائية عند المصابين بالمرض
الوعائي اغمضي. ويمكن استخلامه لوقاية من السكتة عند
المرضى الذين لا يتحملون الأسبرين. تُعد قلة العدلات في الدم
neutropenia ناتجة الضائر الأخطر (الاحتطار 2.4%) وهو
أكثر في الأسابيع 12 الأولى من المعالجة؛ يعني تعداد الكريات
النض كل أسبوعين في أثناء هذه الفترة. وقد يُعرض الإسهال
والأعراض المعدية للوعية الأخرى عند نُكث المرض.

الكوليبريدوغريل clopidogrel مشتق أيضاً من
الثيوبيريدن thienopyridine وهو أيضاً أكثر فعالية من
الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية، واحتشاء عضل
القلب MI أو الموت الوعائي عند المصابين بالاختطار المرتفع
ولكنه لا يتصاحب مع قلة العدلات. وهو مافظ النض أكثر
من الأسبرين ويعتقد أنه أكثر مأمونية من اثنيكلوبيردين.

الإيبروبروستينول Epoprostenol (بروستاسيكلين) يمكن
إعطائه تنع نقصان الصفائح أثناء الديال dialysis الكلوي،
مع اضمياين أو بنونه؛ ويُسرَّب وريدياً، ويعطى تحت الجلد
(العمر النصفي 3 دقائق). وهو موضع وعائي قوي.

مُناهضات (ضواد) البروتين السكري Glycoprotein
antagonists GPIIb - IIIa (GP) يُعدُّ مركب البروتين السكري
النصفي GPIIb - IIIa أي الإثنيين²¹ integrin النصفي

²¹ إن الإثنيين integrins هي مستقبلات لتعاق سطح الخلية وتتكوَّن

من تحت لوحات الألف و فيها المصاحبة، تُفاه تصعبها إن على انما
بشعرين و integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$

على إعصار أكثر من 80% من المستقبلات receptors وتسبب تقيماً بالتكاس بحوالي أكثر من 4680. يستعمل للمرضى الأسيرين والمهيالين أيضاً وعندما تُغرز دعامَة واقية/ طعم. يمكن استعمال انكلويدوغريل clopidogrel أو تيكلوديبين ticlodipine. وإن الأيسيكسيمات فعلاً أيضاً في النخبة غير المسقرة اخروبيا/العانة فيقبل المداخلة الناجية بطريق الجلد. وله دور قوي بالترييف مع جرعة صغيرة من حائل الخثرة في احتشاء عضل القلب الحاد وتعامل مُغزّه في السكتة stroke.

الأوية الأخرى Other drugs

الدازوكسين Dazoxiben المبط للوروموكسان Az ولكن نيس لتخليق البروستاسيكلين، يجري الآن تقييمه في المرض القيسي الرعائني.

الدكستراتات Dextrans ولاسيماً ذات الوزن الجزيئي 70000 (الدكستران 70 dextran)؛ تُبدّل وظيفة الصفيحة وتُطيل زمن السوف. تختلف الدكستراتات عن الأوية الأخرى المضادة للصفيحة التي تستخدم لاحتار الشرياني؛ يُفص الدكستران 70 وقوع الاصحاح الخنثوي الوريدي بعد العمليات عندما يُعطي أثناء الجراحة أو بعدها مباشرة. ينبغي أن لا تُعدي الجرعة 10% من حجم الدم تُفَعين. نادراً ما تستخدم الدكستراتات.

استعمالات الأوية المضادة للصفيحات

USES OF ANTIPLATELET DRUGS

تتمس المعالجة بمضاد الصفيحات المرضي ذوي الاحتطار من السكتة stroke واحتشاء عضل القلب أو الموت. إن تحليل ميتا لحوالي 145 تجربة سريرية للمعالجة المنطوقة بمضادات الصفيحات مقاب الشاهد control و29 تجربة بين لندابو المضادة للصفيحات، وخذ أن فرصة احتشاء عضل القلب غير القابل والسكتة غير القاتلة قد نقص عقدر الثلث، إضافة إلى نقصان احتطار الموت من أي سبب وعائني بمقدار السُّسُس²². وبعبارة أخرى، فإن الأسيرين يوفي أثناء الشهر الأول بعد احتشاء عضل القلب (فترة التعرض) من الموت أو السكتة أو من الهجمة القلبية الإضافية عند حوالي 4 مرضي من كل 100 مريض معالجين به. ويُعدّ الأسيرين أكثر عامل مستخدم كمضاد للصفيحات. ولكن جرعة المضى ليست محدّدة، ولكن

على إعصار أكثر من 80% من المستقبلات receptors وتسبب تقيماً بالتكاس بحوالي أكثر من 4680. يستعمل للمرضى الأسيرين والمهيالين أيضاً وعندما تُغرز دعامَة واقية/ طعم. يمكن استعمال انكلويدوغريل clopidogrel أو تيكلوديبين ticlodipine. وإن الأيسيكسيمات فعلاً أيضاً في النخبة غير المسقرة اخروبيا/العانة فيقبل المداخلة الناجية بطريق الجلد. وله دور قوي بالترييف مع جرعة صغيرة من حائل الخثرة في احتشاء عضل القلب الحاد وتعامل مُغزّه في السكتة stroke.

الإسيفياتيد epifibatid يُعدّ يتبدأ سباعاً حلقياً مستتباً إلى متوالية - غلبسون - أسونات Lys-Gly-Asp. أما التروفيبان tirofiban ولاميفيبان lamifiban فهما مُحاكيان لايتيليان. ويُعدّ هذه الثلاثة مضطبات تنافسية لركب GPIIb/IIIa مع ألفة أخصّ وسعدلات انتكاثك أعلى من الأيسيكسيماب، والعمر النصفى فصير (2-2.5 ساعة). يعود تكثس الصفيحات إلى الطبيعي بعد 30 دقيقة إلى 4 ساعات من إيقاف الدواء. يُعدّ الإسيفياتيد والتروفيبان فعّالان في الملازمات الناجية الحادة. ويُضخّ انلاميفيبان إلى تطوير سريري.

الأثار الضائرة Adverse effects يحدث السوف ولكنه ليس بالمشكلة الكبيرة مع الجرعات الصغيرة من الهيالين؛ يبقى الاحتطار الخاص عند المرضي المعالجين بعد فشل معالجة الخلال للفرين fibrinolytic therapy في احتشاء عضل القلب. يُعدّ نقل الصفيحات بعد إيقاف الأيسيكسيماب ضرورياً من أجل السوف المُعْتَد أو المهتدّد للحياة. حيث يعنود المضد antibody توزعه إلى الصفيحات المنقولة، فيُنقص للمستوى المتوسط لإعصار المنفيلات وتحمسن وظيفة الصفيحة. قد يحدث نقص صفيحات الدم من ساعة واحدة إلى عدة أيام بعد استهلال المعالجة عند حوالي 1% من المرضي. وهذا ما يجعل عدّ الصفيحات أمراً ضرورياً كل 2 - 4 ساعات ومن ثم يوماً؛ يجب إيقاف المعالجة مع وحامة للحالة ونقل الصفيحات عند الضرورة. لقد بُنغ عن نقص صفيحات الدم الكاذب pseudothrombocytopenia المُحرّض بالإيدبات EDTA

Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994 British Medical Journal 308: 81

تعدُّ الجرعة الشسي لا تتعدى 325 ميلي غرام مقبولة، وقد تكون الجرعة 75 - 100 ميلي غرام/يوم ثمانية بمقدار الأول ومفصلة في وجود عدم تحمل معدني. كثيراً ما يُنقِص الأسبرين منفرداً (على نحو رئيسي) أو الأسبرين مع النيبيريدينول dipyridamole احتطار الانسداد occlusion عندما تكون الطعوم grafts أو المسالكية الشريانية مُنخَصَصَة/مدروسة منهجياً²³.

قد يتطلب العديد من المرضى تناولين للأسبرين من أجل المرض الرعائي أيضاً أحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مرض المفصل مثلاً، ويمكن المجادلة بأن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تُجمل الأسبرين عبر ضروري حيث يعمل كل منهما بتثبط سنتاز البروستاغلاندين H₂O₂، ولذا كان التثبط بالأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs علا يبدو أن الاستعمال المشترك للأسبرين في مثل هذه الحالات حقيقياً ولا سيما عندما يكون استعمال مضاد الالتهاب غير الستيرويدي (NSAID) متقطعاً.

المعرفات Haemostatics

إيتاميسيلات (Dicynene) etamsylate يُعطى بمجموعياً لإلتفاس النزف الشعري capillary، ومثال ذلك في غرابة الطمث.

الأدريتاين Adrenaline (إبينفرين) مقيد لرفع الـ epistaxis، وإيقاف النزف يتتميم الأوعية موضعياً عندما يُطبق بخشخشة فتحة الأنف بأشرطة الشاش المنقوعة محلول الأدرينالين.

غراء الفبرين fibrin glue يتكون من الفبرينوجين والثرومبين ضمن حقتين، تكون ذرونيهما بوايه مشتركة. وهكذا يؤتى بانكوتين محصوم متعادلة إلى مكان النزف حيث يتحول الفبرينوجين إلى فبرين بمعدل معين بتركيز الثرومبين. يمكن استخدام الفبرين لصيانة الإرقاء الجراحي، ومثال ذلك، على السطح الواسع غير المُتَدَمِّل أي غير المتلصق، وشرح الشز 002mg الخارجى للدم عند الصايين بالمعور

Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994 British Medical Journal 308: 159

(راجع أدناه).

الملخص

• احتشاء عضل القلب. ينبغي إعطاء الأسبرين على نحو لا نهائي للمرضى للتاجيين من احتشاء عضل القلب، ولا يوجد حسي الآن حقل لاستعمال الأسبرين الوقاية من احتشاء عضل القلب عند الذين ليست لديهم عوامل احتطار عامة للمرض.

• لهجمات الإقفارية لعلوية (TIAs) أو السكتة الإقفارية الصغرى. يوجد احتطار وخيم للترقي إلى سكتة كاملة وينبغي للمرضى تناول الأسبرين إلى ما لا نهاية. ولا بد أن يده للمعالجة من تشبعك للزف ذلك للماغ (بالتصوير المقطعي المحوسب computed tomography) والحالات الأخرى المحاكية لهجمات الإقفارية العابرة TIAs، ومثال ذلك، اضطراب نظم لقلب، واثققة migraine، والصرع قبوري وتسر كرم.

• النتيجة غير مستقرة/ثابتة. يُعد احتمال احتشاء عضل قلب مرتفعاً، وينبغي استعمال الأسبرين مع الأنوية الأخرى، لي منهاهن (ضداد) للمستقبل الأثرينيه - البيتا 2، ومحصر قناة كالكسيوم ورمنا الهيدارين بالتوريد عندما يكون القرار مناسباً.

• الطعوم/الزرق للشريكية، المرضى الوعائي لمحطبي، ينبغي إعطاء الأسبرين (ربما موقفاً مع نيبيريدينول للطعوم grafts) لمنع الإلتداد، ويمكن استخدام هذه الأنوية أيضاً للحملة من الإلتداد الختاري عقب رأب قوعاء التاجي عبر اللمعة من خلال الجلد.

• مثبطات تكثف الصفوحات المصنعة على ADP، ومثال ذلك، التيكلوبريتين، لكلوبريدوغريل، ومناهصات (هولاد) الثروتين السكري GPIIb-IIIa، ومثال ذلك، لبيكسيمباب، قد يتوقع منها أن تكون جزءاً من القابير للعلوية للمرضى القلبي الوعائي، حيث تُثركم البيكة على ذلك.

للمراض السببة Sclerosing agents. يمكن استعمال المراد الكيميائية لإحداث الإلتهاب والختار في الأوردة بحيث تُخرض على الاستناد الدم، ومثال ذلك، سقى أوليات الايتنولامين، وملفات تتراديسيل الصوديوم sodium tetradecyl sulphate (سعلى وردهةً لأوردة الدوالي varicose) وحسى اليبيرل الرئيسي (يعطى تحت المداخلة للواسر haemorrhoids) وقد تحدث تفاعلات موضعية، وخر نسبي وانصمام embolus.

الثاعور Haemophilia

بعد تدبير الثاعور A والثاعور B (مركز زراعي للعامل VIII أو IX) شأناً لغوي الخوة الخاصة، ولكن المقاط التالية ذات أهمية عامة.

- كثيراً ما يمكن إيقاف النزف بالضغط! ينبغي إتسار strapped الخراف المبطية لمخروج لا أن تُحاط.
- يمكن إيقاف النزف الصغر بمسويات عامل البلازما 30% 25 - ولكن يتطلب للنزف الوخيم مستوى أقله 30% وتتطلب الإجراءات الجراحية أو النزوف المهتده لنعياة 75 - 100%.

• ينبغي استخدام ركازة الفيوبولين انضاد للثاعور (العامل VIII) (العمر انصفي 8 - 12 ساعة) في الثاعور A للنزف الذي يكون أكثر من صغير. وإن إعطاء وحدة من عامل VIII لكل كيلو غرام من وزن الجسم برفع مستوى البلازما 2% ولا بد من تكرار التصحيح 2-3 مرات يومياً للمحافظة على للمستويات الضرورية.

• يتوافر العامل VIII كمنتج مأشوب recombinant فائق النقاء، ومنتج مشتق من البلازما فائق النقاوة، ومنتج مشتق من البلازما مرتفع النقاوة ومنتج مشتق من البلازما متوسط النقاء.

• ينبغي استخدام العامل IX (العمر انصفي 18 - 24 ساعة) للنزف الذي يكون أكثر من صغر للثاعور B (أو كريسمس Christmas disease). ويرفع إعطاء وحدة من العامل IX لكل كيلو غرام من وزن الجسم مستوى البلازما 1% وتتطلب جرعات محافظة كل 18 - 24 ساعة.

• يتوافر العامل IX كمنتج مأشوب فائق النقاوة ultrapure ومنتج مشتق من البلازما مرتفع النقاوة high purity ومنتج مشتق من البلازما منخفض النقاء low purity.

• تحدد مدة معالجة بسرعة شعاع المفصل joint المصاب أو بزه الورم الدموي haemotoma. وتطلب المعالجة بالاستعاضة بعد الجراحة بجوالي 10 - 14 يوم على أقل تقدير لتأكيد الانتعاش الكافي للمخرج وتكون الشده.

• يعرض ركازات concentrates العامل VIII أو IX المأشوبة

لجميع المرضى غير المعالجين سابقاً، ولن يولجوا سابقاً ولكن لا زال لديهم التهاب في الكبد وهم ليسوا نشطين من الفيروس C أو فيروس الإيدز HIV، والمرض الخفيف لوحامة إلى المتوسط الوحامة عندما لا يكفي اديسموبريسين desmopressin.

• إن الوقاية الأولية بالعامل VIII ثلاث مرات أسبوعياً أو ركازة العامل IX مرتان أسبوعياً وجرعات محافظة على مستوى العامل فوق 1 - 2% بدءاً بالتدرج (من خلال فبة وريدية مكونة)، تؤدي إلى تناقص هام في النزوف العفوية والاعتلال المفصلي arthropathy.

• يساعد حمض اترانريكساميك tranexamic acid في تسب اختلالات في كلا الدتين.

• تعد مشتحات المركب IX المعيارية حظاً أولياً لمعالجة المرضى المرتفعي العيار لتبطات العامل VIII، ولكن قد تكون ركازات مركب العامل IX انفعلة ضرورية للنزف المستمر الكثير الشكر أو النزف الوخيم وقد يكون العامل VIII الخنزيري أو العامل البشري VIIa المأشوب ضرورياً للنزوف الرئيسية أو الجراحة الانتقائية.

• إن استنساخ cloning سررثة العامل VIII وتطور نظم إنشاء ناقل الفيروس القهقري retroviral-vector delivery system قد زادت من إمكانية تصحيح العيب في الثاعور A عبر المعالجة المورثية لألحمة gene therapy. وهذا بحسب اتجاه معين هو حقيقة مسبقه فقد وجد أن المصابين بالثاعور A الذين عضعوا لزوع الكبد سبب الداء الكبدي المتقدم يتشعرون تراكيز لرقابية من العامل VIII.

داء فون فيلهبراند (الأهبة النزفية الخلفية)

Von Willebrand's disease

• يحتاج المصابون بالتمط 2B أو التمط الوخيم 3 من داء فلهبراند، المصابون بالنزف الوخيم أو المرضى الشطلين للجراحة الكبرى، إلى المعالجة بالاستعاضة replacement بركازة العامل VIII المشتقة من البلازما للترسطة القنوه والتي يعرف بأنها تحتوي قيمات عسنة multimers (بلمرات)

الهوموسيتين البلازمي عند المصابين بيلة للهوموسيتين الكلاسيكية للمعالجة بمحس النوزك، والفيتامين B₁₂ والفيتامين B₆ (بيريدوكسين). تتقدم التجارب السريرية الآن لإختار إمكانية المعالجة المتعددة الفيتامين وتمتدُ خياراً علاجياً للمصابين بفرط هوموسيتين الدم الخفيف إلى المتوسط، وداء النوعاء الختاري thrombotic vascular disease.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READ

- Aitrah H J 1994 Fibrin glue. *British Medical Journal* 308: 933-934
- Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 324: 71-86
- Dahlbäck B 2000 Blood coagulation. *Lancet* 355: 1627-1632
- Goldhaber S Z 1998 Pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine* 339: 93-104
- George J N 2000 Platelets. *Lancet* 353: 1531-1539
- Greaves M 1999 Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 353: 1348-1353
- Gzer I A 1999 Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 353: 1258-1265
- Hankey G J, Eikelboom J W 1999 Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 354: 407-413
- Hardman S M C, Cowie M R 1999 Anticoagulation in heart disease. *British Medical Journal* 318: 238-244
- Leung A W A et al 1999 Deep-vein thrombosis. *Lancet* 353: 479-485
- Levi M, ten Cate H 1999 Disseminated intravascular coagulation. *New England Journal of Medicine* 341: 586-592
- Marrucci P M 1998 Hemostatic drugs. *New England Journal of Medicine* 339: 245-253
- Marrucci P M, Tuddenham E G D 2001 The haemophilias—from royal genes to gene therapy. *New England Journal of Medicine* 344: 1773-1779
- Scurr J H et al 2001 Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 357: 1485-1489
- Seligsohn U, Lubetski A 2001 Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 344: 1222-1231
- Shearer M J 1995 Vitamin K. *Lancet* 345: 229-234
- Topol E J, Byczyna T V, Plow E P 1999 Platelet GP11b-

لعامل فون فيليرايد (vWF) المرتفع الوزن الجزيئي²⁴. وتتطلب البلمرات الأمتصم للوظيفة البيولوجية الطبيعية. وتنبس جميع البلمرات المنضخمة عن البلازما في داء فون فيليرايد من النمط 3. ولذا تُفضل الرسابة الرذبة cryoprecipitate الغنية بمركب vWF ولكنها لا تُخصص لأي عملية لإزالة الفعالية الهرومسية.

يزيد اللدزمومبريسين (DDAVP) Desmopressin (راجع الفصل 37) بجرعة 0.3 - 0.4 ميكروغرام/كغ من وزن الجسم وريدياً (ويحتاج أيضاً على شكل مركز يعطى داخل الأنف) من مستويات العامل VII وعامل فون فيليرايد بمقدار 3 - 5 مرات عن الخط القاعدي، في الماعور A الخفيف إلى المعتدل؛ باستخدامه لا يصبح نقل الدم ضرورياً بعد العمليات الصغرى كقطع السن. وهو فعال أيضاً في داء فون فيليرايد من النمط 1 الخفيف إلى المعتدل حيث يؤثر اللدزمومبريسين DDAVP معالجة من دون نقل الدم. ويحدث تسرع المقارمة tachyphylaxis مع تكرار الجرعات ولكن ثلثاً المصابين بعد مدة تتراوح بين 2 - 4 أيام. لا يستجيب المصابون بالمرز الرجيم لكثير من العاملات والمصابون بأي شكل من الماعور B للدمومبريسين DDAVP. تتضمن الثأورات الضائرة البغ flushing، والصداع، وتسرع القلب، وفرط منظم الدم الخفيف، ونقص صوديوم الدم hyponatremia.

الهوموسيتين والمرضى الوعائي

Homocysteine and vascular disease

تصاحبت التراكيز اللازمة المرتفعة للهوموسيتين مع احتطار زائد للحوادث الوعائية الختارية. ويُعرف هذا الترابط الآن بكونه سبباً قوياً وذا علاقة مباشرة. وقد ترافق فرط هوموسيتين الدم الوخيم مع العوز للوروث للإنزيمات المُستقبلية للهوموسيتين، ومثال ذلك، بيلة الهوموسيتين المهدودة (الكلاسيكية)، ولكن لمة أسباب أخرى للدرجات الأخفضة تتضمن عوز الفيتامين B الثعلوي. إن لفقدان الضمعي للهوموسيتين البلازمي حوالي 5 - 15 ميكرومول/لتر وتصاحب القيم الأعلى مع اختطار الختار. يستجيب ارتفاع

²⁴ يُعد عامل فون فيليرايد بروتيناً روتينياً سكرياً ذي 2050 فلة سويت في تسيمات متعددة (بلمرات polymers)

Journal of Medicine 344: 1527–1535

Weitz J J 1997 Low-molecular-weight heparins. New
England Journal of Medicine 337: 688–698

IIa blockers. Lancet 353: 227–231

Vandenbroucke J P et al 2001 Oral contraceptives and
the risk of venous thrombosis. New England

الاضطرابات الخلوية وحالات فقر الدم

Cellular disorders and anaemias

تلاصق التأكسدي في جميع الخلايا.

بعض الحقائق والأكثر

- إجمالي حدود للجسم 3 - 5 غرام (40 - 50 ميلي غرام/كغرام) (وهو عند الذكر أعلى من الأنثى).
- يحترق الهيموغلوبين حوالي ثلثي حدود الجسم الإجمالي.
- تتضمن المخازن حوالي الثلث (الفيريتين (ferritin)، معدن الحديد - فيروتين لتواب في الماء، والهيموسيدرين haemosiderine، وكثافة غير تواب) في الكبد، والنقي marrow، وتطحال والتضلل.
- يوجد 5 - 10% من الحديد في نسيج لبين في تمبرغولين myoglobin، ونوع من بزيماث هيم (ومثال ذلك، بزيماث الميتوكروم) وغير بزيماث هيم (ومثال ذلك، بزيماث الفلافوبروتين الفلزي (metalloflavoproteins)).
- يحتوي وسطى للنظام للغدني الغربي western حوالي 15 - 10 ميلي غرام حديد/يوم.
- يمتص الإنسان الطبيعي 5 - 10% من حديد الغذاء، أي 1.0 - 0.5 ميلي غرام/يوم، وبكفي هذا للذكر البالغ أو الأنثى بعد الإياس postmenopausal ولكن تتطلب النساء تعاضات menstruation أو لهوامل 1 - 3 ميلي غرام/يوم.
- يمتص المصاب بعوز الحديد أو امرأة تعاضل حوالي 30% من حديد الغذاء.
- يتقد للنسب من الجسم على سر رئيسي في الجلد الكورث وخالها تسمى ويقل لتغذي اليومي عند الرجل عن 1 ميلي غرام/يوم، وعند النساء ثبات للبيض الطبيعي 1.5 ميلي غرام/يوم والوسطى عند التعاضل 2 ميلي غرام/يوم.
- لتغذي الحيض حوالي 30 ميلي غرام/يوم (مدة الحيض) لهذا قد تم النساء تعاضت في تولزن سلبى تحديد.

للمرض

- لايد من الاستعمال الرشيد للأدوية المعقوبة لنجم haematinic لتصبح فقر الدم بأكثته للتوتعة. إن لنباط حرائل السر لمكونة لنجم كلوية تنبه سلسلة للكربات لحرر أو خلوط لخلايا النقيّة myeloid. قد تنج للفرق في للكبير علاجى شناجج لأشكال أخرى من لمرض الدموي.
- للتحديد Iron: لتعاضة، فرط لمرعة العاد.
- للقيماي B₁₂ (للكوبالامينات).
- حمض الفوليك.
- حوائن لنمو المكونة لنجم Haemopoietic growth factors.
- فقر دم الخلايا المنجلية Sickle cell anaemia.
- كثرة لخمر الحقيقية Polycythaemia rubra vera.
- فقر لنجم للالتسجي Aplastic anaemia.

الايضااضات leukaemias والأورام اللمعية lymphomas:

راجع الفصل 30.

الحديد Iron

تستعمل الحديد وهو العنصر الذي كان رمزاً للقوة في لشظم تسحرية، بإعطائه للأشخاص الذين يعانون من الضعف، ولاشك بانتفاع العديد منهم، بعضهم عنى غير سيكولوجي (المتفاعلون مع للفعل) والأخرون لأن ضعفهم كان ناجماً عن فقر الدم بعوز الحديد. ولم يبدأ الاستعمال الرشيد لتحديد إلى حين إدراك وجود الحديد في "المادة الملونة" في الدم وطبيعة عبء المادة الملونة في فقر الدم. ويُعدّ الحديد ضرورياً حتماً لا لتقل الأكسجين بواسطة تكريات الحمر فحسب، بل كمتحضر

يكرن الحديد المطلوب من الجسم بجمعية مُقلّلة Labile pool ضمن الخلية، فإذا كانت هذه الجمعية زائدة فهذا يهت إنتاج أكثر من صميم الفريتين apoferitin في الخلايا للمخاطبة للارتباط وفقدان أكثر للحديد على شكل فريتين ferritin مع انفصال الخلية. إن تجمع الحديد المُقلّتل على شكل Fe^{+++} يدخل الارتباطاً مرتبطاً مع الغلوبولين الثقيل، أي التراسفيرين transferrin الذي يأتي به إلى مقرات الحاجة الفيزيولوجية، أي إلى طلائع الكريات الحمر على نحو رئيسي حيث يستخدم لتكوين لعيم haem. إن الطريق الرئيسي لتبادل الحديد داخلياً هو الجريان الثاني الاتجاه من ترانسفيرين البلازما إلى حمة الحمر erythron (المعروفة على أنها جميع عناصر الخلية الحمراء في أي مرحلة من الضج)، إلى اللعمة macrophage ورجوعاً إلى ترانسفيرين البلازما. وإن أكثر من 80% من الحديد المأز من خلال حيز التراسفيرين كل يوم يجري إلى حمة الحمر erythrocytes ومنها تكسب الخلايا الحمراء غم الناضجة immature الحديد من التراسفيرين عم مستقبلية نوعية للترانسفيرين المتوضع على غشاء الخلية وأما ضمن الخلايا، فإن البروتينات المنظمة للحديد iron regulatory proteins IRP - 1 و IRP - 2 تضبط توافر الحديد بالتحكم الذي يرحم بتخليق مستقبلية التراسفيرين (القبط زائد) والفريتين ferritin (التخزين زائد).

تمة مقدار صغير من الفريتين في الدم في توازن مع مخزونات الحديد. يُخزن الحديد على شكل فريتين (الذي يمتخز الحديد عنى شكل غير سام ولكنه سريع التحرك) زكائسته aggregate، والهموسيدرين haemosiderin في خلايا الكبد ونقى العظم والطحال. ويتاح قياس حاة مخازن الحديد بواسطة مقدار الفريتين ferritin في المصل (20 - 300 ميلي مول/لتر طبيعياً) وبوساطة شكل علامة تركيز حديد المصل (30 - 10 ميلي مول/لتر طبيعياً) تنفس في عوز الحديد مع قدرة ارتباط التراسفيرين (45 - 70 ميلي مول/لتر) تزداد في عوز الحديد. يتفاعل الفريتين في التطور الحاد، وقد لا يكون فيامساً صحيحاً مخزونات الحديد في الحالات النهائية مثل التهاب القفاصل الروماتيزمي. ولكن التقنيات المتطورة

غالباً ما يجري امتصاص الحديد في الاثنا عشري حيث تُخسِن البيئة الحمضية من ذوبانه، ولكن تتس أيضاً من خلال المعى، مما يسمح باستخدام مستحضرات الإطلاق الحديد. ويوجد معظم حديد الغذاء على شكل هيدروكسيد الفريت ferric ومعقدات البروتين - الحديد أو معقدات البروتين - لعيم. تخس أيونات الفيروز ferrous (Fe^{++}) بدرجة أسرع من الفريك (Fe^{+++}). وهكذا فإن ازداد (الإفلاخ) ingestion عامل مُرْجع في الوقت نفسه، مثل حمض الأسكوربيك؛ يزيد مقدار شكل الفيروز؛ ويزيد حمض الأسكوربيك بحرة 50 ميلي غرام امتصاص الحديد من الوجبة بحوالي 2 - 3 مرات. ويُفص الغذاء امتصاص الحديد بسبب التثبط بوساطة الفيتينات phytares، والثانات tannates والعسذئات.

توازن الحديد iron balance يتبين بالفرق بين امتصاصه وفقدانه. ويفتقد البشر لآلية إطراح الحديد الزائد وتُخز التمثيط الفيزيولوجي لتوازن الحديد بوساطة تنظيم الامتصاص. ولحمة علاقة متبادلة بين المخازن stores والامتصاص بحيث يزداد الامتصاص مع انحطاط المخزون والعكس صحيح.

تنظم الخلايا للمخاطبة للأحماض الدقيقة الدنية امتصاص الحديد. يُعطل الحديد الغذائي وانعطى، إنشغلاً فعالاً إلى الخلية المخاطية المعوية، وربما مُكثفياً في البروتين DMITC ولم تُخز التفاصيل للدقيقة بعد. ويبدو أن بروتينين آخرين هما هيفاستين hefaestin ولفروبورين transferrin مُكثفان في النقل داخل الخلوي والإفلاخ إلى البلازما على الترتيب. وقد يكتسب تنظيم الامتصاص واحداً أو أكثر مما يلي: (1) تضبط القبط uptake للمخاطبي؛ (2) إحتباس الحديد على شكل مخزون في الخلية المخاطية mucosal و(3) النقل من الخلية المخاطية إلى البلازما. وتتم زيادة الفعالية للمكونة للحمر erythropoietic أيضاً وزيادة الامتصاص. قد يرتبط الحديد الزائد عن حاجة الجسم بروتين (صميم الفريتين apo ferritin) على شكل فريتين ferritin ويُفقد في كمة حوف المعى عند انفصال الخلية المخاطية (2 - 3 أيام). يُزال الحديد بمعدل ثابت تقريباً في شراز عند الأشخاص الأصحاء.

حديثاً في قياس مستوى الهلارما المستقبلة المترانسفيرين للبروتين (التي تزداد في عوز الحديد ولكن ليس بالعمى أو الانتهاب) يمكن أن تساعد في تفريق فقر الدم بعوز الحديد عن فقر الدم بسبب المرض المزمن.

الزيادة الكبيرة والمطولة Prolonged heavy excess في تناول الحديد

تناول الحديد تترك الآلية الموصوفة، وتسبب الداء الهيموسيدريسي haemosiderosis، إذ لا توجد آلية فزيولوجية لزيادة اطراح الحديد في البول، أو الزائد بالامتصاص. يتصل الصابون بعوز الحديد مقداراً من الحديد العظمى يقارب 20 ضعفاً مما يتصبه ذور المخزونات الطبيعية. وقد تتداخل شذوذات الأمعاء الدقيقة مع امتصاص الحديد مثل حالة المرض البطني coeliac disease والتهلاجات الأخرى لسوء الامتصاص، أو ربما تتداخل مع تحويل الحديد إلى شكل فوآب ومختزل، كما يحدث عقب نقصان بفرانز الخمص بعد استئصال المعدة الجزئي.

يوضح تكوين أملاح الحديد الفوآبة (كالكسيدات والفيتات phytate) في البيئة القلوية معظم الأمعاء الدقيقة فإذا لا يُمتص الكثير من الحديد المتناول بالفم، حتى في عوز الحديد الزخم.

التأثرات Interaction. يخلط chelated الحديد في المعى

مع الفراسيكليات، والتيسيلامين، والميثيل كوبا، والبيغويدا، والكاربينيلوبا carbidoa، والتيسبروفنوكساسين، والنورفلوكساسين، والأوفلوكساسين ofloxacin، ويكون معقدات ثابتة مع التروكسين، والكافوريل، وثالثيات الفوسفونات biphosphonates. ويمكن أن تكون هذه التثرات هامة سريرياً. لذا ينبغي الفصل بين تناولها بثلاث ساعات.

يزيد حصر الأسكورريك امتصاص الحديد (انظر أملاح) ولكن استعماله (200 ميلي غرام/يوم) غير هام سريرياً في معالجة الثرونية؛ يربط الديدروكسامين الحديد فينقص امتصاصه (راجع التسمم لاحقاً)؛ ويُنقص الشاي (الثانيات tannins) والخبثاء من امتصاص الحديد أيضاً.

المعالجة بالحديد IRON THERAPY

تُستعملُ للمعالجة بالحديد فقط للوقاية أو للشفاء من عوز

الحديد وعلى نحو عام، فإن إتاحة 25 ميلي غرام من الحديد في اليوم تقضي العظم بمتاح لفقر الدم بعوز الحديد بالاستجابة بارتفاع 1% من الهيموغلوبين (0.15 غرام هيموغلوبين/100/Hb) في اليوم، تحدد استجابة الحلية نسيجية reticulo-locyte بين 4 و12 يوماً. وتُعدّ زيادة الهيموغلوبين 2 غرام/ديسي لتر على الأقل بعد 3 أسابيع من المعالجة معياراً معقولاً للاستجابة الكافية. وإن استحضرات الفموية هي معالجة الاختيار لجميع المرضى تقريباً بسبب فعاليتها، وأمانيتها؛ وقلة تكلفتها. ينبغي إختيار المستحضرات الحفنية لتقليل من المرضى تعاجزين عن امتصاص المستحضرات الفموية أو تحملها. ويكون نقل الحبة الحسراء ضرورياً فقط عند القصدين بفقر الدم الأعراضى symptomatic الزخم أو حين يعادى الفقدان المزمن لدم العُدل التكميل للإعاضة replacement الفموية أو الحفنية.

المعالجة بالحديد فموياً Oral iron therapy. إن مرض

المعالجة بالحديد هو إصلاح عيب الهيموغلوبين وإعاضة مخزون الحديد. وعندما تستخدم المعالجة الفموية يمكن افتراض أن حوالي 30% من الحديد سيمتص ومن المعقول إعطاء 180 ميلي غرام من عنصر الحديد يومياً لمدة 1-3 شهور بسبب درجة فقر الدم. إن مخازن الحديد أسهل إعاضة بالمعالجة بالفم مقارنةً بالحقن، وينبغي الاستمرار بالمعالجة بالفم (بمرحلة انخفاض) لمدة 3-6 شهور بعد عودة تركيز الهيموغلوبين للطبيعي أو حتى يعتدى خزين ferritin العسل 50 ميكروغرام/لتر (أو طوال المدة التي يستمر فيها فقدان الدم).

موانع الاستعمال Contraindications. من غير المنطقي

إعطاء الحديد في فقر الدم الناجم عن العدوى المزمنة إذ يكون استعمال مخزونات الحديد مختلفاً؛ لكن قد يكون هؤلاء المرضى مصابين بعوز حديد حقيقي أيضاً. وقد يصعب التشخيص بدون الإظهار المباشر للمخزونات stores في رشفة aspirate نقي العظم. لا يتوجب إعطاء الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي ما لم نجد أيضاً بيبة الهيموغلوبين haemoglobinuria، حيث يبقى الحديد من الخلايا المنحلة في الجسم. أكثر من ذلك أن زيادة تكون الحُمر المصحوبة مع

حالات انحلال الدم المزمنة تُتَبَّه زيادته امتصاص الحديد وأن الإضافة إلى حمولة الحديد قد تسبب انداء الهيموسيدريسي haemosiderosis.

نُمة حاجة للمعالجة بالحديد في الحالات التالية:

• عوز الحديد بسبب انقظام المعدالي أو فقدان الدم المزمن.
• الحمل: إن زيادة الحديد المنظوية نلام ولجنين هي حوالي 1000 ميلي غرام إجمالاً، في النصف الأخير من الحمل على نحو رئيسي، ويأخذ الجنين الحديد من الأم ولو كانت مصابة بعوز الحديد. ولعلما يكفي الحديد في النظام الغذائي ويغني إعطاء الحديد وحمض الفوليك (50 - 100 ميلي غرام من عنصر الحديد مع حمض الفوليك 200 - 500 مكروغرام/يوم) للنساء الحوامل من الشهر الرابع، وتختلف الأراء عما إذا كان ينبغي الإعطاء الوقائي لمنع النساء أو فقط لمن تُستغرف حاجتهن. وثمة مستحضرات كثيرة. ينبغي تحذير الوالدين على نحو خاص بعدم ترك الأطفال يصلون إلى الأقراص tablets.

• شذوذات السيل المعدي المعوي النسي قد ينقص معها تناسب امتصاص حديد الغذاء أي في متلازمات سوء الامتصاص malabsorption كمرض العطن coeliac disease.

• الرضع الخُدَّاج premature babies، لأهم بولندون مع مخزونات حديد منخفضة، وبعد الرضع المنظومون أجلاً، إذ يوجد القليل من الحديد في اللبن السشري ويُقل من ذلك في لبن البقرة.

• العلاج اليابغر لفقر الدم التوبيل pernicious الرسيم بالمهدر ركسوكوبالامين، إذ كُستغفد أحياناً مخازن الحديد بواسطة الجيمتتان (النموز) surge في تكوين خلايا الحمراء.

مستحضرات الحديد الفموية Oral iron preparation.

يوجد تنوع من مستحضرات الحديد الرسمية والمسجلة الملكية proprietary. وتُعدُّ سلفات الفيروز ferrous sulphate فعالة فُقر المستحضرات الأعلى لثماً نُكلُّ ميلي غرام يؤخذ بالنم من عنصر الحديد. ولإهد من تفادي فرط الجرعات اليديئة من الحديد بصفة خاصة، إذ قد تسبب الأعراض الناتجة تهي

المريض عن المعالجة. يمكن إعطاء جرعة صغيرة في البداية وزيادتها بعد أيام ثلاث. ويكون المرض إعطاء 100 - 200 ميلي غرام من عنصر الحديد كل يوم عند البالغ (3 ميلي غرام/كغرام عند الأطفال). تقبل الإنزعاجات المعدية المعوية إعطاء الحديد عندما تكون المعدة ممتلئة ولكن يقل الامتصاص أيضاً مقارنة مع الإعطاء بين الوجبات؛ مهما يكن يفضل الاستعمال مع الطعام على نحو شائع لتحسين الامتثال والمطاوعة، وتضمن للمتحصرات الشائعة الاستعمال والنعطة بجرعات مقسومة ما يلي:

أقراص سلفات الفيروز ferrous sulphate tabs
200 600 ميلي غرام/يوم (النسي نتيج 67 - 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص غلوكونات الفيروز Ferrous Gluconate Tabs
300 1200 ميلي غرام/يومياً (النسي نتيج 35 - 140 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص فورمات الفيروز ferrous fumarate tabs
200 600 ميلي غرام/يومياً (النسي نتيج 130 - 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

وتُعدُّ سوكسينات الفيروز ferrous succinate وسلفات غيلسين الفيروز ferrous glycine sulphate كبديائل.

اختيار مستحضر الحديد الفموي Choice of oral iron preparation. مستخدم الحديد الفموي للمعالجة وللوقاية وأثناء الحمل من قطر اندم عند الأشخص تنهين بالحورن باعتلال الصحة قليلاً أو كثيراً. ولذا يُعدُّ حلوث الإنزعاج المعدي المعوي هاماً على نحو خاص إذ يسبب إحكام المريض عن تناول الحديد. وتُعدُّ السمة عن المستحضر الذي يوقر امتصاصاً أفضل للحديد مع آثار جانبية لقل موضع جدال. وتُعدُّ الإنزعاج المعدي الفموي صعباً ما لم تُعدُّ الجرعة اليومية 180 ميلي غرام من عنصر الحديد وعندما يُعطى الحديد مع الطعام.

المساق العلاجي المقترح A suggested course. (أ) إعطاء المريض سلفات الحديد (الفيروز) على معدة ممتلئة يومياً ثم مرتين ثم ثلاثة مرات في اليوم. فإذا حدث عدم تحسُن

فشل المعالجة بالحديد فمويماً Failure of oral therapy
غالباً ما يكون بسبب ضعف امتصاص المريض، أو الصرف
الاستلثم، وكما في جميع المعالجات سبب تشخيص الخاطئ.

الآثار المضادة Adverse effects. يتحمل معظم المرضى
المعالجة بالحديد فمويماً ولكن يصاب حوالي 10 - 20% منهم
بأعراض قد تُعزى للحديد، وعادة ما تكون إزعاجات معدية
معوية. وتتضمن تأثيرات الحديد الفموي الغذائية، وألم البطن،
والإمساك أو الإسهال. ويبدو أن التأثيرات المعدية المعوية
متعلقة بالجرعة ويُفضل تديرها بإزتراد القرص مع الطعام أو
بعده أو بإقتصاص مقدار محتوى الحديد في كل جرعة. وهنا
يُطلب المدة اللازمة للمعالجة. ويمكن معالجة الإسهال أو
الإمساك أعراضياً بلا تبديل في التوزيع العلاجي.

Parenteral iron therapy المعالجة بالمعدن حقناً

تحتاج لهذه المعالجة في الحالات التالية:

- عندما لا يمكن إعطاء الحديد عن الأسماء.
- عندما لا يمكن التعويض على المريض بتناول الدواء، أو عندما
يعانسي من أعراض معوية غير قابلة للتحمل.

Speed of haemopoietic سرعة استجابة تكوين الدم

ليست أسرع مما هو مع الجرعات الكاملة من الحديد فمويماً
والمأخوذة على نحو موثوق والمتصصة طبيعياً، وبكلا الحالتين
يُقدم الحديد لاستعماله بواسطة النقي marrow الفعّال، ولكن
للساق العلاجي للحديد المحقون يُحرّن ويستعمل على مدى
شهور. أما أملاح الحديد الثابتة والمعطاة فمويماً فهي غير
ملائمة مثل مستحضرات الحقن إذ أنّها تُعدّ مُرّسبات قوية
للبروتين لذا تستعمل معقدات الحديد اللامتأينة.

إعطاء الحديد بالعضل. إن حقنة سوربيتول الحديد
Intramuscular iron. Iron sorbitol inj (50 ميلي غرام
حديد/ميلي لتر) هي معقد لحمض ستريك، سوربيتول الحديد
ذي الوزن الجزيئي > 5000 الذي يمتص إلى الدم بسرعة من
نتر الحقن العضلي i.m. يرتبط سوربيتول الحديد مع
غلوبولين البلازما، والثرانسفيرين، ويُحرّن في النقي والمكبد.
ولا يوجد بصفة أساسية بالجهاز الهضمي البطني

معوي، أو وقف الحديد لمدة أسبوع وكرراً بإعطاء، وهكذا في
كل سطر. وعندما يحدث الانسراج الفموي للموي على
الرغم من ذلك، حاول إعطاء غلوكونات الحديدوز ferrous
gluconate، أو سوكوسينات أو فرمات الحديدوز
ferrous. وعندما لا تُحدي المستحضرات البسيطة (المباشرة)
وهذا يعهد الاحتمال، يمكن تجريب المستحضرات المُعدّة
صيدلانياً ومستحضرات الإطلاق المُتدب sustained - release
الباعطة النتر. فهي تُطلق الحديد ببطء فقط بعد عبور
الوناب pylorus، من الراتينات resins والمواد الخالية chelates
(إيديئات edentate الحديد واليوديوم) أو المطايرس
البلاستيكية (اللدينة) plastic matrices، ومثال ذلك،
Feospan, Ferrograd slow - Fe: ويُطلب الحديد في الأمعاء
الذئفة أسفلية أكثر من العلوية. وأما المرضى الذين لا يمكنهم
تحمل الأشكال العادية حتى يتناولها مع الطعام فقد
يكسبون كثيراً من الحديد مع القليل من الأعراض المرعبة
باستخدامهم مستحضر الإطلاق المُتدب.

توافر مستحضرات سائلة لليالين الذين يحدونها
ولالأطفال الصغرى، ومثال ذلك، المحلول الفموي لسنتات
الفرّوز (الحديدوز)، للأطفال paediatric: تحتوي 5 ميلي لتر
منه حوالي 12 ميلي غرام من عنصر الحديد؛ ولكنها تُلوّن
الأمتان. ومركب أمعد الحديد الحديد السكرت (Niferex):
ويحتوي 5 ميلي لتر منه حوالي 100 ميلي غرام من عنصر
الحديد. وثمة مستحضرات أخرى كثيرة للحديد يمكن أن
تعطي نتائج مُرضية.

تسير أشكال الإطلاق المُتدب والأشكال الخالية للحديد
(انظر أعلاه) بكون التسمم أقل خطورةً عندما تُستهلك
(أغذية الأبر) من قبل الأطفال اليافعين young children، وهو
خطر حقيقي.

تسرّد المعالجة بالحديد البرز ولكن لا تداخل سمويماً مع
الاحتضرات الحديدية للدم الحفمي (التي يُحتاج غالباً في
استقصاء فقر الدم)، ويرجح أن تعطي نتيجة إيجابية مقلوطة
مع بعض احتضرات الدم الحفمي الأقدم، ومثال ذلك، اختبار
انغواياك guaiac test.

reticuloendothelial يُطرح الحديد الزائد عبر المرتبط في البول (حوالي 96:30 من الجرعة) التي قد يتسرب إلى الأسرد على نحو ضار في توقيت ذروة إخراج الحديد أو عند الوقوف لعدة ساعات فقط.

إعطاء الحديد بالوريد. يُعطى حقن دكستران الحديد الحديدك ferric hydroxide المُعقّد مع الدكستراتات؛ 50 ميلي غرام/ملي لتر) وحقنة سُكروز الحديد iron sucrose inj. (هيدوكسيد الحديدك ferric المُعقّد مع السُكروز؛ 20 ميلي غرام/لتر) بالحقن الوريدي البطيء أو مائسريه (ولا يوصى لها للأطفال).

لا يتوجب إعطاء العلاج بالحديد العسوي قبل 24 ساعة من بدء الحفقات العضلية وبعد خمسة أيام من آخر حقنة وريدية؛ لا يُعد عدم الاستمرار ضرورياً فحسب، بل قد يُعزّز التفاعلات الضائرة بإشباع سعة الارتباط مع بروتين البلازما (الترانسفيرين transferrin) إذ يعطي الحديد المحقون تركيزاً مُحدد غير المرتبط في البلازما يُخسر من المأمون.

الجرعات Doses. يؤكد على المُطلب الإجمالي التفريسي من صداون تقدير الجرعات لدى المُصنّعين، والتي ترتبط وزن الجسم بعيد الميسوغلوبين. يُعطى سوربيتول الحديد على نحو طبيعي يوماً أو في أيام متتالية عندما يكون انحصار منحصراً. ويُعطى بالحقن العضلي العميق، وقد يكون مؤلماً. ويُلوّن الجلد (ثلاثة تقارب السنين)، ويمكن تفصيل ذلك إلى حده الأدنى بعرض الإبرة needle خلال الجلد ومن ثم تحريك الجلد والنسيج تحت الجلد جانبياً قبل دخول العضل حيث يُزوَى angulated مسار الإبرة عند سحبه (التقنية Z).

الأثار الجانبية Adverse effects. تنطُفئ التفاعلات العامة الصداع، والدوخة، والغثيان، والقيء، والتوهان disorientation والإحساس بالضغط في الصدر، وألم عضلات، ونقص ضغط الدم، والذائق المعدني، والشرى وفرط الحسّس. ونادراً ما يسبب الحديد بالوريد تفاعلات نأقية وبغني إتاحة تسهيلات الإنعاش القلبي الرئوي. عوز حمض الفوليك Folic acid deficiency قد يوضّح

بالمعالجة الفعالة بالحديد. وعندما يوجد عوز الحديد وحمض الفوليك معاً، فإن نقص الأستمر قد لا يُترسّح بسبب اختلال تكون الدم haematopoiesis بسبب عدم كفاية الحديد. وعندما يجري التزوّد بالحديد فإن زيادة سُكُون الدم تُبيّن عوز حمض الفوليك. وبمثل ذلك للحدوث أكثر أثناء الحمل بسبب متطلبات الجنين الكبيرة لجميع مقويات الدم rhaemadols ولذا كثيراً ما يُعطى حمض الفوليك لجميع الحوامل المُصابات بنقر الدم (انظر أدناه)؛ ويحدث أيضاً في متلازمات نقص الامتصاص حيث قد يوجد سوء امتصاص للجنين المركبين معاً.

فرط الجرعة الحادة: التسمم

Acute overdose: poisoning

قد تسبب الجرعات الكبيرة من أملاح الحديد بالغم الشهيج المعدي المعوي الوخيم، وربما نسب غزراً للغشاء المخاطي. ويُظهر تشريح الجثة anopsy ضرراً وحيماً في الدماغ والكبد. ويُعدّ التسمم بالحديد خطراً ولاسيما عند الأطفال. وإن أشكال الإطلال للمديد أكثر مأمونية في الثيوث التي يسكنها آباء مهمالون يعيشون مع أطفال صغار. وتُعدّ سلفات الفُروز الأكثر سمية.

ولكنسُم الحاد بالحديد القموي المراحل النموذجية التالية:
1. بعد 0.5 - 1 ساعة من الابتلاع يحدث ألم في البطن، والقيء الرمادي الأسود، والإسهال، وكثرة التكرات البيض leucocytosis وفرط سكر الدم hyperglycaemia. وتوضّح الحفلات الوخيمة بالحماض acidosis والوهط القلبي الوعائي الذي قد يستمر إلى السبات (الغيبوبة) coma والموت.

2. يتبع ذلك فترة تحسّن نسوم حوالي 6 - 12 ساعة، قد تُحدّث أو تدهور إلى المرحلة التالية.

3. اليرقان، ونقص سكر الدم hypoglycaemia، والشرف، واعتلال الدماغ، والحماض الاستقلابي والاختلاجات للشبوة بالوهط القلبي الوعائي، والسبات وكثيراً ما يحدث الموت. بعد حوالي 48 - 60 ساعة من الابتلاع.

4. قد يتبع انسداد معدي معوي علوي بعد شهر أو شهرين لاحقاً بسبب التئيب scarring والخصيق atresia.

تتم معالجة Treatment التسمم الحاد بالحديد إسعافية، ويجب بدل الجهود العاجلة خَلْب الحديد في الدم والمعدة والأمعاء. يُساعد البيض النيء واللبن milk في ارتباط الحديد، بينما يُتاح العامل الخالب.

ينبغي إعطاء الديسفيروكسامين *Desferrioxamine* - I - 2 عوام بالعضل كحظوة لولي؛ الجرعة نفسها عند اليائعين والأطفال. وبعد ذلك فقط ينبغي إنجاز شفط aspiration للمعدة أو تحريض القيء، emesis. عند استخدام القسل lavage ينبغي أن يجري الماء كمية من الديسفيروكسامين 2 غرام/لتر. بعد إفراغ المعدة، ينبغي ترك 10 غرام من الديسفيروكسامين في 50 - 100 مل ماء في المعدة لخلْب أي كمية متبقية من الحديد في جوف الأمعاء؛ حيث لا يُمتص.

ينبغي إعطاء الديسفيروكسامين فيما بعد بالتسريب الوريدي بحيث لا يتعدى 15 ميلي غرام/كيلو غرام/ساعة (800 ميلي غرام/أكبر عوام/24 ساعة أعظمية) أو حقنات عضلية إضافية (2 غرام في 10 ميلي لتر من الماء للمفطر) كل 12 ساعة. ويُعدّ التسمم وخبياً عندما يتعدى تركيز الحديد البلازماي السعة الإجمالية الرابضة للحديد (حدّها الأعلى 75 سني مول/لتر) أو عندما تصبح البلازما قرنفلية (جمره وردية) pink بسبب التكوين الضخم للهيموكسامين ferrioxamine (انظر أدناه). عندما يتقبّ التسمم الوخيم يُستحبّ الإعطاء الوريدي للديسفيروكسامين أكثر من العضلي بدون انتظار نسبة تركيز البلازما.

الديسفيروكسامين *Desferrioxamine* (ديسفيروكسامين *deferoxamine*) (Desferal) (العمر التصفي 6 ساعات) يُعدّ عاملاً خالياً للحديد (راجع العوامل الخالبة *chelating agents*، الفصل 9). لقد اكتشفت المواد السميّة تحتوي الحديد (السيديرامينات sideramines) أثناء الاستقصاء المنهجي لمستقلبات الشعاع *actinomycete* (جرثومة من الشعائيات). وكان الفيروكسامين أحد هذه المواد. ويمكن للحديد في هذه المادة أن يُزال كيميائياً، تاركاً الديسفيروكسامين.

عندما يصبح الديسفيروكسامين على تماس مع الفيريك ferric، يُلقف هذا الجزئي، ذي السلسلة المتبقية حوله،

ويكون معدّلاً غير سام ذي ثبات كبير (فيروكسامين *ferrioxamine*)، يُطرح في البول ويكسب لوناً أحمر/برتقالياً، ويطرح في الصفراء bile. لا يُمتص من الأمعاء، لذا يجب حفضه للتأثير الجموعي. وإن 5 غرام من الديسفيروكسامين تخلب الحديد المحتوى في حوالي 10 أقراص من سلفات أو غلوكونات الفيروز ferrous في التسمم الحاد، كمتقابل للتحميل المفرط *overload* المزمن. وله الفة مهمة للمعادن الأخرى بوجود زيادة من الحديد.

يُعدّ الديسفيروكسامين فعالاً في معالجة التسمم الحاد بالحديد وفي المعالجة وربما في تشخيص الأمراض المترابطة مع التراكم المزمن للحديد. ويتاح مستحضر موضعي من أجل فرط الحديد في العين *ocular siderosis*.

الأثار المضادة الخطيرة *Serious adverse effects* غير شائعة ولكنها تتضمن الأطفاح *rash* والتفاعلات الحاقية؛ يمكن أن يحدث السذ *cataract* في العين، وشذوذ الكلى وقد يحدث الصمم *deafness* مع الاستخدام المزمن. يحدث نقص ضغط الدم عند تسريب الديسفيروكسامين بسرعة سداً ويوجد خطر من مثلازمة الضائفة التنفسية عند البالغين (قد تكون قاتلة) بسبب التسريب *infusion* الذي يتعدى 24 ساعة!

التحميل المفرط المزمن للحديد *Chronic iron overload*

ينفرد البشر بصحهم عن إطراح الحديد الزائد، فعند وجود استعمال غير مضبوط للحديد، يتراكم بدرجة متريفة فيمكن للمعالجة بالحديد حقناً وكميات كبيرة أو سفل الدم مرة مرة أو أكثر (مثل معالجة التلاسيمية *thalassaemia*) أن تؤدي إلى النداء الهيموسيدريسي *hemosiderosis*.

معالجة *Treatment* التحميل المفرط المزمن للحديد *chronic iron overload*؛ وشال ذلك، داء ترسب الأصبغة

¹ Tenenbein M et al 1992 *Lancet* 339:699

² شمس حمزة 26 عاماً مصاب بتلاسيمية الكبرى بدأ نقل له 404 وحدات من الدم على مدى حمده. فكانت حمولات الحديد لديه كبيرة (تقدّر أكثر من 100 غرام) بحيث أدت تكايف الحديد عند نقطة تحييش انسي في احد بطرات (Jim RTS 1979 *Lancet* 2: 1028).

للاستحلاب ولكنه يحمل احتطار تحريك الحديد من مقرات التحزين النسيجي البطاسي *reticuloendothelial* المتأونة نسياً إلى تحميته *pool* سامة في الخلايا انتنية *parenchymal cells*. يمكن لهذا التدبير أن يضع المريض المعتمد على نقل الدم في توازن سلبسي مرعوب للحديد. وغالباً ما يُعَد الامتثال *compliance* مشكلةً، ويُعَدّ صعُباً بصفة عمودية في أثناء الأعمار بين الثالثة عشر والتاسعة عشر *teenage* والذين تعتمد حياتهم على نقل الدم. إن تكلفة المعالجة الحالية لفترة طويلة ضمنية حائياً وتزيد المشاكل الأعلالية الكبيرة في الدول الفقيرة اقتصادياً حيث يعيش معظم المرضى مع التلاسيميا والاعتلالات الهيموغلوبينية *hemoglobinopathies*.

إن العامل الحالب للحديد للمتعص عن طريق الفم، غير باعظ التحن، الفعال والمتأون يُحسّن الامتثال ويحسن جودة حياة المريض. إن *desferiprone* الذي هو الأفضل من بين العديد من العوامل المفحوصة، أقل فعالية من *desferrioxamine* ويحمل احتطار ندرة الحبات *azranulocytosis* وقد يسبب نفسه تلهفاً نسيجياً. لا يزال خامساً للشعربة السريرية ولكنه قد يكون ساماً جداً للاستخدام العام.

الفيتامين B_{12}

فقر الدم اللوييل PERNICIOUS ANAEMIA

جرى إثبات الحاجة إلى عاملين لشعاه فقر الدم اللوييل في عام 1925: أحدهما في الغذاء (العامل الخارجي *extrinsic factor*) والآخر في عصارة المعدة (العامل الداخلي *intrinsic factor*).

• *عزّون العامل الخارجي*: وهو النيباوكوبالامين *cyanocobalamin* (القيامين B_{12}) عام 1948.

• *يعمل العامل الداخلي* (وهو بروتين سكري *glycoprotein* يُصنّر بواسطة الخلايا الجدارية *parietal cells* لغذاء *fundus* وفواد *cardia* المعدة) كمحرّك ناقل *vehicle* لحسن العامل الخارجي انغام إلى الجسم عن طريق مستقبلات في

الدموية *haemochromatosis*: المرصى المعتمدين على نقل الدم بسبب حالات انحلال الدم المزمن، التلاسيميا وحالات انحلال الدم المتعددة مع التحميل المفرط للحديد الترسيسي *transfusional* (الحُداد *siderosis*). إن مرضي المعالجة هو إنقاص مخزونات حديد الجسم عند المستويات قرب الطبيعة والمحافظة عليها لتعشّب تضرر النسيج المتصحب مع التحميل المفرط *overload* للحديد.

يمكن نزع الحديد بالتعص *venesection* المتكرّر في ذاه ترمب الأصبغة الدموية *haemochromatosis* عندما لا يوجد فقر دم. فالعص المبرود لحوالي 450 ميلي من الدم، في غياب فقر الدم، يزال 200 - 250 ميلي غرام من الحديد ويمكن تكراره أسبوعياً عند المصابين بدهاء ترمب الأصبغة الدموية حتى يصل الفيريتين *ferritin* إلى المجال الطبيعي. وتُطلب المعالجة المحافظة بإجراء الفصد كل 3 - 4 شهور بعد الإزالة الكاملة لحمل *load* الحديد. وقد يتطلّب عدد قليل من المصابين بدهاء ترمب الأصبغة الدموية وفشل القلب معالجة *chelation*

يتطلّب المصابون بالحداد الترسيسي *transfusion siderosis* برنامجاً طويل الأمد من المعالجة *chelation therapy* وتبدأ بالمعالجة الحالية بعد حوالي 10 - 20 نقل دموي في حوالي 3 سنوات من انسر عدد المرضى للحديد على نقل الدم منذ سن الرضاع *infancy* (التلاسيميا الكبرى، وفقر الدم الخثقي *congenital* المتعَد). وتبدأ بالاستحلاب *chelation* بعد حوالي 20 نقل للدم أو عندما يصل قريرتين *ferritin* للصل إلى حوالي 2 - 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي عند المرضى الأكبر عمراً المصابين بحالات فقر الدم المتكسبة *acquired* المعتمدة على نقل الدم.

يمكن أن تُجرى الاستحلاب *chelation* على نحو فعال فقط بإعطاء *desferrioxamine* حقناً بطيناً تحت الجلد أو وردياً من خلال قنطار مستقر *indwelling catheter* مضمخة بحقن محمولة *portable syringe pump* أي على مدى 9 - 12 ساعة ليلاً، لمدة 5 ليالي في الأسبوع. ويتحسب إعطاء حمض الأسكوربيك فموياً الوقت نفسه، لأنه يزيد إنتاج الحديد الحفر

- الشنوفات في التسيج الظهاري epithelial، ولاسيما في المسيل المنسي، ومثال ذلك، التهاب اللسان sore tongue وسوء الامتصاص.

الكوبالامينات COBALAMINS

تتألف الكوبالامينات من عائلة من المركبات التي تتشارك ببنية معقدة. يُعرف الفيتامين B₁₂ بالسيانوكوبالامين cyanocobalamin لأنه عندما عُزل أولاً، حُصِرَ خطأً في المختبر إذ وضعت مجموعة سيان في الموضع بدلاً من الكوباليت. إذ الفيتامين B₁₂ إنزيم حلوي فعال ضروري لإزراع البديل من رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate لتخليق اللدنا DNA. لا يمكن للسيارات تخليق الكوبالامين ولذا فهي تعتمد في الحصول عليه من الأحياء الدقيقة مصفة مباشرة أو غير مباشرة. يُنتج الكوبالامين في الطبيعة بواسطة لأحياء الدقيقة المنتجة للكوبالامين فقط، وتُحصل العواشب herbivores على إمدادها من النباتات الملونة بالمخراشيم والبراز. أما الكواحم carnivores فتحصل على إمدادها بالتبلاع النسيج العظمية والنسجة parenchymal هذه الحيوانات. ويُعد اليربوع الحيوانات الحيوانية الرئيسية للكوبالامين عند الإنسان، ومع أن المخراشيم في القولون البشري تُنتج الكوبالامين، فإنه يتكوّن بطريقة بعيدة جداً عن الامتصاص بواسطة نظام النقل اللفائفي ileal. ويُعاني الأرناب العزبة من عوز الفيتامين B₁₂ إذا لم تأكل برازها.

الإمتصاص والنقل

ABSORPTION AND TRANSPORT

إن نُظفب اليومي للكوبالامين حوالي 3.0 ميكروغرام. يحصل الامتصاص في اللفائفي ileum النهائي على نحو رئيسي؛ يُحتل في البلازما مرتبطاً مع البروتينات. يُحصل حوالي 90% من الكوبالامين المنصص حديثاً أو المُعطى على التراتزكوبالامين II transcobalamin وهو بروتين ناقل هام يُصنّف سريعاً من الدوران (العمر النصفى 6 - 9 دقائق). يُسبب العوز الوراثي للتراتزكوبالامين II عوز الكوبالامين الوحيم. يرتبط حوالي 80% من جميع الكوبالامين الدوراني مع التراتزكوبالامين I (العمر النصفى 9 - 12 يوماً) الذي قد يُعدّ شكلاً مخزناً ملازماً (وليس لهيئة الوراثي أي نتائج). يعمل الكوبالامين في شكله المُختزل reduced كوب (I) الأامين (I) alamin (I) cab كسهم إنزيم coenzyme لسنتز الميثيون methionine synthase في التفاعل المرئد لرباعي هيدروفولات tetrahydrofolate، ولابدّ من دمجحه لتخليق اللدنا DNA والRNA.

لا يُستقلب الكوبالامين بدرجة هامة ويُمرّ على الصفراء (ويمكن للمرض المعوي أن يقطع الدوران المعوي الكبدي ويُستوع بدء العوز السريري)، ويُطرح بالكليد. يُقدّر عوزن الجسم بحوالي 5 ميلي غرام (معظمها في الكبد) وهي كمية لمدة 2 - 4 سنوات إذا توقّف امتصاصه.

دواعي استعمال الفيتامين B₁₂

INDICATIONS FOR VITAMIN B₁₂

بعضى للوقاية والشفاء من حالات عوزة، ويُعطى الهيدروكسوكوبالامين للاستعمال السريري.

فقر الدم الويل (الأديموني) Pernicious anaemia

(Addisonian). تعجز للحاوية المعدية الضامرة atrophic عن إنتاج العامل الداخلي (حمض) مسبب تفاعل مناعي ذاتي في

يتمس حوالي 70% من الكوبالامين المهضوم بوجود العامل الداخلي وأقل من 2% في غيابه. وقد يُحصّر بعض السيانوكوبالامين بالانتشار المُعبل، أي بصفة مستقلة عن العامل الداخلي، وقتلها يحوّل على ذلك إلا مع الجرعات الضخمة. يتمخض العوز العفدي فعلياً عند الناس الفقراء العاجزين عن شراء اللحم، وعند النباتيين تماماً Vegans، ولاسيما النباتيون غير المتوافقين.

يؤدي عوز Deficiency الفيتامين B₁₂ في الجسم إلى ما يلي:

- فقر الدم المُضخم الأرومات Megaloblastic anaemia.
- تنكس الدماغ، والحبل الشوكي (تنكس توليفي تحت حاد) والأعصاب المحيطة، وقد تُكرد الأعراض نفسية وغيريائية.

170 نانوغرام/لتر). وتوجد قلة الكريات الشامنة *pancytopenia* في العوز الرسيم، يُظهر الفلم الدموي تَبَكُّل الكريات المتفاوتة *anisopoikilocytosis* مع خلايا كَبْرِيَّة بِيصَاوِيَة *oval macrocytes* وخطّلات مفرطة التَنطُّع (الشُدْحَف) *hypersegmented neutrophils*؛ يكون النقي ضخم الأرومات. ويعكس استمراف أعداد العامل الداخلي في محصل كثير من المصابين بفقر الدم الوبيل.

تُساعد امتصاص فيتامين B_{12} المُشع (اختبار شيلينغ *Schilling test*) في التمييز بين السببين المعدني والمغري.

كرولاً: يعطى المريض جرعة صغيرة من فيتامين B_{12} المُشع *radioactive* فمرياً، وجرعة ضخمة من الفيتامين B_{12} ، غير المشع بالعصل في الوقت نفسه. تُشعِّج الجرعة الضخمة المحفونة مقرات الارتباط بحيث لا يمكن لأي جرعة صغيرة مُشعَّة تمتصُّ أن تقوم بالارتباط ولسوف تُزال في البول، بحيث يمكن قياسها بسهولة (يظهر < 10% من الجرعة المُعطاة في بول 24 ساعة في الحالة الطبيعية إذا كانت وطيمة النكبة طبيعية أيضاً). أمّا في فقر الدم الوبيل وفي سوء الامتصاص، فيُهمل الامتصاص من المعي ولذا لا يظهر النشاط الإشعاعي *radioactivity* في البلازما (مقاساً أثناء 8 - 12 ساعة لاحقاً) وفي التبول أو يكون مهجلاً.

ثانياً: يُعاد الاختبار مع إضافة العامل الداخلي إلى جرعة الفم. فيمتص فيتامين B_{12} المُشع الآن في فقر الدم الوبيل (ولكن ليس في حالة سوء الامتصاص) وتُستورَى في البلازما، والتبول ويحتاج إلى هاتين الخطوتين من الاختبار لزيادة معرفته تشخيص فقر الدم الوبيل إلى حدّها الأعظم.

موانع استعمال لفيتامين B_{12}

CONTRAINDICATIONS TO VITAMIN B_{12}

يُعَدُّ فقر الدم غير المُشخص على نحو حاسم مانع استعمال هام. يجب أن تكون معالجة فقر الدم الوبيل كافية ولمدى الحياة، لذا يُعَدُّ التشخيص الدقيق أساسياً. يتداخل فيتامين B_{12} حثسى بالجرعة للفرقة مع الصورة الدموية *hematological picture* لعنة أسبوع (يمرّد تكوين الدم صحم الأرومات إلى الطبيعي أثناء 12 ساعة)، على الرغم من بقاء اختبار

الخلايا الجذارية المتعدية وبسبب العامل الداخلي نفسه، فح فشل في امتصاص الفيتامين B_{12} في اللغائفي النهائي لنا يمنع العوز ويختلف مآل *prognosis* المصاب بفقر الدم الوبيل غير المصحوب بمضاعفات ويمكن علاجه بأهيدروكسوكوبالامين، قليلاً عن المثال في بقية المجتمع على الرغم من اسمه (الذي أعطي عندما لم يكن علاجه معروفاً إذ اعتقد بأنه اضطراب وراثي *neoplastic* ناجم عن ظهور نقي العظم ذي الأرومات الضخمة *megaloplastic*). تنشأ المضاعفات العصبية خاصة الشَّاح *spasticity* فقط بعد العوز الوحيد للطورول ولكنها قد تكون دائمة؛ ناشراً ما تشاهد اليوم. إن الإزالة الكاملة للمعدة أو ضمور العشاء المخاطي الباطني بعد استئصال المعدة *postgastroectomy* قد يؤدي بعد عدة سنوات إلى فقر دم مشابه.

متلازمات سوء الامتصاص - *Malabsorption synd-*

romes يشيع عوز الفيتامين B_{12} في متلازمة العروة الرائدة *stagnant loop syndrome* (فقر نمو البكتيريا النسي تتنافس على الكروماتيد. المتاح ويمكن شفاؤها بمضادات الكربون الواسعة الطيف)، وقطع اللغائفي *ileal resection*، وداء كرون *Crohn's disease* والذئب. للتدري *tropical sprue* المزمن الذي يصيب اللغائفي النهائي *terminal ileum* على الرغم من حدوث فقر الدم المنسم الأرومات على نحو متأخر نسبياً فقط. يمكن للمدونة الشريطية *Diphyllobothrium latum* السمكية إذا أن تسيب البصر الذي ياكلون بطرح (بمرض المسلك) سبب ذلك العذب النية أو المطبوخة مزتياً، ويمكنها الدمو حتى 10 أصار في المعي وتنافس على الكوبالامين للماكلول (الزرد).

لقد عُرى التسمم بالتيغ *nicotinic acid* إلى التسمم بالسيانيد من التبغ القوي الذي يتداخل مع وظيفة ميم إنزيم *coenzyme B_{12}*؛ يمكن إعطاء الهيدروكسوكوبالامين *hydroxocobalamin* (وليس السيانوكوبالامين).

تشخيص عوز لفيتامين B_{12}

DIAGNOSIS OF B_{12} DEFICIENCY

إنّ التركيز المنصلي للفيتامين B_{12} منخفض (الطبيعي - 92.5

شيلينغ تشخيصياً.

المستحضرات والاستعمال

PREPARATIONS AND USE

ترتبط الهيدروكسوكوبالامين *hydroxocobalamine* بروتين البلازما إلى مدى أكبر من السيانوكوبالامين، بحيث يكون لقر حرية للانطراح في البول بعد حقن جرعات أَدْنَى نوعاً ما، وبفواصل أطول وكافية علاجياً، وهكذا يُعْضَل هيدروكسوكوبالامين على السيانوكوبالامين، ويُحْتَقَد بأن الأجرع يعطي نتائج مُرضِيَة بقدر ما تكون الجرعات المُعطاة أكبر بكثير من الحالة الفيريتوجية. ينفي السيانوكوبالامين مناحاً.

إن الجرعة اليديّة للهيدروكسوكوبالامين في حالات فقر الدم بعوز الكوبالامين النسي تتضمن فقر الدم الوبيل غير المُصحوب بمضاعفات هي 1 ميلي غرام بالعضل كل 2 - 3 أيام حتى 5 جرعات لتحريض الهدأة remission وإعاضة المخزونات stores. وأما الجرعة الصائنة فهي 1 ميلي غرام كل ثلاث شهور، إن تحد الجرعات الأعلى مُراد. ارتباط وسطح في البول. تتركز الجرعات الأعلى أثناء اللذبال dialysis الكلوي أو المينثي peritoneal إذ توجد تصيد الهيدروكسي كوبالامين hydrox colamine ويُمكن ارتفاع حمض البيشل مالونيك methylmalonic acid كسابع وكذلك الهوموسيسئين homocysteine عامل احتطار مستقل من أجل الأحدث الوعائية عند هؤلاء المرضى (انظر لاحقاً).

تفضل إضافات الجرعة الروتينية للمخفضة من الهيدروكسي كوبالامين والفولات folate والبيروكسين في السيطرة على فرط هوموسيسئين الدم hyperhomocysteinaemia لدى حوالي 75% من مرضى اللذبال ولكن تُعدّ الجرعات فوق التغيريولوجية فعالة وهي: هيدروكسي كوبالامين 1 ميلي غرام/يوم، وحمض الفوليك 15 ميلي غرام/يوم وبيروكسين 100 ميلي غرام/يوم.

يشعر المريض بالنحس بعد يومين من بدء المعالجة، وتبلغ خلايا الشبيكة reticulocytes الدورة بعد 5 - 7 أيام ويرتفع الهيموغلوبين وعدد الكريات الحمر والهيماتوكريت بنهاية

الأسبوع الأول. تعود هذه المناسب indices إلى الطبيعي خلال شهرين بغض النظر عن اتسرى البدني. ينير الفشل في الاستجابة إلى التشخيص المغلوط أو المنقوص (وجود عوز مشترك في عامل دموي آخر). غالباً ما يستفقد التنبيه البدني لتحليل الهيموغلوبين مخزونات الحديد والفولات folate فقد يُحتاج لإضافتها. قد يحدث نقص البوتاسيوم في الدم hypokalaemia عند ارتفاع استجابة الكرية الحمراء في الحالات الرخيمة، ويُعزى إلى قبط البوتاسيوم عبر حمة الحُمر erythron (كتلة الكرية الحمراء) فينبغي إعطاء البوتاسيوم بالعم قبل الشروع بالمعالجة عند المريض ذي مستويات البوتاسيوم المنخفضة أو الحدية borderline. ومجرد امتداد الأسباب اليديّة أو الإضافية لفقر الدم، ينبغي معالجة الاستجابة المنقوصة بزيادة تواتر الحقنات وكذلك المقدار (بسبب فقدان البول الناتج عن التراكيز البلازمية المرتفعة). ويُعدّ عكس الضُرر العصبي بطيئاً (وإدواً ما يكون منقوصاً) وتتعلّق درجة الشفاء الوظيفي على نحو معكوس بمدى الأعراض وأمدتها.

لأبد من تعيين الهيموغلوبين كل 6 شهور على الأقل لضبط كفاية للمعالجة والتحرى الباك عن فقر الدم بعوز الحديد بسبب فقدان حمض المعدة achlorhydria (يشيع عند المسنين بفقر الدم الوبيل < 60 عام) أو سرطانة المعدة النسي تحدث لدى حوالي 5% من المسنين بفقر الدم الوبيل.

يُعدّ الإعطاء كسوط soufflé أو مَشْتَبوب aerosol معالاً عندما تُرفض الحقنات injections أو تكون غير عملية (الأرسيد النادرة، واضطراب السوف، ولكن هذه الطرق أقل مُشوّبة. وربما تُفضّل الجرعات المقنونة اليومية المُضخمة (1000 سكرغرام)، ويجب إعاضة المخزونات المستنفدة بالكوبالامين حفاً قبل التحول إلى المستحضر الفموي؛ ويجب أن يحتمل المريض أن يكون رصد الدم أكثر عواتراً ويجب كذلك إثبات أن مستويات الفيتامين B₁₂ المُصلية كافية.

الإثار الضائرة لا تحدث فعلياً، ولكن يُعدّ استعمال الفيتامين B₁₂ "كسفو ionic" إساءةً لثواء قوي، إذ قد يعمل تشخيص فقر الدم الوصل غامضاً، وهو أمر هام جداً لمرضى

يطلب طوال الحياة وتعتبر مضاعفات عصبية خطيرة. وللحظر، الأخير أهمية خاصة عندما يُشخص فقر الدم الضخم الأرومات بسبب فقر الدم اللويلى على نحو خاطئ، بأنه ناجم عن عوز الفولات (folate) مُتأً إذا استعمل حمض الفوليك مفرداً (انظر أدناه) فد يسرع ترفي التتكَس degeneration المشترك تحت الحاد للجهاز العصبي.

حمض الفوليك (حمض بيترويل غلوتاميك)

Folic acid (pteroylglutamic acid)

سُمي حمض الفوليك بهذا الاسم لأنه اكتُشِفَ كعاملٍ نحو للحراشيم الموجود في أوراق السبانخ spinach، وهو واحد من مجموعة الفيتامين B، وتبيّن الآن بأنه المادة نفسها الموجودة في الخميرة yeast والكبد والنسي شُفَت فقر الدم الكبير الكريات macrocytic anaemia عند النساء الحوامل.

الوظائف FUNCTIONS

لا يعد حمض الفوليك بحد ذاته فعالاً؛ إذ يتحوّل إلى نيم إنزيم coenzyme فعال بيولوجياً هو حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydrofolic acid، هام للتخليق البيولوجي كحموض الأمينية والذنا DNA ومن ثم في انقسام الخلية. حمض الفوليك الفولينيك folinic acid هو مشتق الفورميلي لحمض رباعي هيدروفوليك ويستعمل حمض الفولينيك تحاوير الإحصار عندما يفشل الجسم في التأق على تحوّل حمض الفوليك (راجع ماضفات حمض الفوليك الفصل 30). إن حمض الأسكوربيك يحمي حمض رباعي هيدروفولات من الأكسدة! مع أن فقر الدم عوز الفيتامين C/الثع scurvy ذو أرومات حمراء سوية، فقد يكون ضخم الأرومات megaloblastic بسبب عوز حمض رباعي هيدروفوليك.

يؤدي عوز حمض الفوليك إلى فقر الدم الضخم الأرومات لأنه ضروري لإنتاج البورينات purines والبيريميدينات pyrimidines، وهي اللاتبع الضرورية للحمض النووي منزوع الأكسجين (الذنا DNA). يتجم النقي الضخم

الأرومات بعوز الكوبالامين عن التداخل مع استعمال حمض الفوليك ويُمكن شُكس التبدلات، المسككية morphological لعوز الكوبالامين بوساطة حمض الفوليك، ولا بد من إدراك أنه حمض الفوليك لا يتيح معالجة كافية لعقر الدم اللويلى، ولا يمكن للفيتامين B₁₂ أن يوفر معالجة كافية لفقر الدم الضخم الأرومات بعوز حمض الفوليك، على الرغم من حدوث استجابة جزئية إذ يقوم الفيتامين B₁₂ بتولر في استقلاب الفولات (folate).

الوجود والمتطلبات

OCCURRENCE AND REQUIREMENTS

يُعد حمض الفوليك واسع التوزع، ولاسهماً في النباتات الخضراء، والخميرة، والكبد. وتبلغ المتطلبات اليومية من حمض الفوليك عند البالغ حوالي 50 - 100 ميكروغرام، ويتاح ذلك في نظام غذائي يحتوي حوالي 400 ميكروغراماً من عديد الفولاتات polyglutamate. أما متطلبات الأطفال فهي 50 ميكروغراماً في اليوم حوالي 3 أضعاف زيادة على قاعدة الوزن. تزيد مخزونات الجسم حوالي 4 شهور.

نواحي الاستعمال INDICATIONS

يستعمل حمض الفوليك للوقاية أو الشفاء من عوز الفولات الناجم عن نقص الإمداد أو زيادة للمتطلبات.

العوز الغذائي Dietary deficiency يشيع عوز الفولات كثيراً في سلالات سوء التغذية العامة في الدول النامية، ويُعد مشكلة خصوصية عند الأطفال. أما في الدول الغربية فيحدث عوز الفولات عند الكحول، وعند بعض نسي كُثُم التغذية للتحفة slimming، وعند المسنين، والمرضى الواعين infirm والنفسيين.

الحمل Pregnancy يزداد متطلب حمض الفوليك إلى 300 - 400 ميكروغرام في اليوم، ولا يمكن نبية ثلث هذا المتطلب من النظام الغذائي للنساء في المجتمعات الغربية، وتعد المشكلة أكثر في الدول الأقل تطوراً اقتصادياً، إذ يتفاقم العوز الغذائي بالتحوّل الكبير للكريات الخمر بسبب اعتلالات الميغلوغلوبين والملاريا الربائية. لذا يُضاف حمض الفوليك إلى

¹ لاتينية: فولك، folium.

الحديد للوقاية من فقر الدم أثناء الحمل. وتبلغ الجرعة المحتاجة حوالي 300 ميكروغرام من حمض الفوليك في اليوم، وهي غير كافية لتبديل الصيغة الدموية لفقر الدم الوبيل، ولذا لا يوجد احتياط من تقيح هذا المرض (يُعد فقر الدم الوبيل نادراً جداً) أيضاً عند النساء في سن الإنجاب وربما يتأخر مع الحمل لتأخير. وينتج عند ضخ من مستحضرات الحديد مع حمض الفوليك (راجع المعالجة بالحديد أعلاه). وهي ملائمة للوقاية فقط. ويمكن استعمال جرعات أضعف في علاج فقر الدم أثناء الحمل (انظر أدناه)؛ سيهدأ المرض عموماً بعد أسابيع من الولادة. وقد لا تُقنع العائجة الكثيفة بالحديد أثناء الحمل عموز الفولات. وتبقى المتطلبات رائدة أثناء الارضاع.

الوقاية من عيب القناة العصبية الجنينية (المسمنة المشقوقية) (prevention of fetal neural tube defect (spina bifida). نُس في تجربة لمدة 8 سنوات أن إضافات حمض الفوليك قبل الحمل، وأثناء الأسابيع الأولى منه تقي من الخانة في الجنين التالية لولود مُعدى⁴، لذا تُنصح النساء الحوامل بأملز في الحمل واللاتسي وألذ من قبل أطفالاً مصابين، بتناول حمض الفوليك 5 ميلي غرام/يوم. وينبغي تناول 400 ميكروغرام/يوم قبل الحمل، أو بعد تشخيص الحمل فوراً للوقاية من الخمولت الأوز⁵. وينبغي إضافة الفولات أثناء الحمل الأول من الحمل في كلا الحالتين.

الرضع الخلدج Premature infants. يحتاجون إلى الإضافة لأن هؤلاء الرضع يفتقرون إلى بناء مخزونات الفولات انفسى. تحدث في الأسابيع القليلة الأخيرة من الحمل.

متلازمات سوء الامتصاص Malabsorption synd-romes. غالباً ما يؤدي ضعف امتصاص حمض الفوليك من الأمعاء نتيجة إلى فقر دم ضخم الأرومات، ولاسيما في اعتلال الأمعاء المتحسسة للفولوتين gluten والتأرب اللداري tropical sprue.

الأدوية Drugs. كثيراً ما تحدث الأدوية المضادة للصرع،

ولاسيماً الفيتوبين، والبريديون والفينو باريتال، فقر دم كبير الكريات macrocytic يستجيب لحمض الفوليك. وقد يكون ذلك بسبب تحريض الإنزيم بمضادات الصرع، ممّا يزيد الحاجة لحمض الفوليك في إنتاج تقاعلات إصاعة الهيدروكسيل hydroxylation (راجع الصرع) وقد تُكتشف عوامل أخرى كالاتصاص المنقوص، وبسبب إعطاء حمض الفوليك معاداة النوبات seizures لدى بعض المرضى. قد تتداخل بعض مصادات اللاريا، مثل البيريثامين pyrimethamine، مع تحول الفولات إلى حمض رباعي هيدروفوليك الفعّال، مسبباً فقر دم كبير الكريات macrocytic anaemia. وقد يسبب الميتوتريكسات methotrexate وهو مناهض آخر للفولات فقر دم ضخم الأرومات ولاسيما عند استخدامه لمدة طويلة في ايضاض الدم leukaemia، التهاب المفاصل الروماتيزمي والصلابة.

الأسباب المتوعدة لزيادة استعمال حمض الفوليك أو نقصانه Miscellaneous cause of excess utilization or loss. يزداد طلب الفولات في حالات انحلال الدم المترمة، إذ يتمتدح تكوين الحمر erythropoiesis، وينقص في تكيف النقي myelofibrosis، تكوين اندم chaemopoiesis، ويزداد طلب الفولات. وعلى نحو مشابه، فإن الانفصال المفرط لخلايا الجلد في التهاب الجلد الفقشري exfoliative والحالات الانتهاية، مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي، والمرض الخبيث (الورم الدمعي lymphoma)، يمكن أن تؤدي لقوز الفولات. وقد يكون الققدان أثناء انحلال الدم المزمن كافياً لتعلّب الإاضة.

موانع الاستعمال CONTRAINDICATIONS

بعد فقر الدم ضخم الأرومات المُشخص على نحو غير دقيق مانع الاستعمال الرئيسي. فيمكن لتكاثر خلايا الورم في بعض السرطانات أن يعتمد على الفولات، وينبغي استعمال حمض الفوليك في المرض الخبيث فقط عندما يتمتدح عن فقر دم يجوز الفولات.

لمستحضرات وتقدير الجرعة

PREPERATION AND DOSAGE

يؤخذ حمض الفوليك النخني فسرياً، غالباً ما يعطى 5

⁴ MRC Vitamin Study research group 1991 Lancet 338:131
⁵ الفرج يسانا 5 ميلي غرام/يوم من حمض الفوليك لإتمام كامل للاعتطار
 Wald N J, Law M R, Morris JK et al 2001 Quantifying the effect of folic acid. Lancet 358:2069-2073

ميللي غرام يومياً لمدة 4 أشهر للمعالجة، أو لمدة غير محددة طالما لا يمكن إزالة سبب المتورّد قد يُحتاج إلى 15 ميلي غرام/يوم في حالات سوء الامتصاص ويفتقد بأن 5 ميلي غرام كافية عادةً. ولا يوجد ميزة في إعطاء حمض الفوليك عوطياً عن حمض الفوليك، باستثناء علاج التأتبات السامة لناهضات حمض الفوليك مثل الميتوثرينات ("الإفقاد rescue" بحمص الفوليك، راجع الفصل 30).

- وارجع ما سبق للوقاية بالحديد أثناء الحمل.
- للوقاية من أمراض انحلال الدم والذئبان الكلوي: 5 ميلي غرام في اليوم أو في الأسبوع بحسب الحاجة.

الآثار الضائرة Adverse reactions نادرة؛ إذ تحدث الأرجحية، وقد تورّت الحالة الصرعية status epilepticus.

عوامل النموّ المُكوّنة للدم

Haemopoietic growth factors

يسمح امتساح cloning مورثات genes عوامل النمو وتكولوجيا الدنا المُأشوب recombinant DNA بإنتاج كمية كبيرة من السيوكينات، من أجل الاستعمال السريري. ويجري توفير عوامل النمو الآن في خطوط الخلية لسلسلة الكريات الحُمرّ وللنقي. كثيراً ما تكون هذه العوامل مفيدة بوسوء قلة كثرّيات cytopenia، سواءً بسبب المرض أم بسبب المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic.

الإريثروبويتين (مكوّن الحُمرّ) ERYTHROPOIETIN

الإريثروبويتين، هو هرمون بروتيني سكري مُرْمَرّ encoded بواسطة مورثة gene على الذراع الطويل للكروموزوم 7 (7q)، ويُنشَج 90% في الكلية (والباقي في الكبد ومقرّات أخرى) استجابةً لفحص التأكسج hypoxia. وتعلّق مقرّ الدم في الفشل الكلوي المرص إلى حد كبير بفشل الكليتين المرصتين في صنع كمية كافية من الإريثروبويتين. فالفعل الرئيسي لهذا الهرمون هو تبيبه التكاثر والمصاة وانعماير لطامح الكريات الحُمرّ. أصبحت صناعة الإريثروبويتين للاستعمال السريري ممكنة عندما نجح عزز المورثة البشرية له في خلايا

مبيض القنّاد hamster المزروعة.

الإريثروبويتين Epoetin (إريثروبويتين بشري مشتق بالتأشيب) يجب أن يعطى تحت الجلد (قد يكون أكثر فعالية) أو في الوريد؛ يبلغ العمر النصفي 4 ساعات ولا يطرّ فعلاً بالذئبان dialysis. تحدث استجابة الخلايا الشبكية reticulocyte الإعظمية في 4 أيام. يُعدّ الإعطاء الذاتي في التسنّن ثلاث مرات أسبوعياً عطيّاً؛ تُضبط الجرعة بالاستجابة. ويجب أن تكون مضخرات الحديد كافية للتكوين الأمثل للحُمرّ erythropoiesis، أي ينبغي أن يعطى فريتين للحصل 100 ميكروغرام/لتر. يتوافر الإريثروبويتين كمنسحضرين هما إريثرون ألفا apoetus alpha وبيتا beta، وهما متبدلان داخلياً.

يُعدّ الإريثروبويتين فعالاً في فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي المزمن إلى المدى الذي يحسّن جودة حياة المرضى على نحو هام. فلا يعتمد المرضى على نقل الدم، مع انقضاء العظيمة لخدمات نقل الدم والمرضى أنفسهم.

يستعمل الإريثروبويتين المُأشوب أيضاً في فقر الدم في التهاب المفاصل الروماتيزمي، وعدم نضج الكريات pre-maturity بعد المعالجة الكيميائية للسرطان، وتخلّل نضج النقي myelodysplasia، والإنزخ المُعالج بالريفوفودين coldvudine. ولتحسين جودة نضج الدم الذاتي المنشأ قبل الجراحة. وقد أساء استعماله الرباعيون في جابون، السابق بالأدراعات، وغيرها الساعين للكسب بزيادة تراكيز ايميوغلوبين.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد تحدث زيادة معتدلة على الجرعة في ضغط الدم الشرياني عقب ارتفاع في كتلة الكريات الحمر واعتلال الدماغ عند بعض المرضى انقراطي الضغط سابقاً. وقد يُصاب مرضى تحولات الذئبان dialysis الشريانية الوريدية، ولاسيما المرصين للاحتظار بالخيار كنتيجة لزيادة لزوجة الدم.

قد يحدث عزز الحديد حيث يتقلّم تكوين الدم على توافر مخزونات الحديد، ويمكن أن يكون هنا سبباً للاستجابة المنقوصة للمهرمون؛ وقد يُحتاج إلى المعالجة بالحديد حقناً. وقد تُرافق الأعراض المشابهة للسنزلة influenza الحقنات الوريدية الأولى.

العوامل المثبته للمستعمرات

COLONY-STIMULATING FACTORS

ولانقاص للرائحة بسبب العدوى. يستعمل أيضاً للمغاية نفسها بعد زرع نقي العظم انداسي لنشأ لو الخيفي *collogenic* وفي فقر الدم ثلاثسحي، والإينز، وندرة العدلات الخلقية، المتوربه والمجهولة السبب *idiopathic*. ويُعدّ توليف *G-CSF* مع الإبرتين *epoetin* فعالاً في تشفير بعض للمصابين بمتلازمات حبل النسخ النخاعي *myelodysplastic*. ولا يُحتمن *G-CSF* تعداد الغدلات فحسب، بل يحسن بأسلوب مشير للمصابين بارتفاع افيموغلوبين إستجابة للإبرتين *epoetin* وربما بانقاص إستماتة سلسلة الكريات الخمر (سب عدم فعالية تكون الكريات الخمر).

التأثير الضائر *Adverse effect* يحدث الألم العظمي شعاعي بالجرعات الوريدية المرتفعة. ويحدث كذلك ألم العضلات الهيكلية، وعسر التبول *dysuria*، وتضخم الطحال *splenomegaly*، والتفاعلات الأرحية والشذوذ في إريعات الكبد.

الليوغراسيم *Lenograstim* مشابه لما سبق.

العامل المثبه لمستعمرات الوحيدات والخفيات *Granulocyte-monoocyte colony-stimulating factor*: *GM-CSF*، هو بروتين سكري ذو 14 - 35 كيلو دالتون *kDa* مُرمز بواسطة مورثة على الذراع الطويل للكروموسوم (5q) 3، وله طيف فعالية أوسع من *G-CSF*، يته إنتاج الوحيدة *monocyte* والمُحِبَّة، مع نأثيرات وظيفية على نصج الخلايا نكل من الخطون الخلويز *cell lines*.

المولغراموستيم *Molgramostim* (العامل المثبه لمستعمرات الوحيدات والمُحِبَّة البشري الأشوب) يمتلك عمراً تصفياً قتره 3 ساعات ويُحتاج للتسريب الوريدي أو تحت الجلد *s.c* للمحافظة على التركيز البلازمي. يستعمل المولغراموستيم أيضاً لتحريك شليغات الدم المحيطة ولانقاص المُخرضة مانسمة اغلوبية *cytotoxic* وفي زرع نقي العظم وفقر الدم ثلاثسحي *aplastic anaemia*. هو أقل استعمالاً الآن من *G-CSF*. يستعمل المولغراموستيم أيضاً كتدرة العدلات الشاجة عن استعمال الغانسيكلوفير *Ganciclovir* وفي التهاب الشبكية *retinitis* بالفيروس المصحّم للخلايا انصلن بالإينز.

تُنبه عدد من الستيوكينات (راجع الفصل 15) فعالية النمو والقمايز والوظيفة للخلايا سليفة التثية *myeloid progenitor cells*. ويُعدّ اسم عديدهات اليتد هذه علي وظيفتها فقد امتصرفت بمقاسات مستعمرات سفقات نقي العظم في انحصر. تؤثر علي خلايا انقي التي تتضمن الخلايا الجذعية *stem cells* المسددة الكوان *multipotential* (ولكن عد لا تؤثر علي الخلايا المتعددة الكوان غير الناضجة البتة *immature*)، والسليغات *progenitors* للوسطة والخلايا العورانية الناضجة *mature*. سيوصف المُستعمل منها سريريا لاحقاً.

العوامل المثبه لمستعمرات المُحِبَّات *Granulocyte*

GM-CSF: colony-stimulating factors هو بروتين 18 كيلو دالتون *kDa* مُرمز بواسطة مورثة على الذراع الطويلة للكروموسوم 17 (17q)، يته تكاثر سليفات المُحِبَّات ويُنشظ وظيفة الغدلات *neutrophils*.

المولغرامستين *Filgrastin* يُعد عاملاً مأشوباً *recombinant* منبهاً لمستعمرات المُحِبَّات البشرية. ترفع الجرعة المفردة منه عدد الغدلات إلى 4 - 5 مرات في خلال مدة ساعات ويدرهم العدد الزائد حتى 72 ساعة. يُصقّى الدواء سريعاً بعد حفته وريدياً (العمر النصف 2 ساعة) ويعطى بالتسريب الوريدي أو حقناً تحت الجلد عند الضرورة لإطالة التركيز البلازمي. توجد التراكز المرتفعة في البلازما، ونقي العظم والكلتين. يتدرك إلى مكوناته من الحموض الأمينية.

كثيراً ما يستعمل *G-CSF* لتحريك استعمال خلايا نقي العظم الجذعية إلى الدم المحيطي لنظم زرع سليفة الدم المحيطي الحية *allogenic*، والثانية لنشأ *autologous*. يرايد استعمال سليفات الدم المحيطية كمقابل لسليفات نقي العظم مع شفاء أبكر للعدلات والستيسات، ونقل كريات سمر أقل، ونخروج أبكر من المستشفى.

إن الاستعمال الرئيسي الأخر لمركب *G-CSF* هو من أجل للمصابين بتدرة العدلات *neutropenia* كتيجة للمعالجة الكيميائية السامة للحلية، ولتقصير أمد تدرة العدلات

يبدو أنه يتأزر مع الأمفوتريوسين amphotericin في معالجة داء المشعشات aspergilliosis الرئوي الكروبي invasio ربما بتفصيل البلاعم macrophages وتحسين قتل الفطريات المُبلَّغمة. (5) آثار الضارمة بسبب انولتراسينم الكأ عظيمًا نخاعيًا، وأطفالًا حلبية، ونومًا lethargy ولأًا عقليًا لدى حوالي 10 - 20% من المرضى. وقد يسبب أيضًا الحمى، ويُشكَّل تفسيرها مازفًا سريريًا عند المرضى بندرة العدلات والمصابين بالإنسان sepsis في الوقت نفسه. تحدث انصبابات effusions خنبة pleural وتأمورية عقب الجرعات المرتفعة.

الثرومبوبويتين Thrombopoietin، هو بروتين 36 كيلو دالتون kDa مُرَكَّبٌ بواسطة حورثة على الذراع الطويلة للكروموسوم 3 (3q) يبه النمو والتضام في سلفات البقاة megakaryocyte، ونضج النواتج وبشعثة الصفيحات لتستجيب للمنبهات. لقد جرى فحص الثرومبوبويتين TPO في عدد صغير من التجارب السريرية فوجد أنه يُشج زيادة محتلة على الجرعة في نواتج megakaryocytes نقي العظم وتعداد الصفيحات الدموية الضيطة. فإذا آتت عدم صمته (السي تتضمن إمكانية تعين الصفيحات إلى الخثار، واختطار التليف، التقسي) فقد يكون له دور في معالجة ندوة الصفيحات المُتخزبة بالمعالجة الكيميائية.

الهيدروكسي يوريا hydroxyurea (هيدروكسي كارباميد hydroxycarbamide) هو أول عامل مناج على نطاق واسع وقابل للتحمُّل ويوفر منفعةً حقيقية. يعمل بإحداث خلل في نضج الكريات الحمر وتعمير إنتاج الغيموغلوبين الجيني HbF. قد يكون ضرر عمله أكثر تعقيدًا؛ إن نقصان تعداد الكريات البيضاء قد يخفف الأحداث الوعائية الانسدادية، أما نقصان الكريات الحمر واللتصاقات البطانية فقد يكون لها تأثير مباشر. لوحظت التأثيرات النافعة عند البالغين والأطفال والمرضع. إن إعطاء الهيدروكسي يوريا لمدة طويلة (هيدروكسي كارباميد) (قريبًا من الجرعات السامة للنقي) يرفع الغيموغلوبين الجيني HbF بحوالي 15 - 20% وينقص تواتر الدعول للمستشعي ويتنص الأُم وتلازمة الصدر الحاد ونقل الدم. وقد لا تُفص للمضاعفات العصبية مثل، السكبة. وقد يغشل حوالي 10 - 20% من المرضى في الاستحانة بسبب حالة نقي العظم، أو تأثيرات وراثية.

الآثار الضارمة Adverse effects. لا يمكن حسي الآن تقييم الاحتطار على تكوين الكريات البيض لمدة طويلة. ولا يبدو آثار ضارّة على النمو أو التطور.

كثرة الحُمُر الحقيقية

Polycythemia rubra vera

يُوسم النسر السريري لكثرة الحمر الحقيقية (PRV) بالاحتطار للارتفاع والمضاعفات الختارية وتباثت وفروع التحول. إلى تلبق النقي myelofibrosis أو ابيضاض الدم النقوي المزمن myeloblastic leukaemia. أما عرض المالحه فهو إنقاص احتطار الخثار إلى حده الأدنى والوقاية من الاستحالة (التحول) transformation.

القصد (نضج الوريد) Phlebotomy. الغرض هو (نقص) اغيماتوكريت إلى أقل من 0.45 بأنقصد (300 - 500 ميلي لتر) كل يومين. ومن ثم يُحاول المحافظة على السوية بالفصد الموسمي. قد يحدث عوز الحديد ويحتاج للمعالجة مع أن ذلك قد يؤدي إلى فصد أكثر تواترًا.

يتطلب معظم المرضى معالجة إضافية منبهة (كابته) للنقي

الهيدروكسي يوريا (هيدروكسي كارباميد) في فقر الدم المنجلي

Hydroxyurea (hydroxycarbamide) in sickle cell anemia

يُكون الغيموغلوبين S (HbS) بَشَرَات polymers عندما يُسرح منه الأكسجين، في فقر الدم منجلي، مما يسمح بتبدل شكل الكريات الحمر مع أقراص مرنة مُقَمَّرة الوجهين إلى أشكال منجلية sickle صلبة مما يعيق جريان الدم. وهذا يزيد من الملامح السريرية لانحلال الدم بإنقاص بقيا الكرية الحمراء، فيحدث فقر ونوات أم في العظام. يتداخل الغيموغلوبين F (الغيموغلوبين الجيني HbF) مع عملية التبلُّرة مما يخمي ضد المرض.

myelosuppressive. يُستطب هذا عندما يُطلب الفصد المتكرر للمحافظة على هيمتوكريت طبيعي أو عندما يسنم ارتفاع تعداد الصفيحات (اختطار مُضاد للحثار).

المسحور المشع **Radiophosphorus (^{32}P)**، فسفات الصوديوم للشعّة (sodium radiophosphate) يُعطى وريدياً. يتركز الفسفور في العظم والخلايا السريعة الانقسام، بحيث تتلقى طلائع (سليفات) الكريات الحمر في نقي العظم معظم الإشعاع β . تشبه التأثيرات ما يحدث في تشعيع كامل الجسم، وبعد PRV الخيار العلاجي في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV من أجل المرضى الذين تجاوزوا 65 عاماً (بحول تراكمه في الغدة الناسية دون استخدامه عند المرضى الشباب). يتأجل الآثار الأعضوية على تعداد الدم 1 - 2 شهر بعد الجرعة المفردة التي غالباً ما تتيح سيطرة لمدة 1 - 2 عام. إذ إنه يُفقد الأحداث الوبائية ويوجد الترقى إلى تليف النقي، ويُعدّ الخمود الزائد لنقي العظم بما في ذلك الكريات البيض والصفائح الأثر الضائر الرئيسي، ولكنه فلما يكون خطيراً. يحدث امراض نقي حاد أكثر تواتراً عند المرضى المعالجين بالفسفور ^{32}P ولا سيما عندما يستخدم بالتوليف مع الهيدروكسي يوريا.

العوامل المؤلدة **Alkylating agents**. يُعدّ بوسلفان busulfan عاملاً ساماً لتخلية مُحاكية للإشعاع وهو فعال في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV ، يفقد الأحداث الوبائية، ويوجد تلف النقي. وينبغي حصر استعماله للمرضى الأكثر سنّاً لتأثيره القوي كَمُطَفِّر mutagenic، ينبغي تجنب الكلورامبوسين (chlorambucil) والمعالجة الكيميائية الشوكية بسبب اختطار التكوين الزائد للكريات البيض.

الهيدروكسي يوريا **Hydroxyurea** (هيدروكسي كارباميد). يعتقد أن هذا للمضاد الاستقلابي يحمل اختطاراً أقل من حيث تكوين ايضاض الدم leukemia مقارنة مع العاملين السابقين، ولكن القلق ما يزال باقياً. يُفقد وفور الحثار على بحر فعال وبعد أكثر قبولاً للمعالجة عند المرض الأكثر شباباً.

الأغانريليد **Anagrelide**. يُعدّ عاملاً هموياً متبطاً

لتكثف الصفيحات ولكنه بالجرعات الأقل يخفض تعداد الصفيحات عند الإنسان بسبب الآثار الواضح على نضج النواء megakaryocyte. وهو غير مُطَفِّر ويضبط كثرة الصفيحات thrombocytosis في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV ، وكثير صفائح الدم (ET) thrombocythaemia الأساسية. أما الآثار الضائرة فهي قلبية وعائية ومنها: الصداخ، والاضطرابات القلبية القوية، واحتباس السوائل واضطرابات النظم arrhythmias.

يُعدّ الأنترفيرون ألفا **interferon alfa** بديلاً آخر عند المرضى الأكثر شباباً، وربما لا يسبب تكوين الإيضاض non-leukaemogenic.

الملامح الأخرى **Other features**. تعد الحكة pruritus إزعاجاً صعب التفريغ؛ قد تُخفف بواسطة مُحصرات مستقبلات الهيستامينية H_1 و H_2 منفردة أو مجتمعة. يُوقى من فرط حمض بوريك الدم hyperuricaemia بسبب تحطم الخلية، باستعمال الألوپورينول allopurinol، ويوقى من عوز الحديد والفولات بواسطة جرعات إستعاضة (بسبب الاستحالة السريعة للخضرة erythron المتكاثرة في النقي myeloproliferative) ويوقى الأديرون مثلاً الحاد. ويمكن استعمال جرعة منخفضة من الأسبرين عندما يبقى تعداد الصفائح مرتفعاً، أو يحدث الحثار على الرغم من المعالجة السابقة ولكن بعقل تجبه عند أصحاب السوابق النزفية.

فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anaemia

قد يكون فشل النقي (فقر الدم اللاتنسجي) أولياً، يُعدّ 75% منه مكتسباً ومجهول السبب، بعد 25% منه ثانوياً لبعض من العوامل التي تتضمن المواد الكيميائية (مثل، البنزين benzene)، والأدوية والعناوى. تُختار المعالجة بحسب وخامة قلة الكريات cypopenia وعمر المريض، وإثاحة تنوع ملامح نقي العظم، أو لسبب آخر أقل شوباً (إن عُرف). تعدّ المعالجة الداعمة الجيدة عامة. يكون الاختيار العلاجي الرئيسي من رزغ نقي العظم الخليي allogeneic والكميت المناعي، أي بالغلوبيولين المضاد للفاوومات والتسيكلوسبورين ciclosporin.

GUIDE TO FUTURE READING

Andrews N C 1999 Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine* 341: 1986-1995

Botto LD, Moore C A, Khoury M J et al 1999 Neural tube defects. *New England Journal of Medicine* 341: 1509-1519

Castle W B 1966 Treatment of pernicious anaemia: historical aspects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 7: 347

Ferner P E et al 1989 Drugs in donated blood. *Lancet* 2: 93-94

Oliveri N F 1999 The β -thalassemias. *New England Journal of Medicine* 341: 99-109

Roy C N, Erus C A 2000 Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 96: 4020-4027

Spivak J L 2000 The blood in systemic disorders. *Lancet* 355: 1707-1712

Steinberg M H 1999 Management of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 340: 1021-1030

Stock W, Hoffman R 2000 White blood cells: non-malignant disorders. *Lancet* 355: 1351-1357

Teffen A 2000 Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal of Medicine* 342: 1255-1265

Toh B-H, van Driel J R, Gleason P A 1997 Pernicious anaemia. *New England Journal of Medicine* 337: 1441-1448

Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells I: inherited anaemias. *Lancet* 355: 1169-1175

Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells II: acquired anaemias and polycythaemias. *Lancet* 355: 1260-1268

Young N S, Maciejowski J 1997 The pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *New England Journal of Medicine* 336: 1365-1372

رغمًا بعوامل النمو المتكوّنة للدم haemopoietic (راجع ما سبق). تُقدّم معدلاتها إليها بعد الزرع الخيفي ضمن المجال 70 - 80% بحسب انعطافات المجموعة من مراكز الزرع بواسطة سجلات زرع نقي العظم اللويدي، ويعتقد أن مرض الشوي (الضيق) مقابل العُظم (الزرع) المزمن سبب لاستمرار الزراعة.

كمية المناعة immunosuppression يُعتمد إليها عند المرضى غير المرشحين لزرع نقي العظم بسبب العمر أو لافتقار المنوع (حوالي 70%). إن غلوبولين الحصان المصاد للخلايا التوتية Horse antithymocyte globulin (ATG) أو rabbit antithymocyte globulin (ATG) المصاد للمفاويات الاستجابات الدموية (عدم الاعتماد على نقل الدم والخلو من العلوي) عند 40 - 50%. تُحسن إضافة السيكلوسبورين إلى ATG أو AEG معدلات الاستجابة إلى حوالي 70 - 80% ومعدلات البقاء عند المنتحيين إلى 90%. تتضمن الآثار الضارة لكل من ATG و AEG التقيح، واستشارة حالات قلة الخلايا myopenias وداء العسل serum sickness. يُعدّ السيكلوسبورين ساماً لتكليه. ويمكن لكل من G-CSF والبرثروربين أن تُحسّنا تعداد الدم عند المرضى المُعتدين وكذلك يمكن للأندروجينات أن تعيد بعض المرضى على نحو متعاقب.

المرض الورمي وكبت المناعة

Neoplastic disease and immunosuppression

المنخص

المرض الورمي

إنَّ ما يجب حدوث السرطان cancer عوامل متعددة في معظم الحالات، إذ تلعب قُرابة 75% من السرطانات عن عوامل بيئية، بعضها ضمن السيطرة الفردية، مثلاً تدخين التبغ، والمرض لضوء الشمس. وإنَّ توريث فهم مورثات genetics للسرطان والمرض للموروث توحى بأنَّ أقل من 10% من السرطانات يُعدُّ عائلياً. تتلخَّص في هذا الفصل الوسائل العلاجية المنهجية المختلفة المستخدمة في معالجة المصابين بالسرطان، توصف هنا الأدوية الكابتة للمناعة حيث تُشطر العديد من التميَّزات مع الأدوية السامة للخلية cytotoxics.

• معالجات السرطان والنتائج.

• الأسس المنطقية للمعالجة الكيميائية السامة للخلايا¹.

• أصناف أنوية للمعالجة الكيميائية السامة للخلية.

• للمعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية.

• للمعالجة تصمُّوية Endocrins therapy.

• للمعالجة الكيميائية والمعالجات البيولوجية.

• للمعالجات لضدَّة السرطان: قادمة emerging.

• كبت المناعة والإيوية ككبتة للمناعة.

المرض الورمي Neoplastic disease

المعالجات السرطان والنتائج

معالجات السرطان والنتائج

Cancer treatments and outcomes

بشرك السرطان ببعض التميَّزات الشائعة وهي

• النمو غير الخاضع لتقيود الطبيعة في نسيج الورم بحيث يمتد في الاستجابة للإشارات المستتمة apoptotic (انظر لاحقاً) أو تعزبه نسبة عالية من الخلايا المنقسمة، أي توحده نسبة نمو مرتفعة².

• لغزو المرضي Local invasiveness.

• الميل إلى الانتشار لأقسام الأخرى من الجسم (الغالبية metastasise).

• شكل الخلية الأقل تمايزاً

• الميل إلى استقاء بعض تميَّزات النسيج الأصلي.

تستعمل معالجة السرطان ست وسائل علاجية رئيسية

راسخة وهي:

1. الجراحة.

2. للمعالجة الإشعاعية.

3. للمعالجة الكيميائية.

4. للمعالجة الصمَّوية.

5. للمعالجة المناعية.

6. للمعالجة البيولوجية.

¹ أي الرجم من عدم الاستخدام الدقيق في العمل (1) غير كلمة "معالجة كيميائية" ذات استعمال عام في هذا المجال، ومن الخطأ تحب هذا تعليماً، وقد برزت هذه الكلمة لأنه لا يمكن زرع بعض الخلايا الحية malignant وتنش المرض وساطة انتقاله inoculation، كما هو الحال مع المراهق، ويُعدُّ سمِّاع الماملة الكيميائية السامة لخلية cytotoxicity chemotherapy" المصطلح الأدق والأشدُّ هنا.

إن تفاصيل استعمال جميع هذه التقنيات، سواء أكانت منفردة، أم متباعة أم بالاشتراك يُعدّ خارج نطاق كتاب علم الأدوية السريري، وسوف يتضح ذلك عن استخدام الأدوية على نحو أساسي (أنظر الجدول 1.30). ولا بد في جميع الحالات من فهم سياق تقدم المعالجة المخبرية إلى المرضى.

المعالجة الكيميائية المجموعية للسرطان

SYSTEMIC CANCER CHEMOTHERARY

تختلف السرطانات الناشئة من أعضاء متباينة في الجسم في سلوكها واستجاباتها للمعالجات. تُقدّم الجراحة الأولية وأور المعالجة الإشعاعية للسرطان للموضوع القرصه الأفضل لشفاء المرضى وقد انحصرت المعالجة الدوائية في الماضي أساساً للمصابين بالداء النقلي metastatic ("المتفرق"): للثدي، حيث يُعدّ التأثير المجموعي مطلوباً. وتُقدّم المعالجة الكيميائية السامة للتحية شفاءً لأنماط معينة من السرطان فقط، ومثال ذلك، السرطانات الخصوية testicular، وورم ويلمز Wilms tumour. ونالياً تبدأ ما تظيل المعالجة الكيميائية الحياتة على

الرغم من موت المصابين في النهاية بسبب مرضهم. ويمكن إنجاز التطهير palliative بواسطة المعالجة عملي زيادة الثقبيا وتحسين جودة الحياة كتيحة للسيطرة على الأعراض لأمد قصير على الأقل. تمة عدد من أنماط السرطان لا تستجيب للأدوية المتاحة حالياً، قد يُقدّم المرضى المتألمون والمتوعون بالسرطانات المقاومة للأدوية معالجات تجريبية ضمن التجربة السريرية.

لا يشفي كثير من المصابين بالسرطان من معالجتهم الأولية، فعالباً ما يُعاودهم المرض بعد شهور أو سنوات نالية على الرغم من عدم وجود بُنة مرتية عن السرطان (هذأة كإضافة في زمن إتمام معالجتهم البدنية.

تحاول المعالجة الساندة adjuvant استئصال السرطان مجهرياً microscopic. معالجة المرضى عادةً بعد الجراحة الأولية. وقد حُصت هذه الاستراتيجيات الثقبيا الإجمالية للمصابين بسرطان الثدي والسرطان القولوني المستقيمي colorectal مثلاً.

الجدول 1.30: المنافع المتحصنة بالمعالجة الكيميائية السامة لنحلايا من أسس السرطانات المتباينة.

القابلة للشفاء Curable: السرطانات الحساسة للمعالجة الكيميائية	تحسين الثقبيا. بعض الفرجحات من الحساسية للمعالجة الكيميائية	منافع الثقبيا المُتحصنة. السرطانات المعروفة للمعالجة الكيميائية
الورم المشفي Teratoma	السرطان القولوني المستقيمي Colorectal cancer	سرطان البنكرياس Pancreatic cancer
الورم النروي Sarcoma	سرطان خرنه الصغير الخليا Small cell lung cancer	سرطان المعدة Gastric cancer
لمصوماه دجكين المرتفعة الدرجة Hodgkin	سرطان البيض Ovarian cancer	السرطان المريعي Oesophageal cancer
لمصوماه سكر Hodgkin's lymphoma	سرطان الثدي Breast cancer	سرطان الرئة اللاصغير الخليا السركريما Sarcoma
ورم ويلمز Wilms's tumour	سرطان عنق الرحم Cervical cancer السرطان البطانسي الرحمي Endometrial cancer	سرطان المثانة Bladder cancer
	لمفوما المنخفضة الدرجة Low-grade lymphoma	الميلانوما والفورم الميلانيسي Melanoma
	أورم الثقبى Myeloma	سرطان الكلية Renal cancer
		سرطانات الدماغ الأولية Primary brain cancers
		السرطانات الأتقية البقومية Nasopharyngeal carcinoma
		أورم الكبدى Hepatoma
		أورم النخعي Astrocytoma

تصاحب معظم الملاحظات المتاحة حالياً مع التأثيرات غير المرغوبة من دراسات سببية من التوسعة، فيجب موازنة اختطار تسبب الضرر مقابل فرصة العمل على نحو جيد في كل حالة فردية. تعتمد المعالجة الكيميائية على تطوير الأثرية التي تقتل الخلايا الخبيثة أو تَؤدّن نموها وتترك خلايا النسيج (التوي) host غير المتضررة أو التي عادة ما تُضَرُّها كثيراً وتُكثِّفها فاقرة على الشفاء recovery، وعندما يوجد توفُّع حقيقي للشفاء أو إطالة كبيرة للحياة مع جودتها، فمن اللازم المخاطرة بسمية الدواء الواسعة، إذ إنّ معالجة للمصابين بالسرطان الخصوي مثلاً بتأثير المعالجة الكيميائية التوليفية المستندة إلى البلاطين ذات الشهديد اُختمت للحياة، قد تُقدِّم فرصة شفاء تفوق 85%، حتى للمصابين بالمرض النقلي metastatic الشديد.

ويجب مراعاة الجدوى الاقتصادية بحرص حين يتعلَّقُ التوفُّع عن التلطيف palliation بدلالة إطالة متواضعة لحياة ذات جودة أقل تأكيداً. ويفضَّل أن تُكثِّف للمعالجات المُطلَفة اختصاراً أقل للتأثيرات الجانبية، مثلاً، تُعدُّ المعالجة الكيميائية المستندة إلى 3 فلورو يوراسيل من أجل السرطان القولوني استراتيجي المترف، جيدة التحمُّل للمعظم المرضى، وتُحَسِّنُ لُفياً لخوافي 6-9 شهور.

يتضح أنه يتوجب على السريريين الحاذقين والمرضى أن يقوموا بالتوصيح المريض للمرضى حول احتمال المنافع والضرر للمعالجة. فقد يكون لشعبهم هم أنفسهم رؤية قوية عن جودة الحياة ومدى الهمة التي ينبغي مراعاتها.

الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية السامة

للخلايا

Rationale for cytotoxic chemotherapy

بدأت المعالجة الكيميائية السامة للخلايا مع حردال الكبريت sulphur mustards (سوائل زيتية مُنَعَّطَة vesicant) التي طُوِّرت واستخدمت كأسلحة كيميائية في الحرب العالمية الأولى (1914 - 1918). ومن بين تأثيراتها المشاهدة تبيط تكوين الدم والنسج اللينة. وقد تضمَّن التحضرات

للحرب العالمية الثانية (1939 - 1945) البحث عن زيادة الفاعلية والسُمِّيَّة ("تجنُّع") هذه انوية الكبريتية، فكان لا يستبدل ذرة النيتروجين بذرة الكبريت، أي لصنع حردال الأرونية nitrogen mustards، التي صُنِّعت لظلولية. وكان احتفاء اللعقويات والمُحَيِّبات من دم الأران مؤشراً مفيداً عن السمية وأدى إلى بروز فكرة بجاعتها للممكن في السرطانات اللعقية Lymphoid cancers.

كانت المشكلة أساسية وبسيطة: اُتِمِّكِنُ لَأَسَدُ أَنْ يُعْطَمَ لَوْرَمُ هذه المجموعة من العوامل السامة للخلايا قبل تعطيم المضيف (التوي) host²

اختبرت الحردال الأرونية أولاً مثل العوامل للوكة المضادة للسرطان على اللعقوما التحريية في العار وكانت النتائج مشجعة بما يكفي لتبرير التجربة العلاجية عند الإنسان³ وكانت استجابة أول مريض درماتيكية مثل أول فأر، بعد 10 أيام من المعالجة. ولكن، حدث للضرر الواسع لنقي العظم والمخيب للرجاء إذ أنه مع شفاء نقي العظم عاودة الأورم؛ إضافةً خلوت مقاومة الورم السريعة مع استاقات العلاجية الإضافية.

ممكننا بعد عشرين عاماً (1963) أن نُقدِّر كيف عكس المريض الأول هذا وعلى عمر دقيق بحاروب المستغل وبمِنِّ المعالجة بالعوامل للوكة².

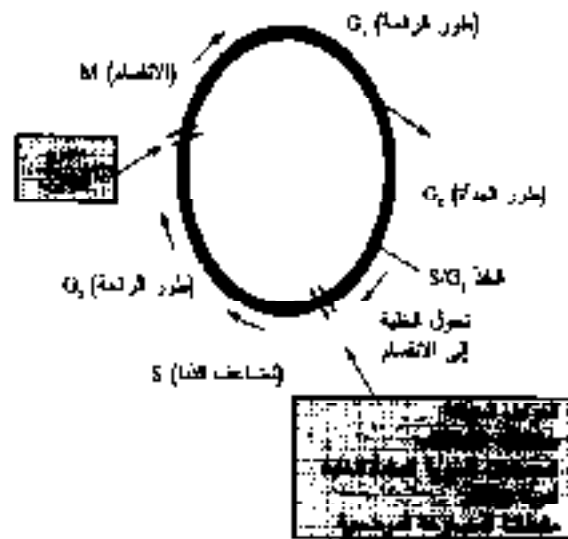
استعملت واستعملت أصناف أخرى من العوامل السامة للخلايا على نحو متالي لمعالجة مرضى السرطان، مثل مضادات الاستقلاب antimetabolites. وقد حدَّ من نجاعتها وعلى نحو بَيِّن عَدَمُ اتقائيتها النسبية للخلايا المتكاثرة: وبمِنِّ النسب العلاجية الصَّيِّقُ للعوامل السامة للخلايا يُعَيِّدُ تصعيد جرعات الدواء بالإضرار بالخلايا الطبيعية وغالباً ما تكون الجرعات التي يمكن إعطاؤها على نحو مأمون للمرضى دون الأمل من حيث نجار. القتل الإجمالي لخلايا السرطان. ومع ذلك نقي المعالجة الكيميائية السامة للخلايا عماد المعالجة المجموعة المضادة للسرطان، إذ، فهم فارماكوثيرجيتها تُكثِّفُ السريريين

² Githan Adjuvants 1963 American Journal of Surgery 105: 574

الكيميائية، وغالباً ما تؤدي إلى معاودة نمو سريعة للسرطان في تاريخ لاحق.

ويمكن تصنيف الأدوية السامة للخلايا في صنفين:

- غير نوعية على دورة الخلية *Cell cycle non-specific*: وتقتل الخلايا سواءً أفرطت *resting* أم في أثناء دورتها الفعالة [كما في السرطان ذي بؤرة، والبكتريز النامي الصغير، مثل الأورام الصلبة، ومثال ذلك، العوامل المؤلفة النوكليوسايد *doxorubicin* والأنثراكينولات المساعدة (*allied anthracyclines*).



الشكل 1.30: دورة الخلية.

- نوعية على (طور) دورة الخلية *Cell cycle (phase) specific*: تقتل هذه الأدوية الخلايا في أثناء دورتها الفعالة فقط (عالباً لأن ممر عملها يتمخض عن أحد أطوار دورة الخلية، مثل الأدوية المضادة للاستقلاب).

تجد قائمة الأدوية الخالية في الاستعمال السريري في (المجلد 2.30).

ويؤمّر (المجلد 3.30) تفاصيل عن سمية العوامل أفرادياً، يُقدّم ما يلي وصفاً عاماً لظُرر العمل والسمية والاستعمال للمجموعات الرئيسية من الأدوية السامة للخلايا.

العوامل المؤلفة **ALKYLATING AGENTS**

تعمل العوامل المؤلفة (الخوفال الآزوتية والإنتيبيمبات

من استئصال منافع هذه الأدوية بوسائل متنوعة (انظر أدناه).

تصنيف أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا

Classes of cytotoxic chemotherapy drugs

تؤدي أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا تأثيرها ببيئتها لتكاثر الخلية. تدور جميع الخلايا المتكاثرة، سواءً الطبيعية أم الخبيثة، في سلسلة أطوار من: تخليق الدنا (الطور G₁)، والانقسام الخيضي (*mitosis* (الطور M) والراحة (الطور G₂). تكون الخلايا غير المتأثرة هادئة في الطور *rest* (الشكل 1.30). تتداخل الأدوية السامة لمخاطبة مع انقسام الخلية في نقاط متباينة من دورة الخلية، مثل تخليق النوكليوتيدات من البورينات والبيريميدينات، على الدنا DNA و RNA، والتداخل مع الانقسام الخيضي *mitosis*. وهي مُعطّفة *mutagenic* بقوة، وتُعرض مثل هذه الأدوية على موت الخلية في النهاية بعملية الإستماتة ^{4,5} *apoptosis*. وهي عملية تُران بما خلايا منفردة من السيج الضخيم الحياة بالتشردف *fragmentation* إلى حبيبات مرتبطة بالغشاء وبلعمتها *phagocytosed* بواسطة الخلايا الأخرى بنون تخريب ساها أو وظيفتها، أو حثّ الاستعباد النهائي. وتُنسى نطيمات الاستعباد في المادة الوراثية للخلية، أي، "موت الخلية المُبرمج".⁶ عموماً، تُعدّ الأدوية السامة للخلايا *cytotoxic* فعالةً أكثر ضد الخلايا الدائرة في حفقة النمو والانقسام على نحو فعّال *actively cycling cells* وأقل فعاليةً ضد الخلايا الهادئة أو المُراخبة. وتعدّ الأخيرة ذات إشكالية خاصة من حيث احتفاظها بالقدرة على التكاثر على الرغم من عدم فعاليتها وقد تبدأ الدورة *cycling* مرةً أخرى بعد مسار كامل من المعالجة

³ كلمة لفرقية: نططاع (توضف) *topo* نطاشي (خمود) *pois*.

⁴ Bellamy CG et al 1993 Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. *Seminars in Cancer Biology* 6(1): 3-16.

⁵ تُكتشف استماتة خلال تنظيم مُبرمج في بدمية أشكال كثيرة من المرض نخودي، ويخوض في سلاحه الفسرد، ويُقدّم فهم البها وصيدلانيا لدية نطاقاً من الأساليب الجديدة في معالجة السرطان.

etbyedeimines) على نقل مجموعات الألكيل إلى الدنا DNA في الموضع 7- (7-8) من القواعد guanine أثناء انقسام الخلية، فيعقبه تكسر breakage طاق الدنا DNA strand أو اتصال متقاطع crosslinking للقواعد بحيث يُمنع التحليل الطبيعي.

تصنّف الأملغ ما يلي: البوسلفان (busulfan) والكازموستين (carmustine) والكلفورامبوسيل (chlorambucil) والسبكلوفسفاميد (cyclophosphamide) والإفوسفاميد (ifosfamide) والموموستين، والميلفالن (melphalan) والمومستين (ميكلوريتامين mechlorethamine)؛ ثيوبيا (thiotepa) والتريمولفان (treosulfan).

تضمن الأثر الجانبية المجموعة للعوامل المؤلفة الغثيان والغث، وتبيط نقي العظم (المؤثر مع انكارموستين ولوموستين) وانتهاج للثانة⁶ (cystitis) (السبكلوفسفاميد، قوسفاميد) وانتيف الرئوي (البوسلفان على بحر خاص). وقد يحدث عقم الذكور والإهاس متكرر تصاحب تحلل تنسج النقي myelodysplasia واليوم التالوزي على نحو خاص مع المعالجة المؤلفة (بسبب الضرر قري المهمت للخلايا الطبيعية) ولا سيما عندما ترافقت مع المعالجة المشعة. وتستخدم هذه العوامل على نطاق واسع في معالجة كل من السرطانات الدموية وغير الدموية، بدرجات متفاوتة من النجاح.

الأثوية للبلاتينية PLATINUM DRUGS

إن هذه العائلة من الأدوية (التي تتضمن السيسلاتين cisplatin) والكربوبلاتين (carboplatin) والأكسالي بلاتين (oxaliplatin) تتصل تصالياً مع الدنا DNA crosslink على نحو مشابه للعوامل المؤلفة. ويصاحب الدواء الأصلي، أي السبلاتين (cisplatin) مع تسمية من الآثار الضائرة، التي تتضمن إحداث الغث، والسمية الكلوية والسمية onotoxicity.

⁶ لسب الأكروليز (acrolein) وهو مُنتَج لتسكيم فسفاميد والإفوسفاميد (ifosfamide)، التهاب المثانة h. زي. إن زيادة حجم البول إضافة لاستعمال مركب mesna (2-ميركتينو إيثان سلفونات، أمبرديوم) الذي يفرح بمرجات البول، المرة التي تربط الأكروليز، غث من هذه السبسات الخطيرة.

يمكن تحسين الضرر الكلوي بالإمادة الحريضة للمرضى وتُستفّر على إحداث الغث، على نحو فعال الآن بمحضات مستقبلية 5-HI (السيروتين). وعلى الرغم من إتاحة الجيل الثاني (كربوبلاتين) والثالث (أكسالي بلاتين oxaliplatin) الآن مع تحسين شاكلات السمية، يبقى السيسلاتين معالجة مرتفعة الفعالية لأورام الخلايا الجنسية germ cell على نحو خاص، عندما يمكن شفاء العديد من المرضى.

مضادات المُستقلّبات ANTIMETABOLITES

تعد مضادات المستقلبات مضادات تحيضية للمستقلبات الطبيعية، وتعمل بانقراض، أي: "تخدع" أو "تسبب" المضاعفات الجسدية انتعاشية.

على سبيل المثال: يُعد الميثوتريكسات (methotresate) مناعضاً لحمض الفوليك (folate antagonist) فُشط تافسياً محترقة ثنائي هيدروفولات (dihydrofolate reductase) مما يمنع تخليق حمض رباعي هيدروفوليك (tetrahydro-folic acid) (قيم الإنزيم اتمام في تخليق الحموض الأمينية والشوية). يوفّر هذا الدواء أيضاً شرحاً مُقنعاً للحاجة إلى استئصال كل الرسائل الممكنة لتحسين الانتقائية. فحين يُرغب بتعظيم تأثير الميثوتريكسات تُعطى جرعة قوية فائقة وتُتبع بعد 24 ساعة بجرعة من حمض رباعي هيدروفوليك (فولينيك (folinic) على شكل فولينات الكالسيوم (Ca calcium folinate) (Leucovorin)، لتُحسّب فعله وإفاته. وهنا ما يدعى "بجدة rescue" حمض الفولينيك، لأنه إذا لم يُعط، فقد يموت المريض. يتصلق التبرير العلاجي لهذه المتابعة في الحصول على التراكيز العالية من الميثوتريكسات مع شفاء خلايا نقي العظم على نحو أفضل من خلايا الورم وإيجاز بعض الدرجات من الانتقائية المفيدة.

وإنّ مُححضات الثورين (الازاثوبرين (azathioprine) الميركتوبورين (mercaptopurine) الثيوغوانين (thioguanine) ومحضات البريميدين (السيترابين، الفلورابين (fludarabine) 5-فلورويوراسيل) تُحرم الخلايا من المستقلبات الأساسية على نحو مشابه.

عقد السرطان	أدوية الاختيار
المثانة (الورني) Bladder	موصفاً: تسيل (دوكسوروبيسين doxorubicin أو RCG) (عصيات كلث - عمره Bacill (Calmette-Cuerm مجرعياً: methotrexate doxorubicin + vinblastine + cisplatin MVAC
قديع Rinn	برزكاربازين procarbazine + لوموسين lomustine + فينكريستين vincristine كارموستين carmustine أولومرستين
الورم النحسي التكتيبي anaplastic astrocytoma الورم الأرومي المنفي glioblastoma الثدي Breast	CME + cyclophosphamide 5-fluorouracil + methotrexate doxorubicin (Adriamycin) + cyclophosphamide + AC دوسيتاكسيل Docetaxel؛ إلكليتاكسيل Paclitaxel + ترانستوزوماب (Herceptin) تاموكسيفين Tamoxifen
قنقى "حنق الرحم" Cervical السرطانة المشيمية Choriocarcinoma الثقونسي المتفصي Colorectal	سيسيلاتين + سيكلوفسفاميد، بلوميسين bleomycin + [فوسفاميد fosfamide] + سيسيلاتين فينوتريكسات + حمض الفوليك. داكتينوميسين dactinomycin 5-فلوروروسين + حمض الثورنيك. زينبوتيكان irinotecan + 5-فلوروروسين / حمض الثورنيك. أكسيلياتين oxaliplatin - 5-فلوروروسيل + حمض الفوليك. دوكسوروبيسين + سيسيلاتين + سيكلوفسفاميد
البطنسي الرمي Endometrial ساركوما يونغ Ewing's sarcoma on العدة Gastic	CAV: cyclophosphamide (أو fosfamide) vinorelbine (Adriamycin) doxorubicin ECF: 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin سيسيلاتين + 5-فلوروروسيل / ميثوتريكسات. ستربتوتوميسين streptozocin - 5-فلوروروسيل. توبوزيد capecitabine أو زنتوفرون ألتا أو سيلامتين.
الرأس والرقبة، والحلبة الوصية squamous cell خلايا الخور (البينكراس) Islet cell (pancreas) ساركوما كاسرزوي Kaposi's sarcoma	ABV: bleomycin + doxorubicin (Adriamycin) + vinblastine أو vincristine
أيضاضات الدم Leukaemias	التحريض induction: فينكريستين + بريدنيزولون prednisolone + أسبارجيناز asparaginase + دوكسوروبيسين. لوديا جهاز التحصني المركزي: ميثوتريكسات داخل القناب intrathecal مع تسليح قنفي cranial irradiation + جرعة ميثوتريكسات مجموعية مرتفعة مع حمض الفوليك folinic acid rescue + سينتارين داخل القناب intrathecal cytarabine + هيدروكورتيزون داخل القناب. الصيانة maintenance: ميثوتريكسات - مريكتوبورين mercaptopurine زرع نقي العظم. التحريض induction: سينتارين + دوكسوروبيسين أو إنترامين. بعد التحريض postinduction: جرعة عالية من السينتارين + دواء آخر مثل توبوزيد capecitabine وزرع نقي العظم. كرومبوسين + بريدنيزولون؛ فلودارابين fludarabine
الإيضاض اللمفاوي الحاد Acute lymphocyte leukaemia (ALL)	أيضاض الدم الحاد نقي النشا Acute myelogenous leukaemia (AML)
الإيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukaemia (CLL)	أيضاض الدم المزمن النقي النشا Chronic myelogenous leukaemia (CMF.)
لمفرز المزمن المُسرَّع Accelerated	هينوكسي بوريا (هيدوكسي كارباميد) زياتينيب؛ زرع نقي العظم؛ الاسترولوجون الألفا. إيماتينيب imatinib زرع نقي العظم

<p>بنومالين pentosastatin أو كلاربين cladribine أو الاسترمون الأثنا doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine + (Adriamycin) :CAV cisplatin + etoposide :EP cisplatin + ifosfamide + mitomycin :MIC cisplatin + vinblastine + mitomycin :MVP Vinorelbine, gemtuzabine + Cisplatin</p>	<p>نمطها الخلايا النخاعية Hairy cell leukaemia الرئة: الخلية الصغيرة (الخلية الشوكية (small cell) الرئة (الخلية الأصبغية)</p>
<p>MOPP: مرسين (كلورميتين chlorambucil) + فينكريستين + بروكلوبازين procarbazine + ريدنيزولون ADVIP: doxorubicin + vinblastine + bleomycin + dacarbazine</p>	<p>الأورام اللمفاوية Lymphomas داء هودجكين Hodgkin's disease</p>
<p>CHOP: doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine (vincristin) + ريدنيزولون. Rituximab: سيكلوفوسفاميد أو كلورامبول + ريدنيزولون + ريتوكيماتاب Dacarbazine: داكاربازين</p>	<p>لمعزلا لامرودحكيبة Diffuse: لفرمة الخلايا الضخمة المنتشرة Large-cell lymphoma Follicular lymphoma: لفرمة الجريبة Metastatic melanoma: ميلانوما (ورم ميلانوما) القليبي Mycosis fungoides: فطر العفوانسي</p>
<p>PUVA (psoralen + ultraviolet Anaesthetics): الأثنا فوق الفسفجية Mustine (موضعا) electron beam radiotherapy: العلاج بالاشعة الكهرونية ميثونوكسات. melphalan (أر ميكلوفسفاميد) + ريدنيزولون + فينكريستين + أدرياميسين adriamycin + تيكساميثارون؛ جرعة كثيفة من الميثالان + فطم ذاتسي autograft. سيسلاتين + 5-فلورورويديسين doxorubicin + etoposide + فلووريميدي + ifosfamide carboplatin ± باكليتاكسيل paclitaxel. liposomal doxorubicin (caelyx): دوكتوروبيسين ليوسومي gemtuzabine leupronelin (أو غوربرين, goserelin) + فلوتسيد flutamide. الاشروعرون الأثنا interleukin-2 (إنترلوكين 2) doxorubicin ± داكاربازين ± ميكلوفسفاميد + إنترفيرون BBI*: cisplatin + etoposide + bleomycin داكينوميسين + فينكريستين + دوكتوروبيسين + ميكلوفسفاميد</p>	<p>Myeloma: الورم الخلي Oesophageal: المريء Osteogenic sarcoma*: انساركوما العظمية النشا (Ovary: البعير) البكريس الجورساته الكلوي انساركومات Sarcomas، المسحج الرمو عتد Testicular: البانين الخصوي Wilms' tumour: ورم ويلز</p>

انتج هذا الجدول بالإذن من رسالة طبية عن الأدوية والمناهضة نيويورك (مختصر) حذفت لتتأخر لعلاج البديلة والضخمة).
 مع لهذه الأدوية فعالية رئيسية فقط بتوئفها مع الفطع المرحي، والمعالجة بالشمع أو كلاًهما.
 * إن الاسم الأصلي، هيدروكسي دوكسي ريبين hydroxydoxorubicin، يُعرف عند الترجمة.

مثبطات إنزيم للمصاوغَة الموضوعية

TOPOISOMERASE INHIBITORS

يُعدّ الدوكسوروبيسون مثبطاً لا نوعياً للمصاوغَة الموضوعية I و II topoisomerase. ويشط الثيوبوتيكان topotecan والإيرينوتيكان irinotecan للمصاوغَة الموضوعية-1 على نحو انتقالي، وهو الإنزيم المطلوب لشدّ DNA. يمتلك هذان العاملان نجاعة سريرية في السرطان النخاعي والقولنجي المستقيمي التاكسون، على الترتيب. أما حمته المُحدّثة بالجرعة، فهي تثبط نقي العظم، ويحدث الإسهال الأجل في حالة الإبروتيكان. وقد تصاحب إعطاء الإبروتيكان مضاعفات ناجمة عن تفاعل كولينرجي حاد، فإل للعكس بإعطاء الأترزين تحت الجلد.

مجموع الميزل (مِعزَل الانقسام القتلِي)

SPINDLE POISONS

إن القلوئيات النباتية (التبكريستين، والغينلاستين، والغينديزين والفيبريلين) والتاكسونيدات taxoids باكليتاكسيل paclitaxel؛ الدوكيتاكسيل docetaxel) تُثبّط الألياف microtubule فتمتد دورة الخلية في الانقسام القتلِي mitosis. وتسبب تثبط نقي العظم على نحو خاص واعتلال الأعصاب المحيطية (الغينكريستين) والحاصة alopecia. يحدّث الإرتوبوزيد etoposide دورة الخلية قبل الانقسام القتلِي.

عوامل متنوّعة MISCELANEOUS AGENTS

تُحدّث الأسيباراجيناز asparaginase خلايا الأورام المعتمدة على الإمداد بالحمض الأميني الأسيباراجين asparagines (ماستاء خلايا الغدادة على تحليقه لنفسها) غالباً ما تستخدم تقريباً للإبيضاض بالأرومات المنعوية lymphoblastic الحاد. تصنّف العوامل الأخرى السامة للخلية في الاستخدام السريري البروكاربازين procarbazine، والدكاربازين dacarbazine، والهيدروكسي بيريا (هيندروكسي كارباميد hydroxyl-carbamide).

تُسبب مضادات المستقلبات السمية المعدية المعوية وتتضمن التهاب المعدة والإسهال وركبت نقي العظم، وحسب الكلية الناجم عن سمية الميتوتريكسات. ويُحدّث الطرح الفعال للميتوتريكسات من البيب الكلوي بالناسايولات، التي تمنع مكافها في بروتينات لبلازما، ممّا يزيد احتظار السمية. ونجم سمية وظائف الكبد من سمية 5-فلوروراسيل، الذي يُستقلّبه الكبد منذ البداية.

لا يزال 5-فلوروراسيل عماد معالجة أورام السيل المعدي المعوي للخمسين سنة الأخيرة. ويُعدّ توليفه مع السيكلوفسفاميد والميتوتريكسات، والذي يدعى الثديور CMF، المعالجة المعيارية الذهبية لكثير من النساء المصابات بسرطان الثدي الباكر أو المتفرقي.

المضادات الحيوية السامة للخلايا

CYTOTOXIC ANTIBIOTICS

تتداخل هذه المضادات الحيوية مع تخليق الـ DNA أو الرنا RNA.

تتضمن الأمثلة: البيوميسين bleomycin، والمداكتينوسين daunorubicin وداونوروبوسين doxorubicin، والإيروبوسين epirubicin (وقريبه ليتوزانرون mitozantrone)، والإيداروسين idarubicin، والبليكاميسين plicamycin (النيثراميسين mithramycin)، والميثوميسين mithomycin والستربتوزوتوسين streptozotocin (وعلياً ما يستخدم لعلاج أورام الحُزُر الخلوية البكريامية).

تُثبّط المضادات الحيوية السامة للخلايا نقي العظم، وتسبب انزعاجات معدية معوية وتهاب للعدف، والحاصة alopecia، واعتلال عضن القلب (الداونوروبوسين والدوكسوروبيسون) والتثبّط الرئوي والأطفاح الجندبية (بيوميسين). وتعتمد بعض هذه التأثيرات على الجرعة، وعلى سبب التثبّط، اعتلال عضن القلب يُحدّث بالدوكسوروبيسون. أما التأثيرات الأخرى فقد تتفرّقت بمشركة استخدام المعالجة بالتشعيع radiotherapy.

المعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية Chemotherapy in clinical practice

استعمال الأدوية والحركية الخلوية لتورمية

DRUG AND TUMOUR CELL KINETICS

تظهر نسبة من الانسداد leukaemia عند الحيوانات

المختبرية ما يلي:

• أن زمن النجاة يمتد عكسياً بالزيادة الأولى لخلايا الإبيضاض،
أو بالعدد الباقى بعد المعالجة.

• إن سمية الإبيضاض المتعددة قاهرة على التكاثر وقتل المُصنَّب host نسبياً.

الأدوية السامة للخلايا Cytotoxic drugs تفعل ضد

جميع الخلايا التكاثرية. وإن نقي العظم، والسطوح المخاطية (الدمى)، والخريات الشعرية، والجهاز الشبكي البعائسي، والخلايا الحسية، جميعها تقسم على نحو أسرع من سرطانات كثيرة ولذا تتضرر أيضاً بالأدوية السامة للخلايا، كما يظهر بحدوث الآثار الصائرة عند المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية. وعلى نقيض ذلك، فإن السرطانات النوية ومعظم الأورام الصلبة solid في الإنسان تقسم ببطء وتشقى ببطء بسبب العوامل السامة للخلية، في حين يشفى نقي العظم والبرع سريعاً. وقد استُغل هذا المشاء السريع لتثخ في التكاثر مسافات للمعالجة الكيميائية المتقطعة.

إن آليات الارتجاع feedback الطبيعي التي تتوسط نمو

الخلية تُعدّ نعية في السرطان، فيستمر تكاثر الخلية بدون ضوابط. تنمو خلايا السرطان بالتكاثر أسياً (exponentially) في البداية. وقد تتضخم السرطانات ذات أجزاء النمو المرتفعة high growth fractions (وهناك ذلك، الإبيضاضات الحادة، والأورام الكلىغوية المرتفعة الدرجة) على نحو مرئي مُعتدل سرورث، ولكنها حساسة جداً أيضاً للمعالجة الكيميائية السامة للخلية. وبسبب ذلك نمو الكثير من السرطانات في المراحل الأخيرة ويتناول زمن تصاعف حجم السرطان بسبب عدة عوامل، يعم معظمها السرطان المتقدم أقل حساسية للأدوية:

• زيادة زمن دورة الخلية (الانقسام).

• نقصان عدد الخلايا للتقسمة على نحو فعال، مع زيادة حائل الراحة (بعضها جزء (كسر) fraction المموت).

• زيادة موت الخلية ضمن السرطان بحسب عمرها.

• ازدياد خلايا الزائد المودي إلى باحات من التخر والتعلم النوعية avascular بصفتها تفاعلية الأدوية.

لما كانت انتقائية الأدوية لخلايا السرطان منخفضة عموماً مقارنة مع انتقائية الأدوية المضادة للميكروبات، فقد تكون هذه الانتقالية ملموسة في بعض الأورام مثل الورم اللينفاوي lymphoma، إذ يكون قتل الخلايا السرطانية بعض الأدوية أكثر بحوالي 10000 مرة من قتل خلايا النقي. وإن تُعطى خلية موصلة الأدوية السامة للخلية بتبع حرائك الرتبة الأولى، أي تقتل الجرعة المصفاة من الدواء (كسراً) fraction ثابتاً من الخلايا (لا عدداً ثابتاً) حلتاً بحد خلايا للوجود. وهكذا فالمعالجة التي تُفص مجموع الخلايا من 100000 إلى 10000 (صفت لوخارتم الخلايا المتوترة) سوف تُفص الخلايا التي مجموعها 100 إلى 1. وأكثر من ذلك، فإن الحساسية الكيميائية chemosensitivity عمر متعاسة ضمن السرطان بسبب الطفرات mutations العشوائية طائفة أن الورم ينمو تكون الخلايا الباقية بعد الجرعات الأولى أمثل لمقاومة المعالجة. ولذا، فقد يمكن توليف combining عدة أدوية أن يكون أكثر فعالية مقارنة مع إعطاء عامل مفرد، مع إعطاء الإعطاء للحد من تحمل tolerance المريض.

يتأثر انقضاء الأدوية في توليف المعالجة الكيميائية بما يلي:

• انقضاء الأدوية التي تعمل على مقدرات كيميائية حيوية مختلفة في الحياة.

• استعمال أدوية مهاجم الخلايا في أطوار مختلفة من دورة النمو (انظر الشكل 1.30).

• الرغبة في حصول تزامن مع دورة الخلية لإتجار قتل أعظم للخلايا. فمثلاً، تُقتل الخلايا أو توقف أثناء الانقسام الفتيلي

بوساطة التبنكرين ومن ثم يُسحب. فتتسبب الخلايا مع

ذلك دورة تكاثر جديدة أكثر أو أقل تزامناً، وعندما يُعرف

أن معظم الخلايا في طور سساس شرارة نومي على هذا

لتطور الخصوصي، ومثال ذلك، الميتوثرينيكات أو السيترازين cytarabine، فإنه يستنتج ما يلي:

- الافتقار للبيئة على المقاومة المتصلبة (انظر أدناه).
- عدم تراكب شاكلات profiles الآثار الضارة.
- البيئة التحريية عن النجاعة ضد نمط ورمي خاص.

يجب مراعاة الحرائك الدوائية فيما يتعلق بحرائك الخلية cell kinetics وإعطائها أهمية عظيمة، إذ تُبَدَل للعلاجة فعالية الخلايا الخبيثة malignant والسوية.

مقاومة الأدوية DRUGS RESISTANCE

قد توجد المقاومة تجاه دواء العلاجية الكيميائية منذ البداية (المقاومة الأولية)، أو قد تتطور مع تواتر التعرض للدواء (مقاومة مكتسبة). تتخذ السمية من زيادة مقدار الجرعات، ومثال ذلك، سمية نقي العظم، والتي قد تكون غير متحملة tolerant. لذا يُعد توليف العلاجات الكيميائية أكثر استخدماً كمشاهدة للتغلب على مشكلات المقاومة التي تسبب عدم استجابة الورم.

لا تُعدّ المقاومة الدوائية المتعددة Multiple drug resistance (MDR) في السرطان بادرة، فهي أكثر تواتراً سبب زيادة تعبير expression مضخة نفق العشائية المعتمدة على ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP التي تدعى البروتين السكري P- (Pgp)، وهو فرد في صنف من البروتينات العشائية التي تدعى طائفة الغلّبية cassette المرتبطة بثلاثي فسفات الأدينوزين ATP. تُعدّ Pgp آلية للحماية تمتلكها كثير من الخلايا الضيعة ضد الديدانات toxins البيئية ذات شوعية الواسعة تجاه المركبات الكارهة للماء hydrophobic. إن الخلايا ذات العمر الطويل كالخلايا الجذعية stem cells للكروية للدم، وخطايا الأنيوب الكولوي الغانسي proximal والأمعاء وخلايا العائز الدموي الدماغية، جميعها ذات تعبير expression مرتفع نحو Pgp، ومن الواضح أن هذا البروتين هو آلية حماية هامة لكل الخلايا الأفرادية والأعضاء organisms أيضاً. ويمكن إحصار Pgp بعثة عوامل تضمن

كإحداث المناعة immunosuppressants (السيكونوسبورين clotrimazole) ومضمرات قنوات الكالسيوم (النيزابيل والتيفيديين). تُوضّح ظاهرة المقاومة الدوائية المتعددة MDR أسلوب نظريو الخلايا الورقية وآليات الخلايا الطبيعية وطريقة تعزيز تأثيرات المعالجة الكيميائية وأسلوب إعادة دورات المعالجة الكيميائية مختار مجموعة من الخلايا التي تُطوّر آليات البقا في ورم النقي myeloma مثلاً تكون بروتينات المقاومة الدوائية المتعددة MDR موجودة عند التشخيص ولكنها تصبح شائعة عند ترقى المرض.

وتسبب الأذية السامة للخلية في قدرتها على تبيد البروتين السكري P وبعضها لا يُحرض هذا النمط من المقاومة مثل السيللاتين.

لا بدّ من إعطاء الجرعات أنثلى من المعالجة الكيميائية بفرس يُحب صحوه مقاومتها في الأورام التي يمكن تحقيق شغالها بالمعالجة الكيميائية (البهاض الأرومات اللعفاوة lymphoblastic leukaemia الحاد في الطفولة، لغومة هودجكين، الكارسينوما المشيمالية choriocarcinoma)

تحسين نجاعة المعالجة الكيميائية

IMPROVE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY

حرى تبني طرق مشوعة بغرض الحصول على انتفاية عطسي في قتل خلايا السرطان مع الحدّ من الإضرار بالضعف، ومع التطلّع إلى توسيع النّسب العلاجي انضيق للعوامل السامة للخلية.

- إعطاء الأدوية ناحياً regional (كغالب لإعطاء المجموعي): في القرام intrathecal؛ ووزراء داخل الشريان الكبدية.
- الإبناء الناحي regional للدواء بالمستحضر المُعدّل مثل Caelyx وهو مستحضر يتصنّن تراكيز مرتفعة من النوكسوروبيسين doxorubicin لتُظَلّف بالجميمات الشحمية liposomes.

• المعالجة الكيميائية بجرعة كبيرة مستأصلة لثقي العظم والتي يمكن إعطاؤها عندما تُثَقَّف الخلايا الجذعية stem cells قبل التعرّض للدواء ومن ثم تُعاد للمريض عند إكمال المعالجة.

بكونها مزعجة مع أي تدير صارم يُتخذ.

القيان والقيء Nausea and vomiting يُعدّان شائعان وقد يكونان وجعاً حاداً وسُطْرَلاً وبمعلّان المرضي يرفضون العلاج. ويُعدّ التسبب الفعّال هاماً جداً. قد يكون القيء عاجلاً، وغالباً ما يبدأ في خلال 1-5 ساعات؛ لو قد يتأخّر، ويدوم لعدة أيام بحسب العامل العلاجي. ولما كان إحداث القيء يمكن التكهّن به كثيراً، فمن الممكن اتّخاذ الفعل الوقائي. تُعدّ المشاهضات الشافية لمستقبلات السيروتونين (5-HT) (الأندونسيترين ondansetron) وعلى مستقبلات النوبامين D2 (الميتوكلوبراميد metoclopramide) من الأدوية الفعّالة. ويمكن استخدامها بالتوفيف مع البنزوديازيبين benzodiazepine (رُبعة الفلق عاملاً رئيسياً في تعيير القيء emesis عندما يعرف المريض باحتمال حدوثه، كما هو الحال مع السيسيلتين cisplatin) أو مع الستيروئيدات dexamethasone الذي يتفَعّ بآلية مجعولة. وتتضمّن العوامل الفعّالة الأخرى البروكوربيرازين prochlorperazine، والناميبريدون domperidone، والسالون idone، والسالون nabilone.

وغالباً ما تكون اتقويقات، ومثال ذلك، البسرودامين مع الستيروئيدات مع حمض استقبلة 5-HT (الأوندانسيترين) أو مستقبلات الدوبامين (الميتوكلوبراميد) أكثر فعالية من الدواء المتفرّد.

يُختار طرق الإعطاء بحسب نصائح الإجماع العام، ومثال ذلك، يمكن أن يكون الوقاية وريدياً أو بالفم، ولكن، عندما يحدث القيء نتاج الحقنات injections والتحاميل.

تُبيط نقي العظم Bone marrow suppression يُعدّ المعام الأهم والمُحدّد بالجرعة dose-limiting للأدوية السامة للنخية. ولا بدّ من رصد الدم المتكرّر وقد يحتاج إلى نقل أحد العناصر المتكونة في الدم أو جميعها؛ ومثال ذلك، نقل الصفيحات من أجل التسرف بسبب قلة الصفيحات thrombocytopenic أو حين يهبط عدد الصفيحات لأقل من 10×10^9 /لتر. إنّ عوامل نمو الخلية، ومثال ذلك، العامل انبه نستعمرات المُحتمات الطبيعي (فيلغراستيم filgrastim)، فعّالة في قلة النُدلات neutropenia.

• وجود أنظّم اليوماوي circadian في استقلاب الخلية وتكاثرها وتختلف نظم سلايا الإيضاس عن نظم الكريات البيض الطبيعية. وتترادّ اليئة على أن التوقيت اليومي لإعطاء المعالجة يؤثر على النتيجة؛ فمثلاً، تُعدّ المعالجة على المعالجة الكيمائية لبعض الايضاضات leukaemias أكثر فعالية عندما تعطى مساءً (لخوير موقوت chronomodulation).

• عادةً ما يكون مجموع الخلايا المتكاثرة صغيراً في الأورام الصلبة الضخمة. وقد يكون من الأفضل نزعها بالجرعة (نزع حصفي/كُتلي debulked) وإن لم يكن كاملاً، ومعالجة ما يبقى بالأدوية السامة للخلية.

الآثار الضعرة للمعالجة الكيمائية

ADVERSE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

تتظاهر الآثار الضعرة الرئيسية (انظر الجدول 3.30)

بحسب ما يلي:

- القيان والقيء.
 - نقي العظم والمخز الشبكي الشعاري lymphoreticular
 - قلة الكريات الشاملة pancytopenia وكبت الشاعة immuno-suppression (تتبط الشاعة المتراصة بالنضج antibody) والمتواسطة بالخلية، مما يؤدي لعدوى ميكروبية انتهائية.
 - ظهارة شعبي والسطوح الشحاطية الأخرى؛ الإسهال، وفرحات الدم.
 - التسعر: التلية (حاصة) alopecia بسبب التأثير على بصنة الشعرة (تشفى بعد إيقاف المعالجة بحوالي 2-6 أشهر)؛ مُساعد الوقاية تخفيض حرارة القفورة scalp مع أدوية معينة، مثل الفيديزين vindesine.
 - تأجيل ترميم الجرح.
 - التسعية للموضعية إذا حدث التسرب extravasation.
 - التسدر الشعبي لبعض الأعضاء.
 - الخلايا الجنسية والإجباب: العقم sterility، تكوين المسوح teratogenesis، وحدوث الطفرات mutagenicity.
 - الخشبات الأخرى Second malignancies.
- تحدث الأمور الستة الأولى عاجلاً أو في أمد قصير وتوسم

<p>تعبى الذكرا: حمية كلبية عناذة حضور حصوي: ندى الذكرا</p>	<p>عناذة إسهال زيادة عابرة في "تم انصاف وانسداد الاحليل urethral عند المصابين بسرطان البروستاتا انطليي: metastatic hot hot مع ساسن Flashes</p>	<p>ضم داييد Elumide عوز زولين Goserelin</p>
<p>عناذة حضور حصوي: ندى الذكرا وضم حبيبية ندلات حبيبية: ندى الذكرا بيجمات ساسا: زيادة لوزن: الشعرانية thirst: ارق: anorexia: تعب: fatigue: اكتئاب: ودمه: وزيادة وزن: التهاب الثوريد الخكري thrombophlebitis ومعصام خكري: خراج عقيم sterile abscess</p>	<p>زيادة عابرة في ألم العظم وانسداد الحالب ureteral obstruction: مع ساسن hot Flashes عناذة خكري: صداع: تعب fatigue</p>	<p>نوروليد Leuprolerin (مصاهن للهرمون لطلق الملون) LHRH analogue استجات الادر وكسي بروجسترون Medroxyprogesterone acetate</p>
<p>زيد ونحج مهني: طفح: فته الصبيبات: ودمه حبيبية: اكتئاب: نوسه صداع: نقصان حادة البصر: تبايلات قرنية (corneal): اعتلال الشبكية retinopathy: التهاب: الأوعية القرنية (pupillary): انصام حريية سرطان endometrial</p>	<p>مع ساسن hot flushes: عناذة وبيها: زيادة عابرة في ألم العظم والثرد: مراد كاسيوم الدم: فرط سكر الدم</p>	<p>دمو كاسيوم Tamoxifen</p>
<p>المعمل نيولوجية</p>		
<p>التهاب الحويضة والفكلة الحسومي Granulomatous, pyelonephritis انسداد: لا دليل urethral obstruction: التهاب: الترتخ epididymitis: خراج كلوي renal abscess خود نقي العظم: اعتلال عضلة القلب: حمل وظيلة البطن: فشل القلب الاحتقاني: الإسهال خود نقي العظم: فهم (فله الشبهه) leukocytosis فله الخدلات leukopenia نقر القدم: التهاب: contusion: حمية (لوية): حمية كلبية: ودمه وحمية ونحبيبة: اضطرابات ضم القلب</p>	<p>لمحج: عناذة: عناذة وفية: حمية: لثلاث sepsis 'غضى: أنضات: itchy: عندي: وفي: با: أم: فرط الحس ونفاذات: رثرة حمية: مصعب: itchy: الام حبيبية: نعب: صداع: الام منصلي: نقص ضغط الدم</p>	<p>Biological agents BIC (عصيات كانت = مراية تراستوزوماب Trastuzumab (Herceptin) الانترفيرون الالف Interferon alfa</p>
<p>اضطرابات معية خبية: نقص نشاط الدرقي hypothyroidism: متلازمة كلوية: اعتلال دماغي: كيش - leukoencephalopathy: حاد: اعتلال الخدوة المنخية: انتفاخ الأمعاء bowel perforation</p>	<p>لشمي: احتسا: اسرائل: نقص ضغط الدم: ضائلة تنفسية: فقر دم: فله الصبيبات: غيان وقية: إسهال: متلازمة التسرب الشري capillary: حمية كلبية: حمية حبيبة قلب: حمية كلبية: الحماض: الغفنة erythema occlusum: حبوب: في: سكب: الخدلات neutrophil chemotactic</p>	<p>الانترلوكن-2 (Interleukin-2)</p>
<p>منايح: التهاب: تشقة: cheilitis: خفاف: الدم: xerostomia طفح: التهاب: المتحممة: ومحج: العين: فهم: anorexia: فرط عصبية: الدم الثالية: hypertriglyceridaemia: ورم كبد: حمية pseudotumor cerebri</p>	<p>نعب: صداع: غيان: وقية: حكة pruritus</p>	<p>إزوتريتينول Isotretinoin</p>
<p>إسهال دهني Steatorrhea: حبيبات حبرلوية خود نقي العظم: ودمه: وعالية: تآزيت: الذمعة: اضطراب: العظم: في: رجوع من مر قلبي سابق</p>	<p>غيان: وقية: إسهال حمية: غضات: itchy: رغذات: rigors: نقص: ضغط الدم: نخج: نصات</p>	<p>أكتريوتيد Octreotide ريتر كيماب Rituximab</p>

إفان الدم Septicaemia غالباً ما يكون عدوى انتهازية بواسطة جراثيم سلبية الغرام من الـ Bora ،الثانسي للمريض ومثال ذلك من المعى، التي تتأذى بالأدوية. وعائياً ما تستخدم وقاية ومعالجة بتوليف مضادات ميكروبية قوية جداً. تُعَدُّ العدوى الفيروسية (المهربس النطاقي herpes zoster)، والقطر fungus (المبيضة candida) والأوالي protozoa (التهاب الزلوي الكيسي penumocystic) يارزُة للعيان. تتطلب الحُمى عند المريض الخاضع لهذه المعالجة جمع العينات من أجل الدراسات الميكروبيولوجية والمعالجة الإسعافية.

الاستجابات المناعية Immune responses. يمكن لمعالجة الكيمائية القوية والمطوّرة أن تُجلب بالاستجابة المناعية للمرضى لمدة 3 سنوات بعد إيقاف المعالجة. وإن ملاحظات تيوري (مثل الفلودارابين fludarabine)، والجرعة المرتفعة من المعالجة الكيمائية الإشعاعية chemoradiotherapy وروع نقي العظم الخفي allogeneic تُنتج كُتلاً مناعاً شديداً مع اختطار هام بالعدوى الانتهازية (مثل المهربس النطاقي herpes zoster، والتهاب الزلوي بالكيسة الجرحوية Pneumocystis carinii pneumonia) وداء الطّمق مقابل النوي graft-versus-host disease من فريق ثالث عقب نقل النّسج غير المُشْمَع. ويمنح استخدام اللقاحات احيية.

الخلايا المناعية والإلتهاب Gonadal cells and reproduction. قد يحدث العقم، تنسي التأثيرات التطورية mutagenic للأدوية المضادة للسرطان أنه ينهي تحسب الإلتهاب أثناء المعالجة وبعد شهور منها وتكن يمكن للرجال والنساء أن ينحوا أثناء خضوعهم للمعالجة الكيمائية). وعندما يمكن للمعالجة أن تسبب عقمًا دائماً يُمنَح الرجال تسهيلات التخزين المُسَبَّق للطفال. يُعَدُّ حفظ النسيج المبيضي بالبرودة عملياً أيضاً الآن. إن معظم الأدوية السامة للخلايا مسخنة teratogenic ولا توجب استعمالها أثناء الحمل. وينبغي إساءة نصيحة مع الحمل قبل البدء بالمعالجة الكيمائية للسرطان.

الإعلال الكلوي باليوروات Urate nephropathy. يطلق التحطيم السريع للخلايا الخبيثة اليورينات purines والبيريميدينات pyrimidines انسي تحوّل إلى حمض اليوريك

وقد تُتَبَوَّرُ crystallize في الأنبوب الكلوي وتُسبب (الإعلال الكلوي باليوروات). ولا يحدث هذا عملياً إلا عند وجود كتلة حلوية ضخمة وعندما يكون الزّيم حساساً جداً للأدوية، ومثال ذلك: الإيضاضات السامة والمضخومات (الأورام المنغية) المرتفعة الندرجة. وإن تناول السوائل بكثرة، وفلونة البول واستخدام الألوپورينول allopurinol (الفصل 15) أثناء المراحل الياكرة من المعالجة الكيمائية يُمي من هذه النتيجة.

السرطنة (الخليلات الثانوية) Carcinogenic (Second malignancies). إن العديد من الأدوية السامة للخلايا مسرطن، قد يشفى المريض من المرض الأولي فقط لمحض سرطان آخر محرض بالمعالجة بعد 5 - 20 عاماً. ولم يُبتَ حتى الآن ما إذا كان هذا يسبب التأثير المُطَفِّر mutagenic، أو كمت المناعة، أو بكلٍ منها. وقد أُدبّت العوامل المؤتلفة خصوصاً، وكذلك بعض مضادات الاستقلاب أيضاً (بريكثوروس) والمضادات القوية السامة للمعالجة (دوكسوروبيسين doxorubicin). قد يكون لإعطار كبيراً بمقدار 10 - 20 ضعفاً ما يحدث للأشعاش غير المُرتسبين وتضخّم هذه السرطانات الايضاض، والمغومة والسرطنة الوسيطة squamous caecinoma.

تُمَدُّ الحياة على نحو كبير بواسطة المعالجة الكيمائية في لغومة هودجكين، عتلاً لسرطان الثدي؛ تكون هذه المظاهر بساعة ذات صلة بتيون إعطار الأورام الثانية (الثانوية).

المخاطر على هيئة (كادر) للمسنطفي التي تقوم

بإيداع العوامل السامة للخلايا

HAZARDS TO STAFF HANDLING CYTOTOXIC AGENTIS

وَحَد أن يول بعض الممرضات والصيدانة الذين يُحضرون الأدوية المضادة للسرطان لتسريب والخفر يحتوي هذه الأدوية إلى مدى قد يكون أحياناً مُطَفِّراً mutagenic للحرائيم. وقد زال التلوث عندما توقف هؤلاء عن إيذاء هذه الأدوية handling. يُمكن افتراض أن امتصاص مقادير قليلة من هذه الأدوية يُعَدُّ ضاراً (تطفر mutagenesis، سرطنة).

يحدث التلوث من يزاقة أو تناثر الأدوية وعدم الحفرص في

التداول الصّوري، لأول مرّة عام 1895 عندما توجّه جراح اسكتلندي مع امرأة عمرها 33 عاماً مصابة بسرطان قدي متقدّم.

"كان بنوسب على زوجها وعليها أن يدركا إمكانية إجراء عملية إزالة ليرفوس fallopian tubes والمنبضين ovaries. وقد جرى توصيح طبيعه للعملية على نحو كامل فعلا، ولما كانت عملية تجرية مُخطئة أيضاً... وقد وافقت في الحال... لقد غرقت وشعرت أنّ حالتها رهيب من هذا إذا انتقلت جميع أجزائها لمرصها لسرطاني السابق (بعد ثمانية شهور من العملية). (وبعد معالجة حالتين إضافيتين استثنى الجراح به ربما يوجد تأثيرات مبيدة في سرطان الثدي وأضراس) سواء أكان (هذا) مقبولاً أم لا فإننا متأكد بكوني ربّما من العمل على نحو طائش أو مشهور".

لقد اعتدّت المعالجة على سبب حقيقي. لقد وافق المؤلف قبل 20 عاماً على العناية بمثلت أرض اسكتلندي "مصعباً بعقله". فكانت واجباته مثيرة في بعض الأوقات، ولكنها عد شاقّة، فكان لديه الوقت والاهتمام لمشاهدة نظام الخراف في مزرعة محليّة، فلاحظ تشابهاً كبيراً بين تكاثر الخلايا الظهارية تقنوات نقل اللبن milk ducts في الإرضاع وفي السرطان؛ فعلم أن بعض المزارعين مارسوا اتصال البيض oophorectomy لإطالة إرضاع الأبقار؛ فامتلك فكرة احتمال كون سرطان الثدي ناتجاً عن تبيبي سيبي شاد وأن إزالة المنبضين قد يكون لها تأثيرات علاجية على سرطان السيل التناسلي genital tract.

نوحظ في عام 1941⁷ أن سرطان البروستاتا مع انتقال metastases قد ساء بالاندروجين androgen وانحسرت بالإنسروجين oestrogen (ستيلوسترون stilboestrol). إن فعالية هذا السرطان قابلة للملاحظة سريعاً، لأنّ تركيز المنصبّ النوعي البروستاسي prostate-specific antigen (PSA) البلازمي يُوفّر واسمة marker يعول عليها. ويُعدّ توفّر الوسائل العلاجية النسبي يعول عليها حاسماً لاستعمال الأدوية في السرطان.

الإيداء مع الحقن syringes (ينبغي التمشح على قفّة الإبرة needle عند طرء الهواء من المحتوي) وقد يخلق صبح الحجابة ampoule ضريباً aerosol. تُكوّن الحجات والحقن والمسحات المستحكمة خطراً، كما قد تفضّل فضلات أجسام المرصي المعالجين.

تترواح الإحتياطات الملائمة للأدوية المختلفة وبساطة من نجب إزافة الهواء spillage، مروراً بالتمازات cloves والأصعة الجراحية، والنظارات الواقية goggles والمآزر aprons، إلى استخدام خزانات الجريان الصفائحي laminar use cabinets. يُعدّ التمرسب الخاص لمتداولي الدواء المرشحين ضرورياً. ينبغي على المرأة الحامل من الفريق الطبي تحب إيداء هذه الأدوية.

تأثرت الأدوية السامة للخلايا مع الأدوية الأخرى

INTERACTIONS OF CYTOTOXICS WITH OTHER DRUGS

تمة أمثلة كثيرة عن التأثيرات العلاجية (توليفات الأدوية) في (المجلد 2.30). ويمكن للتأثرات غير العلاجية أن تكون خطيرة. يُعتل توليف الأدوية السامة للخلية cytotoxic التي تسبب درجة خطيرة من كبت المناعة تأثيراً دياميكاً دوائياً ضائراً. توجد أيضاً حالة عامة للحذر من الأدوية التي تسبب الاستقلاب أو الإطراح الكلوي للأدوية الأخرى، إذ إن السيميدين cimetidine، وهو منبسط لتفاعلات أكسدة عديدة مُتوسطة بالتستوكروم P450-، يؤخّر تدرك 5-سولورو بوراسيل وزيد سمينه، وكلمت إن الألوپورينول، وهو منبسط الزائين أكسيداز، يزيد من سميته المركبوتوبورين والسيكفوسفاميد على نحو مشابه. يُقص الإطراح الأنيوبي الكلوي للبيوتريكسات بالتناقس مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مؤدياً إلى سمية الميتوتريكسات.

المعالجة الصموية Endocrine therapy

التأثير الهرموني على السرطان

HORMONAL INFLUENCE ON CANCER

اعتبرت نمكابة التداخل مع السرطان بغير الجراحة، مثل

⁷ Benson G T 1896 Lancet 2: 104, 162

⁸ Huggins C et al 1941 Cancer Research 1: 293

العوامل الهرمونية HORMONAL AGENTS

يعتمد كلٌ بعض السرطانات على الهرمون ويمكن شيطه بالإزالة الجراحية للغدد التناسلية gonads والكظرين adrenals و/أو المخامة pituitary. ويتزايد تحقيق التأثير نفسه بتكلفة قليلة على المرضى بإعطاء الهرمونات، أو مناهضات الهرمونات، من إستروجينات oestrogens، وأندروجينات وبيروجيستينات progestogens ومثبطات تخليق الهرمونات.

علاجاً سرطان الثدي قد تمتلك مُستقبلات الإستروجين، والبيروجيسترون progesterone والأندروجين، ويُفَع تداوُل الهرمون لدى حوالي 30% من المصابين بالداء النقلي metastatic عندما يُعَد ورم المريض إماياً من حيث مُستقبله الإستروجين تكون الاستجابة حوالي 19%، أما حين يكون سالباً فتكون الاستجابة حوالي 10% فقط. بعد معالجة السرطان الأولي، تكون لمعالجة الصمّاوية بالتاموكسيفين 20 tamoxifen ميلي غرام/يوم هي معالجة الاختيار للمساعدة للنساء في فترة ما بعد الإياس postmenopausal المصابات بالمرض في العقد الخمسة؛ تُردّد كلٌ من الفاصلة interval قبل تشوّه التمثال metastases والتبها survival الإجمالية. يوصى بالمعالجة المساندة بالأدوية السامة للخلايا و/أو التاموكسيفين للمصابات بالأورام المتخمة السلية في العقد node اللمفية أو دوات عوامل التمثال progesterone المضادة.

إنّ المعالجة الكيميائية السامة للخلايا أكثر فائدة عند النساء الشابات، مع التاموكسيفين، كعلاج مساندة. ولم يُعزّج بعد. أحد الشرح dosing الأمثل للتاموكسيفين، ولكنه يميل لأن يكون 5 سنوات أو أكثر.

تفضّل لمعالجة من الخط الثاني لم تستجب لتاموكسيفين البيروجيستينات، مثل الميجيسترول megestrol أو اليدروكسي بيروجيسترون medroxyprogesterone. عندما يكون احتباس السوائل مشكلة مع هذه الأدوية، يمكن الاستبدال بالفورمستان formestane عند النساء بعد الإياس postmenopausal (يُبطّط لأروماناز bromatase، الإنزيم للكثف في تحويل الأندروجينات إلى إستروجينات). يستخدم أيضاً التامينوغلوثيمييد aminoglutethimide والثريلوستان

aristolane، اللذان يبططان على نحو مشابه تحويل الأندروجينات إلى استروجينات (يُحصان على نحو كثر استئصال الكظرية adrenalectomy من أجل سرطان الثدي)، ويستخدمان أيضاً للنساء ما بعد الإياس؛ مهما يكن تُعَدّ المعالجة بإعطاء الغلوكوكورتيكويد glucocorticoid بالترانس أساسية.

سرطان البروستاتة Prostatic cancer يعتمد على الأندروجين بعد مرضاً قليلاً يمكن مساعدهه باستئصال الخصية orchidectomy أو بمضاهي الغونادوتروبين gonadorelin، ومثال ذلك، السرسريلون buserelin والعوزيريلون goserelin، واليويروريلون leuprorelin أو الترينتوريلون triptorelin. وتسبب هذه الأتوية تنبهاً عارياً للهرمون التلوين luteinising وبالنسبة بإطلاق التستوستيرون قبل إحدائها التمثط؛ فد يعاى بعض المرضى استئارة لتأثيرات الورم، ومثال ذلك، الألم العقلي، وانصفاط الحبل الشوكي. تُقى المعالجة المضادة للأندروجين، ومثال ذلك، بالسيريرون cyproterone أو بالميترواميد flutamide قبل استئصال الخصية flutamide عندما يُتوقّع هذه الاستارة.

لتضخم البروستاتة الحميد prostatic hypertrophy يعتمد على الأندروجين أيضاً وتضخّم المعالجة الدوائية استعمال الماستيريد finasteride للتبطّط للإنزيم (5- α الفا ريدكتاز 5 α reductase) الذي يُتملّ التستوسترون (راجع الفصل 26).

تستعمل الستيرويدات القشرية الكظرية Adreno-cortical steroids لفعلاها على سرطانات نوعية ولعلاج بعض مصاعفات السرطان أيضاً، ومثال ذلك، فرط كالسيوم الدم، وارتفاع الضخّط داخل القحف. أما استعمالها الرئيسي فهو في سرطان المسح اللمفية والدم. فد تُنفس أيضاً من وقوع مصاعفات الأيضااضات leukaemias مثل فقر الدم الإغلاي وفلة الصفيحات. يُفضّل القشرنسي السكري glucocorticoid؛ ومثال ذلك، الريدنيزون، حيث تستخدم جرعات مرتفعة ولا يُحتاج إلى تأثيرات القشرنات المعدنية mineralocorticoids لأنها تُسبب احتباس السوائل.

المعالجة البيولوجية Biological therapy

يزداد استعمال المواد الموجودة طبيعياً التي تُنظّم وظيفة الخلية، في معالجة السرطان. وتضمّن:

السيتوكينات Cytokines، التي تُنتج استجابةً لتروية من المنهات، كالمستضدات antigens، التي الفيروس، أو السرطان. تُنظّم هذه المواد عن الخلية وفعاليتها، والاستجابات المناعية، ويمكن لخلايتها بتكنولوجيا انا انما انما تسمى rna-embryo DNA. وتضمّن:

• الإنتروليوكينات Interleukins التي تُنتج تكاثر الخلايا القاتلة Thio-pental-lymphocytes وتُفعل الخلايا القاتلة killer cells الطبيعية. يُستخدم الإنتروليوكين-2 في سرطان الخلايا الكبدية التليية metastatic.

• الإنترفيرونات Interferons، يستخدم الإنترفيرون ألفا للإيضاح الحثيثي الزمن، وايضاح الخلايا الشعرية hairy cell leukaemia. وبعد علاجاً مائداً فعلاً للمصابين بالورم الميلانيني melanoma المُعاد الشديد الاعتقاد.

عوامل النمو المُكوّنة للدم Haemopoietic growth factors أو عوامل نمو المستعمرات الخلية تستخدم للمساعدة على شعاع المصابين بقلّة الكريات البيضاء leukopenic مثل فليفراستيم filgrastim (العامل افيه تستعمرات الحبيبات granulocyte colony stimulating factor, G-CSF البشري) والمولفراستيم molgramostim (العامل افيه المستعمرات - البلاعم والحبيبات granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF - البشري) (راجع الفصل 29).

معالجات للسرطانات المستجدة

Emerging anticancer treatment

ينامي مهمتا للعمليات البيولوجية التي تحكّم السرطنة سريعاً وتوفّر لاستهداف الأهداف الخلية الجديدة لتطوير الدواء انضاد للسرطان. وذل الأساليب الجديدة المُصنّعة

وعلى العموم general in تحمّل المعالجة الصنّاعية عواقب أقلّ خطورةً على النسيج الطبيعية من الوسائل السامة للخلايا.

المعالجة المناعية Immunotherapy

استمدت المعالجة المناعية من مشاهدة في القرن التاسع عشر بأن السرطان كثيراً ما يتفكّر بعد العدوى الجرثومية الحادة، أي استجابةً للتأثير المنبه للمناعة غير التوعبي. ولكن يبدو بصفة عامة أن الاستجابة المناعية للسرطان يمكن تلطيفها. جرّات محاولات لنسب الجهاز المناعي الذاتي للمضيف التي تطمح نقل خلايا السرطان على نحو أكثر فعالية. تُكتف ابتكارات المعالجة المناعية ما يلي:

• تبهيلاً لا توعياً للمناعة التفاعلة باللقاحات vaccines، مثل لقاح BCG (عصية كالميت - غيران⁹ Bacille Calmette-Guérin) تُسّئل في المئانة التالية في سرطان المثانة. وتكتف الأساليب الأحدث حقن خلايا ورمية أو خلاصات خلايا الورم المُؤلّفة مع منه صاعري مثل BCG.

• استراتيجيات المعالجة المناعية المُصنّعة passive زيادة الأضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies ضد المستضدات المصاحبة لأورام نوعية وللأضداد المُستهدفة ميزة النوعية المرتفعة للسرطان والسية القليلة كالمُضيف. كعضن الأمثلة التريوكسيماب rituximab، والصيد أحادي النسيلة المضاد لتركيب CD20 المُرخّص لمعالجة الأورام اللعفية الجرثية follicular lymphomas المنخفضة الدرجة، والتراستوزوماب trastuzumab (herceptin) الذي يرتبط نوعياً بالنسقبله receptor 1er2/neu(erbB2) التي يزداد تعبوها بفرط overexpressed عن بعض سرطانات الثدي. يُجنّس التراستوزوماب البّنها survival بدرجة هامة بالتوليف مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا عند المصنّات سرطان الثدي انتقّم مقارنة مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا منفردة.

⁹ استخدمت برة المُطوّرة لثورة Mycobacterium novae لحضد لقاح BCG للتعدي ضد لسل tuberculosis.

ومشتقاتها والنظام الغدني ببعض المغذيات الزهيدة المقنن قد يُثبِت نشوء السرطانات وتطورها، ومثال ذلك، الـ isotretinoin، وحمض الفوليك، وحمض الأسكوربيك، والنيوتروفيلين (alpha-tocopherol). تستخدم الثعالب على نطاق واسع لهذه المواد ومشتقاتها. يدور أن الإيوتروبين يمنع أورام الخلايا اللمفية (المخفية) squamous cell tumours للرأس والرقبة. عندما استعمل مصاد الإستروجين، التاموكسيفين tamoxifen كعلاج مساند عند النساء المصابات بسرطان الثدي الأولي، لوحظ أنه يُنقِص اختصار وجود السرطان في الثدي المقابل. يُختبِر هذا العاكس الفسوي في التأثيرات غير المرغوبة الثقيلة الآن عند النساء المرتفعت الاحتظار من حيث نشوء سرطان الثدي كاستيروجينية وغائية كيميائية. انظر أيضاً الأسيرين (الفصل 15).

شفاء للسرطانات: أدوية غير مثبتة

CANCER "CURES": UNPROVEN REMEDIES

لما كان ثلث الطب التقليدي عاجزاً حسي الآن عن شفاء جميع المصابين بالسرطان فقد رغب بعضهم في تجربة أي شيء يعتقدون بأنه يُسعد¹⁰.

يُعدّ هذا قابلاً للفهم تماماً ويستعمل العديد من المرضى طرق غير مثبتة، تنصّب الأدوية (راجع الطب لنكّم complementary medicine). لقد قُدّمت طرق لا تُعد ولا تحصى من أجل السرطان، وكان اللاجريل daenile الدواء البارز، وهو مستحصّر من بذور المشمش apricot seeds (وتوى بعض الفواكه كـخوخ pips, pits)، الذي يحتوي الأسيغدين amygdalin (غلوكوزيد - بيتا B) الذي يتضمن السيانيد cyanide. لقد اعتقد بأنه يُمرّج الألم، ويطول البقا وحسي أنه يُحرّض الهدأة الكاملة للسرطان. وقد اعتقد بأن المنفعة تنبع عن إطلاق السانيد في الجسم إذ اعتقد بأنه يقتل خلايا السرطان من دون الخلايا الطبيعية. وعلى الرغم من الظن بأن اللاجريل daenile لم يمتلك تأثيرات سمية، فقد توفيت

لاستلال التحطيلات البيولوجية الفريدة للخلية السرطانية تُختبِر الآن في الثعالب السريرية. وحضرت الأمثلة ما يلي:

- منبطات مطرس الترويناز الفازية matrix metallo-proteinase المنصّمة تبيط غزو خلايا السرطانية وشع تكوير الثغالب metastases.
- منبطات تولد الأوعية angiogenesis. الأورام تنقّب التغذية وتنتج إشارات توليد الأوعية معاً يؤدي إلى تكوير أوعية جديدة؛ الاستراتيجية هي منع تكوير أوعية دموية جديدة ضرورية لنمو الورم.

- منبطات تمنع الإشارة Signal transduction inhibitors ومنها ترانسفيراز الفارنيزيل farnesyl transferase، وهو الإنزيم الخامس في تفعيل الجين الورمي ras oncogene، الذي يُفَرط تعيود overexpressed على نحو متواتر في السرطانات. يدور أن منبطات هذا الإنزيم فعالة في تبيط غزو الخلية السرطانية.

- مُصمّم للعاقبة الجزئية Designer molecular therapy صمّم منبط كيناز الثورين tyrosine kinase inhibitor وهو الإيماتيب imatinib، على نحو خاص لإحصار غرط تفاعلية كيناز الثورين المُحَلّ التنظيم المُنتج بواسطة صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome النوعي لإيضاض المُخَيّات المزمن chronic granulocyte leukaemia؛ دُعيت الثعالب السريرية بجماعته في هذا المرض.
- يجري الآن تطوير العوامل التي تُعزّز الإستماتة apoptosis للاستعمال السريري.

الوقاية للكيميائية من السرطان

Chemoprevention of cancer

لما كان العديد من السرطانات غير قابلة للشفاء، فيبدو أن الوقاية من حدوث السرطان هي الأفضل إن سُكّن. قد يؤثر تبديل الأعراف لأساليب حياتهم الشخصية في اختظار نشوء سرطانات خصوصية. يمكن مراعاة التدبيلات الكيميائية لإتفاص اختظار السرطان من أجل المجتمع ككل أو لمجموعات ذات اختظار مرتفع لسرطان نوعي، فبعض الفيتامينات

¹⁰ Editorial, British Medical Journal 1977, 1:3

الأغراض المسافرة وبستخدم ما يلي على نحو رئيسي لتكثيف
للنوعي المقصود.

- الستيرويدات القشرية الكظرية Adrenocortical steroids.
- الأزابورين Azathioprine (راجع ما سيأتي).
- النيكوسورين Cyclosporin، التاكروليموس tacrolimus (راجع ما سيأتي).
- بعض العوامل المؤتلفة: النيكولوفسمايد وكلورامبوسيل clorambucil (انظر الجدول 2.30).
- الغلوبولين المناعي المضاد لتسفيوية Antilymphocyte immunoglobulin (راجع ما سيأتي).

بامتناء البكلوسبورين والتاكروليموس، فإن جميع ما
سبق يسبب تقيطاً مناعياً لا نوعياً مِمَّا يُعْمَلُ بلقاحات الحسم
العامة ضد العدوى.

تُحْتَظَمُ استرويدات الكظرية اللمفاويات، وتنفص
الانتهاج وتُجْعَلُ بالبنمة phagocytosis (راجع الفصل 34).
تُحْتَظَمُ العوامل السامة للخلية الخلايا المؤهلة مناعياً، إن
الأزابورين هو طبيعه دواء للمركببورين الضاد للتورم،
ويستخدم في المرض المناعي الذاتي لأنه يوفر فعالية كابته
للمناعة مُحَسَّنَةً. يعد النيكولوفسمايد خياراً ثانياً، وكما هو
متوقَّع يُحْتَمَدُ بقي العظم.

النيكولوسبورين Cyclosporin

النيكولوسبورين هو عديد بيتهد مُسْتَحْفَلٌ من فطر التربة
soil fungus. يعمل انتقائياً وعلى نحو عكوس يمنع انسخ
transcription موروثات الإنترنوكين-2 وعود من
اللمفوكينات lymphokines، ممَّا يبطئ إنتاج اللمفوكينات
بوساطة اللمفاويات النامية (التي تتراسط التميز النوعي
للجزيئات الغريبة). يفتقر النيكولوسبورين للموظفة الثلاثة،
ومثال ذلك، المُحْتَبات granulocytes، لتسوية عن بلعمة
phagocytosis والمواد الغريبة واستقلابها. ولا يُعْمَدُ تكوُّن
النم haemopoiesis

أطرائك الدوائية Pharmacokinetics. يتحص حوالي
40% من النيكولوسبورين من السبيل المعدي المعوي ويُسْتَقْبَلُ

طفلة عمرها 11 شهراً بعد ابتلاعها لحوالي (1 - 5) أقراص
كانت تستخدم لعلاج والدعاء. كانت السمية سبب التكوين
الاستقلابي لحمض الميفروسيانيك في الأمعاء. لا يوجد بُدْء
قوية على فعالية اللايتريل laetrite.

وكما هو الحال في الماضي غالباً، فإنه سيستمر بنون شك
في المستقبل، فالتقييم الرصين لثن هذا الادعاء يُستخرج عو
مزيج من العاصفية emotionalism والاستغلال exploitation.
والدهش بأنه على الرغم من انتقاد المساحة المفرطة من
اتسلطة النظمة للدواء (إدارة الأدوية والأدوية FDA) في
الولايات المتحدة الأمريكية USA، فإن عموم الناس غير
راغبين في قبول رأي FDA عندما تُعْتَمَدُ ضد استخدام أدوية
مثل اللايتريل laetrite. لا بد من اختبار هذه التدعلات من
حيث الصناعة والسمية بطريقة الأدوية التقليدية نفسها
conventional التي تخضع لتعارب سريرية صارمة.

ثمة تاريخ طويل ومُحَرِّرٍ عموماً في ترويج "شفاء"
السرطانات، ولكن مثل أي شيء جديد ينمو من واجب
الإشراف الطبي مرة ثانية أن يكون واقعياً في النظر على عو
نريه إلى إمكانية وجود شيء من الحقيقة في هذا الشيء الجديد
الآن، مع تحسُّب الإيقاظ (الإشارة) للمساوي لآمال لا يمكن
إدراكها وإها لتهمته تسمية وصعية حقاً.

كبت المناعة Immunosuppression

يُستَخدمُ كبت الاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا
أحادية النواة mononuclear (اللمفاويات، وخلايا البلازما)
في معالجة ما يلي:

- المرض المناعي الذاتي autoimmune والنكولاجيني
collagen ومرض النسيج الضام connective tissue (راجع
ما سيأتي).
- زرع الأعضاء organ transplantation لتجنب الرفض المناعي
immune rejection.

تُعدُّ عوامل المعالجة الكيمائية للسرطان، السامة للخلايا
cytotoxic كابته للمناعة لأنها تتداخل مع تضاعف الخلية
أحادية النواة ووظيفتها. ولكنها سامة جداً عموماً من أجل

بشدة في الكبد بواسطة نظام السيوكروم 3A IP450 وبلغ عمر النصف حوالي 27 ساعة.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيكلوسبورين للوقاية والعلاج، وفي مرض الزروع العضوية (الكلى، والكبد، والقلب، والرئة) وفي زرع نقي العظم. يمكن إعطاؤها فمواً أو وريدياً في سياق الزرع (transplantation). ويستمر إعطاؤه على نحو غير مُحدّد ويجب رصده بحرص، يتضمن ذلك قياس التركيز البلازمي ووظيفة الكلية. يوقف إعطاؤه عموماً بعد 6 شهور عند المرضي الذي حصلوا لزورع نقي العظم ما لم يجد مرضاً للتوي host تجاه تطوّر الطعم المزمن ongoing chronic graft-versus-host disease.

يمكن استخدام السيكلوسبورين أيضاً للمصابين بأمراض psoriasis الوخيمة والمقاومة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُشَقُّ السيكلوسبورين الشَّرِين الرارِد من الكبيبة proglomerular تُقبَّص الرشح الكبيبي؛ قد ينشأ خللٌ كلوي حادٌ لو مررنا إذا تَنَدَّت نُرْفَة trough التركيز البلازمي 250 ميلي غرام/لتر. غالباً ما تزيد التشنجات الكلوية هذه مع سحب الدواء. ينشأ فرط ضغط الدم عند حوالي 65% من المرضي، يتبع أكثر عندما يُعطى كورتيكوستيرويد بالمشاركة ولكن قد يعزى السبب جزئياً للفعّل الكورتيكوستيرويدي المعدسي-iminera. korelcosterol للسيكلوسبورين. يمكن ضبط ضغط الدم بمعالجة معيارية بمصاد لارتفاع ضغط الدم من دون الحاجة إلى إيقاف السيكلوسبورين. وتتضمّن الآثار الضائرة الأخرى تفاعلات معدية معوية، والسُميّة الكبدية، وفرط بوتاسيوم الدم، وفرط الأشعر hypertrichosis، والضمخامة الثنوية gingival hypertrophy والاختلاجات convulsions. أما لتلازمة السريرة بفرقة فَنَة الضبجات thrombocytopenic purpura الخنوية فنادراً ما تُقبَّص بالمعالجة بالسيكلوسبورين.

التأثيرات Interactions. لا بدّ الانتباه الحذر للأدوية المعطاة بالمشاركة co-administered إذ قد تتأثر أدوية عديدة. يزداد التركيز البلازمي للسيكلوسبورين واحتطار صحته بالأدوية التي تتضمن الكيتوكونازول ketoconazole

والإريثروميسين erythromycin والكلوروكين chloroquine والسيميتيدين cimetidine وماتعات الحمل المعوية، وأسترويدات الإبتائية anabolic وماتعات قنوت الكالسيوم. يرفع عصير الكريب فرت أيضاً التراكيز البلازمية للسيكلوسبورين؛ إذ إن الفلافونويدات flavonoids الموجودة في العصير تبط السيوكروم التي تستقلب السيكلوسبورين. أما الأدوية التي تنقص التركيز البلازمي للسيكلوسبورين ولها احتطار بقص التأثير، فتتضمن مضادات الفرع antiepileptics المُحَرَّضَة للإيزيم (ومثال ذلك، الفينيتون phenytoin، والكاربامازيبين carbamazepine، والفينوباريتال) والريماميسين. تُصَيِّف الأدوية السامة للكلى على نحو متأصلٌ inherently إلى احتطار الضرر الكلوي بالسيكلوسبورين، ومثال ذلك، المضادات الحيوية الأمتوغنيكوزيدية، والأمفوتريسون، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (ديكلوفيناك)، أما الملينات الموفرة للبوتاسيوم potassium-sparing diuretics فتتصيف إلى احتطار فرط بوتاسيوم الدم hyperkalemia.

يُعدّ التاكروليموس Tacrolimus عاملاً ماكروليدياً macrolide كاعاً للمناعة سزولاً من سرنومة. جعل مثل السيكلوسبورين يستخدم للحماية والعلاج لطعوم grafts الكلى والكلى عندما لغشَل كتابات المناعة التلقيدية. وقد تُعدّ مثل هذه المعالجة منقذةً للطعم أو للحياة. قد يُسبب التاكروليموس سبب كلوية، وعصبية، واضطراباً في استقلاب الغلوكوز، وفرطاً في بوتاسيوم الدم واعتلالاً ضمخانياً لعضلة القلب hypertrophy cardiomyopathy.

الغلوبولين المناعي المضاد للمفاوية Antilymphocyte immunoglobulin يستعمل في رفض الطعم العضوي organ graft rejection، وهي العملية التي تكثف اللمفاويات؛ يُصنَع من خلال تخضير أمصال ضدّية antisera للمفاويات البشرية عند الحيوانات (الأحصنة أو الأرانب)؛ نشبع التفاعلات الأرجية. يُقبَّص أيضاً كثيراً من استحابة للمرضي تجاه العدوى. يستعمل أيضاً في معالجة فقر الدم اللاتسحي aplastic anemia الوحيم وكثيراً ما ينتج استحابة جزئية

الكورتيكوستيرويد يتعرضون لخطر الحمى الوخيم؛ فينبغي أن يتناولوا الغلوبولين المناعي المضطفي الحمائي varicella zoster immunoglobulin إذا خالطوا المرضى أثناء الشهور الثلاثة الماضية.

السرطنة Carcinogenicity تُعدّ اختطاراً أيضاً، بعد 4 - 7 سنوات من المعالجة. والسرطانات الأمليل للمحلوث هي تلك التي يعتقد بأنها ذات منشأ فيروسي (الإبيضاض leukemia، اللغمومة، الجند skin). عندما تستعمل الأدوية السامة للخلايا فتعدّ خطراً إضافي من التعقيرة mutagenicity التي قد تُعرّض السرطان.

تتضمن المخاطر أيضاً Hazards also include عاظر المعالجة الطويلة الأمد بالكورتيكوستيرويدات، وبالأكوية السامة للخلايا cytotoxics عموماً (المرد نقي العظم، العقم infertility والإسماح teratogenesis).

ولا كانت للعاطر مقررلة لئصاب بمرض رسيم رسيبر على الحياقا، فهي تُقدّم سبباً أكثر يجب مراعاته عندما تُعرضّ اندابير الكاية للمعاجة عند مرضى الشيباب المصابين بمرض الأهل خطورة، ومثال ذلك، التهاب المغاضل الروماتيزمي، والتهاب القولون القرحي ulcerative colitis.

التمنع للفعال أثناء المعالجة الكاية للمعاجة

ACTIVE IMMUNISATION DRUGS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

تخفف الاستجابة تجاه المستضبات antigens غير الحية nonliving (الكزاز tetanus، التيفويد typhoid، شلل الأطفال) التهاب مسحابية السخاخ poliomyelitis) وقد يكون من الحكمة إعطاء جرعة إضافية أو اثنين. لا تستعمل اللقاسات الحية living vaccines لأنها مجموعة الإسماح contraindicated عند المرضى المكيوتسي المناعة بواسطة المعاجة السراية أو برسطة المرض حقيقة (الإيدز AIDS، الإبيضاض leukemia، وداء كثرة الشيكيات reticulosis) إذ يرصد اختطار من عدوى شمننة وعظيرة.

تقنية المعاجة IMMUNOSTIMULATION

راجع المعاجة المناعية أعلاه.

جيدة كعامل مفرد أو بتوليفه مع الميكولوجوسويين، وهو علاج الاحيار للمصابين بفقر الدم اللاتسحي الوخيم لمن لا يوجد لهم متفرّج نقي العظم أو المستنجداً أو غير الثلاثين لزرع نقي العظم.

الميكوليفولات Mycophenolate يحضر انتقائياً تكاثر اللسعازيات الثانية Thiopental والبائية B ويعمل مثل الأزابوبرين azathioprine ويجري تقييمه في الأنظمة العلاجية التوليفية لكابتات المناعة.

الإستعمالات USES

تتضمن الأمراض التي قد يُحدي معها تلييط المناعة ما يلي: زرع النسيج tissue transplantation ومرض الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease، والتهاب المغاضل الروماتيزمي، والتهاب الكبد الفعّال المزمن chronic active hepatitis، والتهبة الحمامية المجموعة systemic lupus erythematosus، والتهاب الكبيبات الكلوية glomerulo-nephritis، والمثارمة الكلوية nephritic syndrome، وبعض حالات فقر الدم الانحلالي وقلة الصفيحات، والتهاب العنينة uveitis، وانوهن العصلي النوبل myosclenla gravis، والتهاب الشرايين polyarteritis، والتهاب العضلات poly-myositis، والتصلب الجعري systemic sclerosis، ومتلازمة Behcet's syndrome.

مخاطر الأدوية الكاية للمعاجة على الحياة

HAZARDS OF LIFE ON IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

تعمل الاستجابات المناعية المُختنفة للشخص أكثر عرضة للعدوى الجرثومية والفيروسية. علاج جميع العدوى باكراً وبقوة (مستخدماً الأدوية المبيدة للجرثيم bactericidal ما تُمكن)؛ استخدّم الغلوبولين البشري الساعا human gamma globulin للمعاجة عند وجود تعرّض للعدوى الفيروسية، ومثال ذلك، الحصبة measles، والحمى varicella. وعلى سبيل مثال، فإن المرضى غير انصابين بالحمى ويتناولون جرعات علاجية (على نقيص الاستعاضة replacement) من

myeloid leukaemia. *New England Journal of Medicine* 341: 1051-1062

Mullan F 1985 Seasons of survival: reflections of a (32-year-old) physician with cancer. *New England Journal of Medicine* 313: 270-273

Pui C-H, Evans W E 1998 Acute lymphoblastic leukaemia. *New England Journal of Medicine* 399: 606-615

Rehman A G, Booth C, Potten C S 2001 What is apoptosis, and why is it important? *British Medical Journal* 322: 1536-1538

Savage D G, Armitan K H 2002 Imatinib mesylate — a new oral targeted therapy. *New England Journal of Medicine* 346: 683-693

Shapiro C L, Recht A 2001 Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 344: 1997-2008

Stewart A K, Schuzh A C 2000 White cells: impact of understanding the molecular basis of haematological malignant disorders on clinical practice. *Lancet* 355: 1447-1453

Tarun I, D'Silva B, Hatterian C 2001 Antisense therapy in oncology: new hope for an old idea? *Lancet* 358: 489-497

GUID FURTHER READING

Bataille R, Hecousseau J-L 1997 Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 336: 1657-1664

Clemmons M, Goss P 2001 Estrogen and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 344: 276-285

Corrie P G 1999 Chemotherapy in practice. *Medicine* 27: 24-29

Crown J, O'Leary M 2000 The taxanes: an update. *Lancet* 355: 1176-1178

Emery J, Lucassen A, Murphy M 2001 Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 358: 56-63

Greenwald P 2002 Cancer chemoprevention. *British Medical Journal* 324: 714-718

Heaney M L, Golde D W 1999 Myelodysplasia. *New England Journal of Medicine* 340: 1649-1660

Jirne P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 342: 1960-1968

Lowenberg B, Downing J R, Burnett A 1999 Acute

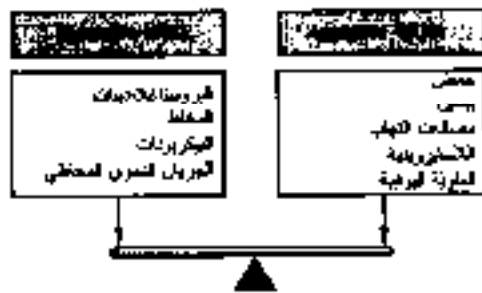
الجهاز المعدي المعوي

GASTROINTESTINAL SYSTEM

المريء، المعدة والإثنا عشري

Oesophagus, stomach and duodenum

والشكل (1.31). لا تزال الألياف الدقيقة حسية الفهم. إن استعمال الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية هي السبب الرئيسي للقرحة المعوية لاسيما عند المسنين. لقد تمركزت معالجة القرحة المعوية شعبياً حول تثوير استبدال الحمض المعدني، تثبيط الإفراز، أو تعزيز الدفاع. أحدث العرف حديثاً على الدور المركزي للعدوى البكتيرية *Helicobacter pylori* ثورة علاجية. يُعدّ المدخنون عاملاً سلبياً رئيسياً ويجب أن ينصح المرضى بالتوقف عنه.



الشكل 1.31: عوامل التكتفه ل انخفاض على التوارن الحمضي

الإفراز الحمضي من المعدة

ACID SECRETION BY THE STOMACH

يقرز الحُضَيّ المعدني من الخلايا الجدارية parietal cells في مخاطية المعدة. إن الأغشية القاعدية الجانبية هذه الخلايا تحتوي مُستقبلات ثلاثة متبهاة وتسهل الإفراز الحُضَيّ تدعى للغاسترين gastrin (من الخلايا الغارية antral G)، المستامون (من الخلايا العوية المشابهة الأربعة الكروم)، والأستين كروم (من البهيم الصادر). تعمل جميعها على نية مضخة pump الحُضَيّ سديدي (البروتون proton)، السبيل النهائي المشترك

التكتفه

يعاني ما يقارب ثلث سكان المجتمعات الغربية من عذرة عضم dyspepsia منتظمة، مع ذلك يبالغ أكثر من نصفهم ذاتياً بمستحضرات مضادات الحموضة المتاحة بدون وصفة طبية ولا يتصورون مراجعة بطرية

سرف يكون ادي 450% من هؤلاء مرضيات قاتلة للتثنت أكثرها شوعاً الجزر الجدي السريتي أو القرحة المعوية. البقية، الذين لا توجد لديهم شذوذ، يشخصون على أنهم مصابين بعذرة عضم لا تقرحة.

تختلف الفيرولوجيا لمرضية والمعالجة في كل من هذه الحالات الثلاثة.

أولية للقرحة المعوية

• استعمال Neutralization للحمض المعزز

• تقاض الإفراز الحُضَيّ

• تعزيز مقاومة للمطاطية

• استقصان العدوية البكتيرية *Helicobacter pylori*

• مُصادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs والمعدة

لحار Reflux المعدني للمريء والقىء

• مُصادات القىء والألوية المرينة للحركة prokinetic

• معالجة الأشكال المختلفة من القىء.

القرحة الهضمية Peptic ulcer

تحدث القرحة المعوية نتيجة فقدان التوازن بين التأثيرات الضارة بسبب الحُضَيّ المعدني ونيسين، وآليات الدفاع، التي تحمي مخاطية المعدة والإثنا عشري من هاتين المادتين.

مُضادات الخُموضة Antacids

هي مواد أساسية basic تسمى حموضة للبيئة باستبدال خنض الهيدروكلوريد HCl. تُعد الهيدروكسيد الأساس السامع ولكن يستعمل أيضاً ثلاثي السيليكات crystalline كربونات وبيكربونات. تعتمد النجاعة العلاجية والتأثيرات الضارة أيضاً على الأيون المعدسي metallic ion الذي يشارك مع الأساس، وعادة ما يكون ذلك الألومنيوم، إنغنيوم أو الصوديوم. لقد أُهمل استعمال الكالسيوم والبريوم تماماً من أجل هذه النجاعة بسبب السمية المجموعية. قد تسبب للمتحضرات التي تحتوي على الكالسيوم فرط إفراز خُنضي ارتدادي rebound، وتسبب بالاستعمال المديد فرط الكالسيوم الدم والقلع. يشارك ذلك على نحو نادر مع العسل الكئوي (متلازمة اللبن والقلوي the milk-alkali syndrome). وقد تنص بعض مستحضرات البريوم التي نسب اعتلالاً دماغياً واعتلالاً مفضياً، أما تحليلة البريوم bismuth chelate فلا تسبب هذه المشكلة (راجع أدناه).

تُحصر مُضادات الخُموضة النساء المُعدي ضد الخُنض (بالاستبدال) والسيسن (الذي يكون عاتلاً في باهاء و، والذي يتعطل أيضاً بالأولنيوم والمغنيوم). يكون ارتفاع الباهاء pH المستمر بالإعطاء انتقطع عتوداً بسبب تعريع المُعدي. إذا كانت محتويات المُعدي ساللة فسبقار نصفها بعد حوالي 30 دقيقة، مهما كان حجمها.

تستعمل مُضادات الخُموضة عتوداً لتفريج أعراض عترة المُعدي وتلخذ على نحو متقطع عند حدوث الأعراض. تُعد التأثيرات الجانبية وعبر اللالمة من استعمالها كعوامل للتيام للقرحة.

مُضادات الخُموضة الفردية

INDIVIDUAL ANTACIDS

أكسيد وهيدروكسيد المغنيوم Magnesium oxide and hydroxide يتفاعل بسرعة مع خنض الهيدروكلوريد (HCl)، ولكنه يسبب إسهالاً، كما هي حال جميع أملاح المغنيوم (التي تستعمل أيضاً كسمهلات). تُعد كربونات

لإفراز الخُنض. عندما تنبه مضخة هيدروجين بوناسيوم أهاز (H⁺/K⁺ ATPase) فإنها تنتقل من حويصلات الهول إلى القيمات الإفرازية للحلية الجدارية وتستعمل الطاقة المشتقة من حلقة ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP، خنفل أيونات الهيدروجين H⁺ إلى خارج الخلية الجدارية بتبادلاً مع أيون البوناسيوم K⁺. نشترك أيونات الهيدروجين مع أيونات الكوريد للهيء خنض الهيدروكلوريد HCl، الذي يفرز في لعة المعدة.

ينتج المصابون بقرحة الإثنا عشري مقداراً مُضاعفاً من خنض الهيدروكلوريد HCl نسبة إلى الأشخاص الطبيعيين، ولكن لمة تراكب overlap، حيث يمتلك حوالي نصف المصابون بقرحة الإثنا عشري نجااً خنضياً ضمن المجال الطبيعي. ينتج المصابون بالقرحة المُعدي مقادير طبيعية أو ناقصة من الخُنض.

تثبيط الخُنض المُعدي واستخذه

INHIBITION AND NEUTRALISATION OF GASTRIC ACID

بمسد السام الترححات المُعدي والإثنا عشيرة الأدوية المُضادة للإفراز المُضادة ومُضادات الخُموضة على ما يلي:

- حوية كت الخُنض المُعدي
- مدة للعالجة.

نلثم معظم الفرحات المُضمية خلال 4 أسابيع باستعمال مشطات مضخة البروتون وهي أكثر الأدوية الفعولة potent المُضادة للإفراز، بينما تنظب نتاهضات antagonists مُستقبلة H₂ ايمتامية الأقل قوة مدة أطول بمرتين للوصول إلى معدل الالتام نصفه. تُعدل مُضادات الخُموضة من الباهاء pH داخل المعدة فقط على نحو عابر، ومع ذلك ستقوم جرعات صغرة نسبياً يومياً (حوالي 120 ميلي مول) بعملية انتام الفرحات إذا أخذت لمدة طويلة كافية إذ تلثم 85% من الفرحات المُضمية بعد ثلاثة أشهر، بغض النظر عن المعالجة، ولكن العولس الأقوى تقوم بتفريج أسرع للأعراض. إضافة لذلك، بينت العديد من الدراسات كذلك معدل مرتفع من استجابة للعفل placebo في التيام للقرحة.

المغنيزيوم أقل فعالية.

ثلاثي سيليكات المغنيزيوم Magnesium trisilicate

يتفاعل ببطء ليشكل كلوريد المغنيزيوم، الذي يتفاعل مع الإفرازات المعوية ليشكل الكربونات. يتحرر الكلوريد، وبعد امتصاصه، لذا لا يتبدل التوازن الحمضي القاعدي الجموعي بدرجة مهمة.

هيدروكسيد الألومنيوم Aluminium hydroxide

يتفاعل مع حمض الهيدروكلوريد HCl ليشكل كلوريد الألومنيوم، يتفاعل هذا بدوره مع الإفرازات المعوية لينتج أملاحاً لاذاتية، لا سيما القسفات بتحرر الكلوريد وبعد امتصاصه، ولذا لا يتبدل التوازن الحمضي القاعدي الجموعي. تسرع تقسب بالإسماك، قد تمنح كمية كافية من الألومنيوم من الأمعاء مما يثر اختطاط اعتلال الدماغ عند المصابين بالفشل الكلوي المزمن. قد يمنع نقص فسفات الدم ونقص فسفات البول من اختلال الامتصاص الناجم عن ربط القسفات.

بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate

تتفاعل مع الحمض وتفرج الألم خلال دقائق. تمنح بيكربونات الصوديوم ونسباً قليلة، حيث أن استعمالها تقتصر الأمد لا يسبب أعراضاً. قد تحرر بيكربونات الصوديوم ثاني أكسيد الكربون (CO₂) بدرجة كافية في المدة 14 ساعة الانزعاج والتجشؤ (belching)، الذي قد يؤثر في المعالجة السلوكية أو لا يؤثر إلا بحسب الظروف. قد يكون فرط سدسول الصوديوم غير مرغوب به عند المصابين بمرض قلبي أو كلوي (راجع أدناه).

الحمض الألجيني Alginate acid

قد يشترك مع مضادات الحموضة فيشجع على التصاق المزيج مع انخاطية كما في التهاب المريء الجزري.

ثلاثي الميثيكون Dimeticone قد يُضمن في مزيج مضاد الحموضة كعامل مضاد للرغوة مقصداً بذلك تطيل النظر. هو ميثيكون بدمري يخفض التوتر السطحي ويسمح للغذات التي تزداد froth الصغيرة بالاتحام داخل الغذات الكبيرة بحيث

تستطيع بسهولة أكثر أن تصعد من المعدة أو تنزل من القولون. يُساعد متساقط الحبال المصابين بالتمدد distended بالشحن للمفيد في المرتفعات.

التأثيرات الضارة لمزيج مضادات الحموضة

Adverse effects of antacid mixtures

وصفت التأثيرات الضارة لمضادات الحموضة على افراد ولكن النقاط العامة التالية ذات علاقة كلئلك.

بمضوى مزيج مضاد الحموضة على الصوديوم، الذي لا يسهل ظهوره من اسم المستحضر. لذا فقد تكون خطرة عند المصابين بأمراض القلب والكلى. فضلاً عن حموضة 10 ميلي نتر من مزيج كربونات المغنيزيوم أو ثلاثي سيليكات المغنيزيوم حوالي 6 ملى مول من الصوديوم (يقارب السدسول الهوسي المعدني الطبيعي 120 ميلي مول من الصوديوم).

قد تتداخل مضادات الحموضة التي تحتوي الألومنيوم والمغنيزيوم مع امتصاص الأدوية الأخرى بالارتباط بها أو بتعديل باءا المعدني الهوسي أو بتعديل زمن الصور. لقد سبب هذا النمط من التأثير قص التوافر البيولوجي للحديد، النيجوكسين، الوراغرين وبعض مضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يُتصح بعدم الإعطاء المشترك لمضادات الحموضة مع هذه الأدوية التي يُرغب بتأثيرها الجموعي من طريق الفم.

لتختيار مضادات الحموضة وامتصاصها

Choice and use of antacids

لا يوجد مضاد حموضة ملائم لجميع الحالات وغالباً ما يستعمل المزيج. قد تمتلك بيكربونات الصوديوم التأثير الأسرع، بالإضافة هيدروكسيد المغنيزيوم أو الكربونات. يضاف أحياناً ثلاثي سيليكات المغنيزيوم أو هيدروكسيد الألومنيوم، ولكنها غالباً ما تستعمل مفردة، مع ذلك فهي بطيئة الفعل نسبياً.

عادة ما يمكن تصحيح اضطراب الأمعاء بتعديل نسب أملاح المغنيزيوم، التي تسبب الإسهال وأملاح الألومنيوم التي تحدث الإمساك.

تعد الأقراس أفضل للمريض في العمل ولكن فعاليتها بطيئة ما لم يمتص؛ قد يكون السائل أكثر قبولاً من أجل

الاستعمال المتكرر. سوف يجد المرضى طرّز الاستعمال الأمثل الخاص بهم.

والثيوفيلين.

راميتيدين، فاموتيدين، إيزاتيدين

Ranitidine, famotidine, ezatidine

إن طرّز الفعل والاستعمالات والنجاعة العلاجية لهذه المناهضات لمستقبلات H_2 الهستامينية هي نفسها التي يمتلكها السيميتيدين. تكون الاختلافات الرئيسية عن السيميتيدين في الجرعة وشاكلة profile التأثيرات غير المرغوبة. يُستقبل 50% من الراميتيدين (عمره النصلي ساعتين)، 25% من الفاموتيدين (عمره النصلي 3 ساعات)، 10% من اليزاتيدين (عمره النصلي 1 ساعة)، يفرغ الباقي في كل حالة دون تدخل من الكليد.

إن هذه الأدوية جيدة التحمل ولكنها قد تحدث صداعاً، دوخة، غثيظاً عكوساً، إمساكاً وإسهالاً. بالإضافة لذلك، قدمت تقارير عن حدوث الشرى الحرق واليوسومة somnolence بالتيزانيدين. لا تتبط هذه الأدوية بالإسزيمات الكبدية الضرورية microsome ولا تنصهر مستقبلاً. الأندروجين.

تتاح بعض مسحضرات مناهضات مستقبلات H_2 بدون وصفة في المملكة المتحدة، لكنها قوياً أقل من تلك المتوفرة بالوصفة. إن الخطر المحتمل للتناوي الذاتي عند المعايير المرضية عظيمة مثل سرطانة المعدة يسمح لمريضهم بالتقدم (progress). لذا يُلزم الصيدانة بتصحوا المريض أن يستشيروا طبيبهم إذا كان لديهم أعراض ناكسة أو أي مظاهرات مغلفة مثل قفشان الوزن.

مثبطات مضخة البروتون

Proton pump inhibitors (PPIs)

يُعتل هنا النصف من الأدوية $K^+H^+ATPase$ (مضخة البروتون) في الخلايا الجدارية، التي تكون السيل النهائي انشاح لإنتاج الحمض. كان الأوميبرازول المستحضر الأول الذي استعمل في الممارسة السريرية وأدخل بعد ذلك الإيزوميبرال، اللاسوزوبرازول، اليباتوبرازول والرابرازول. تشابه كلها في النجاعة وطرز الفعل.

مناهضات مستقبلات H_2

H_2 receptor antagonists

ترتبط هذه الأدوية اثقائاً وتنافساً مع مستقبلات H_2 الهستامينية في الغشاء الجانبي القاعدي للخلية الجدارية. تقوم هذه المناهضات بالإضافة لتثبطها إطلاق الحمض المعدني من الهستامين بتثبط الإفراز الحمضي بتواسط الأسيتيل كولين acetylcholine والغاسترين. يمكن الغثب على هنا التأثير للتثبط، لاسيما عندما تكون مستويات الغاسترين عالية، كما يحدث عند الأكل. إضافة لذلك فقد بطور التحمل tolerance، كتنجعة عملة لتنظيم النازل down-regulation للمستقبلات. يرتبط النجم الترخية الغضبية، المناهضات مستقبلات H_2 بشرجة أفضل مع تلكت الليلي للإفراز الحمضي وغالباً ما تعطى هذه الأدوية كجرعة مساوية مفردة. أما المقرر للمعاد لتأتم الترخية فهو 8 أسابيع.

السيميتيدين Cimetidine

لقد كان السيميتيدين المناهض الأول لمستقبلات H_2 الذي استعمل في الممارسة السريرية. يمنص بسرعة من السيل المعدني لغوي ونصف عمره البلازمي حوالي ساعتين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects والتأثيرات تُعد قليلة بالاستعمال القصير الأمد. وتضمن الشكاوى الصغيرة الصداع الدوخة، الإمساك، الإسهال، الإرهاق والألم العضلي. قد يحدث بطء قلبي وعيوب في الترحيل التناسلي. إن السيميتيدين مضاد أندروجيني ضعيف، وقد يسبب تكدى عند الرجل وحليل الرطوبة الحسومة عند الذكور. قد يسبب عند المسنين مضمة عاصمة، اضطراباً في الجهاز العصبي المركزي يتضمن النوم، التخلبط، الخلاوس. يثبط السيميتيدين سيستوكروم P450 ولاسيما CYP 3A2 CYP 3A4، مما احتمال لازدياد أي أثر للأدوية ذات التنسب العلاجي للمخفض التي تتعطل هذه المظاير الإنزيمية، مثل الوارفارين، الفيتوين، الليدوكاين، الثوربرانتول، الفينوروبراسول

بالتأكيد غير ممكن، بالاستعمال القصير الأمد، مثلاً حتى 8 أسابيع.

ثمّة أمورٌ نظرية أخرى ذات علاقة بإفصاف امتصاص النيتامون B₁₂ ولزيادة الاستعداد للدواوى المعدية المعوية نتيجة لتقصُّر اهليروكلوروث المديدة. لا يوجد مع ذلك بينة حقيقية بأنّها مشكلة سريرية.

تستعمل مثبطات مضخة البروتون على نحو واسع وإن التأثيرات العائرة المحتملة الناجمة عن التعرض المديد حدثت، مثل الأعراض المقاومة من الجزر المعدي المريئي، لم تعرف على الرغم من ذلك.

استعملت سابقاً الأدوية المضادة للمسكران، مثل البيزوسرين pirenzepine، ككبب الإفراز الحنضي، ولقد تركت الآن.

تعزيز مقاومة المخاطية

Enhancing mucosal resistance

يمكن أن تزيد الأدوية مقاومة المخاطية بواسطة:

- تحفيز قاعدة الفرخة الحنضية (خلاية البرموت، السكرانات).
- تحفيز الخلية (مزدور وستول).

Bismuth chelate خلاصة البرموت

كان يُعتقد أصلاً بأن تحت سترات البرموت bismuth subcitrate، ثلاثي البوتاسيوم ثنائي سترات البرموت، (Di-Nol) تعمل على نحو رئيسي كحالب مع بيرونين في قاعدة الفرخة لتكون غلالة coating تحمي الفرخة من التأثيرات الضارة للحمض، اليسين والصفراء. لذا وجد بأن خلاية البرموت لها فعل ذو قيمة إضافية بتحفيز النشاط المضاد للمتوتبة النروبية *Helicobacter pylori*، ولاسيما عند توليها مع مضاد المكرونات (راجع أدناه).

تستعمل خلاية البرموت من أجل الفرخة المعدية والفرخة الاثنا عشرية الحسدة وبالتالي كخاضعة لعلاج تكيف تريباً مُناهضة مستتبهة H₂ الميسثامينية. تبقى الفرخات ملتصقة بخلاية البرموت لفترة أطول مما هي. مُناهضات مستتبهة H₂

هو طبعة دواء شائعة من مثبطات مضخة البروتون. يدخل خلية الجذرية من الدم بالانتشار الأيونسي nonionic تكن يصبح متأيناً في الوسط الحنضي حول القنيات الإفرازية، حيث تُحبس وتتركز. كثيراً ما ترتبط في هذا الشكل الأنواع التفاعلية الكيمائية مع مجموعات السلفهيدريل sulphidryl groups على الصوديوم والبوتاسيوم أتيار ATPase 'Na⁺/K⁺'. بسبب هذا التعليل الإنزيمي اللاعكوس نشيطاً عميقاً للإفراز الحنضي: تنقص جرعة 20 ميلي غرام مفردة 90% من إنتاج الحنص المعدي لأكثر من 24 ساعة. يدرك degraded الأوميبرازول في باهاء منخفضة ويجب أن يعطى على شكل حبيبات. مطانة معوية enteric coated granules. يزداد الشراغ المجموعي مع الجرعة ومع الزمن أيضاً نتيجة نقص تعطيل طبعة الدواء عمداً بنقص حوصبة التعليل.

التأثيرات الضارة Adverse effects تتضمن الخيلام، انضغاج، الإسهال، الإمساك والطفح ولكنها غير شائعة. ينط الأوميبرازول عاتمة 20 من جهة المستويكروم (P450)، فتتقص من استقلاب الوارفارين، الديازيبام، الكربامازيبين والسيثونين، ويعزز فعل هذه الأدوية (تكن التثبيط أقل كما هو الميسثامين).

يجتد أن استعمالها المديد كاحوية قوية مضادة للإفراز قد يربد احتطار التكوّن الورمي المعدي. وقد افترحت آليات مختلفة. إذ عندما يكبت الإفراز الحنضي، يطلق الغاسترين كاستجابة استجابة homeostatic طبيعية. وبه الغاسترين نحو الظهارة المعدية، التي تصبغن الخلايا المعوية ألبغة الكروم enterochromaffin cells التي يمكن أن تتحول إلى أورام سرطانية (carcinoid tumours) تطور بعض الجوزان هذه الأورام بعد تعرض الطول للجرعات العالية من الأوميبرازول. كذلك فإن نقص المينروكلوروث hypochlorhydria المطول يساعد على استعمار البعنة بالجراثيم؛ التي تمتلك احتمال تحول السرطان المتعلقة إلى تروزاما. مُسرطنة carcinogenic. لم تقدم دراسات الرصد surveillance studies حتى الآن بينة على أن هذا الخطر حقيقي، وهو

ميزوبروستول Misoprostol

تسهم البروستانغلانينات الداعية نشأ على نحو هام بكمال integrity مخاطية نغمة والأعضاء من خلال عدد من الآليات ذات العلاقة (راجع الفصل 15). إن الميزوبروستول هو مضاهي تخليقي للبروستانغلانين E₁ الذي يُحصن ضد تشكّل القرحة المعدية والإثنا عشرية عند ترضى الذين يأخذون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs؛ هذه الآليات "المُحصنة للخلية" cytoprotective mechanisms المفترضة (راجع أدناه). يُكثف هنا الدواء القرحة لنغمة والإثنا عشرية غير المرئحة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، لكن يبدو أن الآلية هنا ذات علاقة بالخاصة المساعدة الإفراز بدلاً من الفعل المُحصن للخلية.

التأثيرات الضارة Adverse effects. بعد حدوث الإسهال والألم البطني العام المرتبط بالخروج شائع. قد تعاني النساء من اضطرابات نسائية مثل التقيح المهلي وغسرة الطمث؛ يمنع استعمال هذا الدواء في الحمل أو عند النساء اللواتي يُخططن ليصبحن حوامل، فقد تكون نواتج اخمن مجففة. تلحق النساء في الواقع لاستعمال الميزوبروستول (الكلاميد) كسحب في أجزاء من العالم الذي تكون فيه خدمة احتياجات منع الحمل صعبة.

استخدمت سابقاً مشتقات العرقوس *Liquorice derivatives* (كربوكسولون carboxolone) وحلاصة العرقوس، من أجل القرحة المُحصنة وقد تركت الآن.

استئصال البكتيرية الجوابية

HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

يشاهد استعمار المعدة بالبكتيرية الجوابية عملياً عند جميع المصابين بالقرحة الإثنا عشرية وحول 70 - 80% من المصابين بالقرحة المعدية؛ لا يشاهد هذا الترابط الوثيق في القرحة

Gonzales C H et al 1998 Lancet 351: 1624-1627

First reported by B Marshall and R Warren (Lancet 1983 i: 1273 and 1274). رجباً الجمعية مدناً مع الاقتران الرابع

لعدم التنبؤ والعلاء. ذكر ريس Warren في تقريره؛ كانت تحمل في المثلوجا من يوم لأخر. كانت أسس البحث عن الأتج، فطرية، زابت شيئاً طرية، ذات أنسار. لقد أتى في عرجة ذمعة "الموت من الحريم

ايفستامينية، وربما يتعلق هذا بقدرتها وليس لعلاقة الأخر باستئصال البكتيرية الجوابية *Helicobacter pylori*.

التأثيرات الضارة Adverse effects. تسبب خلابة البزيموت، لا سيما التركية السائلة منها تسود اللسان darkens of the tongue، والأسنان والرائحة؛ ونقل فرصة هذا التأثير بالأقراس، التي تكون أكثر قبولاً سبب ذلك. قوة امتصاص مجموعي قليل للبزيموت من المستحضر الخائب؛ لكن يرفع البزيموت من الكمية لذا يجب الحذر باستساب إعطائه عند المصابين باختلال وظيفة الكلية. مستمر الإطراح البروي لعدة أشهر بعد إيقاف استعماله.

للمسكراتك Sucralfate

هو معقد ملحي من سلفات السكروز وهينروكسيد الألومينيوم. يطلق جزءه الأكرمينيوم aluminium moiety في الهيئة المُحصنة للمعدة، بحيث يتطور إلى مركب ذو شحنة سلبية قوية ويرتبط مع جزيات البروتين المشحونة إيجابياً التي تُرشح transude من المخاطية المتضررة. تتكون النتيجة عجيبة لوجة بلصق انتقائياً وتُحصن قاعنة القرحة. يرتبط أيضاً مع البسوز والأحماض الصفروية ويحفظها. يمتلك المسكراتك قدرة مُستعجلة للمُحصن مهمة، مما يشرح سبب عدم فعاليتها في الداء الجزري المعدية المريجي (راجع أدناه). تساوي نجاعته الفعالة في التام القرحة المعدية والإثنا عشرية نجاعة مُناهضات مُستقبلة H₂ الميستامينية تقريباً.

التأثيرات الضارة Adverse effects. قد يسبب انسكراعات إيمسكاً وما عنذا ذلك فهو جيد التحميل. قد يرتفع تركيزه الألومينيوم في البلازما ولكن يبدو أن هذه المشكلة فقط بالاستعمال الشديد عند المصابين باليوريميا uraemic لا سيما هؤلاء الذين يعضون لتبدال dialysis. كما كان الدواء فعالاً فقط في الحالات المُحصنة؛ فبحب عدم أخذ مصاد المُحموضة لمدة 30 دقيقة قبل جرعة المسكراتك أو بعدها. قد تتداخل المسكراتك على مستوى الامتصاص عند إعطائها المشترك مع الميسروفلوكساسين، النيفيلين، المديجوكسين، الفينوتين phenytoin والأميتريبتيلين amitriptyline من خلال ترابطه المباشر عن شحنته السلبية القوية.

معالجة عدوى الملوية البوابية

TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

ينتج عن الاستئصال الناجح للملوية البوابية هدأً مديدة
 long-term remission للقرحة بسبب انخفاض معدلات عودة
 العدوى، ولاسيما في الياحات التوطنية endemicity
 المنخفضة. بحسب الكائن الحي لتسوتريديازول - metronidazole
 azole، الأموكسيسيلين amoxicillin، الكلاريتروميسين
 clarithromycin، التراسيكلين tetracycline وأدراج البريموت
 bismuth salts؛ لكن يصعب استئصالها بسبب توصفها تحت
 الظهيرة المخاطية، لقد اقترح العديد من التقدير لكن نجاحها لم
 تكن تزيد عن 80 - 90% (راجع الجدول 1.11). إن المعالجة
 بدواء أو دوائين غير فعالة إما تتضمن التقدير الحالية
 ثلاثة أدوية أو أربعة، قد تزداد نجاعة مضادات الميكروبات
 antimicrobials كثيراً من خلال تخصيص المخاطية بمليط
 مصنعة البروتون، البرانثيدين أو سينترات البريموت (في نخانة
 الأخيرة، بالإضافة لقصه المضاد للميكروبات). يُعد من الأهمية
 أن تكون المعالجة قصيرة، بسيطة وسهلة حيث قد تشجع على
 المتابعة، لأن عشق إتمام المساق العلاجي يشجع على مقاومة
 مضاد الميكروبات. إن التقدير التي تحتوي مركبات البريموت
 كحماض protectant وحيدة للمخاطية تقل شعاعية بسبب
 اكتناف إعطاء الجرعة أربع مرات يومياً وتكون غير سائفة
 لبعض المرضى. تتضمن التقدير العلاجية الفعالة ما يلي:

• مثبط مصنعة البروتون أو سينترات رانثيدين البريموت³ (مثل
 رانثيدين بريموتريكس) مرتين باليوم + كلاريتروميسين 500
 ميلي غرام مرتين باليوم + أموكسيسيلين 1000 ميلي غرام
 مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.

• مثبط مصنعة البروتون أو سينترات الرانثيدين بريموت مرتين
 يومياً + كلاريتروميسين 500 ميلي غرام مرتين باليوم +
 مترونيديازول 400 ميلي غرام مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.

تُعد المقاومة للميترونيديازول مشكلة خاصة، يصل انتشارها
 (في حوالي 80% في بعض البلدان، ولا سيما في البلدان

انصحوبة بمضاعفات المعالجة. مُضادات الالتهاب
 الستيرويدية، في المرضى المصابين بالقرحة الإنا عشرية لمدة
 تراط مع التهاب المعدة الغازي antral بينما يكون التهاب
 المعدة في القرحة أكثر انتشاراً في كافة أنحاء المعدة، لم يعرف
 كيف تؤثر الملوية البوابية لتفرض الحمضي، لكن ترتبط
 العدوى للمعدة هنا الكالز الحي الذي يتولد ضمن العليقة
 المخاطية وتحتها مع فرط غاسترين الدم hypergastrinemia
 وفرط الحموضة. قد نجم فرط غاسترين الدم من نقص إفراج
 السوماتوستاتين الغازي، الذي يبطئ تشكل الغاسترين، أن
 تشكل الأمونيا بواسطة يوريزا الملوية البوابية قد يلب أيضاً
 دوراً في ذلك. يوجد في التهاب المعدة انشامل نقص في كمية
 نسبة البوابية ونقص في إلواز المنعش. يصاب جميع المرضى
 الذين لديهم استعمار بالملوية البوابية بالتهاب المعدة، بينما
 يصاب فقط 25% منهم بالقرحات والآفات الأخرى وقد
 تكون عوامل المضيف هامة.

تتضمن التأثيرات المحتملة الأخرى للعدوى المتجددة بالملوية
 البوابية السرطانة المعوية والمفومة، لا سيما في السيط MALT
 (النسج اللمفاوي المرتبط بالمخاطية Mucosa Associated
 Lymphoid Tissue). قد يؤدي استئصال الكائن الحي
 organism هذا لـ resolution الورم الأخرى.

يمكن كشف الملوية البوابية هيستولوجياً من الخزعات
 البوابية التي يُحصل عليها إما بتظير المعدة، أو بأسلوب
 كيميائي حيوي. مُحصن نموذج خزعة التظير الداخلي
 endoscopic biopsy specimen في اختبار CLO في مستقيمت
 يحتوي على البوروا وعلى مُشعر يبدل اللون إذا أُتحت
 الأمونيا. إن مبطات مصنعة البروتون ومركبات البريموت
 تكبت الملوية البوابية ولكن لا تستأصلها، وقد تكون النتائج
 إيجابية كاذبة إذا تعذت أي من هذه الاختبارات خلال شهر
 من أخذ هذه الأدوية.

شمس قريب من سطح الطهارة... يبدو أنه تنمو على نحو نشيد وليس
 لثوث³. وما بدأت قصة الملوية البوابية (Lancet 2001 343: 694)
 helicobacter

³ مركب من الرانثيدين مع البريموت والسينترات يطلق الرانثيدين والبريموت.

الأفريقية جنوب الصحراء sub-Saharan Africa. قد يعكس ذلك الاستخدام الزائد extensive use لمضاد الكرويات من أجل العدوى الفطرية والعدوى الأخرى، والتي تكون أكثر شيوعاً عند النساء. إن المقاومة للكلاوتريمين أقل شيوعاً ولكن قد تصل حتى 10-15% في بعض المجتمعات. ليس من الضروري عادة تحقيق استئصال ناجح ما لم تستمر الأعراض عند المريض. يكون اختبار نغس اليوريا⁴ urea breath test مقدماً كطريقة غير باضعة في مثل هذه الظروف. إن التدابير المضادة للميكروبات المستخدمة في استئصال المآربة البولية لا تغلظ من انتشار حدوث حالات من التهاب القولون والغشائي الكاذب) للترابط مع المضاد الحيوي.

ملاحظة تحذيرية A CAUTIONARY NOTE. تُكتسب العدوى بالملوية البولية في الطفولة المبكرة، من المحتمل من خلال الطريق الفموي - الرازي. إن الحكمة الشائعة تفسى تقول أن الملوية البولية الجيدة هي الملوية البولية الميتة⁵ قد لطفت باحتمالية أن ينجز الكائن الحي وأنواعه الأقل لميظات معينة منه) وظيفة مفيدة. يستند هذا المنظر على البيئة بأن أعراض الحزب المعدي المريئي قد تسره أحياناً، وبأن الاستجابة قد تتأخر بعد ميظات مضخة البروتون، بعد استئصال الملوية البولية. يتزايد الفتح كثيراً مع ازدياد وقوع السرطانة في الموصل junction المعدي المريئي الذي يرتبط وبالتالي مع تناقص انتشار العدوى بالملوية البولية.

الخلاصة In summary: تُعدّ المعالجة الاستئصالية للملوية البولية:

- مستنقحة في القرحة المعدية والإثنا عشرية عند الترابط مع استعمال مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAID) والمعمومة المعدية (ولا سيما المفومة MAIT).
- غير مستنقحة في التهاب المريء الجزري، و
- ذات قيمة قليلة في عُسرة المعظم اللائقحية nonulcer dyspepsia بعد اكتشافها المعرض، ومن أجل إبقاء سرطان

⁴ ليس اختبار نغس اليوريا شامياً بحسب الكربون وCO₂ لوسوم شعاعاً في جود الزفر بعد علاج فيوريا للموسومة، باستقرار حقيقة أن الكائنات الحية تقع البروباز Urease وتستطيع نموي اليوريا إلى الأمونيا.

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية والمنعدة

NSAIDs and the Stomach

تكتب سوباً حوالي 500 مليون وصفة من مضادات الالتهاب اللاستيرويدية في المملكة المتحدة، ويصاب حوالي 10-15% من المرضى بعُسرة المعظم عندما يتناولون هذه الأدوية. تتطور التآكلات erosions المعدية عند 80%، لكنها تكون محدودة ذاتياً. تحدث القرحات المعدية والإثنا عشرية عند حوالي 1-5%. يزداد الوقوع على نحو حاد مع العمر عند الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً، وبضعف اختطار القرحات ومشاعفها عند المرضى فوق عمر 75 عاماً وبعدها. للمصابين بفشل قبيسي أو لديهم تاريخ قرح هضمي أو نسرفه. قد يكون الإيبوبروفين ibuprofen أقل احتمالاً في إحداث هذه المشاكل من باقي مضادات الالتهاب اللاستيرويدية.

آلية سمية المخاطية المنعدية

MECHANISM OF GASTRIC MUCOSAL TOXICITY

يحرص الأميين ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى تأثيراً مضاداً للالتهاب من خلال تثبيط إنزيم السيكلوأكسيجيناز (COX) (راجع الفصل 15). يتحلل هذا الإنزيم بشكلين متماثلين. يُكتف COX-1 في تشكيل البروستاغلاندينات، التي تُحصن مخاطية المعدة، بينما COX-2 مُعرض استجابة لمنبهات الإلتهاب ويُكتف في تشكيل السيترينات المضارة للخلية. تثبط معظم مضادات الالتهاب اللاستيرويدية كلا الشكلين المتماثلين لذلك فإن التأثير المضاد للالتهاب النافع يتعادل مع احتمال إصابة مخاطية المعدة الناجم عن نفاذ depletion البروستاغلاندينات. يؤدي ذلك إلى تأثيرات مؤذية تتضمّن تناقص الحيزان الدموي للمخاطية وتناقص السعة المفرزة المحفّضة protective للمخاط وأيون اليكربونات. إن الأسبرين فعول potent ولا سيما في هذا الجانب، ربما ينجح ذلك عن حقيقة تثبيط التعلو العكس

لوقولية من القرحة الهضمية المحثة بمضادات

الالتهاب اللاستيرويدية

PREVENTION OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

إن هذا الأمر يتعلق بصفة خاصة بالمنسدين وتمرضى آخرين ذوي الاعتطار المرتفع (راجع أعلام). ينقص الميزوبروستول misoprostol وهو بروساغلاندين تخليقي بجرعة 800 ميكرو غرام يومياً مقسمة على 2 - 4 جرعات من وفروع الفرح للبعدي والإثنا عشري ومضاعفاته بحوالي 40% عندما يعطى بالمشاركة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يُحد الأُم البطني والإسهال من استعماله! ينقص تعفيف الجرعة halving the dose من وفروع التأثيرات الضالفة، على حساب نقص التأثير المُحصن protective. كذلك تُعد مثبطات مضخة البروتون، في الجرعات المجددة للالتام، شبيهة في تحاشتها للجرعات العالية من الميزوبروستول. تعرض مُضاعفات مُستقبلة H₂ بعض المُحصنين ضد فرحات الإثنا عشري ولكن ليس ضد القرحة للبعدي.

ما زالت البُة على أن استعمال المُلوية الببوية هي ذات منفعة مثاراً للحدل.

السيط الانتقالي Selective inhibition لازيم COX-2 له غرض الحفاظ على النشاط المضاد للالتهاب مع تحبب سمية مخاطية المعدة. بخلفه الروفيكوكسيب Rofecoxib، السيليكوكسيب Celecoxib وميلوكسيب meloxicam في انتقائيتهم لازيم COX-2. يتشابه وفروع القرحة المُحصنة ومضاعفاتها بالروفيكوكسيب مع ما يتأهد عند الإعطاء للشترك بسطاط بسطة البروتون مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، اللاتقائية، بمعنى بروفيل profile التأثير الصائم لهذه الأخرية كاملاً حتى يتم تضيجه.

داء الجزر العدي العريفي

Gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

يحدث الجزر العريفي عند كل شخص غائباً ولكن تتطور لمشكلة فقط عندما تكرر الوب، مع ترمض فمالية المريء.

لازيم COX، على خلاف مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى التي تثبط على نحو قايين للعكس ومحتد على التركيز، يمكن أن يكون السرف البعدي المعوي هو مضادفة لاستعمال جرعة منخفضة من الأسبرين.

إن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية هي أمحاض عضوية ضعيفة ويكون الوسط المُحصن لضعفة مسراً لانتشارها اللابروسي nonionic في الخلايا لمخاطية البعدي، بسبب طبامه pH المتعاد داخل الخلية تأتي الأوية وتراكبها في المخاطية بسبب محورها عن الانتشار إلى خارج الخلية وهي هذا الشكل. يختلف النابومتون nabumetone عن باقي مضادات الالتهاب اللاستيرويدية بأنه غير مُحصن monacidic، ولذا فهو لا يتركز بشدة في مخاطية البعدي، وهذا يفسر عرياً كون هذا الدواء أقل ذعة tendency لإحداث التفرح المُحصي.

معالجة القرحة الهضمية المُحثة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية

TREATMENT OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

سوف يسمح سحب مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs وكتب المُحصن باستعمال جرعات معينة من الأدوية المُضادة للإفراز بحسب بُرة فوري هذه القرحة، بحيث لن تنكس القرحة ما تم مُستأف استعمال هذه الأدوية. توصف مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs لتعدد من المرضى بأسلوب غير ملائم، إذ يمكن السيطرة على أعراضهم بالباراسيتامول أو معالجة موضعية. قد يساعد تطبيق الكريمات الموضعية من مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID فوق المفصل المصاب، لكن القرحة المُحصنة قد تكون من مضاعفات المعالجة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs المعطاة على شكل تمايل مُستقيمية rectal. يمكن لطليعة اللواء مثل مونتيداك esulnadac، الذي يستلج لمشتقات مضادة للالتهاب، أن تسبب فرحات.

للحمض والبيسين على نحو مديد. تتضمن العوامل المساهمة في تأثؤولوجية الجزر pathological reflux ما يلي:

- قصور المصرة للمعدة المريية.
- تأخر تصفية المريء للحمض.
- تأخر تفرغ المعدة.

عدا حرقة القرد heartburn المرض الشائع، وبماتى 15% تقريباً من السكان الغربيين من ذلك بانتظام. يصاب ما يقارب 50% بالتهاب المريء، لا ترتبط وحامة المرض مع الأعراض. تتضمن المضاعفات الرئيسية الأخرى السرف اخاد أو المزمن، التضيق المريى وحولون باريت Barrett's meta-iplasia الذي يميل لتطواراً زائداً لسرطانة المريء. لا توجد بيعة على أن نلوية التيروسه تكثيف أمراض pathogenesis الجزر المريى.

التصوير العلاجي للجزر المريى

MANAGEMENT OF GORD

يجب أن يُصيح المريى بتخفيف وزنه، إذا كان ذلك ملائماً له، ويصح التدخين أن يتركوا التدخين، لأن النيكوتين يرخي انصرة المعدة المريية. يساعد رفع رأس السرير بحوالي 15 - 20 سم بانقاص الجزر reflux المريى. يجب أن يُصح المريى باجتنااب الوجبات الثقيلة والأوضاع المؤهبة للترر (مثل الاضطجاع أو الانحاء). خلال 1 - 3 أسابيع من وحدة الطعام، يجب اجتناب الأدوية التي تتصح على الجزر إن أمكن. على الأمرة قوت الشباط المضاد للسكرين ومعدادات الاكتئاب الثلاثية الحقات، ومرحبات العضلات النساء (النترات) ومحصرات قناة الكالسيوم (أومركبات الفلوفيلين).

مُضادات الحموضة Antacids تُساعد في التحكم بأعراض الجزر الحفيف عندما تؤخذ بانتظام بعد الوجبات مع حرعات إضافية عند الحاجة. تقيد مستحضرات مُضادات الحموضة المشتركة مع الألبينات alginate بصفة خاصة لأن الألبينات تنتج هلاماً عالماً لزجة تحصر الجزر reflux وتُعلل المريء على نحو مُحصن.

كبت الحمض Acid suppression. تُعد مُنمصات

antagonists مُستقبلة H₂ بحركاتها الاعتيادية في التام القرحة مفيدة في التصير العلاجي القصير الأمد في معالجة التهاب المريء الحفيف ولكنها أقل فعالية في المعالجات المديدة والصائفة ومتحدث الهذبة لدى ثلث المرضى فقط. إن منبطات مضخة البروتون الآن هي أكثر الأدوية فعالية. إذ تفرج الجرعات الاعتيادية احدثت لالتام القرحة أعراض الجزر بسرعة وتحدث التام التهاب المريء عند معظم المرضى. قد يحتاج أحياناً لتدريعات العالية، والاسيما من أجل المعالجة الصائفة. سوف يعنى أكثر من ثلاثة أرباع المرضى بحالة هدأة بعد 12 شهراً من المعالجة بمنبط مضخة البروتون.

الأدوية المؤيدة للحركة Pro-kinetic drugs. يمكن أن تقوم المركبات مُضادة لتدوبامين مثل السيرونكلوربراسيد ودومبيريدون بتخفيف أعراض ذاء الجزر المريى بزيادة توتر المصرة للمعدة المريية وتثبيد إفراغ المعدة (تُعد هذه الأهل إضافية إلى فعلها المركزي للمصاد للقيء antiemetics، راجع أدناه).

أساليب المعالجة Approaches to treatment. تُكتبب "مخطوات الدء" بتعديل أسلوب الحياة (كما سبق) وإعطاء مضاد الحموضة، والقرقي عند الضرورة إلى مُناهِض مُستقبلة H₂ والأدوية المؤيدة للحركة، ويستخدم منبط مضخة البروتون فقط عند هؤلاء الذين يفشلون بالاستجابة إلى التناهِض الأقل قوة. يدعو الأسلوب انقيض ("step down") إلى التحكم السريع بالأعراض بمنبط مضخة البروتون وبلى ذلك استداله بمعالجات أقوى potent بدرجة أقل، حيث تعالير مقارن الأعراض. توحى البيية بأن الأسلوب الأخير قد يكون ذو كُلفة فعلية more cost-effective أكثر.

حالات مريية أخرى

Other oesophageal conditions

قد يُساعد التثبيد المريى التثبيد بالإيزوموربيد ثنائي الكبريت isosorbide dinitrate 5 ميلي غرام تحت اللسان كو 10 ميلي غرام فمواياً أو النيفيديين nifedipine ID ميلي غرام تحت اللسان أو بلساً.

تُعدُّ الارتخاء *achalasia* الذي يوجد فيه فشل في ارتخاء العضلة المريئية السفلية، قد يفرج بالتوسيع بالبالون *balloon dilatation* أو حقن ديفان الرشيقي *botulinum toxin* في الموصل للعدي المريئي.

مُضَرَّةُ الهضم اللائقُرُجِيَّة NONULCER DYSPEPSIA

يوجد لدى العديد من المرضى بَعْضَرَّةُ الهضم اللائقُرُجِيَّة شعورٌ في التفريغ للعدي وازدياد إدراك الألم في السبل للعدي المعوي، مما يوحي بأن الحالة جزء من طيف مُتلازِمَةُ القولون المُهَيَّب irritable bowel syndrome (راجع الفصل 32). قد يتحسن للمصابون بألم سرسوي مسيطر أو بأعراض جزئية *reflux symptoms* تناول مُضادَات الحَموضة البسيطة عند الحاجة، قد تتطلب الأعراض الأرحم أدوية مصادرة للإفراز، لا سيما منبط مَصْحَقَةُ البوتون، مع أن معدل الاستجابة أقل عوارلي (40 - 50%) مما هو عند للمصابين بمرضيات مؤقته. عندما يكون المرض الرئيسي هو التَطِيل *blinasing* يفضل إعطاء عامل مؤيد للحركة (ميثوكلوبراميد أو الدوسوبريدون، راجع ما سبق).

قد يصفغ المصابون بانتفاخ البطن من مواد طارِدَات الأرباح *carminatives* التي تساعد في إخراج الغازات من المعدة والأمعاء. من الأمثلة: ثنائي الميثيكون *dimethicone*، والتبغ الفطلي *peppermint*، والبست *dill*، والأنيسون *anise*، والأعشاب الأخرى التي ينبغي أن تتضمن المُسكِرَات liqueurs (والخائيل التلاكحولية) من أجل الرضع. نمت هذه المشكلة جديدة. إذ إن كلوديس *Claudius* إمبراطور الرومان (10 - 54 ميلاد) عطلت مرسوم شرعي لإطلاق الغاز من الشرج على انصدة عنى نحو صامت أو ضوطني بعد سماعه عن رجل بسيط عرض صحته للخطر بحالوة أنقيت نفسه.

تؤخذ المواد الرُّم *Burys* قبل الوجبات لتحسين الشهية. لم تستخدم هذه المواد علياً. وهي تتضمن *gentian*، جوز الفري *nux vomica* والكينين *quinine*. يمكن أن توجد هذه المنحصرات في كيببات الرصغات *formularies* وفي

حمر السحارين (Campari، Dubonnet).

لا توجد فروق عامة إحصائية *significantly* في وقوع *incidence* الاستعمار بالثَّيْبِيَّة التَّوْبِيَّة عند المرضى بَعْضَرَّةُ الهضم اللائقُرُجِيَّة مقارنة مع عامة السكان ويقدم استئصال هذا السكان الحي، في أفضل حالات، تحسناً عرضياً مطولاً عند ربع المرضى (وهذه نسبة شبيهة بالاستجابة للعُفَل placebo في هذه الحالة).

القيء Vomiting

إذا عجزنا عن نزع السبب الفوري للقيء، فيمكن الوقاية منه، أو كبحه بالأدوية على أقل تقدير. قُتِمَا درست فارماكولوجية القيء حتى أخرجت العائبة 1939 - 1945، عندما بلغ ذاء الحركة *motion sickness* أهمية عسكرية كإعاقة محتملة للنزول إلى اليابسة من البحر اصطدمت لراجحة النارية. لذلك قامت السلطات العسكرية البريطانية وبمجلس البحوث الطبية MRC بتنظيم استقصاء حول ذلك. أرسل 70 جندياً إلى البحر في سمر سمرة، كان الطقس قاسياً بدرجة كافية، جرى إعطاؤهم لأقراص النواتية أو الأقراص الوهمية *dummy* مراراً وتكراراً وجرت معانية الأفراد لاكتشاف عدم المظارعة. عادت السفن إلى اليابسة حيث أصيب أكثر من 40% من الجنود بالقيء. تمنع الرجال برحلاتهم إجمالاً، اعتقد بعضهم، بأن الأقراص أعطيت لهم لجعلهم يصابون بالاستغراق واعتقد بعضهم الآخر بحرم بنجاعة الأقراص الوهمية. استنتج من الأدوية المُحتَبَرَة، بأن الهوسين *hyosine* (0.6 ميلي غرام أو 1.2 ميلي غرام) كان أكثرها فعالية.

SOME PHYSIOLOGY بعض الفيزيولوجيا

حدث القيء نتيجة كآلية مُحصَّصة لتخلص من المواد الصارة أو المهيجة من السبل للعدي المعوي العلوي. يعبط نص القيء من قبل مركز القيء الموجود بالَصَّنَةُ *medulla*، يتوضع بالقرب منة مركز حثوية، تتضمن مركز النفس،

³ Hocking H E et al 1944 Lancet 1: 127

المصنفة أوتياً كمضادات مستقبلية H_2 الهستامينية) في الفصل 21 و 29. ربما تفعل الأدوية ذات النشاط المضاد للمسكارين مركزياً وفي السبيل المعدي المعوي. يُعِين الفينوثازين والبيوتروفينون بنجاحتهما المضادة للغثاء للغثاء إلى حصار المُستقبَلات الدوبامينية D_2 ولكنهما يبدنلان الغثاغ بسهولة وربما يتحان تأثيرات خارج السبيل الطرفي غير مرغوبة بحصار المُستقبَلات D_2 في العقدة القاعدية؛ يمتلك العديد منها تأثيرات مُضادة للمُسكارين.

الجدول 1.31: تصنيف الأدوية المضادة للغثاء.

المفعول	مقر الفعل المعطوق
مضادات مُستقبَلية D_2 الدوبامين	
Domperidone	gut والغثاء
metoclopramide	gut والغثاء
Haloiperidol	gut والغثاء
phenothiazines	gut والغثاء، ومركز الغثاء
chlorpromazine	gut والغثاء
promethazine	gut والغثاء
diethylperazine	gut والغثاء
مضادات مُستقبَلية $5-HT$	
Ondansetron	gut والغثاء
Granisetron	gut والغثاء
Tropisetron	gut والغثاء
الأدوية المضادة للمُسكارين	
hyoscin	مركز الغثاء، والغثاء
مضادة أيضاً كشاهضة لمُستقبَلات الهستامين H_1	
مثل cimetidine، الميكيزين	
Promethazine	
التيبيديرات dimenhydrinate	
صواعل أخرى	
كورتيكوستيرويدات (ديكساميثازون)	الغثاء والغثاء، الشاهج
ميشين بريندينسولون	عن الأدوية السامة للحالات
كانايبيويد (نابيلون)	
بعضو هازيمي (تورازيام)	

ميتوكلوبراميد Metoclopramide

يقفل الميتوكلوبراميد مركزياً بحصر مُستقبَلات D_2

الإغتاب والتحكم الوعائي، مما يزيد من الأحاسيس البادية prodromal للغثاء. تُعد هذه المراكز غير معزولة تشريحياً لكنها تولف شبكات مترابطة مع النوى في السبيل المفرد. إن مُركز الغثاء لا يتدنى الغثاء، لكنه يسبق فعل الغثاء باستقباله من مصادر مختلفة، على خاص من:

- منطقة زناد المُستقبَلات الكيميائية (CTZ)، هي ناحية قوية ذات تحسس يبرز نحو فعل الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى.
- الجهاز الدهليزي vestibular.
- الشبلا، مثل تمدد الشرايين أو قبحها، استثناء عضل القلب، الحفاصة الصفراوية أو الكلووية.
- المراكز القشرية.

يحتوي مركز الغثاء ونواة السبيل المُفرد tractus solitarius العديد من المُستقبَلات المسكارينية كولينية الفقل - muscarinic cholinergic وaminergic والهستامينية H_1 ، وتُعد منطقة الزناد المُستقبَلات الكيميائية CTZ غنية بمُستقبَلات D_2 الدوبامينية، تُعد الأدوية التي تحصر هذه المُستقبَلات فعالة كمضادة للغثاء. يعنى الدور اللغثوق وموضع مُستقبَلات $5-HT$ وأودانسترون، واجمع أدناه) في علاقته مع الغثاء غير محددتين ولكن قد يُكثف ذلك آلية مركزية ومحفوية.

الأدوية المضادة للغثاء ANTIEMESIS DRUGS

يمكن أن تصنف بحسب ما يُظهرها (الجدول 1.31).

تتملك الأدوية المضادة للغثاء التي تؤثر على مركز الغثاء فعلاً مُضاداً للمُسكارين (طرزها الرئيسي) وفعلاً مضاداً للهستامين (هيوسين، بروميثازين)؛ تُلطف هذه الأدوية الغثاء الناجم عن أي سبب، على نحو مشابه، تُعد الأدوية التي تفعل في منطقة زناد المُستقبَلات الكيميائية CTZ (هالوبيريدول، أوندانسترون) فعالة فقط بالغثاء الذي يتواسط تنبيه المُستقبَلات الكيميائية (المورفين، الديجو كسين)؛ الأدوية السامة للحالات (الورمية، البورمية). تفعل الأدوية الأكثر نجاعة efficacious على أكثر من مقر (الجدول 1.31).

وصفت الأدوية المضادة للمُسكارين (التي تتضمن تدن

الدوبامينية في CTZ، ومحيطياً بتعزيز فعول الأسيثيل كولين في النهايات العصبية للمسكارينية في الأمعاء. يرفع الميتوكلوراميد التوتر في عصرة المريء السفلية، ويرخي الفار البراسي وقلنسوة الإنسا عشرى ويزيد التسجع ويعمل على تفرغ الأمعاء العلوية. تستعمل الأفعال المخيطة لإفراغ شحنة قبل التسجير الإسماع، وفي المخاض، إذا أعطيت مادة أفيونية المقبول، فقد يفشل الميتوكلوراميد بالتغلب على تسيط الإفراغ للعدي الحرض بالأقون ولذا يوجب احتظار حدوث القيء واستشفاء محتويات المعدة الشقية. تخافض التأثيرات للباشرة على الأمعاء الأوية لتفاداة المسكارين. ينتهي فعل الميتوكلوراميد بالاستقلاب الكبدي (عمره النصفي 4 ساعات).

الاستعمالات Uses. يستعمل الميتوكلوراميد من أجل الغيان والقيء المترابط مع الاضطرابات المعدية المعوية، ومع الأدوية السامة للخلايا والمعالجة الشعاعية. يعد مصادراً فعالاً لقيء في الشقيقة ويستعمل كعامل مؤيد للحركة prokinetic (راجع أعلاه).

الفاعلات الضائرة Adverse reactions هي متيرة لتأهضات مستقبلة الدوبامين وتتضمن حثل التوتر عارح السيل الرممي (متير torticollis) تشنجات وحية، متور trismus نوب شعوص البصر) التي تحدث على عو شائع عند الأطفال والبالغون للغيان، وعند الأشخاص الذين يلقون شاضضات مستقبلة الدوبامين الأخرى، مثل أدوية الفينوثيازين phenothiazine. يلقى الدواء المضاد للمسكارين، مثل البسواتروبون تمنع ويهدأ هذا التفاعل بسرعة. قد يسبب الاستعمال للبد حثل الحركة المتأخر عند تلسين جبد الميتوكلوراميد إطلاق المرولاكين وقد يسبب التندي عند الرحان وذو اللش mutation. قد يحدث أيضاً الضلل والإسهال.

دوموبرون Domperidone هو شاضض انتقائي لمستقبلة D₂ الدوبامينية؛ لا يشبه الميتوكلوراميد فهو لا يمتلك أثراً شياً بالأسيثيل كولين. عمره النصفي 7 ساعات. لا يفعد الدوموبرون بسهولة عبر الحائل التدمري الدماغية؛ لا يحد هذا من نجاعته العلاجية، إذ تكون منطقة الرناد للمستقبلة

الكيميائية CTZ في حانة العمل خارج الحائل chariot مما يقلل من التأثيرات الضائرة في الجهاز العصبي المركزي. يستعمل الدوموبرون في معالجة الغيان والقيء المترابط باضطرابات معدية معوية ومع المعالجة الدوائية السامة للخلايا والمعالجات اللوائية الأخرى. قد يفعد أيضاً في التسجير العلاجي للطنز hoarding عند مرضى نقصان بفسرة المقصم اللاقترحة (راجع أعلاه). قد يسبب تسدي الرجل وتو اللش.

أوندانسرون Ondansetron هو شاضض انتقائي لمستقبلة 5-HT₃. يبين أن الأدوية التي تمتلك هذا النشاط فتانة جدة ضد الغيان والقيء الحرض بالعوامل السامة للخلايا والمعالجة الإشعاعية. توحى اليبات بأن المعالجة المضادة للسرطان تطلق السيروتونين (5-HT) من الخلايا المعوية الأليفة الكروم من محتوية المعدة (حيث يتم أكثر من 80% من سيروتونين الجسم) الذي ينشط مستقبلات نوعية في الأمعاء والجهاز العصبي المركزي فيسبب القيء⁶. لذا يكون الأوندانسرون ذا فعل جزئي مركزي وجزئي محيطي. قد يعطى الأوندانسرون حقناً وريدياً أو سرياً قبل المعالجة الكيميائية للسرطان مباشرة (ولا سيما بالسيزلاتون)؛ يتبع بإعطاء فسوي حنسي 5 أيام (عمره النصفي 5 ساعات). يسو أن لنواء جيد التحمل ولكنه يسبب إمساكاً؛ صناعاً وشعوراً بالبيغ flushing في الرأس وفي الشروف. يعد ألفرانيسيترون granisetron والتروبوسيترون tropisetron شبيهان بالأوندانسيترون.

نايلون Nabilone هو كانابنويد تخليقي syndetic cannaboid وله خصائص شبيهة براعي هيدروكانابول tetrahydrocannabinol (للكون الفعال للحشيش) الذي يمتلك فعلاً ضاداً للقيء. يحصل تفرج للغيان والقيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا. تتضمن تأثيراته الضائرة الشبوسة somnolence، حفاف اتهم، نقص الشهية، شوسة، التشفق euphoria الانزعاج؛ نقص ضغط الدم الوضعي، والتحليلط والمعان. قد تتناقض هذه التأثيرات الضائرة

Cubeddu L. X et al 1990 New England Journal of Medicine 322: 810

بالإعطاء المتزامن للبروكlorperazine والبروميد.

معالجة الأشكال المختلفة من الداء

Treatment for various forms of sickness

داء للحركة MOTION SICKNESS

يمكن الوقاية بسهولة من داء الحركة أكثر من شفائه. فهو ينجم على نحو رئيسي من تيبه معرض للمجهاز الدهليزي (ولا يحدث إذا عُرِّب التيب labyrinth). قد تسهم عوامل أخرى في حدوثه. إحصائياً، visually يمكن أن يكون التحرك الأثقل أكثر إزعاجاً، كذلك الأحاسيس المخرقة بالمعطلة الشجائية gravitational inertia للمعدة لليلة عندما يقوم الجسم بحركة عمودية. وأعد البيته هامة، فهما لو كانت مغلقة أو كرهية الرياحة أو مفتوحة ونسليطة، فإن داء الحركة هو مسأنة معاناة شائعة بين الأشخاص في البحر الهائج. العوامل النفسية psychological factors التي تتضمن مشاهدة مصر أحد الرفاق، تُعد أيضاً هامة. يحدث تحمل الحركة عموماً على مدى أيام.

تتضمن الأدوية المستعملة في داء الحركة عوامل مضادة للمسكوكامين مثل السهاريزين cinnarizine، السيكليرين cyclizine، الميكليزينات، الميرمين والبروميدازين.

للتوقية For prophylaxis يفضل أن يؤخذ مضاد القيء قبل ساعة واحدة من التعرض للحركة. يتوقع أن يُحصن حوالي 70% عندما يعطى بجرعته الصحيحة وبأثر من الصحيح. عندما يبدأ داء الحركة، فقد يفضل إعطاء الأدوية فموياً، ويتطلب إعطاؤه بطريق العضل، تحت الجلد أو عن طريق المستقيم. قد يعطى الميمبرين على نحو بديل عن شكل لطاحة جلدية، بذلك يجنب الطريق المعوي. قد تكون الوقاية من الأعراض محتملة على حساب التأثيرات غير المرغوبة المزعجة أي: للعاس، جفاف الفم، وتغمير الرؤية.

القيء المخرض بالدواء

DRUG-INDUCED VOMITING

إذا لم يكن إتذام الجرعة أو سحب الدواء السبب من

المهارات المتاحة فقد تجرى محاولة، غير مقبولة، لمحاكته بدواء آخر. يفضل عموماً استعمال الكلوربرومازين chlorpromazine أو أحد الغينوثيازينات الأخرى أو الميتوكلوراميد. يستحب القيء المحدث بالأدوية الأفيونية المعول لأحد الأدوية المستعملة في داء الحركة (راجع ما سبق)، يُشرك المسكليكين والمورفين في مركب Cyclimorph.

القيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا

VOMITING DUE TO CYTOTOXIC DRUGS

إن التوقية والتلطيف في هذه الضائفة والتي غالباً ما تكون عرضاً وحيماً جداً في بعض أشكال معالجة السرطان، قد تسمح باستعمال مثل تدبير المعالجة الكيميائية، وتجذب إدخال المريض إلى المستشفى. يُعد السيستيلين مقيماً بصفة خاصة. والأوندانسيترون (كما سبق) ذو فعالية عالية وكذلك يكون الديكساميثازون ناجعاً على الرغم من غموض طرز فعله. يفيد اللورازيبام lorazepam على الرغم من التهدئة والاضعاج المحدث بالجرعة، كما تساعد بزود بالنسابة التي قد تحدث من تطور القيء الاستبالي anticipatory vomiting. في القيء التوسيم الناجم عن الأدوية السامة للخلايا، يُعد الأندانسيترون مع الديكساميثازون مع اللورازيبام أو بسونه (جميعها تعطى وريدياً) هي التوليفة الأكثر فعالية والجيلدة التحمل. قد يعطى الميتوكلوراميد بدلاً من الإندانسيترون إذا استعمل تدبير أقل إحدائاً للقيء، لا سيما عند المسنين الذين يكونون أقل استعداداً للتفاعلات خارج المسيل الهرمية.

القيء بعد التخدير العام

VOMITING AFTER GENERAL ANAESTHESIA

يتعلق القيء بعد العملية مع مدة التخدير وله أسباب عديدة. قد يستعمل ميتوكلوراميد، فُناعض كُثِّبَت 5-HT مثل الأوندانسيترون أو مشتقات البوتورفيتون مثل المالدوبريدول أو الدرودريدول droperidol. تصيب الحالة حوالي 30% من المرضى ويبدو أنه التوقية الزوتيدية مبررة فقط عندما يكون الإحطار عالياً، أي عند المرضى الذين لديهم تاريخ قيء بعد العملية أو داء الحركة، أو عندما يحمل القيء فحاطراً، كما في الجراحة العينية.

GUIDE TO FUTURE READING

Agreus L, Talley N 1997 Challenges in managing dyspepsia in general practice. *British Medical Journal* 315: 1284-1288

Blasser MJ 1998 *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *British Medical Journal* 316: 1507-1510

Cohen S, Parkman H P 1995 Treatment of achalasia — from whalebone to botulinum toxin. *New England Journal of Medicine* 332: 815-816

Costa S H, Vessey M P 1993 Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341: 1258-1261

Danesh J, Pounder R E 2000 Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 355: 766-767

De Boer W A, Tytgat G N J 2000 Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Journal* 320: 31-34

Fisher R S, Parkman H P 1998 Management of nonulcer dyspepsia. *New England Journal of Medicine* 339: 1376-1381

Fox J G, Wang T C 2001 *Helicobacter pylori* — not a good bug after all. *New England Journal of Medicine* 345: 829-832

Galmiche J P et al 1996 Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults. *British Medical Journal* 316: 1720-1723

Grusberg S M, Hesketh P J 1994 Control of chemotherapy-induced emesis. *New England Journal of Medicine* 329: 1790

Mittal R K, Balaban D H 1997 The esophagogastric junction. *New England Journal of Medicine* 336: 924-932

يصل القيء المزمن بالأسبوع 10 - 11 وعادة ما يبرأ في الأسبوع 13 - 14 من الحمل. لا يتطلب العلاج معالجة أثناء الحمل. يمكن تحصيل الكثير بظمانه المرضية بأن ذلك مشكلة عابرة ومتأقشة النظام الغذائي، مثل تناول الطعام قبل النهوض في الصباح. قلما يتخذ قرار باستخدام الدواء، وعندها يفضل شايهض مستقبلية H₂ هيستاميني أو أحد مشتقات الميولانزون مثل الميولانزون (راجع أعلام). على الرغم من أن عوز البيريدوكسين pyridoxine لم يشاهد كسبب لمضاعفة القيء الحسلي البسيط، فإنه قد يحدث قيء حملي مفرط يتطلب سوازل وريدية وإضافة فيتامينات عديدة.

للشوار VERTIGO

يوصى باستخدام بحال كمبر من الأدوية لمعالجة الدور واضطرابات الشية labyrinthine ولكن تفضل عموماً الأدوية الأمداء الميسكارين والميتونيزان. قد يستعمل الميسكارين أو البروكوربيرازين لتفريج البوية الحادة. يستعمل البيتاهايمستين betahistine (مصاهين هيستاميني) بأمن لتعويض الضرران الدموي للأذن الباطنة في متلازمة ميير Meière؛ يستعمل كذلك السياريزين cinnarizine.

Intestines

عديد السكريد اللاشوي¹ (NSP)، غير قابل للهضم بالإزيمات البشرية. قد تكون الألياف ذرابة، (بكتين Pecans، صمغ الغوار (lepaghula guar) أو غير ذرابة (سلولوز cellulose، هيميسيلولوز hemicellulose، لكتين lignin). تحطت الألياف غير الذرابة تأثيراً أقل من الألياف الذرابة على لزوجة محتويات الأمعاء ولكنها مُهَيِّبات أقوى لأنها تقاوم معظم في الأمعاء الدقيقة ولذا تدخل القولون السليم. إضافة لذلك سعة واسعة عني بحيث أثناء لذا فإن غراماً واحداً من ألياف الجزر Currau يستطيع أن يعمل 23 غراماً من الماء². يفترض بأن جسم الإنسان يُفقد الكربوهيدرات في القوات عني منى فزون، لذا فقد حرّم البشر أنفسهم من الألياف، لإنتاج الشراء الناقص under-filling لمقولون الذي كان سبباً هاماً للإمساك والبواسير والداء الرنحي diverticular disease. تُعد عوامل البراز الكُثلية التي تُضيف الألياف إلى القوات، الاختيار العلاجي لأجل الإمساك البسيط، فهي تعمل بزيادة الحجم وانقاص لزوجة محتويات الأمعاء لتنتج برازاً كثيفاً لتأ الذي يعزز النشاط الطبيعي مُتعاكس الأمعاء. لذلك يكون طرز فعل عوامل البراز الكُثلية أكثر فيزيولوجية من باقي أنماط المُهَيِّبات. يجب أن تؤخذ مع كميات كبيرة من السوائل (2 لتر يومياً على أقل تقدير).

الملخص

الإمساك والإسهال ومُتلازمة القولون المُتهيج هي مشكلات شائعة
تعد لنواء الإسهال تعويضية سبباً هاماً للمرضة morbidity
ومعدل قوفوت عالماً، خصوصاً عند الرضع والأطفال. سوف
تراجع التقارير للعلاجية لهذه الحالات.
• الإمساك: طرز الفعل واستعمال الأدوية
• الإسهال (العلاجية التوتية وأهمية إعاضة السوائل والكهارل)
• داء الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease
• متلازمة القولون المُتهيج irritable bowel syndrome

الإمساك Constipation

إن مصطلحات لتسهل Cathartic, Purgative، الملين aperient, laxative، والمُفرغ evacuant جميعها مرادفات. وهي أدوية تعزز التبرز كثيراً بانقاصها لزوجة محتويات الأمعاء السلفية وتصنف كما يلي:
• عوامل البراز الكُثلية.
• مُهَيِّبات مُنَاضِجَة.
• مُهَيِّبات الغائط.
• مُهَيِّبات متبهة.

عوامل البراز الكُثلية STOOL BULKING AGENTS

الألياف الغذائية Dietary fibre تتضمن الألياف الغذائية جُدر الخلية والبني المُداعمة supporting structures للعضر والتغواكه. أن معظم الألياف في نظامنا الغذائي هي على شكل

¹ يستعمل أيضاً مصحح معد مركبات الكربوهيدرات غير لتبرر unavailable complex carbohydrate (UCC) ويدعى عني NSP (عديد السكريد اللاشوي) مع الشاعرة الهضم (المقدم).

² McConnell AA et al 1974 J Sci Food Agric 25: 1427

المستحضرات الفردية Individual Preparations

(المعربة التوتري) كحجرة وحيدة على شكل حبة شرجية
تحتيائية retention enema تنتعش من صحت السائل الشرجي
في جراحة الأعصاب.

الملاكولوز Lactulose هو ثنائي سكاريد تخليقي. يؤخذ
فورياً، لا يتأثر بإنزيمات الديسكاريداز الموجودة في الأمعاء
الدهنية، ولا يمتص ولذا يفعل كمنين تناضح. قد ينطور
التحمل. يستعمل الملاكولوز أيضاً في معالجة الاعتلال
الدماعي الكبدى (راجع الفصل 33).

تستعمل الملبات التناضحية على نحو متواتر لتصفية
القولون من أجل الإجراءات التشخيصية أو الجراحية. تُفرغ
الحقن التي تحتوي على المُسفات أو السيرات القولون
القاصي ويمكن أن تكون مفيدة في معالجة الإمساك المعدي
obstinate عند المسنين أو المرضى المضعفين. تستعمل
لمستحضرات العموية التي تحتوي على سلفات المغنيزيوم أو
حمض الستريك (Citramag) أو غليكول بولي إيثانول (Klean
Prep) في التحضير لتنظير القولون، وهي مصنوعة مع الماء
لتشكل عملاً ساوي التوتري وقد يجد بعض المرضى صعوبة في
تحمل الحجم الكبير. تستعمل المانيتول المتعادل التوتري
isotonic mannitol للعناية نفسها في الأيام المتكررة من تنظير
القولون، ولكن تم التحلي عنه؛ إذ إن الهيدروجين المتحرر
بفعل الهرايم القولونية كان السبب في إطلاق الفقاعات
معدية متعددة باستعمال الإنفاذ الحراري diathermy. يستعمل
بيكوسلفات الصوديوم Picosulphate على نحو متواتر كملين
منه (picolax)، كبديل عن المستحضرات التناضحية. يجب
استعمال جميع هذه المستحضرات بحرص عند المسنين؛ فقد
تُعرض على التسعاف، ونقص حجم الدم واضطراب
الكهارل.

مُلبات اللعاط (العطريات)

FAECAL SOFTENERS (EMOLLIENTS)

تفيد الحواص الملبية لهذه العوامل في التليخ العلاجي للثني
الشرجي (راجع أدناه) وفي البواسير.

دوكوسات الصوديوم Docusate sodium (دي أوكسيل
سلفوسكسيتات) يلبن العاط بمخضه التوتري السطحي للسوائل

التحالة Bran هي التماله المتبقية عندما يصنع الطحين من
الحبوب؛ تحتوي ما بين 25% إلى 50% من الألياف. يمكن
زيادة الألياف في القوت الطبيعي بأكل الخبز الأسمر
wholmeal ونخاله الحبوب ولكن التحمض الكيف لمد
الإضافات قد يسبب ربحاً مزعجة (ناجمة عن عسر الهرايم في
القولون).

تُعد الألياف (الذوابية) اللزجة، مثل Ispaghula فعالة
وساتعة أكثر من التحالة. يحتوي قشر قمع Ispaghula husk
على اللقا mucilage (صمغ تانسى) والمجيسيلونوز الذي
يتنفخ بسرعة في الماء. يمتص الميثيل سيلولوز Methylcellulose
ماء فيتضخ ويصبح غروائياً Colloid أكثر بحوالي 25 مرة من
الحجم الأصلي، بأسلوب مشابه، يتنفخ جوز الزنج
(إلا سطرولية) Sterculia عند مزجه مع الماء.

المُلبات التناضحية OSMOTIC LAXATIVES

قلما تخلص هذه الملبات ولكنها تزيد من التكنة وتقص
لروحة محتويات الأمعاء فتعزز البراز السائل.

بعض الأملاح اللاعضوية Inorganic salts قُبت للماء
في زمة الأمعاء، أو تسحب الماء من الجسم إذا أُعطيت على
شكل محلول مفرط التوتري. عندما يكون الإمساك حقيقياً،
فسوف يكفي هيدروكسيد المغنيزيوم ولكن تستعمل سلفات
المغنيزيوم Epsom (أملاح يسوم) Sulphate magnesium (أملاح يسوم) Epsom
salts) عندما يُحتاج لتأثير أقوى. يفعل هذان المركبان من
أملاح المغنيزيوم خلال 2-4 ساعات. عندما تستعمل
السلفات على نحو متواتر فإن الكمية القليلة الممتصة من
المغنيزيوم قد تكون كافية لتسبب التسمم بالمغنيزيوم عند
المرضى المسنين بعله كلوية؛ تشبه تأثيرها العصبية المركزية
نوعاً ما التوريميا ureemia. تناح سلفات المغنيزيوم 45%

¹ سُمي باسم ستوكوليس Sterculia، إذ لزوم التسم، الذي يشرف على
تسميد الأرض الزراعية.

² يسوم Epsom ملبة قرب لندن. معروفة الآن بآء قلع المعدني الماء
defunct وسيل الخيل.

في الأمعاء. يسمح هذا بزيادة وجود الماء في الغائط. يبدو أنها تمتلك خصائص منبهة للأمعاء ولكنها ضعيفة نسبياً. يفعل دوكوسات الصوديوم في خلال يوم أو يومين. كما البولوكسامرات Poloxams، مثل بولوكسانكول Poloxa-alkol (Poloxamer 188) فإنه يعمل على نحو شبه بتوليفة مع العوامل الأخرى.

البارافين السائل Liquid paraffin هو زيت معدني خامل كيميائياً وغير قابل للهضم. يعزز مرور الغائط اللين. يكون موجوداً غالباً في المستحلبات emulsions مع هيدروكسيد المغنيزيوم. قد تسبب انخربات الكبيرة خارج الشرج مسببة إزعاجاً فزيائياً واجتماعياً. إن التوفيق الذي يؤخذ فحرياً لفترات طويلة، خصوصاً عند الليل، قد يرتشف ويسبب التهاباً رئوياً شحمانياً مزمناً. وهي حالة غير اعتادة نتجت عن محاولات ليريض، معنسي هاو، أن يزنق سمحرتة بالبارافين السائل. بسبب عدم الشاويج فقد انخر استعماله وينبغي ألا يستعمل على نحو متد كملين.

المُكَبِّيات للمنبهة STIMULANT LAXATIVES

تزيد هذه الأدوية من حركة الأمعاء باليات مختلفة؛ قد تسبب مفعلاً بطيئاً، ويجب أن تستعمل بحذر عند الحوامل؛ وأن لا تستعمل مطلقاً في حال الاشتباه بانسداد الأمعاء.

بيساكوديل Disacodyl يبه النهايات الحسية في القولون بفعل مباشر من السمعة lumen. يُعد مثلاً فرياً في خلال 6-10 ساعات، وتعمل التحاميل خلال ساعة واحدة. تُفقد تحاميل البيساكوديل عند المرضى المسنين، من الحاجة المنظمة إلى اخفن الشرجية. لا توجد تأثيرات غير مرغوبة هامة.

بيكوسلفات الصوديوم Sodium picosulfate تشبه ما سبقها وتُستعمل لإفراغ الأمعاء في الإجراءات الاستقصائية أو الجراحية.

جليسرول Glycerol يمتلك تأثيراً منبهاً خفيفاً على المستقيم عندما يعطى على شكل تحاميل.

مجموعة أنثراكينون The anthraquinone group تتضمن هذه المُلَيَّات السَّنَا senna والدانثرون danthron

والكسكارا cascara والزوثون³ rhuubarh والصبر aloes. تتحرر مشتقات الأنثراكينون اللينة في الأمعاء الدقيقة وتحتص. تمرغ في القولون وتُفعل فيه مُشاركة تلك المواد الشحي تحت من الانتصاض، بعد نبدلها كيميائياً بفعل انخرايم.

قد يلاحظ المرضى الذين يأخذون الأنثراكينون بأن برطم أصبح نياً (إذا كان حمضياً) أو أحمرأ (إذا كان قلوباً). قد يسبب الاستعمال المطول عُتَن melanosis القولون.

يجب تقادي مستحضرات الأنثراكينون المصنوعة من خلاصات نباتية خام لأنها تنقص من فعلها المياري فتؤدي إلى نتائج غريبة الأطوار.

السَّنَا السَّنَا senna يتوافر كاستحضر معياري بيولوجي، كثيراً ما يستعمل لتفريغ عن الإنسان وإفراغ الأمعاء من أجل إجراءات الاستقصاء والجراحة. يؤثر خلال 8-12 ساعة

دانثرون Danthron بإح داشرون كاستحضر معياري بتوليفة مع مَلَيَّات الغائط البولوكساميو Poloxamer 188 (co-) danthrimer ودوكوسات الصوديوم (co-danthrusate). يؤثر خلال 6-12 ساعة. أظهرت الدراسات على القوارض بينة احتمال الاعتطار المرصن فيجب احتباب التحرض الشديد للدانثرون.

الكسكارا القوية Drastic purgatives (زيت الخروع castor oil الكسكارا cascara سب الليل jalap، الخنظل podophy، فينول فتالين phenolphthalein، podophy، iphenolphthalein، Huum) جميعها متروكة.

التحاميل والحقن الشرجية Suppositories and enemas

قد تستعمل التحاميل (بيساكوديل، غليسرين) للحصول

³ إن أهم الفرق انخر عشر، وضع مزيجيود أساليب للتصور مع لصين حد. قوبك باستعماله. إنني أن الذي لوططن الصبي عتقاد mandrins بأن الإنكتر يفتون من الموت بالأمسدة بها حرماً من الروت (Rhuubarb) (Rheum palmatum) (مدي عاصرات العين).

⁴ أصبح رجل فسي في القرن التاسع عشر كان يسو عو يربقه بأحد حروب سميت موفطاب لبيغسون Livingstone's Rousers لصرى للع من فروند وشب طير الجاز وقاتوميل، ومكسين، British Medical Journal 1964 2: 1583.

إنه لمن الأسهل التورفي من الاعتماد على المُنَبِّات أكثر مما هو الشفاء منها؛ يشعر المرضى بأهم يفهمون أضعافهم أكثر من أي شخص آخر، وربما يفتند هذا الرأي إلى أعضاء أخرى، عند الكبد. هناك اعتقاد في بريطانيا، بأن المرهفات يمتلكن فهماً يَدَهياً عن الأُمعاء ويُكْرَ ذلك على الأَطباء.

قد يؤدي الاستعمال المفرط للمُنَبِّات المنبهة ولاسيما عند المسنين إلى نفاذ وخيم للماء والكهارل، حتى إلى شلل ينفص بوتاسيوم الدم، سوء اشتصاص واعتلال معوي فاقد للبروتين. تعد المُنَبِّات خطيرة إذا أعطيت للمصابين بآلام بطبية غير مشخصة، يداء الأُمعاء الالتهابي أو بالنسبة للأُمعاء. يجب عدم استعمالها لتفريغ المستقيم من الفضلات المتسببة لأنها متفشلة وتسبب الألم. يجب أن تكون المعالجة الأولية لهذه الحالة بالحقن الشرجية، لكن تتطلب أحياناً النزاع الإصبعي digital removal، الذي يأمر به عموماً الطبيب المتخصص، وينجز من قبل طبيب مبتدئ. قد يساعد التعامل الكلي أو ملين لعائظ في الوقاية من التكرار.

الإسهال Diarrhoea

يتراوح مجال الإسهال من علة خفيفة مزعجة اجتماعياً إلى سبب رئيسي لنموث وسوء التغذية بين الأطفال في البلدان الأقل تطوراً؛ يسبب الإسهال اخاد تغذي المعوي 4 - 5 مليون وفاة حول العالم سنوياً. تمثلت الأوعية مكاناً في التدبير العلاجي ولكن تعطى الأوتوية للعلاج الذي يحافظ على توازن السوائل والكهارل.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

يمرر حوالي 7 - 8 لترات litres من الماء والكهارل عند البائع الطبيعي يوماً في أنسيل المعدي المعوي. يمتص جميعها مع سوائل الفوت من الخلايا الظهارية في الأُمعاء المتبقية

¹ نقل وساطور الرومك نورد (37 - 68 قبل الميلاد) حالته انصافه ياساك وحجم إعطاء أمر إلى الأطباء أن يعطوها "لأنها ذرة جيدة". استولى على لملامحها قبل موافقاً تماماً، ونقدت الرعدة بحيث لا شيء يمكن أن يخلص منه (مولونيس suetivius (Trans) غريغز).

على فعل معوي خلال ساعة واحدة. تسبب الحقن الشرجية التورز بتلون الغائط وتهديد الأُمعاء. تستعمل في التحضير للحراسة والمعص الشعاعي والتظهير الداخلي¹. تستعمل عموماً المُنَبِّات مع فُسفات الصوديوم، التي تمتص بصعوبة وتثبت الماء في الأُمعاء. تتضمن الحقن الشرجية زيت العول السوداني sanchis oil لتون الغائط المنحشر - impa-cted faeces.

سوء استعمال المُنَبِّات Misuse of laxatives

الاعتماد Dependence (أي المعاقرة abuse) قد ينشأ نتيجة اتصال نُكَيَات خلال العلة أو في الخمن، أو قد يعتقد الفرد خطأ بأن حركة الأُمعاء اليومية أساسية من أجل الصحة، أو بأن الأُمعاء تنتج على نحو غير تام طبيعتها، وبذلك ينسب هذا الفرد بإسهال منتظم. يبقى ذلك على نحو فعال من العودة إلى المعادات الطبيعية لأن إقراح الأُمعاء بالمُنَبِّات المنبهة القوية يفرغ القولون كاملاً، بينما يفرغ التورز الطبيعي القولون اننازل فقط. يشع التوقف عن استعمالها لعدة أسابيع بعدة أيام من الإسهال الخمني وربما تتجمع مواد كاثوية لتهدد الحالة لطبيعتها؛ قد يمتنع تاخير العودة المريض بالحاجة للاستمرار باستعمال المُنَبِّات purgatives. إن الاعتماد على المُنَبِّات، انذي يكون مجرد انفعالي emotional في البداية، قد ينجح بالاعتماد المزيماني، لذا كن تمتع الأُمعاء من دون مُسَهِّل. يمكن أن تسبب المعاقرة المطلوبة ضرراً للأعصاب وتؤدي إلى قولون دائم atonic colon.

¹ قد نشر الحقن الشرجية رواة عدة اجتماعية/جنسية بزواج محالاً من الاستعمال المتكرر من أجل تحلل لتلطيف. الداتسي (الرضع القولونسي colonic lavage) إلى حالة غير معتادة من سكة تاطع (بوزر Illinois (الولايات المتحدة 1966 - 75)، هو رجل قد صمم سكر انصابت وأعطى الحقن الشرجي بالفترة تُكَّد عمله في أعيند من قبل فرانت زابا Frank Zappa ©1978 Zappa Family Trust. Reprinted by permission): "The Illinois Enema Bandit, [I heard he's on the loose, I heard he's on the loose, Lord, the pitiful screams, Of all them college-educated women... Boy, He'd just be tyin' 'em up. (They'd be all bound every one of 'em up with all the bag fulla, The Illinois Enema Bandit Juice..."

تسبب ضرراً في الأمعاء، واء الأمعاء الأيضي وسوء
 امتصاص المعادن الناتج عن المرض. يحدث على نحو شائع
 كذلك كظاهرة لاضطراب حركية الأمعاء في غياب مرض
 واضح (راجع أدناه). قلماً ينجم الإسهال عن أورام تسمى
 للمضي المفردة مثل الورم السرطانوي أو فيوما Vipoma
 (ورم بغير VIP؛ أي السيد المعوي، تفعّال في الأوعية)

معالجة حركية الأمعاء Motility patterns in the Bowel. قد يكون العامل اام في الإسهال فقدان التقلصات
 النطمية segmenting contractions الطبيعية الذي يجر إمرار
 المحتويات، وهكذا يكون لأي موجة تفعّج peristaltic تأثير
 دفاعي أكبر. تخرج التقلصات النطمية للعضلة للمساء المعوية
 محتويات الأمعاء، كثيراً ما يكون لدى انصاين بالإسهال
 نشاط فطمي تلقائي في القولون السيني sigmoid أقل مما هو
 عند الأشخاص ذوي عادات معوية طبيعية، ويكون النشاط
 عند المصابين بالإسهال أكثر. تفحص الأوعية المضادة للحركة
 من الإسهال (راجع أدناه) بازدياد التقطع segmentation
 وتبسيط التمسّج.

معالجة السوائل والكهارل

FLUID AND ELECTROLYTE TREATMENT

Oral rehydration therapy (ORT) المعالجة بالإتهاء الفموي
 (ORT) تكفي المعالجة بالإتهاء الفموي مع محلول غلوكوز
 كهربي لمعالجة معظم نوب الإسهال المائي الناتجة عن إتهاب
 المعدة والأمعاء الحاد. تعد المعالجة بسيطة، فعالة، رخيصة ومسهلة
 الإعطاء لأجل الحالة الميعة المحتملة، يجب أن تكون المعالجة
 بالإتهاء الفموي ORT مرنة كمعالجة متقدمة رلهية. فهي
 تعد فعالة بسبب استمرار نقل الغلوكوز أنتنترن مع الصوديوم
 أثناء الإسهال وهكذا يعزز إعاضة الماء والكهارل المعفودة في
 البراز.

Oral rehydration (ORS) أملاح الإتهاء الفموي

salts: توصي منظمة الصحة العالمية WHO/اليونسف

UNICEF بالتركيب التالي:

كلوريد الصوديوم 3.5 غرام/لتر

والغلظة. يسخ الماء لتذويج الشااضي الذي سحج عن رجان
 الكهارل غير ظاهرة الأمعاء، وتعد آليات نقل الصوديوم
 والكلوريد مركزية في السبب بالإسهال وتديبه العلاجي:
 ولاسيما الإسهال الناتج عن الخرايم والفيرومات. تُقدّم
 الطاقة ضاء المعوية من نشاط صوديوم - بوتاسيوم أنبار
 Na⁺/K⁺ ATPase.

ينأثر تصاص الصوديوم من الظهارة epithelium يلي:
 • دخول الصوديوم أنتنترن مع الغلوكوز sodium-glucose-
 coupled entry. يته الغلوكوز امتصاص الصوديوم ويجرف
 تدفق الماء الناتج الإضافي من الصوديوم والكلوريد مع
 (العائق انديب Solvent drag). تبقى هذه الآلية اعادة فعالة
 في السببات المختلفة من الإسهال، وتعد تميم امتصاص
 الصوديوم والماء بواسطة الغلوكوز (والأحماض الأمينية) هو
 الأساس في تداير الإتهاء الفموي (راجع أدناه). يته
 امتصاص الصوديوم والماء في القولون بواسطة أحماض دهنية
 قصيرة السلسلة (راجع ما سيأتي، معالجة الإتهاء المعوية
 المرتكزة على الحبيب cereal-based ORT)

• دخول الصوديوم أنتنترن مع الأيونات sodium-ion-
 coupled entry. يدخل أيون الصوديوم Na⁺ وأيون
 الكلوريد Cl⁻ إلى الخلية الظهارية، إما كزوج، أو كما
 يبدو عادة، بوجود تبادل مردوج: Na⁺ (خارج الخنوي)
 مع H⁺ (داخل الخنوي) و Cl⁻ (خارج الخنوي) مع 2OH⁻
 أو 2HCO₃⁻ (داخل الخنوي). تحتوي محاليل الإتهاء
 rehydration الفموية الصوديوم، الكلوريد والسكرينات.

الإفراز Secretion هو عملية معاكسة للامتصاص. تنقل
 الخلايا خلية crypt الكلوريد على نحو فاعل إلى داخل لمعة
 الأمعاء ويتبعها الصوديوم والماء استجابة لمنهات متعندة. ينظم
 هذا انتقاراً تبيبه - إفراز بواسطة أحادي فسفات الأدينوزين
 الحلقي cAMP وكذلك GMP، الكالسيوم، البروستاغلاندينات
 والهيكتورونيات.

ينجم الإسهال Diarrhea عن فقدان التوازن بين الإفراز
 وعود الامتصاص للسوائل والكهارل؛ لثة أسباب عديدة
 تتضمن العدوي بالكائنات الحية المعوية (تنسي تته الإفراز أو

بخاصة السوائل الزرديدة في المستشفى. لا تعدُّ الأدوية المضادة للحركية antimotility ملائمة في الإسهال الوعيم عند الأطفال الصغار؛ إن أي تأثير هادئ قد يملكه من المحتمل أن يعادل التأثيرات الضائرة الخطرة (انظر أدناه).

الأدوية المضادة للإسهال

ANTIDIARRHOEAL DRUGS

تُعطى من الأدوية التي غالباً ما تستعمل عن شكل توليفة combination.

الأدوية المضادة للحركية Antimotility drugs

تعمل هذه الأدوية على عضلة الأمعاء فتؤخر إمرار محتويات الأمعاء مما يسمح بزمن أكبر لامتصاص الماء. الكودين Codeine (عمره النصفي 3 ساعات) ينشط الكودين مستقبلات الأفيونية الفعول في العضلات الملساء للأمعاء فينقص من التشنج ويزيد من التقلصات القفطعية. قد يتطور التحمل بالاستعمال المطول، كما قد يحدث الاعتماد (نادراً). يجب احتياجه عند المرضى المصابين بالداء الرتحي diverticular disease لأنه يزيد من الضغط داخل المعدة.

ديفينوكسيلات Diphenoxylate (عمره النصفي 3 ساعات) يرتبط بيوتاً مع البيتين ويلتزم في الأمعاء بأسلوب مشابه للكودين. يُقدّم الدواء مزوجاً مع جرعة متدلة trivall dose من الأتروبين (لتعق معاقته) مثل co-phenotrope (Lomotil). قد يسبب الدواء الغثاء، القرب، الألم البطني والخمود في الجهاز العصبي المركزي. يسبب الجرعة المتروطة من لوموتيل Lomotil هود تنفسي قد يكون خطراً، قد يحدث لمدة 16 ساعة بعد ابتلاع الدواء بسبب تأخر التفريغ المعدي.

لوبيراميد Lopramide (عمره النصفي 10 ساعات) شبه بيوتاً الديفينوكسيلات. ينبغي طرز قعله غامضاً ولكن يحدث احتلال دقنسي لمحتويات الأمعاء تأثيراته على المستقبلات الدائرية وانطوائها المنعوية الذي قد ينجم جزئياً على الأقل عن فعنة على مستقبلات الأفيونية الفعول. قد يسبب اللوبيراميد عثاءً، قيأً ومغصاً بطنياً. يبدو أن احتمال معاقرة النواء منخفضة.

كلوريد البوتاسيوم	1.5 غرام/لتر
سيترات الصوديوم	2.9 غرام/لتر
غلوكونز لا ماني	20.0 غرام/لتر

يقدم هذا التركيب 90 ميلي مول/لتر من الصوديوم، 20 ميلي مول/لتر من البوتاسيوم، 80 ميلي مول/لتر من الكلوريد، 10 ميلي مول/لتر من السيترات، 111 ميلي مول/لتر من الغلوكونز (إجمالي الأوسمولية 311 ميلي مول/لتر).⁹

يوجد العديد من التركيبات الأخرى مع قليل من الصوديوم (راجع كتيب الوصفات الوطنية)¹⁰.

سوف تفضل معالجة الإسهال بالأشربة اللاكحولية المتحاوية لوحدها بسبب محتواها المنخفض جداً من الصوديوم (عادة أقل من 4 ميلي مول/لتر). قد يستعاض الغلوكونز بركيزة أخرى مثل الفليسيت glycine أو مسحوق الرز. إن أملاح الإسهال القموي التي أسسها من الحبوب cereal-based المعتمدة في الحقيقة على الشا starch (النتج الغلوكونز) من مصادر عديدة (الرز، القمح، الدرة، البطاطس) تمتلك ميزة مكافحة الإسهال بدرجة متدلة أكبر من لمستحضرات التي أسسها من الغلوكونز glucose-based. قد يكون ذلك بسبب تحمير التبا غير القابل للهضم في الغولون إلى أحماض دهية قصيرة السلسلة، التي تبه الامتصاص القولي في الصوديوم والماء. هكذا فإن كل أسره في العالم تستطيع أن تجد انكوبات الأساسية لمزيج الإسهال القموي الفعال وهي الحبوب مع الملح.

يمكن معالجة معظم الحالات على نحو كاف بالفتارة الحريضة على المدخول القموي، لكن يُعد نقاد السوائل والكهارل خطيراً، خاصة عند الأطفال وقد يحتاج الأمر إلى

⁹ دهن الحابل المسطحة الصوديوم التي نغص لأوسمولا (250 ميلي مول/لتر) مع احتياج أقل لسحب السوائل الزرديدة غير المحسولة، ومع حجم برار أقل أو ملي، أقل، وقد تعضل لأن Hahn S et al 2001 British Medical Journal 323: 81-85.

¹⁰ إن تركيبة منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأمم المتحدة للتربية والأمرية تنصص تركيزاً أعلى من الصوديوم. بحسب تركيز الصوديوم في لتر الإسهال، لكن ربما يفضل تركيبات عالية الغلوكونز glucose ومناسبة الصوديوم عند الترضع، فليس يفقدون كمية أقل من الصوديوم في براهم.

تُهاض أفعال الكوديون، الديفينوكسيلات، والنوبراميد
بالنالوكسون naloxone.

تحذير Warning. ينبغي ألا تعطى الأدوية المضادة
للحركية لمعالجة الإسهال الحاد عند الأطفال، ولا سيما الرضع،
أو الصغار بإثناء انبعاث النعوي الأنهباسي النشط، لأن هناك خطر
في اتسب بالنعولوس الشلليّ paralytic ileus، والجمود
النصي عند الرضع.

الأمية التي تزيد مباشرة لزوجة محتويات الأمعاء

Drugs that directly increase the viscosity of gut contents

الكاولين Kaolin والطباشير chalk هما من المسحوق
المُشربة. تكون دعامتهما العلاجية هامة كما يظهر في حفيقه
مشاركتهما مع دواء أفيونيّ المفعول. تفيد عوامل التشكل
الكثيبي مثل ispaghula والميثيل سيلونوز والإسترقلية
sterculia (راجع أعلاه) في الإسهال الناتج عن إنداء الرئسي،
ولاحل إنفاص سُوائل الغائط عند مرضى قعر اللغائنيّ
ileostomy وقعر القولون colostomy.

إسهال للمسافرين TRAVELLERS' DIARRHOEA

يُعد إسهال المسافرين مانوفاً وقد اكتسب أسماء شعبية
إقليمية: الخطوة 2 - الأزبية Aztec 2-step، موتيزوما روفنج
Rangoon Run، Montezuma's Revenge، طوكوترونس
Tokyo Tots، حسي تومي Gypsy Tummy، هوتنج كونج
دوغ Hong-Kong Dog، استوماك أنجليس Estomac
Anglais والدار البيضاء Casablanca Croal، تُصور جميعها إلى
بعض الساحات areas التي تُعد خطيرة على الزائرين. يشير
الاسم المكسيكي "إسهال السياح turista" إلى الذين يعانون
منه على نحو رئيسي.

تُعد معظم الحالات مُعدية infective، وتشارك نصف
حالات الإسهال التي تصيب الزائرين للبلدان المتقدمة وشبه
المتقدمة مع سلالات من الإشريكية القولونية Escherichia
coli المُنتجة للذيفان النعويّ enterotoxigenic تُعد الجراثيم
الأخرى المُنتجة للذيفان Shigella و Salmonella،
انغروسات المُنتجة عائلة السوروك Norwegian family.

والطفيليات (خاصة الجيارديّة اللَّمبيّة Giardia lamblia)
متكررة أيضاً. تتميز أن الانتفال يكون غالباً غير متغير عن
طريق ابتلاع الطعام والماء الملوّثين مما يشير إلى الطريقة الأكثر
عالية لإنفاص هذا الاحتظار.

يمكن السيطرة على الإسهال اللامي الحاد عند البالغين
بمعاليل الإسهال الفمويّ وأحد الأدوية المضادة للحركية، على
الرغم أن تعطل الطلي في الحالات الخفيفة الذي يسببه هذا
النوع يُعد لقل قبولاً من البراز الرخو. يدوم الإسهال عادة
لمدة 2 - 3 أيام، وقد يكون مرعباً اجتماعياً، وإذا فشلت
للمعالجات العرضية، فسوف يكون الأميوكيولون Amino-
quinolon مثل السبيروفلوكساسين 500 ciprofloxacin ميلي
غرام مرتين يومياً فعالاً. إن استعمال مُضادات الميكروبات
antimicrobials في إسهال المسافرين لا يزال موضع جدل
(راجع أدناه)، ولكن يُفقد معظم المُعانون التفريح الذي
يحصلون عنه قرص أو قرصين من الدواء.

لقد أظهرت المُعالجة المضادة للميكروبات الإثباتية
prophylactic antimicrobial therapy إنفاصها لرفع نسب
الإسهال، لكن استعمالها الروتينيّ يحمل احتظار إعاقه
تشخيص النموى النطوره. تكرد القضية الأوسع هي إمكانية
تطوير وانتشار كائنات حية تقاوم المضاد الحيوي، لذلك فإن
أي مساع حربية يجب أن تقارن مع الاحتظار على الجمع في
المستقبل. يجب عدم استعمال مُضادات الميكروبات إنقائياً في
أكثر الحالات لكن السبيروفلوكساسين 500 ميلي غرام مرة
يومية) قد يكون مبرراً عند الأفراد الذين يتوجب انقاذهم
بصفة حادة عندما يسافرون لغترات قصيرة إلى الباسات
العالية الاحتظار.

الإسهالات المُعدية النوعية

SPECIFIC INFECTIVE DIARRHOEAS

توافر المُعالجة الكيبيبية من أجل كائنات حية نوعية
معينة، مثل داء الأمبيات، داء الجيارديا والحمى التيفية.

الإسهال المُحرض دوائياً

DRUG-INDUCED DIARRHOEA

تُعد مُضادات الميكروبات antimicrobials الأخرية الأكثر

ppressives الأخرى شديداً وقد أدت الدراسات الحديثة حول الآليات الأنتهائية إلى إدخال معالجات ابتكارية نشيطه العملية الأنتهائية.

يجب في السُّورَات الحادة من داء الأمعاء الأنتهائيسي استثناء العلوي التعديهِ المعوية دائماً بواسطة استسهار الجِرار Stool microscopy والزرع، واختبار ذيفان البكتية الضسيرة *Clostridium difficile*. إن تدابير تصحيح فقر الدم، شذوذات السوائل والكهارل وتحسين الحالة التغذوية العامة تُعد أيضاً هامة. يجب استعمال مُضادات الإسهال بحذر شديد في التهاب القولون النشيط، ويمنع استعمالها عندما يكون المرض وخمياً. فقد تسبب توسعاً قولونياً ممياً مع حدوث الثقاب perforation.

التهاب القولون القُقرُجيّ ULCERATIVE COLITIS

أمينوساليسيلات Aminosalicylate

تصرون الأمينوساليسيلات الهدأه عند مرضى التهاب القولون القُقرُجيّ (التيكس والتراجع يحدث بعامل واحد من ثلاثة)، وقد تستعمل أيضاً في معالجة النوب الحادة (قد يحتاج أيضاً للكورتيكوستيرويدات).

السلفاسالازين Sulfasalazine (ساليسيلازوسلفاينولين salicylazosulfapyridine) سالازوبرين salazopyrin) يتكون من مركبين هما: السلفاينولين وحمض 5-أمينوساليسيلات؛ يتصلان برابط الآزو AZO-bond. يصعب امتصاص السلفاسالازين من الأمعاء الدقيقة وتنتشر الجراثيم القولونية رابط الآزو وتطلق أجزاء الكورن. إن الجزء الفعال علاجياً هو حمض 5- أمينوساليسيليك (5-ASA). يمتص السلفاينولين جيداً؛ يَستَقل في الكبد ويفرغ في البول؛ ليس له فعل علاجي في التهاب القولون ولكنه يشارك في آلية توتُّد delivering حمض 5- أمينوساليسيليك في القولون.

يستعمل السلفاسالازين أيضاً كعامل مُحسِن لمرض a disease-modifying agent في التهاب المفصل الروماتويدي (راجع الفصل 10)، وقد أدخل السلفاسالازين بالأصل من أجل هذه الحالة في عام 1930. يتوفر كقرص أو حقن شرجية

شروعاً اتسبب الإسهال ربما نتيجة تعديل النسب المعوي bowel flora. قد يكون مبالغاً من عدم ملاءمة خفيفة، إلى تهديد الحياة تُرَقِب مع المُعضاد الحيوي والتهاب القولون القشائي الكاذب، الناجم عن استعمار الأمعاء بالمُعْتِبة العسيرة *Clostridium difficile*. تصيب الحالة بضقة خاصة المرضى لنسب في المستشفى. إن الكينيداميسين clindamycin والحيل الثالث من السيفالوسبورينات أكثر عرضة لإحداث هذه المضاعفة، بينما لا تكون شائعة بمجموعات الكينولون والأمينوغليكوزيد. تكون المعالجة بالفانكوميسين vancomycin أو المرونيدازول meconidazole. قد تسبب أيضاً مضادات الحموضة الحلوية على اللغزيروم الإسهال، كما تسبب مضادات التهاب اللاسترويديه والنيشوم.

الإسهال الإفرازي SECRETORY DIARRHOEAS

الأوكترينيد *Oxeritide*، هو ببتيد تخليقي يُشاطر قائل الحمض الأميني مع ثوماتوستاتين (راجع الفصل 37). غيظ إطلاق الببتيدات التي تتوسط إفرازات هضمية معينة، وربما يستعمل للتفريح عن الإسهال الناتج عن أورام سرطانية carcinoid tumours والفيوما vipomas.

داء الأمعاء الأنتهائي

Inflammatory bowel disease

يصعب فهم إمرراض داء الأمعاء الأنتهائي. قد تُكتَفه آليات مناعية، وتضمن المستضدات المحتملة الجراثيم المعوية والمطهارة المعوية. لقد وصفت أيضاً شذوذات في الوسائط الأنتهائية؛ أُفْرَح وجود فقدان للتوازن بين سيتوكينات الطبيعة الأنتهائية وسيتوكينات المضادة للالتهاب التي قد تُحدد الاستعداد susceptibility مع ذلك فقد تكون الشذوذات المشاهدة بمسألة ثانوية للمسألة المرضية.

تتضمن الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة التهاب القولون القُقرُجيّ وداء كرون الأمينوساليسيلات aminosalicylates والكورتيكوستيرويدات corticosteroids. يكون طَبَرز فعلها عامضاً، تمتلك أيضاً كابتات المناعة immunosup-

الجُذامية أو تخميل.

إلى حامل حامل inert carrier. يتحرر 5-ASA بعد انشطار روابط الآزو بالجراثيم القولونية.

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids

الحظن الشرجية والتخميل Enemas and suppositories. عندما يكون التهاب القولون القُرْحِي مُحدداً في نصف القولون الأيسر، فيمكن ضبط المُوراث exacerbatons النسي لا تستجيب للأمينوساليسيلات لوحدها غالباً بالمُقَرَّب الشرجية للمُسرويد. سوف تحصل بالإعطاء الملائم إلى اثنية الطحانة ولأحر ذلك يجب أن يقوم المرضي بالاضطجاع لمدة 30 دقيقة بعد إدخال الحفنة الشرجية. يبدو أن المُستحضرات المرغوة الأسس foam-based تعطي عتامة القُرْحون بكفاءة أكثر من التركيبات المائية.

قد تكون الحظن الشرجية للمُسرويد غير فعالة عند انصباين بالمرض المَحْدود في بضع سنتي مَرَات القاصية من انقسام، لأنها سوف تُؤتسي إلى العظمة المتهبة المادية. تُعد تخاميل المُسرويد مُساعِدة غالباً في هذه الحالة. إن الصباين بالتهاب القولون القاصي يكونوا عُرضةً لتحميل العائط faecal loading فوق العظمة المتهبة ويمكن أن يؤدي ذلك إلى إسْهَان قائل overflow diarrhoea ويسبب للتهاب. يمكن كسب تحميل العائط بصورة انبطن الشعاعية المستقيمة وتعالج بالليونات؛ يُعد هذا التقدّم المأمون للعملية الأنتهابية مقيداً إلى القولون القاصي. يجب عدم استعمال الأدوية المضادة للإسْهَال مهما كان السبب لأنها قد تُسبب المشكلة. يجب التشجيع على تناول كميات كافية من الألياف الغذائية والسوائل، وقد تساعد عوامل البراز الكثلية في التحصين ضد تحميل العائط.

الكورتيكوستيرويد الجُموعي Systemic corticosteroid

يجب أن تعالج السرب الرخيمة العتلة من التهاب القولون القُرْحِي بالكورتيكوستيرويدات الجُموعية، وعادة ما تكفي المُستحضرات القموية. إن من الأهمية إعطاء الدواء الكافي نُضْبُث العمدلة الأنتهابية (الجرعة الدتة من الوريدسزولون 60 ميلي غرام يومياً). يجب أن تبدأ الاستجابة خلال 10 - 14 يوماً وإد، لم تبدأ فحجب أن تُدخل المرضي إلى المستشفى لمعالجة أكثر تركيزاً تتضمن الكورتيكوستيرويد

نتج للتأثيرات الضائرة بشكل كبير من جزء السلفوناميد sulphonamide وتتضمن الصداع، التوعك، القهم، الغثيان والقيء؛ تُعد هذه التأثيرات متعلقة بالجرعة وشائعة عند المُؤسْتَلِر البعيتين slow acetylators (للسلفوناميد). تتضمن التفاعلات الأرجية العفج، الحمي والتهاب العقد الممنية؛ قلما تحدث قلة الكريات البيض وندرة اغيبات. قد يصبح الذكور عقيمين نتيجة قلة السطاف وتقص سُحْرُك السطاف sperm motility، يُعاكس هذا إذا استبدل السالازوبرين بانيسالازين mesalazine.

يسالازين Mesalazine. إن المرضي غير المتحملين للسالازوبرين يتحملون عادةً الميسالازين، الذي يشكل حمض 5- أمينوساليسيك (5-ASA). حمض الميسالازين بسرعة وعلى نحو تام في الصائم العلوي، ويُحْضَر بحسب تركيبات عتلفة بحيث تُؤسر من إطلاقه. تُنْغَلل أتراس كسكول Asacol بالراتين resin الذي يذوب فقط في بءاء 7 أو أعلى، معضلاً بذلك إطلاقه في القاعقي والقولون. يمتلك البتسا Pentasa إطلاقاً بضيء ولكن البءاء ذات عتالة مستقلة حيث يتحرر 5-ASA في السبيل القعدي القعوي. يدخل 5-ASA الدم وسرعان ما يعضي بالأستلة في الكبد ويفرغ من الكلية. إضافة إلى التركيبات القموية، فإن الميسالازين يتوافر عنى شكل حُفْن شرجية.

تتضمن شاكمة profile التأثيرات الضائرة الغثيان، الألم البطني، لإسْهَال المائي (الذي قد يؤدي إلى التباس التشخيص عند الصباين بءاء الأتءاء الأنتهابي) والتهاب الكلية الحلال. يجب مُراقِبة وظيفة الكلية بانتظام عند المرضي الذين يأخذون 5-ASA، خاصة للمُستحضرات ذات الإطلاق الكبير في الأتءاء الدقيقة.

قمة مستحضرات أحران من 5-ASA يوحران على نحو فعال إطلاق الجزء النشط حنسي بحصل المستحضر إلى القولون؛ الأولسالازين Olsalazine يتكون من جزئين من حمض 5-ASA مرتبطين بوايط الآزو؛ ينسا بالمسالازيد Balsalazide يتشكل من جزئي واحد من حمض 5-ASA مرتبط بوايط آزو

أي عامل آخر كانت للمناعة (انظر أدناه). تستطب الجراحة إذا فشلت المعالجة الطبية في مكافحة المرض أو ترابط المرض مع تأثيرات ضارة غير مقبولة.

داء كرون CROHN'S DISEASE

تعتمد المعالجة على نوع المرض. يشابه الفصم العلاجي لداء كرون القولونيسي كثيراً مع التهاب القولون التقرحي، أي بالأمينوسايسيلات والكورتيكوستيرويد. تُعد هذه الأدوية أقل قيمة في صيانة الهدأة في داء كرون عما هي في التهاب القولون التقرحي، على الرغم من أنها تساعد على إنقاص نكس المرض في مقرات لفُغافرات نهجسية surgical anastomoses. فلما تُعد مستحضرات الحُقن الشرجية الموضعية بسبب التوزع اللطخي patchy للالتهاب وتوفر للمستقيم.

بمستجيب، بطريقة مختلفة عن التهاب القولون التقرحي، حوالي 50% من المصابين بداء كرون كالمسترويديزول الذي يُعطي حتى ثلاثة أشهر، على الرغم من التأثيرات الضائرة المتضمنة عدم تحمل الكحول، وإن اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن مثل هذه المعالجة المطولة غالباً ما يُقيد استعماله. يفيد اللجوء أيضاً في التحكم بداء الأمعاء الدقيقة والمخبطة بالشرج perianal وينقص من وقوع نكس لفُغافرات بعد الجراحة. قد تكون مضادات المكروبات الأخرى خاصة السيفترلكساسين فعالة أيضاً.

يصيب داء كرون Crohn's الأمعاء الدقيقة على نحو محدود ناحية العائقي الأعوروي ileocaecal، على الرغم من أنه قد تُكتشف أي جزء من السلسل المعدي المعوي، أولاً من الغم. يتعرض المصابون بالكتشاف involvement الأمعاء الدقيقة لسوء التعلية الشرائر ومن الضروري تدخل طبيب اختصاصي بالتنظير الغذائي؛ قد يتطلب ذلك تغذية معوية أو تغذية باخفن. يُعد قتلنس المظم شالماً حصراً إذا كان استهلاك الكورتيكوستيرويد عالياً.

إن السلفاسالازين والأزلسالازين والثيالسالازين غير فعالة في داء كرون في الأمعاء الدقيقة لأن هذه الأدوية مصممة لكي تحرق 5-ASA في القولون. تطلق مستحضرات الميسالازين

وردياً، يمكن تخفيض الجرعة على مدى 6 - 8 أسابيع حالما نتحقق الهدأة. يجب عدم فعل ذلك بسرعة كبيرة إذ إن تدابير الإنقاص السريع للجرعة المستعملة في معالجة الربو لا تكون ملائمة من أجل داء الأمعاء الالتهابي.

يجب معالجة الربو الوعيب من التهاب القولون التقرحي في المستشفى بالكورتيكوستيرويد وريدياً. إن الخطر الرئيسي هو توسع القولون السمي والالتقاب perforation، اللذان يمكن أن يحدثا على نحو مخائلي insidiously. تفيد القياسات المنظمة للطوق girth البطني وصورة الضئ الشعاعية المستقيمة في رصد الاستجابة، التي يجب أن تُشاهد خلال 72 ساعة. إذا لم تكن هناك استجابة فإن تجربة نيكولوسبورين (انظر أدناه) قد تحرض الاستجابة. فيما عد ذلك فإن المعالجة هي الإستئصال العاجل للقولون colectomy.

سيكلوسبورين Cyclosporin قد يمرض على الهدأة عند بعض المصابين بالتهاب القولون التقرحي غير المستجيب إلى الكورتيكوستيرويد. يعطى الدواء بجرعة 2 - 4 ميلي غرام/ كيلو غرام وريدياً حتى نتحقق الهدأة. يجب رصد وظيفة الكلى عن كثب لأن النيكولوسبورين سام فكلية (راجع الفصن 30). يُستبدل غالباً بالأزوثيوبرين azathioprine من أجل المعالجة المستمرة (انظر أدناه) يستعمل النيكولوسبورين فقط لتأخير الجراحة عند العديد من المرضى؛ سوف ينكس 50% من المرضى بعد ستة أسابيع ويخضعون لاستئصال القولون.

يفاقم التدخين داء كرون Crohn، ولكنه يُحسن (عنى نحو شاذ) التهاب القولون التقرحي. قد تقدم نُطاحات النيكوتين nicotine patches منفعة في التهاب القولون التقرحي لكن لا يُعد الكثير كبيراً بشكك كاف لتبرير استعمالها الروتينية في التدبير العلاجي.

صيانة الهدأة Maintenance of remission

يمكن إنقاص الكورتيكوستيرويدات ببطء (راجع أعلاه) وبدأ بالمعالجة المستمرة بالأمينوسالاسيلات. إذا كان المرض معتمداً على الكورتيكوستيرويد، فقد يستعمل الأزاثيوبرين أو

Mesalazine الـ 5-ASA بلوحة مرتفعة في الأمعاء وتضيق السوروت الخفيفة إلى المتوسطة من الداء اللقائي الأعوري عند حوالي 50% من المرضى، يُحتاج مع ذلك إلى جرعات عالية (2.4 Asacol) غرام مضممة على جرعات، Pentasa 2 غرام مرتين يومياً).

يحتاج المرض الأكثر وعامة للكورتيكوستيرويدات لتخفيف الغذاء (بريدنيولون 60 ميلي غرام) يوماً حسي تحرض للمدأة، وتخفض الجرعة بمقدار 5 ميلي غرام (أسبوعياً). يستجيب حوالي 75% من المرضى. يُعد الـ budesonide كورتيكوسترويداً فعالاً نشيطاً موضعياً وهو يدل يمكن أن يعطى إما فمياً أو كحقن شرجية. يُحضر المستحضر الفموي على شكل تركيبة ذات إطلاق آجل بحيث يُؤسى اندراة إلى القولون المساعد واللفائفي. يُحد الاستقلاب التام بالمرور الأولي في الكبد من التوافر الجموعي Systemic availability والتأثيرات الضارة احتمالا. بعد البريدنيوليد في المعالجة الصائفة حوالي 30% من المصابين بداء كرون انجمنين على الستيرويد.

قد تتطلب صيانه الغذاء إضافة الأزاثيوبرين أو أي دواء آخر كانت للساعة (راسع أدناه). يسهم تدوين النيج بالثأكويد في التمسك ويجب عدم تشجيعه بقرة.

قد يتسبب داء كرون بمضاعفات مثل تضيقات الأمعاء، التامور والخراجات داخل البطن. تُعد الجراحة ضرورية غالباً لكن قد تكون التضيقات قابلة للتوسيع بالقولون بالتنظير الداخلي ويمكن أن تُسرح الخراجات تحت المراقبة بالتصوير الشعاعي.

المعالجة الغذائية Dietary therapy

هناك بية على أن التظم الغذائية السائلة liquid diets التي تستند على الأحماض الأمية (نظام غذائي متوازن العناصر elemental diet) أو على قليل الببتيدات oligopeptides لمدة 4 - 6 أسابيع تكون فعالة مثل الكورتيكوستيرويدات في التحكم بداء كرون رغم أن التمسك يُعد شائع عند توقف المعالجة. لا تكون المستحضرات المتوازنة العناصر سائلة بصفة خاصة وغالباً ما يجب إعطاؤها بواسطة

الأنبوب الأنفي المعدي، الذي يكون غير شائع لدى المرضى. إنما تستحق المحاولة في الحالات لبقاومة على الستيرويد، ويفضلها أطباء الأطفال بصفة خاصة الذين يجنون اجتناب الستيرويد الكظري بسبب تأثيراته الضارة على النمو growth.

لعنله عامل لتخر الوزمي

Antibodies of tumour necrosis factor (TNF)

بسبب عامل التخر الوزمي ألفا TNF α تنشيط الخلايا الشاعية وإطلاق الوسائط الأتهامية؛ لقد وجد أن مثبطات TNF، انفليكسيماب infliximab وإتانرسبت etanercept (راجع الفصل 15) ناعمة في داء كرون. سوف تعرض جرعة مفردة من مضاد عامل التخر الوزمي ألفا anti-TNF α على الغذاء عند حوالي ثلث المصابين بداء كرون المقاوم على العلاجات الاعتيادية، مع تحسن الثلث الأخر. يبدو أن جرعة مفردة أخرى بعد 8 أسابيع تسبب هدأة ذات مدة أطول، تعمد هذه المعالجة أيضاً في علاج تامور كرون. تتضمن التفاعلات الضارة الصداع، الغثان والتورخ؛ قد تؤدي الترسبات المتكررة بعد فترات مطونة (1 - 2 سنة) إلى تفاعلات فرط الحسس hypersensitivity reactions تبقى بجاعته واحتمال تأثيراته الضارة في المعالجة الملمنة (كما في ذلك تطور الخاتم حسي تورخ. لا توجد بية بأن الأنداد للضادة لعامل التخر الوزمي ألفا ذات فعالية في التهاب القولون التقرخي.

الأموية للقلبة للمناعة Immunosuppressive drugs

أزاثيوبرين Azathioprine يُعد فعالاً كعامل سوفر للستيرويد steroid sparing agent في المعالجة الصائفة لداء كرون، قد يسمح استعمال هذا الدواء حسي 2 ميلي غرام/ كيلو غرام بسحب الكورتيكوسترويد كله. يستعمل أيضاً للغاية نفسها في التهاب القولون التقرخي على الرغم من أن البية على بجاعته في هذا الاضطراب أقل إقناعاً. بما أن بداء فعل الأزاثيوبرين يتأخر حسي 8 أسابيع، فهو غير فعال في التخريف على الهدأة، وقد يؤدي إقاص جرعة الستيرويد في الأسابيع الأولى من المعالجة الأزاثيوبرين إلى التمسك. قد يسبب

relaxation therapy: المعالجة بالسوم والمعالجة السلوكية
المعرفية في حالات مختارة.

داء الرتجِي DIVERVICULAR DISEASE

بمسبب الداء الرتجِي 9 - 10% من السكان في الغرب فوق
عمر 45 عاماً؛ ويرفع معدل الوقوع إلى 80% عند هؤلاء
فوق عمر 80. إن سوء حركة القولون مع ازدياد الضغط
داخل القولون، والقوت ذي الدرجة العالية من الكربوهيدرات
الغنية والفقيرة إلى الألياف الغذائية كلها عوامل محرضة عامة.
يعاني بعض المرضى من ألم بطئسي ينجم من سوء الحركة
بينما يبقى الآخرون عديمي الأعراض. تحدث العدوى في الرتج
عند الأقلية، مما قد يؤدي لتفمق أو تشكل الخراج.

يستحب الداء الرتجِي للمصحوب بالأعراض لزيادة
الألياف الغذائية، وإضافة عامل براري كشمي. تساعد الأدوية
المُضادة للتشنج في التحكم بالألم تُشجج القولون لكن الأدوية
المُضادة للحركة تشجع على ركود stasis محتويات القولون،
وتزيد الضغط داخل القولون، ويجب اجتنابها. يتطلب التهاب
الرتج diverticulitis معالجة بمضادات الميكروبات الواسعة
الطيف لمدة 7 - 10 أيام (مثلاً السيفورلو كسامين
والمثرونيذولون، أو الأمبيسلون، الجنتاميسين والمثرونيذولون).

التحصين ضد سرطانية القولون

PROTECTION AGAINST COLON CARCINOMA

قد تطور أوعية معينة دوراً مُحصناً ضد سرطان القولون.
يبين السبب على أساس ملاحظة تغير السيكلوكامبيجنتار
وهو التعبير الإنزيمي COX-2 الذي يزداد في أورام القولون
السرطانية، وإن داء السليلات الغدومي adenomatous
polyposis العائلي وهو حالة محتملة أحيائه. توحي البينة بأن
الأسبرين وباقى مضادات الالتهابات اللاستيرويدية قد يمارس
أثراً مُحصناً من خلال تثبيطها لهذا الإنزيم؛ قد تكون الجرعة
تُحَصَّن protective dose من الأسبرين أعلى من تلك
المنستعملة في القرص القلبي الوعالي، ولا بد من اغتابة
الواضحة بين شافع مثايل الاحتطرات الناقمة عن المضاعفات،
على نحو خاص السرف المعدي المعوي. قد تمنك مُعطات

تعطى مضادات التشنج Antispasmodic (انظر أدناه) من
اجل الألم البطني، على الرغم من وجود بينة موضوعية قليلة
لتساعتها من التحارب السريعية ذات الشاهد. تصاحب البينة
مضاعفات متفيرة الطبيعة لأعراض متلازمة القولون التشنج،
ويكون لدى المرضى الذين يعانون من هذه المضاعفات معدل
عال من الاستجابة للفتل Placebo في هذه الحالة. ثمة صنفان
رئيسيان من مضادات التشنج، الأدوية المُضادة للمُسكارين
والأدوية المرعية للمعضلات للمساء ذات التأثير المباشر.

الأدوية المُضادة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

تُحصر هذه الأدوية الانتفال الكولينسي المفعول في
التهابات العصبية الحدة. لعقد للأدوية وتسبب ارتخاء العضلات.
للمساء. قد تكون الأدوية المُضادة للمُسكارين التحليلية أي
الديسكلومين dicyclomine والنبروبانتيل propantelidone
الأكثر فائدة في متلازمة القولون التشنج، لكن نجاعتها
العلاجية غالباً محدودة بسبب تأثيراتها الأخرى المُضادة لفعال
الكولين. يمنع استعمال هذه الأدوية عند المصابين بالزرق
glaucoma والحالة البروستاتية، ويجب عداها في حال الجرر
reflux المعدي المرثي.

المرخيات المُضادة للمساء الأخرى

Other smooth muscle relaxants

الليبيرين Mebeverine هو مشتق من لوفوبيرين
reserpine الذي يمتلك تأثيراً مباشراً على نشاط العضلات
القولونية، يظهر ذلك في فوط الحركة القولونية على وجه
الخصوص. بما أنه لا يمتلك نشاطاً مُضاداً للمُسكارين، فهو لا
يُعرض لحدوث تأثيرات عبر مرعية مرعحة من هذه المجموعة
من الأدوية.

ألفيرين Alverine وزيت النعنع الفلفلي peppermint oil
يملكان أيضاً نشاطاً مرخياً للمعضلات للمساء.

تنفع تجربة الأميتريبتيلين amitriptyline بجرعة منخفضة
(10 - 25 ميلي غرام عند الليل) عند المرضى الذين لا
يستجيبون لمضادات التشنج، وفي حال الترابط مع الاكتئاب
قد يساعد إعطاء الجرعات الاعتيادية منه أو من باقي
مضادات الاكتئاب الأخرى. ثمة مكان للمعالجة الاسترخائية

COX-2 الانتقالية ميزة في هذه الحالة.

التشقُّق الشَّرْجِيّ ANAL FISSURE

إن الشقوق الشَّرْجِيَّة مؤلمة بشدة نتيجة تشنج العضرة sphincter. استعملت المراهم المخدرة والعوامل الملينة لتلغز كثيراً مع الجراحة (بضع العضرة الجانبي الداخلي) للإصابات الوحيدة، لكن قد يسبب هذا الإجراء سنس البراز نتيجة لتقلد التحكم بالعضرة. يكون البديل بالتطبيق الموضعي للنترات الذي يؤدي لإتمام تلي الشقوق الشَّرْجِيَّة. يجب تخفيف المستحضرات إلى 0.2% إذ إن مثل هذا الاستعمال قد يصاحب مع الصداغ كمضاعفة قد يتطور الفحص. أظهر الحفر دائم العضرة لذئبان الوشيقيّ botulinum toxin أيضاً فعالية في الشق الشَّرْجِيّ.

تلليل لقراءة الإضافة

GUIDE TO FUTURE READING

- Almroth S, Latham M C 1998 Rational home management of diarrhoea. *Lancet* 345: 709-711
Eastwood M 1995 The dilemma of laxative abuse. *Lancet* 346: 1115

- Farnell R J, Reppertorn M A 2002 Ulcerative colitis. *Lancet* 359: 331-340
Ferzoco L B et al 1998 Acute diverticulitis. *New England Journal of Medicine* 338: 1521-1526
Goyal R K, Hirano J 1996 The enteric nervous system. *New England Journal of Medicine* 334: 1106-1115
Horwitz B J, Fisher R S 2001 The irritable bowel syndrome. *New England Journal of Medicine* 344: 1846-1850
Janse P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 342: 1960-1968
Madoff R D 1998 Pharmacologic therapy for anal fissure. *New England Journal of Medicine* 338: 257
Midgley R, Kerr D 1999 Colorectal cancer. *Lancet* 353: 991-999
Podolsky D K 2002 Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine* 347: 417-430
Rabbani G H 2000 The search for a better oral rehydration solution for cholera. *New England Journal of Medicine* 342: 345-347
Schüller L R 2000 Pathogenesis and treatment of microscopic colitis syndrome. *Lancet* 355: 1198-1199
Talky N J, Spiller R 2002 Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 360: 555-564
Wright N, Scott B 1997 Dietary treatment of active Crohn's disease. *British Medical Journal* 314: 454-455

الكبد، المسبيل الصفراوي، البنكرياس

Liver, biliary tract, pancreas

- تزداد حساسية الجهاز العصبي المركزي تجاه الأفيونات Opioids، المهدئات والأدوية المضادة للتصرع.
- يزداد تأثير عضلات التخثر القوية بسبب اختلال عامل التخثر التخثري.
- يتبدل توازن السوائل والكهارل. قد يكون احتباس الصوديوم أسهل بعضادات الالتهاب الالتهابية كالمستروبيدات أو الكورتيكوستيرويدات، تصبح الرزومة والحغن أكثر مقاومة لتعمل المدرات القوية.

تبدلات الحرائك الدوائية في المرض الكبدي

PHARMACOKINETIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يمتلك الكبد، باعتباره استقلابياً كبيراً ولا تحدث تبدلات هامة في إيداء الدواء إلا عندما يصبح المرض غير معروض، يؤثر المرض الكبدي الحسي Parenchymat مثل المرض الكبدي الفيروسي المزمن أو الكحولي، على النشاط الإنزيمي الاستقلابي الكبدي للدواء أكثر من حالات التراكدة الصفراوية الأولية مثل التشنج الصفراوي الأولي، ومع ذلك فسوف تحتل فيما بعد نصيبه الأدوية التي تطرح أساساً عن طريق الإفراغ الصفراوي.

تؤدي إصابة الخلايا الكبديّة (السبية، مرض مقدي infectious) إلى نقص نشاط الإنزيمات المستقبلية للدواء، الذي يعكس انخفاض التصفية البلازمية للأدوية التي استقلابت. أما اختلاف كبير بين المرضى، وغالباً ما يترافق مع الأشخاص الطبيعيين.

الملخص

يعد الكبد العضو الأهم حيث تتمثل فيه الأديرة بأديراً كما تكون بعض التمثيليات الناتجة عن طائفة بيولوجياً، بعضها فعال وبعضها الآخر سام (راجع الفصل 7). وتعرض الكبد إلى تراكيز عالية من الأديرة أكثر من معظم الأعضاء لأن معظم الأديرة تعطى فمياً وتصل من السبيل المعدي المعوي، وهكذا يجب أن تمر بجرعة كاملة عبر الكبد لتصل إلى الدوران المعوي.

ولهذا سبب يكون الكبد هدفاً سريعاً لتأثير الإصابة بالمواد الكيميائية والأدوية، ويعد اضطراب الوظيفة الكبدية سبباً هاماً لتأثير إيداء Handling للدواء والاستجابة.

الأديرة والكبد

- تبدلات الديناميكا الدوائية والحرائك الدوائية
- وصف العلاج في المرض الكبدي
- ضرر الكبد المعترضين دوائياً
- مظاهر المعالجة

الإصلاح الصفراوية والحمليات الصفراوية
البنكرياس والأديرة

آثار المرض الكبدي Effects of liver disease

تبدلات ديناميكا الدوائية في المرض الكبدي

PHARMACODYNAMIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يظهر المصابون بمرض كبدي وخيم شذوذاً مميزاً في استجابة العضو النهائي تجاه الأديرة، مثال ذلك:

جريان قس الكبدى والاستقلاب

HEPATIC BLOOD FLOW AND METABOLISM

تحدث تبدلات معقدة في الجريان الدموي أثناء المرض الكبدى. تزداد المقاومة تجاه جريان الدم الساسى الكبدى في التشمع، وتقتص التحويلات البابية الجموعية وداحس الكبدية من إثناء Delivery الدم، إلى خلايا الكبدية.

يتعلق طراز التبدل للاحم عن المرض بالطريقة السى يعالج بها الكبد السليم كحل حواء، وثمة صفتان عامتان هما:

- الأدوية السى تستقلب بسرعة وفات الاستخلاص السعالى *highly extracted* مرور مقدر عبر الكبد. تحدد بصفية clearance مثل هذه المركبات على نحو طبيعى بالجريان الدموي الكبدى ولكن في حالة مرض كبدى وحيث يستخلص قسم صغير من الدواء من الدم حيث أنه يمر عبر الكبد نتيجة ضعف وظيفة الخلايا الكبدية؛ ونسمح بالتحويلات البابية الجموعية *Portasystemic* نسبة من الدم أن تتجاوز الكبد إجمالاً، لذا يكون التغير السائد في حركت الأدوية السى تعطى قموها بأن يزداد توافرها الجموعى *Systemic availability*. لذلك يجب أن تكون الجرعات الأولية تشك الأدوية والجرعات للتدوية Maintenance doses أقل من المعتاد. عندما تكون وظيفة الكبد عذيلة بدرجة وحيمة فإن العسر التصفى للأدوية في هذا النصف قد يؤول أيضاً.

- الأدوية السى تستقلب ببطء ودات الاستخلاص الضعيف مرور مقدر عبر الكبد. إن العامل الذي يحدد سرعة إضراح هذا النمط من الدواء هو السعة الاستقلابية *Metabolic capacity* ويكون التبدل الرئيسى للاحم عن المرض الكبدى هو بإطالة العمر للصفى *clearance*. لذلك فقد نحتاج إلى تطويل الفترة بين جرعات هذه الأدوية، ويزداد زمن التوصل إلى تركيز الحالة الثابتة *steady state* في البلازما (حسبة أعمار نصفية: $5 \times t_{1/2}$).

بروتين البلازما الرابط للدواء

PLASMA PROTEIN-BINDING OF DRUG

يقص ارتباط الأدوية مع الألبومين عندما تنخفض التراكيز

البلازمية للألبومين نتيجة تخليق معيب. بالإضافة لذلك، فإن ملواء المسلمة المنشأ المنتجة بالمرض الكبدى قد تترج أدوية من مفرات فرايتها بروتين البلازما. تقدم هذه التبدلات نظاماً لتعريف النشاط البيولوجى للأدوية، لكن ذلك يعد هاماً فقط للأدوية ذات الارتباط الشامل مع البروتين (>90%).

اعتبارات أخرى OTHER CONSIDERATIONS

يراط المرض الكبدى التوسيم اللاشماوخى *doxorubicin* *salicyl* عند المصابين بعة كلوية عادة مع عواقب ونصحة لثلك الأدوية السى تطرح بدرجة سائدة عن طريق الكلى. يجب ترشيد الجرعة، عند وجود اللرق، من خلال رصد التركيز البلازما، ومثال ذلك الثيوفيلين *theophylline* والليدوكاين *lidocaine* والميتوين *phenytoin*.

إن هذه التبدلات في الامتجاة النواتية (على نحو خاص) وفي الاستعداد *disposition* تؤثر في الوصف، كما هو وارد فيما يلى.

وصف العلاج للمصابين بمرض كبدى

Prescribing for patients with liver disease

إذا كان المرض الكبدى ثابتاً ومُعاوضاً على نحو جيد، فإن وصف معظم الأدوية يكون مأموناً *safe*. يجب إجراء رعاية خاصة عند وجود بئنة على ما يلى:

- احتلال الوظيفة الكبدية التخليقية (تقص الألبومين الدم؛ احتلال تخثر الدم)
- الاعتلال السماعى الكبدى الحالى أو المحدث
- احتباس السوائل و/أو الاحتلال الكلوى
- الأدوية ذات
 - الاستخلاص الكبدى السعالى
 - الترابط السعالى مع البروتين
 - النسبة *ratio* العلاجية المنخفضة
 - التأثير المحد للجهاز العصبى المركزى.

عندما ينضج الدواء للاستقلاب الكبدى بدرجة مُعتادة

significant، فيكون الأسلوب المناسب هو إنقاص الجرعة إلى 25 - 30% من الجرعة الطبيعية ومراقبة الامتصاص بعناية. وفيما يلي تعليقات على أنظمة نوعية:

عقيدات الجهاز العصبي المركزي CNS depressants.
بجانب احتساب المهدئات والأدوية المضادة للاكتئاب ومضادات الصرع، أو استعمالها بجرص كبير عند انصباين بمرض كبدي متقدم، لا سيما المصابين باعتلال دماغي كبدي حالي أو حديث، إن تعزيز حساسية الجهاز العصبي المركزي تجاه تلك الأدوية موقوت على نحو جيد ويضاف إلى التبدلات في الحركات اللاذوائية. إن معالجة مرضى الامتناع عن الكحول انصباين بمرض كبدي مؤكد established باستعمال كلورميثيلازول Chloromethiazole يعد خطراً خاصة بالأعطاء الوريدي. يجب ألا تعطى جرعات كبيرة أولية لضبط الهياج agitation لأن هذا الدواء، الذي يمتلك في الحالة الطبيعية استرخاءً كبدياً عالياً، يمكن أن يترجم بسهولة ليصل إلى تراكم سمي. لذا يفضل الكلورديازولوكسيد -Chlordiazepoxide.

المسكنات Analgesics قد تورت الأفيونيات opiates اعتياداً داخلياً كيميائياً عند انصباين بمرض كبدي لا متوازن. إذا كان التحكم بالألم التالي للحراحة مطلوباً، فيجب إنقاص الجرعات إلى 25 - 30% من الجرعات الطبيعية. يجب احتساب انصرب الوريدي ثبات حتى لا يصاب المريض بفرط الجرعة على نحو محتمل insidiously. يمكن أن يورث الكوديين codeine اعتياداً دماغياً كبدياً يتأثره اعتماداً للإسك فقط. قد يعاقم الأسبرين وباقي مضادات الالتهاب الالاسترويدية NSAIDs اعتياداً وظيفة الكلى واحساس السوائل من خلال تثبيط تخليق البروستانلائين وقد تورت نزفاً معدياً معوياً.

الأدوية القلبية الوعائية Cardiovascular drugs.
البروبراتولول Propranolol (للوقاية من زف قولي) نشأً (variceal) والمدرات Diuretics (لمعالجة الحن ascites)، انظر أدناه.

الجهاز القدي المعوي Gastrointestinal system. ربما

تورت مضادات الحموضة التي تحتوي كميات كبيرة من الصوديوم احساس السوائل وتسبب الحن. تسبب المستحضرات المتركرة على الألومنيوم والكالسيوم إمساكاً وقد تورت اعتياداً دماغياً كبدياً، مثلما يحدث باستعمال الأدوية المضادة للحركة antimotility.

المستحضرات الهرمونية Hormone preparations.
يجب مراقبة استعمال موانع الحمل بجرص عند انصباين بمرض كبدي، ركودي صفراوي، لأنها قد تقاوم الوقان؛ بسبب الاستعمال المستمر لموانع الحمل الصلبة خلال نوبة التهاب الكبد الحاد التأثير نفسه. تمتلك المستحضرات المنخفضة الإستروجين احتياطاً أقل من هذه المضاعفات.

الضرر الكبدي المحرض دوائياً

Drug-induced liver damage

إن طبع التنبؤات الكبديّة الناتجة عن الأدوية واسع، ويتضمن تماماً كماً من الأوقات الكبديّة من أسباب أخرى. لقد صنّفت الآثار الضارة الكبديّة في مكان آخر من هذا الكتاب (راجع الفصل 18) وتتضمن ما يلي:

النمط TYPE A (المزاد Augmented)

- تحدث الإصابة الكبديّة أو التنبؤ الوظيفي عندما تزداد جرعة بعض الأدوية، مما يسبب:
 - تداخلاً مع استقلاب البيليروبين وإفراغه. يُحرض الوقان انتقائياً مع أو بدون اضطرابات صفريّة في اختبارات وظائف الكبد الأخرى، عادة ما يحدث الشفاء بالوقف الدوائ. مثال ذلك:
 - الستيرويدات التبادلة على الكرمون 17 أملاً C-17α تضعف إفراغ البيليروبين في القنوات الكبديّة، يكون الإحصار كيميائياً حوياً وليس ميكانيكياً. بعض ذلك الستيرويدات الالتهابية التحليلية والإستروجينات المستعملة كموانع حمل فورية؛ يُعد الوقان الناتج عن الحالة الأسيرة نادراً بالمستحضرات المنخفضة الجرعة لذا تكون معضلة.
 - الريفاميسين Rifampicin يُحلّ في قبط الكبد وإفراجه

للبيروبيز، قد يرتفع بيروبيز البلازما المقترن واللامقترن خلال 2-3 أسابيع من الجرعة.

• حمض الفوسيديك Fusidic acid يتدخل مع إفراز البيلوويين نسبياً فرط بيروبيز الدم للمقترن، لاسيما عند المصابين بالإنتان Sepsis.

• النخر المرترزي العنقسي centrilobular necrosis الناتج عن إنتاج مُستقلبات تفاعلية من جرعة مقرطة من الباراميتامون وايضاً من رباعي كلوريد الكربون Carbon tetrachloride (المستعمل في التنظيف الجاف) ومواد كيميائية غير طبية أخرى.

• نخر الخلايا الكبدية بالسالييلات Salicylates، خاصة عند المصابين بأدواء الكولاجون عندما يعطى أكثر من 2 غرام يوماً.

• تبدلات دهنية في الخلايا الكبدية وفشل كبدى بالجرعات العالية من التتراسكينات Tetracyclines؛ يمكن احتساب ذلك إذا أعطيت جرعة أقل من 2 غرام فمواً وأقل من 1 غرام وريدياً.

النمط TYPE B (المعجب Bizarre)

يمكن أن تسبب بعض الأدوية ضرراً كبدياً بجرعاتها العلاجية، مع أن وقوع الضرر الكبدى منخفض جداً بالجرعة الوحيدة. قد يُكتسب الأمراض pathogenesis تبية السبيل الاستقلابية metabolic pathways التي تؤدي إلى إنتاج مُستقلبات تفاعلية سامة كبدية. كذلك قد تُكثف بعض التفاعلات آليات مناعية موجهة ضد مُستقلبات antigens الخلية الكبدية المعدلة لاستقلاب الدواء. تتضمن هذه النماذج ما يلي:

• نخر الخلايا الكبدية الحاد. يتلف هذا التفاعل من كونه اضطراباً عابراً لاختبارات الوظيفة الكبدية إلى التهاب كبد حاد. يمكن أن يُحرّض بالعديد من الأدوية التي تشمل أدوية التخ العام للعام general anaesthetics (هالوثان halothane)، مُضادات الصرع (كربامازين carbamazepine)، مضادات النقيوم phenytoin، هالبروات الفلوريدوم zopiclone.

sodium valproate الثينوباربيتال (phenobarbital)، مُضادات الاكتئاب (مضادات MAO)، الأدوية الخشنة للالتهاب الالاسترويدية (التيوميثاسين indomethacin، ايبوبروفين ibuprofen)، مُضادات الميكروبات (زوربخارين، سلفوناميدات، نتروفورانتونين) والأدوية الثقيلة للوعائية (ميتيل دوبا، هيدرالازين).

• التهاب كبدى ركودى صفراوى يحدث ما يشبه الترقان الإنسلاذى مع مكون متغير من ضرر الخلية الكبدية يرتبط هذا الظنار بصفة خاصة مع الفينوثازين phenothiazine المضاد للذهان، خاصة كلوربرومازين chlorpromazine. يحدث الترقان عموماً خلال الشهر الأول من المعالجة، قد يكون الهدء عتالاً أو حاداً مع ألم بطنسى، وقد يترافق مع ملامح توحى بالأرجية (راجع أعلاه). عادة ما يحدث الشفاء لكن أحياناً قد تتطور صورة مُماثل التشعيع الصفراوى الأولي (راجع أعلاه). قد يحدث أيضاً التهاب كبد ركودى صفراوى بالأدوية المضادة للسكري (تونيوناميد tolbutamide، غليسبكلاميد glibenclamide، كريسامازول carbimazole، كلوربرومايد chlorpropamide).

النمط TYPE C (الاستعمال المستمر Continued use)

• قد تتطور أورام كبدية حينئذ عندما تُستعمل سترويدات الفضة التناسلية المتبادلة على الكربون 17 ألفا C17- α (مثل الستيرويدات الابتنائية anabolic steroids عادة بجرعتها العالية، وموانع الحمل الفموية) لأكثر من خمس سنوات؛ يرداد اختطار سرطانية الخلية الكبدية أيضاً، على الرغم من أن الاحتطار المطلق لكلا المُضاعفتين منخفض جداً. تكون هذه الأورام الكبدية ذات تُوغية عتائية highly vascular وقد تسبب التكمس أو الألم البطنسى الحاد إذا لمترقت أو زفت.

• قد يتطور التهاب كبدى مزمن نشيط بالاستعمال المطول للممثل دوما، الإزوتازيد، التانترولين dantrolene والنتروفورانتونين.

• قد ينتج عكس أو تشمع الكبد عن الاستعمال العلاهى

ذاتياً ويمكن أن يرصد الترقى progress. أما ارتفاع الإنزيمات أكثر من ثلاثة أضعاف فيجب أن يكون داعية لسحب الدواء، حتى إذا كان المريض على الأعراض.

مضاعفات التشُّع

COMPLICATIONS OF CIRRHOSIS

نزف الفوالي (Variceal bleeding)

الدوالي هي مُعازرت anastomoses متوسّعة بين الجهاز الباسي والجهاز الوريدى الجموعي التي تشكّل محاولة لتعويض ضغط الجهاز الوريدى الباسي عندما ينضج الضغط لارتفاع مستمر. تتعرض الدوالي للوجود أسهل المري، أو في جسم المسنّ للضيق لأنها ذات جدر رقيقة وسريع بالضغط تحت الضغط.

بعد ضغط الوريد الباب دافعاً للمقاومة في الجهاز الوريدى الباسي ويجريان الدم فيه. تزداد المقاومة الوريدية البابية في التشُّع، ويزداد تدفق الدم بتوسع الأوعية الحشوي، ويرفع نتاج القلب. قد يزداد نزف الدوالي عندما يرتفع مدرج الضغط بين الجهاز الباسي والجهاز الوريدى الجموعي أكثر من 12 ميلي متر زئبق.

نزف 50% من المصابين بارتفاع الضغط الباسي من دوالي المريء أو المعدة ويموت نصفهم من مضاعفات النزف الأول. يجب أن يُصحح نقص حجم الدم بفاسحات البلازما plasma expanders ونقل الدم. تكون الإلثانات spesies شائعة؛ يرتفع وقوعها من 20% خلال 48 ساعة إلى أكثر من 60% خلال 7 أيام ويجب إعطاء التوقية لمُضادّات البكتروبات antimicrobial prophylaxis بالبسيوفلوكساسين (1 غرام/يوم). سوف يتوقف حوالي 70% عن النزف تلقائياً. لكن قد يصاب أكثر من نصفهم بإعادة النزف خلال 10 أيام

نزف الدوالي للعك (Acute variceal bleeding)

تكتفب التقدير العلاجي تدايب موجهة نحو الدوالي وكذلك لإتقاص الضغط الوريد الباسي بطرق حوائية وإسراءات تحويلية الدم shunting.

معالجة الدوالي مباشرة (Direct treatment of varices)

للميثوتريكسات، كما في الصدفية يُقلّل الاحتطار في الحالة الأخيرة بإعطاء سرعة كبيرة أسبوعياً بدلاً من جرعة يومية صغيرة ويرصد الترقى من خلال عزعة من الكبد بعد كل 1.5 - 2 غرام من الميثوتريكسات methotrexate. قد يؤدي التعرض الزمن للأميودرون amiodarone إلى التشُّع يمكن أن يسبب هذا الدواء أيضاً صورة شبيهة بالتهاب الكبد الكحولي.

التشخيص والتقدير للعلاجي للإصابة الكبدية

المعرضة دولياً

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY

- ضع إمكانية حدوث ذلك بالحسان دوماً. عند بحرص
- أنقص الدوالي Drug history، التي تتضمن الأدوية المتاحة بدون وصفة OTC وعلاجات الطب البديل المتعم.
- يجب استبعاد مسببات الفيروسية لالتهاب الكبد عند المرضى.
- يجب أن تفرق آفات (الركود الصفراوي)، التي قد تروأ resolve ببطء بسحب الدواء، عن الأسباب الأخرى للوقان الإنسدادي، بشكله داخل الكبد وخارج الكبد.
- قد يسبب مرض الكبد المتسطب القياساً تشخيصياً، من المريض الكحولي الذي يتناول أدوية مُضادّة للسُّل tuberculosis. يُعد من الحكمة قياس اختبارات الكبد قبل البدء بالمعالجة بأي دواء موثق باحتمال سببه للكبد.
- إن جرعة الكبد محدودة الاستعمال في التشخيص، على الرغم من أن علاج معدة مثل الارتشاح اليربسي eosinophil قد تُقدّم كمؤشر لمرض كبدي مُرصر دولياً.
- إن السبب التشخيصي في عطورة قصوى من أجل التفاعلات الكبدية لأنه قد يورث مثلاً كبدياً حاداً تكون الإسراءت أسلم في التفاعلات اليربسية الصفراوية.
- يُفيد رصد اختبارات وظائف الكبد في الأسابيع المتكررة من المعالجة في كشف التفاعل الوتبيك لبعض الأدوية مثل الإيزونيازيد isoniazid. غالباً ما تتحدد التلوثات الضخوة (الإنزيمات) شائعة للأمين المتصلة أقل مرتين من الطبيعي)

يتملك نشاطاً بيولوجياً لمدة 3 - 4 ساعات، وهو فعال بحق البسة *bolus* كل 4 ساعات، وعادة لمدة 18 - 72 ساعة. يُعد علاجاً مساعداً مفيداً للتظهير الداخلي وينقص من عود الترشف.

ينقص السوماتوستاتين ومضاهيه التعلقي الأوكسيتويد *octreotide* الضغط الوريدي الياسي وانقاصهما جريان الدم الحشوي. يتميز الأوكسيتويد بـ مدة فعل أطول إذ يمكن إعطائه كبغلة حقن *bolus injection* بدلاً عن التسريب الوريدي الثابت الذي يحتاج إليه السوماتوستاتين. يمكن استعماله كبديل عن التيرلبرسين، بثلاث مائة وخواعي استعمال سُليوية.

يحتاج المرضى الذين يستمرون بالنسرف على الرغم من الإجراءات السابقة إلى الجراحة (ربط أو قطع *transection* الدوالي) أو وضع استنت *stent* (واقية الطعام، دعامة) بين فروع أوردة وريد الباب داخل الكبدة والأوردة (المجموعية) الكبديّة تحت المراقبة الشعاعية. بعد الاستنت الآن الطريقة المفضلة عند حوالي 10 - 15% من المصابين بنسرف حاد مقاوم للمعالجة الاعتيادية، وأيضاً من أجل التدبير العلاجي المتدبر عند المرضى الذين يهتف مساعلتهم بالطرق الأخرى (انتظر أدناه).

الوقاية من نسرف للدوالي

Prevention of variceal bleeding

المعالجة بالنظير الداخلي *Endoscopic therapy* (كما سبق) تتم على نحو مُفضل بالربط الشريطي، الذي يُكرر بفترات أسبوعية حتى تنظم *obliterated* جميع الدوالي، هو حالياً معالجة الاختيار إذ ينقص من وقوع عودة النسرف بنسبة 50 - 60%.

المعالجة الدوائية *Pharmacological therapy*. تنقص

سُحمرات بيتا اللائقافية، مثل البروبرينولول *propranolol* أو اندولول *nadolol* نجاج القلب (مُناهضة مُستقبلة β_1) وتعرض على تقبص الوعائي الحشوي (تسمح مُناهضة مُستقبلة β_2 بعدم معاكسة *unopposed* التقبص الوعائي الأدرنسي الفعل ألقا). ينقص بكس الترشف حوالي 40%

بالنظير الداخلي هي المُفضلة. إذ الربط الشريطي *Band ligation* الذي تكون فيه الدوالي عروقة *strangulated* بتطبيق أشرطة خزنة *elastic bands* صغرة له مضاعفات أقل من المُعالجة بالتصليب *esclerotherapy* التي تُكتشف حتى مادة مصلبة *sclerosant* داخل الدوالي وجرها لُكن قد تؤدي إلى التهاب مريئي أو تقيئ أو انصمام بالمادة المصببة. يُسيطر على النسرف بكلا الطريقتين عند حوالي 90% من المرضى؛ وتنقص عودة النسرف إذا جرى توليف هذه المُعالجة المباشرة مع انقاص الضغط الياسي (انتظر أدناه).

يمكن أن يطبق الضغط المباشر على الدوالي بغرز أنبوب قابل للنفخ ثلاثي اللمعة *triple-lumen* (سنتاكين *Sengstaken*) الذي يتأخم *abuts* المُوصل المتدري المرشي ويصبط النسرف بحوالي 90%؛ تشيع عودة النسرف عندما يسحب الأنبوب وقد يتراخق استصاله بمخوث الرشف *aspiration* أو التفرج المريئي أو الإلتغاب.

انقاص ضغط الوريد الياسي *Reduction of portal*

pressure. إن الفازوبرسين *vasopressin* (المُرتبون المضاد لإثارة اليرل، راجع الفصل 37)، بالإضافة إلى فعله على التقويات الماسمة الكولرية (من خلال مستقبلات V_2)، ومُثبتي العضلات الملساء (مستقبلات V_1) في الجهاز القلبي الوعائي (وذلك سمي هذا الاسم)، ولاسيما في الأوعية الدموية الحشوية؛ حيث يُنقص جريان الدم في الجهاز الوريدي قياسي لسوء الحظ، فقد يحدث تقبص الأوعية الناجية، وهنا يتوجب سحب المعالجة عند حوالي 20% من المرضى بسبب إقفان العضلة العيبية. ينقص ثلثي شرات الغنيسريل *thyceryl trinitrate* (يطرق الأجمة، تحت اللسان، أو وريدياً) من الاحتطار القلبي ومن مرانه الأخرى، أنه ينقص المقاومة الوريدية الباية للضغط الياسي.

يُصغى الفازوبرسين بسرعة من الكلوران ويجب أن يعطى تريبياً وريدياً مسخراً. يفصل الآن مُضاهيه التخليقي *terlipressin* (فازوبرسين - ثلاثي غليسرين - اليزين). تتحول هذه النطليعة الدوائية (أو سليفة الهرمون *hormogen*) في الأحياء إلى اليزين فازوبرسين الفعال في الأوعية والذي

لما كان الورور انولول يستحسن كله بعد مرور وحيد عبر الكبد. فقد لا يمكن اتسا بقرقره العسري عند التسمين بالشمع وفرد ضغط الدم اليواي نتيحة الاختلافات في الجريان الدموي الكبدية واليواي التحولات الجموعيه. يجب أن تصحح حرقة الورور انولول على نحو مثالي (يعطى مرتين يومياً) بقيس مدرج الصعظ الوردية اليواي الجموعيه. فإذا كان ذلك غير عملي، تُرصد سرعة البض في حالة الراحة، شفق هذه الخاية تناقص نسبة 25%. قد يُقاوم تناقص نتاج القلب احتلال وظيفة الكلية واحتباس السوائل. إن ملة فعل النادرول، أطول ويعطى مرة واحدة يومياً.

التخين ASCITES

يتطور التخين عند حوالي 50% من المصابين بالشمع خلال 10 سنوات من التشخيص ويتوقع أن يموت حوالي 50% من هؤلاء خلال سنتين. إن العمبة التي يتشكل فيها التخين في الشمع ليست مفهومة تماماً ولكن يبدو لها تكثيف تراكم مواد مومعة للأوعية، تنشيط حممة اليرتين - أنجوتنسين - الكورسترون (مما يسبب احتباس الكلية للماء والصوديوم)، ونتاج أفرمون المضاد لإذرار البول (مما يسبب نقص صوديوم الدم نتيجة تخفيف dilution وليس قوفاً صوديوم البلازما).

التدبير العلاجي للتخين Management of ascites

إن الغاية هي تخفيض حدوث بيلة الصوديوم natriuresis التي يتبعها فقدان الماء. يُعد تعيد السوائل غير ضروري ما لم يخفص صوديوم البلازما لأقل من 120 ميلي موا. ألتد. يجب أن يتضمن التدبير العلاجي الأولي بزلاً تشخيصياً لسائل التخين إذ تشب التهاب الصفاق الجرثومي المعوي في مضاعفات تصل حتى 25% من المرضى الذين يتعاني المرض عنهم.

إن التوليفة المكونة من الراحة في الفراش (التي تخفص نشاط ريدر البلازما) وتعيد الصوديوم الفوتسي فعالة عند حوالي 10% من المرضى لكن عادة ما تكون المعالجة بدمرات البول. إن الدواء الأحدى هو السيرونولاكتون لكن يحتاج

نأثيره الأعظمي حوالي الأسبوعين ليتطور ويستقلب إلى منتجات ذات مدة فعل طويلة، مثل انكاريبون camrenone وعصره النصفني حوالي 10 - 35 ساعة. ٣٥ ملتر بول عروري loop diuretic، مثل الفوروسيميد، يُعطى في توقعه، الذي يساعد أيضاً في معاكسة قرط البوتاسيوم المعرض بالسيرونولاكتون. تعمل نسبة الجرعة dose ratio من السيرونولاكتون 100 ميلي غرام والفوروسيميد 40 ميلي غرام على نحو جيد، وقد تزداد كل 3 - 4 أيام حتى تصل إلى الجرعة القصوى من السيرونولاكتون 400 ميلي غرام + الفوروسيميد 160 ميلي غرام.

يجب مراقبة وزن الجسم وإفراغ الصوديوم البولي. يتعرض المصابون بالودمة وبأخين إلى فقدان وزن سريع. عندما تكون الإصابة بالتخين فقط فيجب أن لا يزيد نقص الوزن عن 0.5 كيلو غرام/يومياً، الذي يشكل المعدل الأعظمي الذي يمكن فيه للسوائل أن تنتقل من الحوف الصفاقي إلى الدوران. يُؤهب خلق التوازن السليبي للسوائل إلى احتطار نقص حجم الدم، اضطراب الكهارل، الاحتلال الكلوي وفي النهاية إلى الاحتلال اندماغي الكبدية. يجب أن يُفقد المرصعي الوزن إذا ازداد إفراغهم للصوديوم البولي عن ذلك المُلقم بالقوت، الذين لا يستطيعون على الرغم من سُحج الصوديوم البولي العالي غالباً ما تناولون الصوديوم الإضافي في قرفهم أو مذلولتهم، مثل مُضادات الحموضة. يجب السيرونولاكتون التلندي التلوم عند الرحل، بعد الأمياريد (10 - 40 ميلي غرام/يوم) ذي الفعول السريع كيدل.

يفيد اليرال البطسي paracentesis سامة عند وجوه تخين شديد؛ يؤدي التزح drainago السريع حوالي 5 ألتار من سائل التخين إلى تفرج فوري لتلازح وتحسين ديناميكية الدوران. إذا لم تكن وظيفة الكلية منقوصة فإن اليرال الوأيد يُعد مأمولاً ويمكن أن يعمل كمساعد للمعالجة بالمر البولي لتفصير الغماء في المستشفى. عندما تُسزح أكثر من 5 ألتار فعادة ما تُسرب مواد غروانية أو الألبومين (6 - 8 غرام لكل لتر من السوائل المنزوعة) للوقاية من نُقص حجم الدم hypovolemia.

الاعتلال الدماغى الكبدى

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

قد نُورث العدى أو المنزف المعدي أو الاستعمال غير الحكيم للمهدئات والمدرات البولية اعتلالاً دماغياً كديماً عند المصابين بالنشع. تُعد الفيزيولوجيا المرضية معقدة ولكن يبدو أن الأثرية ammonia في دور المركزي. تستخلص الأمونيا السامة على نحو رئيسي من فعل الجراثيم القولونية الحاوية على اتيورباز urease-containing bacteria، على نحو طبيعي من ائدم ائناسي الكبدى، لكن عند وجود تحويلة بائية/مجموعية واحتمال في الاستقلاب الكبدى، فإنها تصل إلى تركيز حالى في ائدم وتغيب الدماغ على نحو ضائر لذلك طُوِّرت تدابير علاجية تُعدُّ من إنتاج الأمونيا.

لاكتولوز Lactulose. يفعل اللاكتولوز كعاملين تناضحى لتحويل تصفية المراد المغتملة السية في السبيل المعدي المعوي. إضافة إلى إنه يُستقلب من قبل الجراثيم القولونية إلى حمضى ائلاكتيك lactic acids والأستيك acetic اللذين يشطآن نحو ائكائنات الحدة للمنحة للأمونيا، و، بخفض ائباءه pH، يُفصان ائلتشار الألائرسى للأمونيا (مادة أساسية) من القولون إلى حمى ائدم. إن الجرعة المسببة هي السى تتج 2 - 4 من المرار ائحمضى السى الرخو soft acidic stools يومياً (عادة 30 - 60 ميلي لترايومياً). قد تُجلب زيادة هذه الجرعة للريض. عندما يُقدم ائلاكتولوز للاستعمال ائديد، فلا توجد أسس رشيدة لإعطائه للمرضى بعد جرعة مفرطة من الباراسيتامول، للتوفى من ائاعتلال ائدماغى الكبدى.

إلحاق البروتينات من القوت Reduction of dietary

protein يُعدُّ إنتاج الأمونيا وقد استعمال على نحو مطول للوقاية من ائاعتلال ائدماغى الكبدى. إن أي منعة محتلمة من ائاعتلال ائدماغى يجب، أو، تُحافظ معرفة أن معظم مرضى ائداء الكبدى الموعيم مُصابين بسوء ائغذية malnourished. تُعد البروتينات من مصادر نباتية حالباً أفضل تحملاً من البروتينات المشتقة حيوانياً، على الأقل جزئياً لأنها تحتوي أليافاً أكثر تعمل العمور عبر الأعاء.

نسط كل من ائتوميسين وائتريونايذول الجراثيم المنتجة لتيورباز وحما مئنان، لكن استعمالهما المهد يُعُدُّ سبب سببها.

المرض الكبدى ائئواسط مناعياً

Immune-mediated liver disease

فئهلبة فئفد ائزمن ائفعال بائمناعة ائذفئة

AUTOIMMUNE ACTIVE CHRONIC HEPATITIS

يتميز المرض ائلتهايسى ائزمن في ائكبد برباطه مع أضداد ذاتية فورانية وتراكيز عالية من ائلوبولين ائلتاعى المصلى. يترقى إلى ائشع إذا لم يعالج، لكن تستجيب ائحالة جيداً لكائنات ائمناعة. يتفع حوالي 80% من ائصاين بواسطه ائبريدنيزولون prednisolone الذي يجب أن يستمر لمدة طريلة لأن معظم المرضى يتكسون إذا سحب اللواء. إن الأزاثيورين Azathioprine (1 ميلي غرام يومياً) فعال كعامل مؤفر للستيرويد، وعادة ما يسمح بإلحاق الريدنيزولون إلى 5 - 10 ميلي غرام يومياً. تسمح زيادة الأزاثيورين إلى 2 ميلي غرام/كيلو غرام بإلحاق أكثر لجرعة الريدنيزولون لكن قد ننتج حمية دموية لذا يجب إحراء عئد دموى Blood count كل شهرين.

ائشع الصففرلوى الأولى

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC)

يصب ائداء ائكبدى ائركودى الصففرلوى ائزمن واحداً من كل 4,000 شخصى في ائسلطة ائشع، وتكون ائحكة علامة مبكرة شائعة، ويمكن أن يساعد إعطاء الكوليستيرامين cholestyramine. يؤدي ائركود الصففرلوى ائزمن إلى سوء امتصاص ائعاطبات ائلؤابة بالذعش، خاصة ائفيتامين D، ويجب أن يصحح الفوز لاأشباب تلأن ائعظام osteomalacia. أن سببات aetiology ائشع الصففرلوى الأولى غير معروفة ولكن يوسى ارتفاع عيارات صئد ائلقتارات antimitochondrial antibody عند معظم المرضى بائكتاف ائيات مناعية. لا توجد معالجة فعالة. تُرَجَّح ائألوات ائضارة

تواضع مناعي لخللايا الكبدية المعدية بالفيروس؛ إذا احتلت الوظيفة الكبدية قبل الاستعمال العلاجي لأنها إنتروغرون فيحت أن تراقب بعناية لأنه قد يؤثرت مثلاً كبدياً.

اللاميفودين Lamivudine، المضاعف الثيوغليوزيد nucleoside analogue، يثبط تاسخ دنا DNA فيروس التهاب الكبد B وينقص الانتهاب الكبدى. يتحول المضاعف عند حوالي 17% من المرضى من أضرار إيجابية إلى أضرار سلبية لالتهاب الكبد B بعد ستة من المعالجة. قد تكون المعالجة المديدة ضرورية وبعد الشفاء جيد التحمل.

تطعيم التهاب الكبد الياقي Hepatitis B immunisation

لقاح التهاب الكبد الياقي Hepatitis B vaccine (المنتج السطحي لفيروس B المضاعف المأمور adsorbed على هيدروكسيد الألومنيوم المساعد) يقدم مناعة فاعلة active immunity ضد عدوى التهاب الكبد الياقي، ويعطى للأفراد المرتفعي الاخطار في البلدان المنخفضة القومية endemicity، يتضمن ذلك العاملين في الرعاية الصحية. تستمر المناعة لمدة 5 سنوات على أقل تقدير ويمكن أن تكمل بمتن شوزرة.

الغلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد الياقي Hepatitis B immunoglobulin (البلازما المجمعة الشنقاء من أجل معاملة أضرار الفيروس) يُقدم مناعة اتقائية لا فاعلة تالية للتعرض post-exposure مثل الإصابة العرضية بوحش الإبر needlestick. يتقل الفيروس في البلدان التي يرتفع فيها انتشار التهاب الكبد الياقي الفيروسي عامودياً (من الأم إلى الطفل). إن الانتفاء المناعي اللافعال بالغلوبيولين المناعي للطفل عند الولادة، الذي يتبع بالتلقيح، يُعد فعالاً في وقاية الحامل المزمع chronic carriage. يجب أن يؤدي التلقيح الجموعي mass إلى إنقاص وقوع سرطانات الخلايا الكبدية الأولية، ولكن لم يُنفذ في بعض بلدان العالم الثالث لأنه يحتاج إلى تمويل funding.

التهاب الكبد الفيروسي HEPATITIS (D)

يتناسخ هذا الفيروس فقط بوجود التهاب الكبد الياقي B. بعد أنقأ إنتروغرون أقل فعالية من الأشكال الأخرى لالتهابات الكبد الفيروسي، يعطى استحيات مستمرة عند حوالي 15%

للفريدنيرون على مناعه، لكن البودونيد budesonide الآن تمت التقييم لأنه يستخلص بدرجة عالية في الكبد ويثاقل يتوافر على نحو ضئيل في الدوران الدموي. بحسن حمض بورسوديوكسي كولينك 10 - 15 ursodeoxycholic acid ميلي غرام/ كيلو غرام/ يوماً اختيارات وظيفة الكبد الكيميائية الحيوية، لكن يبدو أنه لا يطول النعا أو يهي من المضاعفات.

التهاب الكبد الفيروسي Viral hepatitis

التهاب الكبد الياقي HEPATITIS A

يمكن الحصول على المناعة اللاماعة passive باختن العضلي 1 mL للغلوبيولين الذي يحتوي أضراراً للفيروس والغلوبيولين المناعي الطبيعي المهيأ من بلازما مجمعة pooled plasma من متبرعين معروفى المناعة) التي تمنح تحصناً مؤقتاً للمسافرين الذين يزورون المناطق التي يتوطن فيها الفيروس endemic. يفصل الآن التمنيع الفاعل active بتقاع التهاب الكبد B تتطلب الأضرار المُحصنة حوالي الأسبوعين حتى تطور.

التهاب الكبد الياقي HEPATITIS B

يشكل الخنقة المزمن في المملكة المتحدة 5% من المصابين بالتهاب الكبد B لكنه يُعد أكثر شيوعاً عند المرضى المتقوسى المناعة وعدد المجموعات العالية الاخطار التي تتضمن اللواتيين homosexuals ومعاقري Abusers الشفاء وراثياً. يشكل الخنقة المزمن في أجزاء من آسيا وأفريقيا، حوالي 50% من السكان. يوجد عالمياً حوالي 300 مليون حامل مزمن لفيروس التهاب الكبد الياقي وبعد السبب الأهم لتسرطانات الخلايا الكبدية الأولية primary hepatocellular carcinoma.

أنقأ إنتروغرون Interferon alpha (راجع الفصل 14) يعطى لمدة 4 - 6 أشهر الذي يعمل على تصفية مديدة لفيروس التهاب الكبد الياقي B من البلازما عند 25 - 40% من المرضى. يُسبق هذا التأثر على نحو محمذ بارفاج الإزيمينات انتقاة للأمين transaminases التي تعكس تحرب ذي

التهاب الكبد (C) HEPATITIS (C)

يصح معظم الأفراد المصابين بخلوي التهاب الكبد الفيروسي C حاملةً لأمد طويل. تصيب العدوى المزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي C ما يقدره 170 مليون فرداً حول العالم. سوف يشفى حوالي ثلث هؤلاء إلى التمتع مع المضاعفات للمصابة التي تتضمن متلازمة الكبدية، على مدى فترة 30 - 40 عاماً. نشأ عدوى التهاب الكبد C في العالم الغربي على نحو رئيسي من معارفة الدواء drug abuse.

تؤدي المعالجة بالفا interferon alfa لتكث الرنا RNA الفيروسي لالتهاب الكبد C وتحسين التهاب الكبدية عند حوالي 40%، لكن يتكسب النصف على الأقل عند إيقاف المعالجة. كثيراً ما تتعزز الاستجابة بتوليفة ألفا إنترفيرون مع الريبافيرين ribavirin؛ فتحصل هدأة مستمرة حتى 70% بعد العمر، مدة الخلوي والنمط الجيني الفيروسي viral genotype من بين العوامل التي تحدد الاستجابة. يخضع ألفا إنترفيرون لتصفية السريعة، على نحو رئيسي من الكلى (العمر النصفي $\frac{1}{2}$ 4.1 ساعات)، ويجب أن يعطى حقناً تحت الجلد ثلاث مرات بالأسبوع. إن زيادة الوزن الجزئي للدواء باقرانه مع الفليكول بولي إيثيلين glycol polyethylene (pegylation) يطول العمر النصفي حتى 40 ساعة، مما يسمح بحقنه مرة واحدة أسبوعياً. يبدو أيضاً أن pegylation تعزز شفاعه ألفا إنترفيرون؛ بزيادة زمن التعرض للفيروس.

يجب أن يدوم المعالجة 6 - 12 شهراً ولكن يجب أن توقف بعد 3 أشهر إذا استدامت الرنا الفيروسي RNA. قد تحدث الاكتئاب، الهياج، الصداع والتورعت من المعالجة. يقيد استعماله حالياً للمصابين ببدالات، تجربة النهاية وخيمة في عوزة الكبد (الذين يعتقد بأنهم أكثر اختطاراً للتفرق إلى التمتع).

الحصى الصفراوية Gallstones

يمكن أن يتعمل حمض يرسو ثيوكسي كولييك

Ursodeoxycholic acid أسبوعياً لتذيب الحصى الصفراوية الكوليسترولية؛ فهو يُمرز بتسمية الحمض الصفراوي ولذلك يحسن ذوبانية solubility الكوليسترول في الصفراء. يتحدد استعماله عند المرضى ذوي مرارة gallbladder وظيفية الذين يمتلكون حصيات صغيرة غير متكلسة. أما الجرعة فهي 8 - 12 ميلي غرام لكل كيلو غرام ليومياً موزعاً، قد تستمر المعالجة حتى الستين ويعد النكس شائعاً.

البنكرياس Pancreas

الإزيمات للهضمية DIGESTIVE ENZYMES

في الفصور البنكرياسي الخارجى الإفراز exocrine تكون العاية من المعالجة الوقاية من فقدان الوزن والإسهال، عند الأطفال، لصيانة النمو الكافي. إن مشكلة وصول الإزيم بدرجة كافية إلى الإثنا عشري على نحو متزامن مع الطعام ليست بسيطة كما يبدو. يختلف التفريغ المعدي حسب تركيب الوجبات، فمثلاً تسب الوجبات للرقعة الدهن أو الكالوري أو البروتين تأخر التفريغ المعدي، وتعرّب الإزيمات البنكرياسية المناوخة فعوياً بالحمض المعدي. من ناحية أخرى، يكفي عشر الناتج البنكرياسي الطبيعي لمراقبة من الإسهال الدهني. يُحسن كبت الحمض بمشظات مصعقة البروتين لمدة efficacy الإزيم البنكرياسي المُضاف.

تختلف المُشظرات من أصل حيواني بالفاعلية potency. يبدو إن البنكرياتين *Pancreatin*، مثل *Cotazym* و *Nitrizym*، مقبول. إن المساق العلاجي المقبول هو البدء عند المريض بالجرعة الموصى بها من المُشظرة المعول عليه والذي يضافت بحسب احتياج الفرد، وحجم الوجبات وتركيبها تتوار مُشظرات معلقة موزعاً enteric coated formulations (بنكرياتين صبيات، أمزج). يجب عدم استعمال الإزيمات البنكرياسية العالية الفاعلية عند المصابين بالتليف الكيسي لأنها تسبب تصبغات لثافية أحورية ileocecal وتصبغات سرية غليظة.

GUIDE TO FUTURE READING

Dushenko G 1999 A pill a day, or two, for hepatitis B? *Lancet* 353: 1032-1033

Jalan R, Hayes P C 1997 Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet* 350: 1309-1315

Krige J E J, Beekingham J J 2001 Portal hypertension — 1: varices. *British Medical Journal* 322: 349-351; also Portal hypertension — 2: ascites, encephalopathy, and other conditions. 322: 416-418

Koff R S 1998 Hepatitis A. *Lancet* 351: 1643-1649

Lauer G M, Walker B D 2001 Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 345: 41-52

Lee W M 1997 Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 337: 1733-1745

Martin F-Y et al 1998 Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 339: 533-541

Mau A, Rodes J 1997 Fulminant hepatic failure. *Lancet* 349: 1081-1085

Ryder S D, Beekingham J J 2001 Chronic viral hepatitis. *British Medical Journal* 322: 219-221

Sharma A I, Rockey D C 2001 Gastroesophageal variceal haemorrhage. *New England Journal of Medicine* 345: 669-681

Schaber D E, Sorvell M F 1999 Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 353: 1253-1257

Steer M L et al 1995 Chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 332: 1482-1490

Steinberg W, Tenner S 1994 Acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 330: 1198-1210

Tilg H, Diehl A M 2000 Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 343: 1467-1476

Trauner M et al 1998 Molecular pathogenesis of cholestasis. *New England Journal of Medicine* 339: 1217-1227

التهاب البنكرياس الحاد ACUTE PANCREATITIS

لقد اجُتهد العديد من الأدوية للبحث عن تأثيرها النوعي، ولم يظهر منها أي مفعلة مفعلة. إنَّ التخطبات الرئيسية للمعالجة هي ما يلي:

- تقفم تسكين كالم. تعدُّ الأفيونات *opinoids* مفعلة عموماً؛ يبدو أنَّ سيجها المحتملة بتقلص مصرة أودي Oddi (رتوخر من هريان لإفراز السكرينسي) تنقلب على مجاعتها المسكنة؛ غالباً ما يفضل الشونينورفين *buprenorphine*.
- تصحيح نقص حجم الدم *hypovolemia* الناجم عن نزوح *exudation* كميات كبيرة من السائل حول البنكرياس المنهية. رتة يُحتاج إلى البلازما أو الدم إذا حدث امينوتوكريت؛ قد يُحتاج إضافة ذلك إلى محبوم كبيرة من المحاليل الكهرتية للمحافظة على الحريان البرلي.

الأدوية والبنكرياس

DRUGS AND THE PANCREAS

تظاير التأثيرات الصائفة الأكثر شرجاً بالتهاب البنكرياس الحاد، يُترابط أقرها مع معاقرة الكحول. إنَّ كالسيوم البلازما المرتفع، مما في ذلك الناتج عن فرط القيتامين D، والتنضبة بالحقن يزيد أيضاً من الاعتطار. تُعدُّ الكورتيكوسنويدات Corticosteroids، الديدانوزيس *didanosine*، الأزثوبورين *azathiopurine*، المدرات البولية والشسي تتضمن انيازيدات *thiazides* والقوروسيميد *frusemide*، فالبروات الصوديوم *sodium valproate*، الليالازين *mesalazine* والباراسيتامول (بجوعته المفرطة) ذات علاقة سببية أيضاً.

الجهاز الصنّاعوي، الحالات الاستقلابية

**ENDOCRINE SYSTEM, METABOLIC
CONDITIONS**

الكورتيكوستيرويدات الكظرية، المناهضات، الموجّهة القشرية

Adrenal corticosteroids, antagonists, corticotropin

بمادات التحارب السريرية.

اصطنع الكورتيزون *cortisone* من الأحماض الصفراوية بكميات كافية للتحارب السريرية في عام 1948، ونشرت معلومات حول قدرته الشديدة على تخفيض هامة التهاب المفاصل الروماتويدي في السنة التالية. أدرك أن الكورتيزون عامل بيولوجياً *biological inert* وأن الهرمون الطبيعي الفعال هو الهيدروكورتيزون (كورتيزول *cortisol*) في عام 1950. اصطنع عدد كبير من الستيرويدات التعطيقية بعد ذلك وعرضت على الطبيب السريري. اشتقت من مواد طبيعية (على نحو رئيسي من ستيرولات نباتية)، تقارب بينها الستيرويدات. إن الغاية الرئيسية من البحث هو إنتاج ستيرويدات ذات فعل انتقالي أكثر من الهيدروكورتيزون، حيث تحرض ظروفاً مختلفة أكثر من التأثيرات المرغوبة عند أي مريض ليس لديه معاناة من قصور كظري. أدخل الكورتيزون في الوقت نفسه تقريباً، أصبحت المُرَجِّحة القشرية متوفرة للاستعمال السريري.

الستيرويدات الكظرية ومضاهياتها التخليقية

Adrenal steroids and their synthetic analogues

تضمّن الهرمونات التي تنتج من قشر الكظر الهيدروكورتيزون (كورتيزول) وبعض الأندروجينات والإستروجينات، بضبط تخليقها وإطلاقها من قبل الجهاز الوطاني والخامس، والألدوستيرون، الذي يعتمد تخليقه البيولوجي كثيراً على جُملَة الرينين - أنجيوتنسين.

ملخص

- الستيرويدات الكظرية ومضاهياتها التخليقية
- أثبتت الفعّال
- الأفعال: تقلل لزات المنغذية، تقلل أثبتت مسكرية
- ستيرويدات الكظرية الفردية
- الحركات الدوائية
- جداول الجرعات
- اقتدار الستيرويد الكظري
- لتأثيرات الضائرة للمعالجة الدوائية للمجموعة
- الستيرويدات كظرية والعمل
- الاحتياطات خلال المعالجة للمرضى: معالجة الملل للادخلة
- Intercurrent illness
- تجزئات وطرق الإعطاء
- نواحي الاستعمال
- الاستصالات: للمعالجة بالإعاضة، المعالجة الدوائية
- سحب المعالجة للدوائية
- تثبيط نطق الستيرويدات الكظرية
- للمنافسة التلقائية
- الهرمون المنوِّجة لبشر الكظر (ACTH) (المُرَجِّحة القشرية).

نشر الدكتور توماس أديسون، في عام 1855، بمساعدة زملائه الأهرودة monograph المشهورة "التأثيرات البنوية لمرض احتفاظ فوق الكظرية" (داء أديسون). نُسب الأهمية الحيوية لقشر الكظر في أواخر عام 1920 وكذلك تمّ فهم بون الهرمونات المفردة من قشر الكظر وبنه.

حرى الحصول على العديد من الستيرويدات المبنية من مخلصات القشرية في عام 1936، لكنها لم تكن كافية لتوفير

اصطنع العديد من المضاعفات analogues التي فُصلت
أفعالها الرئيسية.

عندما يغشل قشر الكُظُر (داء أديسون) فتتوفر
الستيرويدات للمعالجة بالإعاضة، لكن الاستعمال الطبيعي
الرئيسي هو من أجل التأثيرات المضادة للالتهاب والكناية
للمناعة (المعالجة الالتهابية). تتحقق هذه التأثيرات عندما تعطي
هذه الأدوية بجرعات أعلى من تلك المطلوبة للإعاضة
الميزولوجية. إن العديد من التأثيرات الاستقلابية التي تنفذ
ذات أهمية كبيرة لوظيفة الجسم الطبيعية، أصبحت تأثيرات
صائرة. ثمة جهود قد بذلت نحو فصل تأثيرات القشرية
المسكوية عن القشرية المُعدية. ولا تمتلك بعض
الستيرويدات، مثل الستيرويدات، فعالية قشرية معدية.
لكن لم يثبت بعد إمكانية فصل التأثيرات القشرية المسكوية
عن بعضها، فإذا استعمل الستيرويد لفعله المضاد للالتهاب
يبقى هناك احتطار، لحثوث تخلخل العظم osteoporosis
والسكري diabetes.

ستم في هذا الفصل وصف تأثيرات الكورتيزون
والستيرويدات الأخرى المختلفة. يُقصد بالستيرويد الكُظري
adrenal steroid تلك المادة التي تنتج فعالية شبيهة
بالكورتيزون، ولقد وصفت الأندروجينات في الفصل 37.

آلية الفعل MECHANISM OF ACTION

تتشر القشرية المسكوية glucocorticoids إن داخل
الخلية ولكن قد يُمنع وصولها إلى المُستقبلة كما يحدث في
الكلية مثلاً، بواسطة إنزيم 11-بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة
الهيدروجين $11\text{-}\beta\text{-hydroxysteroid dehydrogenase}$ الذي
يحول الكورتيزون cortisol الفعّال إلى كورتيزون cortisone
عاجل. وعند التفصيل، يحدث إفناء Translocate للمستقبلات
إلى النواة التي تستطيع أن تنسق التنظيم المساعد upper-
gulation للانتساح الجيني gene transcription من خلال

1 إن جرعة إدمال وسط مخرج بحول الهيدروكورتيزون إلى برينيزورون، بعد
تبدأ سرولجياً كمرأ، راسح والمعدل (3.34) من أجل المقارنة نسبة
0.8:4 ل L.U. I.O relative potency

مُصاعفة dimerising لعناصر الاستجابة النوعية لل DNA
وحذب بروتينات منتبطة مشاركة co-activators، لكن قد
نعاكس الانتساح الوظيفي لعامل آخر، على سبيل المثال
NF- κ B و AP-1 من خلال تأثير بروتين - بروتين. تتوسط
الأفعال المضادة للالتهاب للمُشريات المسكوية هذه الآلية
الأخيرة بصفة رئيسية، مما يوحي بأنه قد تتولف يوماً ما أدوية
تمتلك تأثيرات ستيرويدية نافعة مع عدد أقل من الخصائص غير
المُرغوبة.

تنشط القشرية المسكوية السبيل التي تؤدي لإنتاج
البروستاغلاندينات والميكوترينات وتعامل المشط للمصفحات.
تسهم هذه الوسائط على نحو طبيعي في ازدياد التقودية
الرعاية وفي نيدلات لاحقة تتضمن الودعة، هجرة الكريات
البيضاء وترسيب الفبرين.

أفعال الهيدروكورتيزون

ACTIONS OF HYDROCORTISONE

يتميز مساهمة بين المعالجة بالإعاضة (تأثيرات فيزيولوجية)
والجرعات الأخرى لسحاحة السرانية.

في الاستقلاب اللاعضوي (التأثيرات القشرية المُعدية)

On inorganic metabolism (mineralocorticoid effects)

تزيد احتباس الصوديوم في النيب الكلوي، وتزيد من إفراز
البوتاسيوم في البول

في الاستقلاب العضوي (التأثيرات القشرية المسكوية)

On organic metabolism (glucocorticoid effects)

• استقلاب الكربوهيدرات: تزيد من استحداث السكر
gluconeogenesis، وقد تنقص من استخدام الغلوكوز
المحيطي (النقل عبر أغشية الخلايا) (مناخضة الأسولين)
تنسب بذلك فرط سكر الدم وأحياناً بيلة سكرية وبعض
السكري الخفي وتصحاحاً.

• استقلاب البروتين: تنقص من الأبناء anabolism (تحول
الحموض الأمينية إلى اليورين) لكن يستمر التقويض دون
توقف وأحياناً يصبح أسرع، لذا يحدث تولد نروجيني
نسبي مع هزال عضلي. يحدث تخلخل العظم (ينقص
مطر matrix بروتين العظم)، يبطئ النمو عند الأطفال،

تسبب تضخرات الجلدية مع ازدياد الطشاشة الشعرية
نكسماً وحطوطاً *aria* تأخر الشام بالرحلات، القشرة أو
الجروج، كما تصاب بالثليف.

• ترسب الدهون: يزداد في الكفين، الوجه والبطن.

• الاستجابة الانتهازية تنحصر، بعض النظر عن سببها، بالإضافة
إلى أنها حثيثة المنفعة في الانتهاب بالعرض، يمكن أن تكون
المترويدات مصداً خطراً في العداوى من خلال تقييد
الانتهاب المحصن المتعد، تُخثت وطيفة القدرات والاعلام،
كما فيها إطلاق الوسائط انكيميائية وتأثيراتها على الشعيرات
capillaries.

• الاستجابة الأرحية تُكبت، لا يصاب الشار الضدي -
المتضدي، لكن لا تبعه عواقب الإصابات الانتهازية.
• الإنتاج المتضدي يُنقص بالجرعات الثقيلة.
• التسيج اللغفاني ينقص (كما فيه الايضاض اللغفوي).

• الإفراغ البولي ثيورات urate يزداد.

• عند الخلايا اليوزية المنوية ينقص.

• حالات من الشمن (euphoria) والذهان قد تحدث، قد
ينجم ذلك عن تبدلات في كهارل الجهاز العصبي
المركزي.

• الفعل المضاد للغماسين D، راجع الكالسيفرون (الفصل 38).
• فرط كالسيوم الدم على نحو وليسر عندما يعزى إلى
امتصاص مفرط للكالسيوم من انعي (ساركويد، التسمم
بالفيتامين D).

• إفراغ الكالسيوم في البول يزداد وقد تشكل الحصيات
الكثيرة.

• تأخر النمو عندما تضاف خلايا جديدة (النمو عند
الأطفال)، لكن لا يحدث هذا في الأنسجة البالغة حيث
تستعاض الخلايا.

• كبت جنة الارتجاع القشرية الكظرية للأشمائية/الرمثية
(مع شفاء متأخر) الذي ينجم عن الاستعمال المزمع، حيث
يسبب السحب المعاصر النضور القشري الكظري.

الإفراز اليومي الطبيعي Normal daily secretion
للدهيدروكورتيزون يعادل 10 - 30 ميلي غرام. تعادل الجرعة

اليومية الخارجية المشأ انسى تعمل على كبت تام لنشر
الكظر من الهيدروكورتيزون 40 - 80 ميلي غرام، لم يس
الدهيدروكورتيزون 10 - 20 ميلي غرام، أو ما يكافئها من العوامل
الأخرى. سرعان ما يحدث الشفاء الوظيفي بعد بضعة أيام من
الاستعمال؛ لكن عندما تستعمل عدة أشهر يتطرب الشفاء
شهوراً. يسر الكظر بإفراز الألدوستيرون على الرغم من
كبت المنوي.

لستيرويدات الكظرية القشرية

INDIVIDUAL ADRENAL STEROIDS

يقهر (الجدول 1.34) المفاعلية النسبية للتأثيرات القشرية
الستيرية والقشرية المعدية (النسبة للصوديوم) التي تُعد مركزية
في اختيار العامل الستيرويدي نسبة إلى الاستعمال السريري.

تُعد جميع الأدوية في (الجدول 1.34) عدا الألدوستيرون
فعالة عند بلعها، مُحصنة من الاستقلاب بالمرور الكبدى
الأولى hepatic first-pass من خلال ارتباطها انعال مع
بروتينات البلازما. تتضمن هذا الجدول بعض التفاصيل حول
المتحصرات وجرعاتها المكافئة، وتتوفر أيضاً أشكال قابلة
للحقن وأخرى للتطبيق الموضعي (الكريمات، الشاميل،
القطرات، العين).

إن اتقافية الهيدروكورتيزون تجاه المُستقبلة القشرية
الستيرية ليست ناجمة عن اختلاف ألفة ارتباط binding
affinity الهيدروكورتيزون مع هاتين للمستقبلتين، ولكنها ناجمة
عن تحصين المُستقبلة القشرية المعدية بتركيز عالية من الزم
(11 - بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين)، الذي
يجول الكورتيزول (هيدروكورتيزون) إلى الكورتيزون المعامل.
يتبسط هذا الإزم بأحد مكونات القوقوس liqunose،

² فعالية Potency (وزن الدواء وعلاقته مع تأثيره) بدلاً من كفاءة
efficiency (طوة الاستجابة): راجع الفصل 7. إذا أعطت جرعة كامة
كموثة من مادة قشرية سكرية، مثل الهيدروكورتيزون، فهو نسبة احتقان
صوديوم أكثر من ذلك يحدث بالقشرية المعدية. تتبسط هذا في كفاءة
العقبة حيث أنه هناك حاجة لاستعمال قشرية سكرية مختلفة وأكثر
انتقائية وفعالة، وليس الجرعات المعالة من الهيدروكورتيزون، عندما يرد له
المطلوب القشرية السكرية (12، في معالجة وفقر العظم الحاد).

ويخفي أحياناً عياً ودائياً. لذا قد يحدث أحياناً "قُرْطُ الألدوستيرون" الكاذبة" Pseudohyperaldosteronism سواء تكليه (بعد مدمسى العرقوسوس) أو سبب التلازمات الوراثية.

الهيدروكورتيزون Hydrocortisone (كورتيزول - Cortisol) هو الستيرويد الطبيعي الرئيسي الذي يعطى فموياً وهو ملح ذائب يعطى داخل الوريد للتأثير السريع في الضواري (سواء الناجمة عن العوز: الأرحية أو اداء الالتهابي). يمكن إعطاء معلق (أسيتات الهيدروكورتيزون hydrocortisone acetate) حقناً داخل العضل.

التأثير النجمعي لمنحصر الحقن Parenteral prep لا تضمن سكينيات صوديوم Hydrocortisone حقناً للتأثير المريع (1 - 2 ساعة) من انكاثم استعماله للتأثير المستمر كل 8 ساعات. إن أسيتات الهيدروكورتيزون هو الذليل حقناً داخل العضل مرة أو مرتين بالأسبوع.

فترة الأقرانص الفموية، راجع (المجلد، 1.34)

البريدنيزولون Prednisolone هو مضاد الالتهاب (القشراني السكرية)، الالتهاب اليراحية، ذو فترة فلكة على احتساص الصوديوم؛ بعد الخيار المعيارى للمعالجة اليرانية المضادة للالتهاب، فموياً أو حقناً عضفياً.

بريدنيزون Prednisone هو طليعة دوائية، حاملك بيولوجياً ويتحول إلى بريدنيزولون في الكبد. ولا كان 20% منه فقط سينقلب إلى اليريدنيزون فلا توجد وجهة نظر من استعماله.

مethylprednisolone بريلدنيولون Methyprednisolone يشبه اليريدنيزون؛ يستعمل داخل الوريد من أجل معالجة لبطية pulse بمرعات ضخمة (راجع أدناه).

الكورتيكوستيرويدات المقلوبة: اليريامينولون Fluor-inated corticosteroids: Triamcinolone لا يمتلك تأثيراً مبيئاً للصوديوم (قشراني معدنسي) لكن من مساوئه حدوث الخزال العضلي الذي قد يكون وعمداً أحياناً والقهم anorexia (فقد المنهية)؛ وقد يكون الاكتئاب النفسي أكثر شبرعاً بالشرعة الدائية.

الجدول 1.34: المقابفة النسبية للستيرويدات الكفترية.

التركيب (الوقفة الفرمي، ميلي غرام)		الفاعلية النسبية الشربية	
الكورتيزون	التهاب	التأثير المبيئ للصوديوم (قشراني معدنسي)	المرعات المكافئة ومن أجل التأثير المضاد للالتهاب، ميلي غرام ³
0.8	1.0	25	الكورتيزون Cortisone (25)
1.0	1.0	20	الهيدروكورتيزون Hydrocortisone (20)
4	0.8	5	البريدنيزون Prednisolone (5)
5	أق أدنسي	1	ميشيل بريلدنيولون Methylprednisolone (4)
5	ليس له تأثير	4	التريامسينولون Triamcinolone (4)
10	تأثير أدنسي	0.75	الديكساميثازون Dexamethasone (0.5)
10	تأثير ميسل	0.75	البيتاميثازون Betamethasone (0.5)
15	150	ليس له علاقة	فلدهروكورتيزون Fludecortisone (0.1)
لا يوجد	لا يوجد	3500	الألدوستيرون Aldosterone

1. لا يسط أن هذه المكافئات تماكس تقرباً مع قوة الفرمي.

2. المرعات في المصود الأحمر هي في المجال الأضعف الذي قد يسبب كيثاً للمحور الرطالي/الشعبية القشراني الكفطري عندما يعطى باستمرار فومياً. يمكن أن تعضل مرعاب أعلى من الودهورونون 40 مغ، عملاً بالهام متتالوة فو فومياً حتى خمسة أيام دون أن نسب كيثاً سررباً هاماً.

3. حقناً.

الديكساميثازون Desamethasone والبيتاميثازون **Betamethasone** -ستيرويدات مساعدة القدرة، نشاطاً قلبية مصادرة للالتهاب، وفعلهما أطول من الريدنيزون ويستعملان نكبت قشر الكُظُر علاجياً.

فلودروكورتيزون Fludrocortisone يمتلك فعالية شديدة تكفي لتعويض نقص البوتاسيوم نسبة إلى فعله المضاد للالتهاب، ويجب مراعاة التأثيرات اللاكهرلية noelectrolyte بمرعاته العالية فقط. يستعمل لإعاضة الألدوستيرون عندما يتعرب قشر الكُظُر (بإدوية أديسون) إن الفلودروكورتيزون هو دواء الاختيار كذلك عند أغلب المصابين باعتلال الأعصاب الطرفي، الذين يُعد توسيع الحجم لديهم سهل التحقيق أكثر من الريادة المستمرة في التوتر أنضوي للأوعية vasoconstrictor tone. قد تتطلب جرعات عالية أكثر من الفلودروكورتيزون (0.5-1.0 ميلي غرام) عندما ينجم هبوط ضغط الدم عن متلازمة فقد المنع من منشأ كلوي، مثل تلك الناجمة عن نوبة التهاب الكلية الحاد.

الألدوستيرون Aldosterone (عمره النصفى 20 دقيقة)، هو الهرمون الرئيسي الطبيعي المنبع، استعمل حفاً داخل النخاع في قصور الكُظُر الحاد، يتصل بسرعة بتد بعضاته القموي بالمرور الكبدى الأولي، لا مكان له في المداراة الكروية مقارنة مع الفلودروكورتيزون المعتمد عن سرعة النعم.

سبيرونولاكتون Spironolactone (راجع الفصل 26) هو ماحض نطفي للألدوستيرون حيث يحصر التأثير القشراني المعدني للستيرويدات الأخرى؛ يستعمل في معالجة فرط الألدوستيرونية الأولية وكمُدر للبول، في حالة النُدْمَة الوعمية الناجمة عن فرط الألدوستيرونية الثانوية، كما في تشمع الكبد وفشل القلب الاحتقاسي.

البيكلوميثازون والبيوفيزوليد Beclomethason and budesonide يستعملان استنشاقاً في الربو (راجع الفصل 27). يُنتج حوالي 90% من الجرعة المستنشقة وتتحلل هذه الستيرويدات بالمرور الكبدى الأولي؛ ويمتص الباقى، من النعم إلى الرئتين، فيحدث تركيز بلازمي مجموعي منخفض جداً.

لذا يكون احتطار كبت المحور الوطاني البغلة التحفيزية/الكُظُرية بمسواه الأدينى (ولكن يمكن أن يحدث). تعد هذه الخاصية من الاستقلاب الكبدى الواسع بالمرور الأولي مع التوافر الجموعي المنخفض أيضاً سبباً للمعالجة الوضعية في داء الإلتهاب المُتَهَيِّجَة Irritable bowel disease مع احتطار أصغري minimal risk لتأثيرات المجموعة المضرة.

لحركات الدوائية للكورتيكوستيرويدات

PHARMACOKINETICS OF CORTICOSTEROIDS

يُعد امتصاص الستيرويدات التحليلية الفعالة فموياً سريعاً، يتراوح العمر النصفى البلازمي 1.5 ساعة تقاوية الستيرويدات ما بين 1-3 ساعات، ويحدث تأثير التولوجي الأعظمي بعد 2-8 ساعات. يعطى عادة 2 أو 3 مرات يومياً. تستقلب على نحو رئيسي في الكبد (يتحصب بعضها للاستقلاب الكبدى بالمرور الأولي، راجع ما سبق) ويخرج بعضها بدون تبدل عن طريق الكلى. يطول العمر النصفى في الداء الكبدى أو الداء الكلى ويقتصر بالتحريص الإلتهابي إلى مدى قد يكون هاماً سريعاً.

يسمح التطبيق الموضعي (المحلى، الرئتين، المفاصل) بالامتصاص الذي قد يكون كافياً لحصول تأثيرات مجموعية. في الدم، تُحمل الستيرويدات الكُظُرية بصورة حرّة (فنانة بيولوجياً) تُشكل (99%) ترتبط أيضاً (95%) في حالة الهيدروكورتيزون مع الترانسكورتين transcortin (غلوبيولين ذو ألفة عالية وسعة رابطة منخفضة)، وعندما يتشبع هذا الارتباط، ترتبط مع الألبومين (80% في حالة الهيدروكورتيزون). يزداد تركيز الترانزكورتين بالإستروجينات، كما هو الحال في الحمل، وموانع الحمل الهرمونية والمعالجة بالإستروجينات الأخرى؛ إذا أحدثت هذه المواد، فسوف يرتفع تركيز الهيدروكورتيزون البلازمي، لكن مقدار الهيدروكورتيزون الحر قد يكون طبعاً، حيث يكون مصوباً بألة الارتجاع الفيزيولوجي. قد يُشبه على نحو خاطئ بالإعاضة بمتلازمة كوشينغ عند المرضى الذين يتناولون الإستروجين دون تمييز، والذي يقاس هو إجمالي الهيدروكورتيزون (كما هي العادة).

يجب تخفيض جرعات الستيرويد لدرجة أقل من السمة

لا يمكن شراء الريدنيزولون، أو تريستيرون أو الكورتيكوستيرويدات
 حسب جدارة merit على وجه خاص. قد يكون لهذا ملامحاً
 شديداً على نحو منفرد، لا سيما الملائمة بوقوع قنطريوت، اضطراب
 مثل الهزل للمغلي. أما بالاستنشاق، فيعمل بتركيز عالٍ
 والبيونيزوتيد.

• من أجل تجنب الوطء/التخامية/كظفر الكظفر، كما هو الحال في فرط
 تنسج الكظفر يعطى الريدنيزولون والديكساميثازون

المرافقة عند المصابين بانخفاض شديد في الكورتيكوستيرويدات، قد
 يسبب التكرير المنخفض للأنثروبين الخامس عن داء كيدي،
 زيادة تأثيرات الستيرويدات بتأخير استقلالها (قد تضعف
 العمر القصوى للريدنيزولون).

جدول الجرعات DOSAGE SCHEDULES

استعملت جدول متباينة مختلفة أملاً بانخفاض كبت
 الوطء/التخامية/الكظفر (HPA) بواسطة السماح بتخفيض
 التركيز الستيرويدي البلازمي بين الجرعات مما يوفر الزمن
 لفحامية بالشعاع، مثال ذلك الريدنيزولون 40 في أيام متناوبة،
 لكن لم يكن هناك مجال تام في اجتناب الكبت والسيطرة على
 الأعراض في الوقت نفسه. الحالات التالية هي أمثلة على
 ذلك:

- عندما تكون الجرعة اليومية المقررة عملية ويجب إعطاؤها
 في الصباح الباكر (لتتوافق مع التفعيل الطبيعي للمحور
 الوطائي/التخامي/الكظري)
- تستحق جداول الأيام المتناوبة أن تستخدم، لا سيما عندما
 يكون المفروض كبت للمناعة (غرس الأعضاء) فضلاً عن أثرها
 المضاد للالتهاب (التهاب المفاصل الروماتويدي)
- تعدد المسافات القصيرة (لبضعة أيام) عملية لبعض الحالات
 بدون اهتمام بالكبت، مثل الربو الحاد المتوسط الرخامة.
- من المتعارفات الأخرى إعطاء جرعات كبيرة (غرامات
 وليس ميلي غرام)، فمياً أو داخل الوريد مثل الميثيل
 بريدنيزولون 30 غرام داخل الوريد لمدة ثلاثة أيام متتالية،
 بفواصل أسابيع أو أشهر (بالجرعات البضعية المتضخمة).
 تستخدم هذه الطريقة خصوصاً في أدواء الكولاجين.

التأثيرات للضررة للمعالجة الدوائية المجموعية بالستيرويد الكظري

ADVERSE EFFECTS OF SYSTEMIC ADRENAL STEROID PHARMACOTHERAPY

تألف هذه التأثيرات من إنتاج كثيف للأطفال
 الفيزيولوجية والفارماكولوجية الأدرجة تحت أفعال
 الستيروستيرون. يحدث بعضها فقط بالاستعمال العمومي
 ولذا فإن المعالجة الموضوعية، مثل الاستنشاق، الحقن داخل
 النخاع، تُعد مفضلة في الإدارة العادية.

تلي التأثيرات غير المرغوبة عموماً الاستعمال الطويل ولا
 تحدث بعد شحنة أو سرعيتين في حين أن بعضها يحدث بعد
 عدة أيام، من الاستعمال مثل انتشار العدوى spread of
 infection، يعني أن لا يعاسي المرضى من التأثيرات غير
 المرغوبة التي تسببها بعد قليل أثناء المعالجة بالإعاضة،
 لكن أحياناً لا يمكن اجتنابها عندما تستعمل كمعالجة دوائية.
 تعتمد التأثيرات غير المرغوبة على اختبار الستيرويد. لا يحدث
 العفودروكورتيزون (الكورتيزوني المعدني) في جرعاته العادية
 تخلصاً عظمياً ولا يسبب الريدنيزولون (الكورتيزوني السكري)
 عادة الوذمات.

لا يرجح حدوث التأثيرات غير المرغوبة الخطيرة عموماً إذا
 كانت الجرعة اليومية أدنى مما يكلف 50 ميلي غرام من
 الستيروستيرون أو 10 ملغ من الريدنيزولون.

تضمن التأثيرات غير المرغوبة الرئيسية للاستعمال المزمن
 للكورتيكوستيرويد ما يلي:

- ضمارة Endocrine، تؤدي ملامح متلازمة كوشينغ
 Cushing بدرجة أقل أو أكثر إلى الوجه البشري moon face
 ترسب الدهون في الجسم، الوذمة، فرط ضغط الدم، الخطوط،

اختبار لستيرويد الكظري خلاصة

• من أجل المعالجة بالإعاضة القصوية في قصور كظفر، يجب
 أن يستخدم الستيروستيرون للإمداد بالمستويات استشرية وبعض
 القشرينات المنخية فعالة. يحتاج داء ألبسون لجرعة صغيرة
 يساهية من كورتيكوستيرويدات ذات تأثير جندري المسني
 (الستيروستيرون). إن الريدنيزولون وحده غير فعال كمعالجة
 بالإعاضة.

• من أجل تأثير مضاد للالتهاب والمضاد للأرجية (كبت للمناعة)،

عدوية معوية Gastrointestinal. يمرض المرضى الذين يأخذون الستيرويدات باستمرار، ولاسيما بتوتيفة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) لزيادة حدوث المرحلة المعوية والسرطان بجواني 1 - 2%. أما تحصيل هزلء المرضى بالاستعمال الوقائي البروتيني للعلاج انضاد للفرحة فهو غير منضصل، وليس من الضروري معالجة 98 مريضاً لكي تساعد اثنين منهم. لكن نعداً مثل هذه المعالجة (مضطبة مضخة البروتين، منحصر مستقبلة لمستامين H₂، السكرالغات) ملائمة عندما يكون هناك احتمال للفرحة، مثال ذلك المصابون بالتهاب المفصل الروماتويدي الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، أو عند المرضى الذين لديهم تاريخ لغاء فرحي هضمي. لمة ازدياد في وقوع التهاب البنكرياس.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system. قد يحدث الاكتئاب والاضطراب خلال الأيام الأولى من إعطاء جرعة عالية، ولاسيما عند المصابين باضطراب نفسي. تتضمن العاثورات الأخرى التشنج cephalic، والأرقى وتفاقم التشنج والصرع. قد ينجم عن المعالجة المديدة ارتفاع الضغط داخل الجمح مع ودمه الخبيث، لاسيما عند الأطفال.

عينية Ophthalmic. قد تتضمن الشائبات العينية الساد cataract تحت المظفة للخلفية (هناك احتطار عندما تزداد جرعة الريدنيزولون عن 10 ميلي غرام أيوم أو ما يكافئها لمدة فوق السنة)، والزرق glaucoma (بالاستعمال المطول للقطرات العينية) والتهرقق في القرنية أو الصلبة.

تأثيرات أخرى Other effects تتضمن حدوث اضطرابات جينية، تأخر الإلتام السبحي (بعضن حرق عضل القلب بعد الاحتشاء العضلي القلبي)، الانصمام الحثاري، وبصورة متناقضة، تفاعلات فرط التحسس بما فيها، شاق.

الستيرويدات الكظرية والحمل

ADRENAL STEROIDS AND PREGNANCY

بعد الستيرويدات الكظرية ماسحة teratogenic عند

التكلم، حب الشابات أي العداء الزتب أي كثرة الشتر. قد ينجم ضرر جندي رئيسي من أذية صغرى من أي نوع من الستيرويدات. قد يظهر اداء السكري. يعتمد كبت الوطاء/ الشحامية/ الكظر على الكورتيكوسترويد المستعمل، جرعته، مدة إعطاله وزمنه. قد لا ينح البرحة المفردة الصياحية من الريدنيزولون أقل من 20 ميلي غرام أي كبت للحمور المذكور، بينما قد تكبت جرعة من 5 ميلي غرام تعطي في وقت متأخر في المساء التفعيل الصياحي الباكر الأساسي لهور الوطاء/ الشحامية/ الكظر (HPA axis) (نظم هورموني circadian rhythm). يمكن أن يحدث كبت كبير لهور HPA خلال أسبوع (راجع سحب المعالجة بالستيرويد: أدناه).

عضلية هيكلية Musculoskeletal. قد يحدث اختلال العضل البانسي ويمتد للوتر. ينطور تخلص العظام بأسلوب محافل insidiously مؤدياً إلى كسور في العفقات، الأضلاع الشخذ وانقدم. قد يحدث أيضاً ألم وتقييد في الحركة بعد أشهر على نحو منقدم عن التبدلات التصويرية الشعاعية يفيد إعطاء ثنائي الفسفونات bisphosphonate مع التهامون D أو بروتة في الوقاية والعلاج. يضعف النمو عند الأطفال. بعد الشمر الوجودي avascular necrosis (رؤوس الفخذ) من المضاعفات الخطيرة (باجزعات عالية)؛ يبدو أنه ناجم عن تقييد جريان الدم عبر الشعيرات الدموية.

مناعية Immune. بسبب كبت الاستجابة للانهاية تجاه العدوى والكبت المناعي عند بعض المرضى حدوث أعراض وعلامات لا نموذجية وتدهور سريع. يزداد وقوع العدوى بالمناعة بالجرعة العالية، وقد تكون أي عدوى infection رعيمة بشدة إذا حدثت. قد يظهر فاء المبيضات candidiasis ولاسيما في السبيل المعضمي، قد يصبح أنسل الحاجع فعالاً وغثلاً. يتطلب اخفن داخل أنفصين intra-articular تظهراً صارماً وتصبح التفاعلات الحية خطيرة. قد يؤدي إلى تطوير الخناق chickenpox بالشكل التوجيم لمرض ولذا يجب إعطاء الذين لم يصابوا سابقاً بالحمق الغلوبولين المناعي التفاعلي الحثافي خلال ثلاثة أيام من التعرض. يجب اجتناب الخيبة بطريقة مشاهد.

الحيوانات. على الرغم من أن العلاقة ما بين المعالجة الدوائية والتهلح الخنكي Cleft palate والشقوق الخنكية الأخرى لا تزال مشتبهة عند الإنسان، فلا يوجد هناك شك بأن العديد من النساء اللواتي يتناولن الستيرويدات قد يحملن ويلدن أطفالاً طبيعيين. يحدث التكتب الوطائي/الثخامي hypothalamic/pituitary عند الوليد، فقط، بالجرعات العالية للمعطة للأم. يجب أن يُحافظ على جرعات منخفضة قدر الإمكان خلال الحمل ويُفضل اجتناب الستيرويدات المفلورة التي تنفذ ماسحة عند الحيوانات (ديكساميثازون وبيثاميثازون، التريامسينولون، والستيرويدات الموضعية للمخاطة مثل الفلوسينولون). قد تحتاج النساء الحوامل بقرص كظري واللوستي بصبح حوامل لزيادة الهيدروكورتيزون كمعالجة بالإعصاة بحوالي 10 ميلي غرام يومياً لكي يعوض عن التباطؤ التزايد مع برونينات اليلارما الذي يحدث خلال الحمل. يجب أن يدير المعاض علاجاً كما هو موصوف بالجرعة الرئيسية (سبائسي لاحقاً).

الاحتياطات خلال المعالجة المزمنة بالستيرويد

الكظري

PRECAUTIONS DURING CHRONIC ADRENAL STEROID THERAPY

إن الاحتياطات الأهم خلال المعالجة بالإعصاة والتماخة الدوائية هو أن يشاهد المريض بانتظام مع إدراك إمكانية حدوث التآثرات الضارة التي تنسى عصمتن احبلس السوائس (كسب الوزن)، فرط ضغط الدم، انبيلة السكرية، نقص بوناسيوم الدم (قد يكون من الضروري إعصاة البوناسيوم) وأنم الظاهر (تحتدل العظام)؛ والشئ، الخطر هو المرض غير المُطواع.

Mild withdrawal symptoms الخفيفة أعراض الامتاع

(القصور القشري العلاجي المنشأ): تتضمن التهاب للتهمة، التهاب الأنف، فقدان الوزن، الأم المفصلي والمفصيات الجلدية الخاكة ichty.

يجب على المرضى دائماً Patients must always:

• حمل بطاقة تعطي تفاصيل المعالجة.

• الإطلاع على أهمية للطاعة compliance.

• معرفة ما يجب فعله إذا تطورت لديهم علة دخلت -intercurrent أو كروب وخيم؛ إذ يجب مضاعفة الجرعة التالية وإجبار طبيهم. إذا انغل المرض جرعة يجب عليه أخذها حين يتمكن من ذلك. يحافظ هكذا على المدخول اليومي الإجمالي، لأن كل مرض يجب أن يأخذ الجرعة الضرورية الأذنى لضبط المرض.

معالجة العلة الداخلة

Treatment of intercurrent illness

يستحب قشر الكظري الطبيعي للكروب الخيم Sever stress وإفراز أكثر من 300 ميلي غرام يومياً من الكورتيزول. تكون العلة الداخلة مهددة ومعالجتها الملحة، ولاسيما العدوى infections؛ يجب مضاعفة جرعة الكورتيكوسترويد خلال العلة ثم نفض تدريجياً عندما يتحسن المرضى. تُعد المعالجة الكيميائية الفعالة للعدوى الجرثومية ذات أهمية خاصة.

العدوى الفيروسية المُكتمشة قد تصبح شديدة خلال المعالجة بالستيرويد لأن الاستجابة المناعية لمحم قد تكون مكتوبة عنى نمو كبير. بعد هذا هاماً خصوصاً للمرضى المكتوبسي المناعة المعرضين لفيروس الهربس النطاقي/الحماقي الذي قد يسبب علة خاطمة Fulminant illness؛ قد يحتاج هؤلاء المرضى تحصيناً منفصلاً بالفلوبولس المناعي للحماق/الحلأ شطافي، VZIG عند التحكم من تطبيق ذلك. بعد الاستعمال المستمر للريدنيزولون 20 ميلي غرام/يوم (أو ما يكافئها) كابناً للمناعة immunosuppressive، لكن قد يفيد الكورتيكوسترويد أحياناً في المعالجة بعد بدء المرض (التهاب الأرق، التهاب الدماغ)؛ وثمة زمن للاستجابة المناعية لكي تحدث. حيث تعديل على كبت كالأثرات غير المرغوبة للاستجابات المناعية والتفاعلات الالتهابية المفرط.

الشيء يتطلب الإحفظاء حتماً.

في حالة الحراخة الشسي يضاف فيها للمعالجة بالستيرويد الكظري يجب أن يعطى المرض الهيدروكورتيزون 100 - 200 ميلي غرام عضلياً أو وردياً تمهيداً للتهدير. إذا كان هناك أي علامة نشي بوجود وهط Collapse مثل هبوط ضغط الدم،

خلال العملية، فيجب تسريب الهيدروكورتيزون داخل الوريد (100 ميلي غرام) فوراً. ما عدا ذلك، إذا لم يوجد مضاعفات تكرر الجرعة كل ست ساعات لمدة 24 - 72 ساعة ثم تنقص إلى النصف كل 24 ساعة حتى تصل إلى مستوى الجرعة الطبيعية.

قد تعطى العمليات الجراحية الصغيرة مثل قلع الأسنان بالهيدروكورتيزون 20 ميلي غرام فمواً 2 - 4 ساعات قبل العملية وتعطى الجرعة نفسها بعد العملية.

يجب في جميع هذه الحالات إتاحة التسريب الوريدي للاستعمال الفوري العاجل إذا لم يكن ما ذكر أعلاه كافياً. يجب استعمال هذه الاحتياطات عند المرضى الذين يعالجون معاملة أساسية بالكورتيكوستيرويد خلال السنة السابقة، لأن الجسمة الوضائية /الثانوية/، المتكظرة، التي تكون كافية لحياقم الاعتمادية، قد تشمل في الاستعانة الكافية للكرب الوعوي. إذا كانت المعالجة بالستيرويد مطولة، فيجب أخذ الاحتياطات لمدة ستين بعد إيقافها. يعني ذلك أن بعض المعالجة غير الضرورية قد أعطيت، لذا قد يكون الوهظ الساحم عن القصور الكظري الحاد ممكناً وتعد التأثيرات الاحتلالية illeffects للجرعات الزائدة القصيرة الأجل من الستيرويد أقل خطراً، تكون محصورة باحتمال ازدياد وفوق العنوى ووجعها.

الجرعات وطرق الإعطاء

DOSAGE AND ROUTES OF ADMINISTRATION

تعتمد الجرعات كثيراً على الهدف الذي يسعى من أجله الستيرويد وعلى الاستجابة الفردية. لا يوجد جدول فردي ملائم لكل حالة ولكن لما أمثلة تظهر فيما بعد.

المشروع بالجرعات المجموعية Systemic commencing doses

• من أجل الأمراض الخطيرة مثل الدببة المجموعية، التهاب الجلد والحصل يعطى الريدنيزولون حتى 0.75 - 2.0 ميلي غرام/كيلوغرام يوم فمواً بجرعات مقسمة.

• في لمهيد الحياة، يعطى الريدنيزولون حتى 70 ميلي غرام، أو ما يكافئه من الستيرويدات الأخرى، تزداد هذه الجرعة

فيما بعد في حال الضرورة حتى يُسيطر على المرض أو تحدث للتأثيرات الضائرة؛ قد يحتاج الريدنيزولون 2 - 3 ميلي غرام/كغ/يوم. يندم السيكلوفوسفاميد cyclopho-sphamide أو الأزابوبرين Azathioprine (راجع الفصل 13) مُساعدة جيدة؛ فقد يُعززان الضبط البدني للمرضى وبذلكان أثرًا موفراً Sparing effect لجرعة الصيانة المطلوبة من الريدنيزولون

• عادة ما تستعمل الآن، الجرعات النضوية المضخمة megadose pulses (موشل ريدنيزولون 1.0 غرام داخل الوريد يومياً لمدة ثلاثة أيام) وتنتج بجرعة مداومة قوية من الريدنيزولون وإثر العامل المؤخر للستيرويد steroid-sparing agent (أعلاه).

• في الأمراض الأقل خطراً مثل التهاب المفصل الروماتويدي؛ يعطى الريدنيزولون 7.5 - 10.0 ميلي غرام يومياً، بضبط فيما بعد بحسب الاستجابة.

• في بعض الحالات الخاصة، التي تشمل إعاقة قصور الكظر تعطى الجرعة ساءً على معالجة المرض.

• في المعالجة المستمرة يستخدم التقدير الأدسي الذي يسبب التأثير الشرعوب فيه يجب أن تُقبل للمرض أحياناً الضبط control الناقص لأن الضبط الشام، كما هو الحال في التهاب المفصل الروماتويدي، يمكن الحصول عليه. يكتب استعمال جرعات تؤدي لانسجام مديد، مثل تخليل النظام، إذا استمرت، المعالجة لسنوات. لذا يعد القرار بالمشروع هذه المعالجة مسألة خطيرة عند المريض.

التطبيقات الموضعية Topical application (شرحات، داخل الأنف، استنشاق، حقن شرجية) تستعمل التطبيقات الموضعية كمحاولات، غالباً ما تكون ناجحة، للحصول على تأثيرات موضعية، واحتساب التأثيرات المجموعية؛ تحقق أيضاً مستعاقبات suspensions المحاليل داخل المفصل والأنسجة المرخوة وتحت الملحمة. قد تسبب التطبيقات الموضعية عندما تستعمل بجرعات كبيرة heavy امتصاصاً كافياً لكبت الإطباء، وتسبب أخرى تأثيرات غير مرغوبة. ذكرت المستحضرات الفردية في النص في مكانها الملائم.

مأمون عند الأشخاص للكبونسي المناعة *immunosuppressed*، حيث قد يسبب إعطاء اليريدنهوزولون الجسمي أكثر من 2 ميلي غرام/كيلو غرام/يوم لمدة أكثر من أسبوع واحد في الثلاثة أشهر السابقة، لأنها قد تسبب المرض، لكن يُعطى المنعج القاعل بالفقاحات المغنولة أو الفوفانات (الديفانانت *toxoids*) استجابة طبيعية ما لم تكن جرعة الستيرويد عالية، حيث قد تكبت الاستجابة.

قد يحدث ارتفاع ضغط داخل القحف *intracranial* بسهولة عند الأطفال أكثر من البالغين.

Fixed - dose combinations توليفات الجرعة الثابتة يجب ألا تستعمل توليفات جرعة ثابتة من الستيرويدات الكظرية مع أدوية أخرى في فرس واحد، إذ قد تبطل أسس استعمال هذه المستحضرات (راجع الفصل 7).

دواعي استعمال الستيرويدات الكظرية
• إعاضة قصور كورتيكوسوني
• كبت الالتهاب
• كبت المناعة
• كبت فرط الإفراز البرموني

استعمالات الستيرويدات الكظرية

USES ADRENAL CORTICAL STEROIDS

REPLACEMENT THERAPY المعالجة بإعاضة

قصور قشر الكظر للحاد (التوب الأكمونية)

Acute adrenocortical insufficiency (Addisonian crisis)

هو حالة إسعافية ويجب أن يعطى سكينات صوديوم هيدروكورتيزون 100 ميلي غرام داخل الوريد مباشرة في حال الاشتباه بالإصابة أو قد يموت المريض.

• يوضع محلول كلوريد الصوديوم 9% مباشرة تسرياً وريداً ثم يضاف 100 ميلي غرام من الهيدروكورتيزون إلى القفر الأول، الذي يعطى على مدى ساعتين وقد يحتاج إلى عدة القار من السوائل في خلال 24 ساعة الأولى.

• يجب أن يعطى المريض بعدها الهيدروكورتيزون بمقدار 100

نجم الانتفاخية نسبة عالية لليكولوميثارون الاستثنائي في الربو عن توليفة combination طريق الإعطاء والعالج العالي العالي ونموه السريع إلى مستقبلات عاطلة في الكبد إذا جرى امتصاصه (راجع الربو، الجلد)؛ مع ذلك قد يحدث أحياناً كبت وطاني/نجمي وسمية مجموعية.

موانع الاستعمال **Contraindications**. إن موانع استعمال الستيرويدات الكظرية لأجل كبت الالتهاب هي نسبة تعتمد على الميزة المتوقعة. يجب أن تستعمل فقط في الحالات الخطيرة إذا كان المريض مصاباً بالسكري، لديه قصة اضطراب نفسي، فرحة هضمية، صرع، سلس، فرط ضغط الدم أو فشل قلبي. يتطلب وجود أي عدوى البدء بمعالجة كيميائية فعالة قبل الستيرويد ولكن في استثناءات (بعض العدوى الفيروسية، وراجع أعلاه). قد يسبب تطبيق الكورتيكوسترويد موضعياً على العين الملتهبة تأثيراً كارثياً إذا كان الالتهاب ناجماً عن فيروس المراس (الخلا).

تزيد الستيرويدات التسي تحري الفلور (راجع أعلاه) من وسامة تسكري لما يجب احتياماً في هذا المرض.

الاستعمال المديد للستيرويدات الكظرية **Long term**

use of adrenal steroids بسبب الاستعمال المديد للستيرويدات الكظرية عند الأطفال على نحو أساسي أشكالاً نفسها نفسها المشاهدة عند البالغين ما عدا تأخر النمو الذي يعتمد نسبياً على الجرعة. قد يكون ذلك غير هام ما لم ترد مدة المعالجة عن ستة أشهر ويزداد النمو بعد سحب الستيرويد. قد تنقص جداول الجرعات المنخفضة (أيوم اليدين) من اختصار تأخر النمو (نمواً) قد يفضل استعمال الموجهة القشرية **corticotrophin**، راجع أدناه.

في مشكلات أخرى قد تبدو أكثر عند الأطفال أكثر مما هي عند البالغين. فقد تكون العدوى الفيروسية الشائعة أثناء العقولة لوجهم، فإذا أخذ الطفل غير للنج الستيرويد الكظرية فقد يتعرض لإحدى هذه العدوى، فمن الحكمة محاولة الوقاية من المرض بإعطاء العلوونين المناعي النوعي انفلنم (عند تولفه).

إن اللقاح الفيروسي النجمي *Ine virus vaccination* غير

50 - ميلي غرام وريدياً أو عنصياً كل 6 ساعات لمدة 24 ساعة، ثم كل 12 ساعة، وبدأ بالأجسامان القشري عندها يكون ملائماً، البدء بالاستعمال القموي عندما يكون ملائماً، 40 - 60 ميلي غرام يومياً إجمالاً عن طريق لقيم على 2-3 جرعات.

لهدف للمعالجات الأخرى إلى إعادة توازن الكهارل النسبي تعتمد على الظروف. يجب البحث عن سبب النوبة ومعالجته؛ الذي غالباً ما يكون العدوى infection. عندما تنحفظ جرعة الهيدروكورتيزون إلى أقل من 40 ميلي غرام يومياً، قد يُحتاج إلى إضافة قشرياً معدني (الفلودروكورتيزون) (راجع أدناه).

يستحب فرط سوتاسيوم الدم في ماء أديسون إلى التمييز المذكور أعلاه ويجب أن لا يعالج بالأنتبولين بسبب اختطار هبوط سكر الدم الوخيم.

قصور قشر الكظر الأدمي المزمن (جاء أديسون)

Chronic primary adrenocortical insufficiency (Addison's disease)

يستعمل الهيدروكورتيزون قموياً (15 - 40 ميلي غرام كجرعة إجمالية يومياً) جرعة منخفضة ليحافظ على العافية ووزن الجسم؛ يعطى ثلث الجرعة الإجمالية عند الصباح ويعطى الثلث الثالث عند المساء ليحاكي النظم اليومي الطبيعي للإفراز. أما التوجهة القشرية فهي معدلة الفائدة.

يستفيد بعض المرضى جيداً من الهيدروكورتيزون متفرقاً، مع إضافة الملح أو بلونه، لكن يتطلب معظم المرضى جرعة قليلة من الستيرويد القشرياً المعدني أيضاً

² قد يترافق ذلك مع زكام بلازمي منخفض عند فارجاس من الهيدروكورتيزون في فترة بعد الظهر afternoon المتأخر (مع هذا العامة). يفضل تدوير مثل هؤلاء المرضى بثلاث جرعات متساوية باليوم. يمر المصابون حراً بالرحلات الطويلة عند الطول من الشرق إلى الغرب (أكثر من 12 ساعة، يوم طويل)؛ تؤخذ جرعة إضافية قرب نهاية الرحلة. من أجل رحلات غرب إلى الشرق (أكثر من 8 ساعات، يوم قصير)؛ 8، تؤخذ جرعة إضافية نظامياً فرراً وتعمل اجرعاً الامبيدي ل الميناج لياكر الثاني. تضبط جرعة الصلابة للشيخ وفقاً لمرز عملهم (Drug and Therapeutics Bulletin 1990 28:71).

(فلودروكورتيزون 50 - 200 ميكروغرام مرة واحدة يومياً، فرمياً). إذا توجب زيادة جرعة الفلودروكورتيزون عن 500 ميكروغرام يومياً، هي حالة غير مرجحة، يجب حينها الأخذ بالحسبان التأثير القشري السكري.

تحدد جرعات الهرمونات بأسلوب فردي بحسب التقدم السريري العام ولاسيما ملاحظة: الوزن، ضغط الدم، مظهر الوجه، تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم انصلي والميتاكريوت. تصبط جرعة الفلودروكورتيزون مقابل فعالية الريمين reifen البلازمية (مقاييس روتينية في عدد من المختبر الباثولوجية الكيميائية بواسطة للمقاييس الاناعية الشعاعية radioimmunoassay لمقدار الأميونوسين-1 المنتج خلال زمن الحضانة لعينة البلازما). يفرز الريمين (من الجهاز المتأخر للكبيبات juxtaglomerular apparatus) استجابة إلى الاعتكاس النافس لغاد الصوديوم عند المرضى الذين يأخذون معالجة غير كافية بالإعاضة. تُصاعف جرعة الهيدروكورتيزون مباشرة في حال نشوء أي مضاعفة مرضية، مثل العدوى أو الحاجة للجراحة أو أي إجهاد آخر.

في حال وجود القيء، يجب أن تعطى الإعاضة الهرمونية حقناً دون تأخر.

لا توجد هناك موانع لاستعمال المعالجة بالإعاضة. وإن الاعتطار ناجم عن حسيها بدلاً من إعاضتها.

عندما يعالج بعض المرضى (ولاسيما المصابون بقصور الشغنية)، للمرة الأولى، فاقم لا يستطيعون تحمل الجرعات الكاملة من الهيدروكورتيزون لإصابتهم بالشمق euphoria (النشاط وتمرغ الجنون) أو بالاتسعاع النفس؛ فيعطون 10 ميلي غرام يومياً. يمكن أن تزداد الجرعة عادة ببطء. تستعمل جرعة كاملة ويضبط السكري بإعطاء الأنسولين في حال الإصابة بالسكري.

قصور قشر الكظر الثانوي المزمن

Chronic secondary adrenocortical insufficiency

يحدث هذا في قصور الشغنية. من الشاحة النظرية لأن التوجهة القشرية أفضل معالجة، ولكن مساوي تكرر حقيها يجعل استعمال الهيدروكورتيزون هو المعتدل. عادة ما يُحتاج

إلى الهيدروكورتيزون بمقدار أقل مما هو في القصور البدلي. قلما يُحتاج إلى هرمون سبت للصرع، حيث تستخدم الفدة الأندامية قليلاً في إنتاج الألدوستيرون التي تستجيب بدرجة رئيسية لمركز البرناسيوم البلازمي وحملة الرمين أجهوتسون. يعطي الثيروكسين والهرمونات الجنسية عندما يكون الأمر ملائماً. ليس هناك اختلاف هام significantly عموماً عن معالجة قصور الكُظُر الأوي.

قصور قشر الكُظُر العلاجي المنشأ: لسحب المظلي

Iatrogenic adrenocortical insufficiency: Abrupt withdrawal

(راجع أيضاً سحب المعالجة الستيرويدية بالكورتيكوستيرويد).

يحدث هذا عند المرضى الذين تلقوا معالجة دوائية مطولة بالكورتيكوستيرويد حديثاً التي تثبط إنتاج هرمون المطلق لتوجهة الفُشْرِيَّة CRH من الرُطاء مما يؤدي إلى فشل كظري ثانوي. يعالج بعود بدء المعالجة أو يعالج وكأنه قصور حاد حسماً هو ملائم. يجب سحب المعالجة بالستيرويد تدريجياً لاحتجاب سوب التوقف الحادة، وللصماح لتوطأ، والأندامية والكُظُر بالمرحاج الروظفة الطبيعية. عندما يتعرض كذلك المرضى الذين يشاؤون الكورتيكوستيرويد للمعدوى أو العملية الجراحية (كرب رئيسي) فيجب أن يماجرا وكأقم مصابون بقصور أوي.

قد لا يؤدي السحب المفاجيء بعد استعمال جرعات كبيرة من الهرمون بهدف كبت الالتهاب أو الأرحية إلى نوبة قصور كظري فقط، بل إلى نكس المرض، الذي كُبت فقط ولم يُشف. قد يعد هذا النكس وحيماً جلدًا، يهدد الحياة أحياناً.

لمعالجة الستيرويدية PHARMACOTHERAPY

كبت وظيفة قشر الكُظُر

Suppression of adrenocortical function

تُعد محاولة لكبت إفراز الأندروجين الكُظُرِي في انتلازمة الكُظُرَة المتسلسلة والاسترجاع الكُظُرِي من خلال تثبط إنتاج المُوجَّهة الفُشْرِيَّة الأندامية بواسطة الريدنيوزولون أو انديكاسيتازون. يمد كبت إنتاج الأندروجين فعلاً بوجود

فرط التمسح الكُظُرِي، لكنه غير فعال بحضور الورم الكظري. لا يشار كُظُرَة الكُظُرَة الذي تكرمه النساء عن أنفسهن؛ على الرغم من الكبت الجيدة وبدء الخفض.

الاستعمال في الالتهاب وكبت المناعي

Use in inflammation and for immunosuppression

يمكن إعطاء وصف مختصر هنا.

تختار الأدوية ذات التأثيرات الفُشْرِيَّة الكُظُرِيَّة، مثل الريدنيوزولون، وهكذا لا تكون المُرُقات عمدة مفعليات الستيرويدية المُعدية التي تكون حتمية باهليلوكورتيزون. لكن يعنى أساسياً استعمال جرُونه صغرى تستطيع إنجاز التأثير المرغوب فقط. يجب أن يصحى جزئياً بالتأثير العلاجي أحياناً لاحتجاب التأثيرات الضارة، من أجل ذلك لم تثبت إمكانية فصل التأثيرات الفُشْرِيَّة الكُظُرِيَّة عن بعضها لم يعرف فيما إذا كان هناك احتمال للتخلص من التأثيرات التفرعية والإبقاء على الفعل للصد للالتهاب. لا يستطيع الطبيب السريري في بعض الحالات، مثل المتلازمة الكلوية nephrotic، أن يحدد بالضبط الفعل الذي يريد أن يزد به مطور الدواء drug developer.

استعمالات نوعية لأخرى Further specific uses

يعتمد الجواز القرار بإعطاء الكورتيكوستيرويد عموماً على معرفة احتمالية وكية المنفعة (مع الأخذ بعين الاعتبار أن الجرُعة العالية المطولة تسبب مضاعفات خطيرة حتماً مثل تخلخل العظام؛ وعلى وخاصة المرض وفيما إذا فشل المريض في الاستجابة على نحو مفيد للمعالجات الأخرى. إذ يمكن أن يمدح الجواز معرفتهم الراسعة حول المرض. وفيما يلي بعض الأمثلة.

تتمثل الستيرويدات الكُظُرِيَّة في شكل الحالات التالية تقريباً:

- التهاب الجلد القشري Exfoliative dermatitis والنقاع pemphigus، في حال نرض الرُخيم.
- أمراض الكولاجين، إذا كانت وحيمة مثل التهاب الحماض المجموع، التهاب الشرايين العنقي، أم العضلات الروماتزمي، التهاب الشريان ذي الخلايا العرطلة شفعية

(معالجة منحة لحماية الرؤية)، التهاب الجلد والعضل.

• الربو الوعسي الحاد

• الأيضاض المنفاري الحاد (راجع الفصل 30)

• فقر الدم الانحلالي المكتسب

• التفاعلات الأرجية الوعسية من جميع أنواعها، مثل داء المصن، الوذمة الوعالية، داء الشعريات. لا ينبغي ~~تسبب~~ تسبب وحثها على التظاهرات الحادة للصدمة التأقية لأنها لا تؤثر بسرعة كافية

• مرض غرغر الأعضاء

• إصابة الشخاع الحادة: حُرْغَة مختصرة، ومكورة، وعالية (الاضطراب الوذمة/الالتهاب)

• التهاب الكبد المزمن الفعال الناعي الذاتي: تحسن الكورتيكوستيرويدات، تعافى، ونحس وطفقة الكبد والسحجات الكبدية؛ هيئة الريدنيزولون بحوالي 80% ويجب أن يحصر لفترة طويلة، حيث ينكس أغلب المرضى إذا سحب الدواء.

تتمثل السنويويات الكظرية في بعض حالات:

• حمى الروماتزم.

• التهاب العصل الروماتويدي.

• التهاب الفقار المقسط.

• التهاب القولون التقرحي والتهاب المستقيم.

• التهاب الأمعاء الناحي (داء كرون).

• الربو القلبي وحمى الكلا *herp fever* (التهاب الأنف الأرجي): وبعض حالات التهاب الغضبات المترافقة بانسداد ملحوظ في المسالك الهوائية أيضاً.

• الساركويد *sarcoidosis*. إذا كان هناك فرط كالسيوم الدم أو هذبة نعضو رئيسي، مثل العين، فيكون إعطاء الستيرويد الكظري منحاً. قد يلحق من التلغ الرئوي ويحسن تظاهرات الجهاز العصبي المركزي.

• داء الشصمان/داء الخبال الحاد، إذ ينقص الرذمة الدماعية.

• الوقاية من التفاعلات الضائرة لعوامل التباين الشعاعية عند المرضى الذين أسبقوا بتفاعل وحيم.

• أدواء الدم الناجمة عن اضطراب الدموزان مثل الفرغوية القليلة

الصفائح (قد تنقص أيضاً من الهشاشة الشعرية وتقل من الفرغوية على الرغم من نفاذ الصفائح قشلية؛ نذرة اللحيات *agranulocytosis*.

• أدواء العين. الأمراض الأرجية والالتهاب غير الترمي الحمسي للمسبب الفعسي. لكنه قد يجعل العدوى البترومية ~~الفرغوية~~ أسوأ. بعد استعمال مستروديدات لكبت الالتهاب في العدوى عموماً غير مرغوب؛ يجب أن يترك لاختصاصي طب العيون وأن يشارك مع معالجة كيميائية فعالة؛ بعد هذا هاماً جداً في العلوى، بدموس افرمس. يجب فحص انكمال القرنيوي *Corneal integrity* قبل الاستعمال السنويويدي (يشتمل قطرة من التلور-امين). يجب الاستعمال السنويويدي لذكورتيكوستيرويد كقطرات عينية الزرق *glaucoma* إذ يصعب واحد من عشرين من السكان (عثة رالية *genetic trait*). يطلق الميبروكورتيزون والريدنيزولون أو الستيرويدات *flucortolone* عموماً على شكل قطرات، أو حقن تحت اللتصحة.

• التلارمة الكلوية *nephrotic syndrome*. يستجيب المصابون بتهذبات مرضية صغيرة جيداً للمعالجة اليومية أو للفتاوية. بإعطاء الريدنيزولون 60 ميلي غرام/يومياً، سوف تخفمي 90% من الييلة البروتينية عند المرضى والتي في خلال 4-6 أسابيع، ومن ثم تتضاءل الجرعة على مدى 4-6 أشهر. قد تخرض المعالجات الأطول حدوث التآثرات الضائرة. بعد النكس شتاعاً 50% ولا بد أن توجد جرعة أدنى من الستيرويد، بحيث تحافظ على المريض بحالة جيدة. إذا كان الستيرويد غير مرغوب لأي سبب فسوف يكون الدليل بإعطاء المبيكلوفسفاميد أو الكلورامبوسيل. قد يستجيب التهاب كبيبات الكلى المعشائي لجرعة عالية من الكلورامبوسيل مع الكلورامبوسيل *chlorambucil* أو بلونه.

• ضروب مختلفة من الأمراض الجلدية *A variety of skin diseases* مثل الإكزيمة. قد تعالج الحالات الوعسية بالضمادات المسندة *Occlusive dressings* إذا لم يرغب بالتآثرات الجموعية، على الرغم من ذلك فقد يكون

الامتصاص هاماً (راجع الفصل 16).

• النقرس الحاد الذي يتألم الأديبه الأخرى (راجع الفصل 15).

• مرط كالسيوم الدم الناجم عن التاركويد والتسمم بالفيتامين D يستحب للمعالجة بالهيدروكلورون 30 ميلي غرام يومياً (أو ما يكافئها من الستيرويدات الأخرى) لمدة 10 أيام. يستحب فرط كالسيوم الدم الناجم عن الورم النقعي myeloma وبعض احيوانات الأخرى بأسلوب متغير. لا يستحب فرط كالسيوم الدم الناجم عن فرط الدريقات parathyroid للستيرويدات.

• ارتفاع الضغط داخل القحف الناجم عن وذمة الدماغ، مثل الورم الدماغى أو التهاب الدماغ (قد ينقص التأثير المضاد للالتهاب من الفودية الوجيهية ويفعل خلال 12 - 24 ساعة): يعطى الديكساميثازون 10 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً (أو ما يكافئها) في البداية ثم 4 ميلي غرام كل 6 ساعات بالتفریق الملائم، تنقص الجرعة بعد 2 - 4 أيام وتستحب بعد مضي 5-7 أيام؛ قد تستعمل جرعات أكبر في تطيف الورم الدماغى نحو القابل للجراحة.

• المخاض المتسم prterm labour: (تلام) تعزيز نصبح رنة الجنين.

• رشف الحمض المعدى (متلازمة مدلسون).

• الوهن العضلي الربلية: راجع الفصل 21.

• السرطان، راجع الفصل 30.

الاستعمال في التشخيص Use in diagnosis: اختبار كبت الديكساميثازون. يؤثر الديكساميثازون على الرغلاء (بأسلوب مشابه للهيدروكلورون) لينقص من تاج الهرمون المنطلق للموجهة القشرية (CRH)، لكنه لا يتداخل مع قياس الكورتيكوستيرويد في الدم أو البول. يتم الكبت الطبيعي لإنتاج الكورتيزول بعد إعطاء الديكساميثازون إلى سلامة المحور الوطاني/النخامي/الكظري؛ بينما يتطوي فشل الكبت على فرط إفراز مرضى الهرمون الوجهة نقش الكظ ACTH من الغدة النخامية أو للكورتيزول من الكظر. يستخدم الديكساميثازون بسبب فعله المطول (24 ساعة). مدة عدة

طرق لإجراء هذا الاختبار.

سحب المعالجة للتوائية

WITHDRAWAL OF PHARMACOTHERAPY

كلما كانت المعالجة طويلة الأمد كلما توجب أن يكون السحب أيضاً. عندما تستعمل لمدة لا تقل عن الأسبوع (كما في الربو الوعيم)، فإن سحبها يكون مأموناً، وينجز في بضع خطوات، على الرغم من وجود بعض الكبت الوطاني. عندما تستعمل مدة أسبوعين، مع وجود رغبة في سحبها السريع، فتتخذ 50% من الجرعة يومياً ولكن إذا عرّج المريض لفترة أطول، فإن إنقاصها بترافق باحتمار مضاعف لاتدلاع المرض وحدوث قصور كظري علاجي المنشأ؛ لذا يجب السحب ببطء شديد، مثلاً 2.5 - 5 ميلي غرام من الريدتيزولون، أو ما يكافئها بفواصل 3 - 7 أيام.

يتضمن المحفظ البدين تنصيف الجرعة أسبوعياً حتى الوصول إلى 25 ميلي غرام من الريدتيزولون أو ما يكافئها، تنقص بعد ذلك حوالي 1 ميلي غرام كل ثالث يوم أو سابع يوم. قد تكون أقراص الأطفال (1 ميلي غرام) مفيدة خلال السحب.

قد تكون هذه المداول مع ذلك سريعة جداً (يزداد خلالها حدوث التعب، ومتلازمة dish - rag، أو تكس المرض). وقد يحتاج لمعدل أبطأ بمعدل 1 ميلي غرام من الريدتيزولون (أو ما يكافئها) كل شهر ولاسيما عندما تقارب الجرعة المنسوى الفسيولوجي المطلوب (تكافئ من الريدتيزولون 5 - 7.5 ميلي غرام يومياً).

يستعمل اختبار الترايكلوراكتريد Tetracosactide أو القياسات البلازمية للموجهة القشرية لتقييم شفاء الاستعانة الكظرية، يجب أن لا توحى النتائج الإيجابية بالشفاء الكامل على مقدرة المريض للاستجابة لحالات الكرت؛ أفضل ما تظهر به الحالة الأخيرة هو الاستجابة الوافية لنقص سكر الدم المحرض بالأنسولين (اختبار إضائي لاستجابة فترة الرطاه/التغذية).

يجب ألا تستعمل الموجهة القشرية لتسريع الشفاء القشري الكظري الضامر، إذ تسبب كبتاً أحرراً للمحور الوطاني

aromatase الذي يحول الأندروجينات إلى الإستروجينات. يعطى مسحر الحقن 250 ميلي غرام داخل العض مرتين في الشهر في معالجة بعض المصابات بسرطان الثدي أتاكس على التاموكسيفين.

أمنوغلوتيسيد *Aminoglutethimide* يُحصر مبكراً وبقي من تحول الكورتيزون إلى الستيرون *Pregnenolone*. لذا فهو يُحصر تخليق جميع الستيرويدات، الستيرون، الأندوسترون والهرمونات الجنسية (لما فيها تحول الأندروجينات إلى الإستروجينات)؛ له استعمال في سرطان الثدي.

كيتوكونازول *Ketoconazole* هو مضاد فطري فعال له مقدرة على حصر تخليق ستيرول/ستيرويد (Sterol/steroid) (الأرغوستيرون في حالة الفطريات). ينشط تعدد الكبد وفشل الكُظُر عند الرجل، ويستعمل في مثلاًزمة كوشينغ وسرطانة البروستات.

المناهضة التنافسية للستيرويدات الكُظَرية

COMPETITIVE ANTAGONISM OF ADRENAL STEROIDS

سبيرونولاكتون *Spiroolactone* يتنافس الأثر التثبيتي للبوديوم الذي يمتلكه الألدوستيرون والقيشريات الستيرويدية الأخرى. يستعمل في مرض الألدوستيرونية الأولية والثانوية (الفصل 26).

الهرمون الموجهة لقشر الكُظُر ACTH (الموجهة القشرية)

Adrenocorticotrophic hormone ACTH (corticotropin)

الموجهة القشرية الطبيعية *natural corticotropin* تتألف من 39 حمضاً أمينياً عديدة البنية تفرز من الغدة الكهنية الأمامية؛ يُستحصل عليها من الشحومات الحيوانية.

تكمن فعاليتها القيتروكوجية في الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى (وهي أحماض أمينية شائعة عند كل الأنواع) وتكمن معظم الفعالية المناعية في الحموض الأمينية الخمسة عشر الباقية.

النحاس الذي يعتمد عليه مستقبل الهرمون في الشفاء. يكفي الشفاء التام لتوضيحه الوضائيه/ الشحائيه/ الكُظَرية لتدبير العلة الناعلة الوعيدة أو الجراحة الذي يتم خلال شهرين عموماً وأحياناً يحتاج أكثر من سنتين.

ثمة العديد من التقارير حول الوهط *Collapse*؛ أو حتى القيوية، التي تحصل خلال بضع ساعات من إهمال المعالجة بالستيرويد، مثل جهل المرضى بالاحتظار الذي عرّضهم أطباؤهم إليه أو فشل حصولهم على الأقراس أو لأسباب أخرى تافهة؛ لكنها ليست ثابتة. يجب أن يُعنى المرضي حول مخاطر إهمال للمعالجة، ويجب علاج المرضي الداخلي، استكمالاً للمتحضرات (داخل العض) بحرية. تُوقَّض التحذير والجراحة عند نقصانين يقصرون قشر الكُظُر في مكان آخر في هذا الفصل.

تثبيط تخليق الستيرويدات الكُظَرية

والهرمونات الستيرويدية الأخرى

Inhibition of synthesis of adrenal and other steroid hormone

تستعمل هذه العوامل في تشخيص أمراض الكُظُر وفي ضبط الإنتاج المفرط للكورتيكوستيرويد، مثل إنتاج الموجهة القشرية من أورام الشحائيه (مثلاًزمة كوشينغ)، أو الورم القشري الكُظَرية أو السرطانة عندما لا يمكن نزع السبب. يجب أن تستعمل برعاية حذرة لأنها قد تؤثر عسواً كظرياً حاداً. تثبط بعض هذه العوامل تخليق الستيرويد.

ميترابون *Metyrapone* يثبط الميترابون: 11 - بيتا هيدروكسيلاز، الذي يحول صلاح 11 - ديوكسي إلى الستيرون، الكورتيكوستيرون والألدوستيرون. يؤثر على تخليق الألدوستيرون أقل مما يؤثر على القشريات الستيرويدية.

تريلاستان *Tritostane* يُحصر التريلاستان سبيل التخليق المبكرة (3 - بيتا هيدروكسي ستيريدي نازعة هيدروجين) ولذا ينشط تخليق الألدوستيرون.

فورمستان *Formestane* هو مثبط نوعي للأروماتاز

يستجيب إنتاج الغدة التهامية من الموجة القشرية بسرعة لمتطلبات الفيزيولوجية بآلية استجاب الارجحاج السليبي negative-feedback homeostatic المألوف. فا كان العمر النصفى للموجة القشرية هو 10 دقائق وكان قشر الكظف يستجيب بسرعة (خلال دقيقتين) ضمن البساطة التصحيح السريع لتاج الستيرويد.

الموجات القشرية التخليقية Synthetic corticotropins
تتأثر هذه الموجات القشرية بان سلاسل الحمض الأميني أقصر (مخالفة من الأحماض الأمينية من 25 - 39) وأقل احتمالاً لأن تسبب أرجية خطيرة، على الرغم من ذلك فقد تحدث. إضافة لأنها غير ملونة بالبروتينات الحيوانية التي لها آثار مستأرجات فعالة potent allergens.

تتراكوزاكتريد Tetracosactride (تتراكوزاكتريد): يتألف من الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى للفرغلة بيولوجياً من الموجة القشرية الضخمة (من الإنسان أو الخيول) ولذا فهي تمتلك خصائص مشابهة له، مثل العمر النصفى وهو 10 دقائق.

الآثار ACTIONS

تنبه الموجة القشرية تخليق الكورتيكوستيرويدات (الذي يُعد فيها المادوكورتيزون الأهم) ودرجة أقل أهمية الأندروجينات من قبل خلايا قشر الكظف. تمتلك تأثيراً صغيراً (عابراً) على إنتاج الألبوستيروين، الذي قد يكون سقلاً في غياب الموجة القشرية وفي ضمور خلايا قشر الدخلى.

يُضبط إفراز الموجة القشرية الطبيعية من الغدة التهامية عن طريق الهرمون المنطلق للموجة القشرية (CRH) أو الكورتيكوليبين Corticoliberin بواسطة الوطاء، بتأثر إنتاج الموجة القشرية بالكربوب البيبية بالإضافة إلى المستويات الدورانية للهيروكورتيزون. إنه التركيب البلازمي العائلي لأي ستيرويد له تأثير قشراني سكري يعني من إطلاق الهرمون المنطلق للموجة القشرية والكورتيكوتروبين، يؤدي نفسه بالنسبة إلى قصور قشري كظري. يُعد هذا سبب الكارثة الشسي تلي الامتناع المفاجئ عن المعالجة بالستيرويد عند

مريض معالج على نحو مزمن ولديه قشر كظري ضمور.

التأثيرات The effects تتضمن تأثيرات الموجة القشرية قشر الستيرويدات (الهيروكورتيزون، الأندروجينات) بفعلها على قشر الكظف. تسبب الجرعة المطولة الثقيلة صورة سريرية لذاه كوشينغ.

الاستعمالات Uses تستعمل للموجة القشرية بدرجة رئيسية في التشخيص، وعلى نحو نادر في المعالجة. تُعد غير فعالة عند أخذها فمويًا ويجب أن تحقق مثل بقية الهرمونات التبيدية.

الاستعمال التشخيصي Diagnostic use: تستعمل لاختبار مقدرة قشر الكظف على إنتاج الكورتيزول، للاختبار القصير، بفاس تركيز الكورتيزول البلازمي (الهيروكورتيزون) قبل ملحق التخليق للتراكوزاكتريد (سيناكتون Synacthen) وبعدها تكون الاستجابة الطبيعية بارتفاع التركيز البلازمي للهيروكورتيزون لأكثر من 200 نانومول/لتر. تكشف التفاروت الأطول للاختبار في حالات الضعوبة استعمال مستحضر مخخري depot formulation (الإطلاق المستدام Sustained - release) حقناً عضلياً. يحضن على سبيل المثال 1 ميلي غرام من للدخز يومياً لمدة ثلاثة أيام في الساعة 9 صباحاً، مع اختبار التراكوزاكتريد tetracosactride القصير الذي يجر في اليوم الثالث.

قلماً يكون لها استعمال علاجي ملائم لأن الهرمون التبيدي يجب أن يحفز، لا يمكن الحصول على الفعل القشراني السكري الانتقائي (مدون التأثير القشراني المعدني)، ونتائج سريرية غير منتظمة. لا يمكن الاعتماد على الموجة القشرية لتصيد نتائج الكورتيزول الكظري عندما يسحب الستيرويد بعد الاستعمال العلاجي المطول، كذلك لا تعيد الموجة القشرية الوظيفة الوطانية/التهامية التكبوتة كحره من المحور الوطاني/التهامي/الكظري.

المستحضرات Preparations

إن التراكوزاكتريد حقناً هو مسحوق لُذوب في الماء جاهزة قتل حتمه وردياً أو عسلياً أو تحت الجلد.

حقنة تراكوزاكتريد الزنك Tetracosactride Zinc

Fredy J P 1988 Reactions to contrast media and steroid pretreatment. *British Medical Journal* 296: 809

Hench P S et al 1949 The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 24: 181, 277 (acute rheumatism). The classic studies of the first clinical use of an adrenocortical steroid in inflammatory disease. See also page 298 for an account by E C Kendall of the biochemical and pharmaceutical background to the clinical studies. Kendall writes of his collaboration with Hench, "he can now say "17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone" and in turn I can say "the arthritis of lupus erythematosus". In sophisticated circles, however, I prefer to say, "the arthritis of L.E."".

Hilditch K 2000 My Addison's disease. *British Medical Journal* 321: 645 (A patient's account of the disease.)

Lamberts S W J, Bruining H A, de Jong P H 1997 Corticosteroid therapy in severe illness. *New England Journal of Medicine* 337: 1285-1292

Lipworth B J 2000 Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 356: 87-88

Lewis M J et al 1986 Use of steroid eye drops in general practice. *British Medical Journal* 292: 1446

Marx J 1995 How the glucocorticoids suppress immunity. *Science* 270: 232-233

Mitchell A, O'Keane V 1998 Steroids and depression. *British Medical Journal* 316: 244-245

Newton R W et al 1978 Adrenocortical suppression in workers manufacturing synthetic glucocorticoids. *British Medical Journal* 1: 73

Injection (Synacthen Depot) حيث يُمنح الهرمون إلى عضلات الرئة ببطء. يستعمل هذا الشكل البطني المتحرر في اختبار الشرايين الكبريت الطويل.

ملخص
• ينصح لكورتيزول والأستيزون من قشر الكظر، ولهما دور فيزيولوجية وفارماكولوجية رئيسية.
• تكون التراكيث الفيزيولوجية للكورتيزول أساسية في دعم الدوران وإنتاج الغلوكوز. تكون التراكيث الفيزيولوجية للأستيزون أساسية في لواقبة من فقدان الصوديوم المفرط.
• من أجل الاستعمالات الفارماكولوجية المعموعة، يستعمل الستيرويدات أو الستيرويدات القشرية الكظرية الأخرى لأنها أكثر القشرية استقرية. فهي تمتلك مثلاً فعالية عالية نتيجة للصوديوم.
• قد يتطلب الإطعام المرضعي (الحث، لثة)، الستيرويدات مفعولة أكثر فاعلية.
• تطلب الستيرويدات القشرية فعولاً قنصاح العديد من الميتوكنديات الانتهاية، فعملها أحياناً متعدد الاستعمال في معالجة العديد من الأمراض الانتهاية.
• يمتد الفونوروكورتيزون ذو قيمة علاجية في العديد من حالات المنفعة للصوديوم، وفي معظم حالات احتلال الأعصاب المناعي الذاتي.

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Boesaro M et al 2001 Cushing's syndrome. *Lancet* 357: 783-791

English J et al 1983 Diurnal variation in prednisolone kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33: 381

السُّكْرِي، الأنسولين، العوامل المضادة للسُّكْرِي الفموية، السمنة

Diabetes mellitus, insulin, oral antidiabetes agents, obesity

كتاب Joslin الكبير؛ أنك قد تعيش لمدة أربع سنوات بالمتوسطة surviving إذا كنت محظوظاً. [ذهب إلى إيطاليا وبينما كانت صحته تتدهور، استقبل رسالة من صديقه الاختصاصي بالكيمياء الحيوية تقول] كان هناك ما يدعى "الأنسولين" ظهر باسم جيد في كندا، ما رأيك بالنعاب إلى هناك والحصول عليه. قلت له: لا شكراً لك! لقد جرت العديد من الدجاليين من أجل السُّكْرِي؛ سوف أنتظر وأرى. ثم أصبت بالتهاب الأعصاب المحيطية... وهكذا عندما أبقى لي صديقي يقول "لقد حصلت على الأنسولين - إنه يعمل - عُد بسرعة، استجبت لذلك، عدت إلى مستشفى الكلية الملكية في لندن، وذهبت إلى البحر عندما فتح... كان كل ذلك تجريبياً لأجل [نيس لنا] معرفة أي شيء حوله... وهكذا قررنا أخذ 20 وحدة من الشكل المدور اللطيف. تناولت فطوراً حينما البيض، ولحم الخنزير، والحيز المحمص. كنت لم أذق الخير المحمص منذ شهر وشهور... كان سولي خائلياً من السكر تماماً في الساعة الثالثة بعد الظهر. لم يحدث هذا منذ بضعة شهور. لذلك هتفنا (Cheer) لكل من Banting¹ و Best.

لكن أصبت في الساعة الرابعة بعد الظهر بشعور وعاشي فطخ رالم الخروع. كانت تلك ممانتسي الأروني نفس سكر الدم. لقد تذكرنا أن بانتيغ ويست قد وصفنا تأثير جرعة الأنسولين المنقرطة عند انكلاب. تناولت بعض السكر

الملخص

يصيب آداء السُّكْرِي حوالي 1 - 2% من السكان المحليين. يتطلب للتعبير العلاجي لتفاجع تعاوناً وثيقاً بين المريض والطبيب.

• السُّكْرِي والأنسولين

• الأنسولين لمي الاستعمال الحظي (يتضمن اختبار المستحضرات، لتأثيرات تضائرة، نقص سكر الدم، لمقاومة للأنسولين).

• الأدوية الفموية المضادة للسُّكْرِي

• معجزة السُّكْرِي

• العمان للكيتونسي السُّكْرِي

• لجرامة عند المرحسي السُّكْرِيين

• تسمة وفرط الوزن

السُّكْرِي والأنسولين

Diabetes mellitus and Insulin

لمحة تاريخية HISTORY

أعطى الأنسولين (كخلاصة لخلايا الجزيرة البنكرياسية) لأول مرة لمرضى مُعَوِّز الأنسولين عمره 14 عاماً في 11 كانون الثاني/يناير عام 1922 في تورنتو، كندا. تبين أن مريضاً بالغاً يعاني من السُّكْرِي قد تطور لديه المرض في عام 1920 وعاش، حتى عام 1968، بسبب الأنسولين، قال هذا المريض: إن العديد من الأطباء، بعد أن أصبحوا بالمرضى، قد أصبحوا اختصاصيين بهذا المرض... ولكن ذلك لم يحدث معي. كنت أدرس الجراحة عندما أصابني السُّكْرِي. ذكر

¹ G Banting and C H Best of Toronto, Canada (see also Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1922 7:241)

والسكرات لم أصبحت بعدها مباشرة بحالة جيدة².

الخزعة الطليعية للأنتولين. قد تم ذلك بإدخال اصطناعي للـ DNA إلى الإيمبريكية التولونية أو الخميرة yeast.

تملك الأشكال الثلاثة من الأنتولين متواليه اخصى الأبنسي نفسه، لكنها مصممة على نحو منفصل إلى أنتولين *cpb* (الخنزيري المعدل إزجياً)، *ppb* (طلية الأنتولين للأشوب من الخنازير) و *hpb* (طلية الأنتولين للأشوب من الخميرة). على الرغم من أن أحد حوامل إدخال الأنتولين البشري كان لاحتساب إنتاج أعداد الأنتولين، كانت المستأرجات *allergens* تجاه الأنتولير الأقدم كبيرة وناجحة عن الشواب في المستحضرات، وانضبت على نحو جيد بالنسوى باستعمال الأنتولين البقري والخنزيري ذو المكون الوحيد وانتقية العالية. سحبت المستحضرات الأخرى، لا يوجد اختلافات منهجة في الفعالية بين الأنتولين الحيواني والبشري، لكن يجب مراجعة أي تبديس في المستحضرات الموصوف، للمريض بعناية (راجع أدناه).

مستقبلات الأنتولين Insulin Receptors

يرتبط الأنتولين مع الوحيد α Subunit على مستقبله. أما الوحيد β ففي الثوروزين كيناز التي تتفعل بارتباط الأنتولين وبجزي فسفرهما ثنائية *amorphous phosphorylated*. تحفز الثوروزين كيناز أيضاً ركائز أخرى فتبدئ بذلك شلال الإشارة *signaling cascade* ويتبعها استجابة بيونوجية. تتجلى مُستقبلات الأنتولين على سطح الخلايا المسهلفة (غالباً الكبد، العضلات، والدهن). يختلف عدد المُستقبلات على نحو عكوس مع تركيز الأنتولين الذي نتعرض له، فمثلاً يحدث إعطاط في عدد مُستقبلات الأنتولين (*down-regulation*) عند تعرضها لتركيز عالٍ من الأنتولين وتقص الاستجابة للأنتولين (مقاومة الأنتولين *Insulin resistance*)؛ يزداد عدد مُستقبلات الأنتولين (التنظيم الأعلى *up-regulation*) عند تعرضها لتركيز منخفض من الأنتولين وتزداد الاستجابة للأنتولين. يمتلك مرضى السكري من النمط الثاني مقاومة للأنتولين.

يسبق فرط الأنتولية بدء السكري ويعتقد بأن المقاومة قد تكون ثانوية للتنظيم النازل *down regulation* مُستقبلات

يصنف السكر كما يلي:

القط الأول: (يسمى سابقاً، سُكَّرِي المتمد على الأنتولين، IDDM) الذي يحدث نطياً ضد الفتران للصغار الذين لا يفرزون الأنتولين.
القط الثاني: (يسمى سابقاً، سُكَّرِي غير المتمد على الأنتولين، NIDDM)، الذي يحدث نطياً عند الستين، ليمتلز عتقاً لظس يستيقون القدرة على إفراز الأنتولين ولكنهم يذومون فعله. تستعمل هذه المصطلحات والمختصرات في هذا الفصل.

مصادر الأنتولين Sources of Insulin

يُنتج الأنتولين ويُحرث (مرتبطاً مع الزنك) ضمن حبيبات في خلايا بيتا للجزر السكرياسة. يفرز يوماً مقدار 30 - 40 وحدة، الذي يشكل 25% من محتوى الأنتولين الإجمالي في البنكرياس. بعد تركيز الملوكون الدموي العالي تتعامل الرئسي المعرض على إفراز الأنتولين.

الأنتولين هو عتد بعيد ذو سلسلتين (سلسلة A، توي 21 حمضاً أمينياً والسلسلة B، تحوي 30 حمضاً أمينياً) ترتبط بحمور ثنائية الكبريتيد *disulphide*. تعد البنية الأساسية لتي تمتلك فعالية استقلابية شائعة في كل أنواع الثدييات ولكن لفة اختلافات صغيرة بين الأنواع، أدت إلى تطوير الأضداد عند كل المرضي المعالجين بالأنتولين الحيواني، إضافة إلى الشواب التي لا يمكن اجتنابها في المستحضرات. تنفص مستحضرات الأنتولين ما يلي.

- الأنتولين البقري *Bovine* يختلف عن الأنتولين البشري بثلاثة حموض أمينية وهو أكثر مُستصبداً *antigenic* للإنسان من (تكوناً للأضداد) عند الإنسان.
- الأنتولين الخنزيري *Porcine* يختلف عن الأنتولين البشري بحمض أميني واحد فقط.
- الأنتولين البشري *Human* صنع في عام (1980) إما بالتعديل الإزجي للأنتولين الخنزيري، أو باستعمال الدنا *DNA* للأشوب لتخليق طليعة الأنتولين التي تشكل

² مركز سي لوزانر ر.د. عام 1961، مشي لكبة الملكة *Gazette* 40 220 أصبحت من تسجيل حدث بعد صلاة الجمعة، *Dinner talk* إلى ملام جسمه تاريخياً.

الأنسولين إضافة للحواض داخل الخلايا ما بعد المُستقبل، تعدُّ نسبةً obesity عاملاً رئيسياً في تطوير المقاومة للأنسولين. فد تُشفى recover الاستجابة نحو الأنسولين عند المرضى نتيجة لنظام الغذائي (dieting) إذ ينقص إفراز الأنسولين وتزداد المُستقبلات الخلوية وتصحح حساسية الأنسولين.

أفعال الأنسولين Action of Insulin

تتضمن تأثيرات تنبيه مُستقبلات الأنسولين تفعيل الغلوكوكيناز والغلوكوز فسفاتاز يزيد الأنسولين من نقل الغلوكوز إضافة لاستخدامه، لا سيما من قبل العضلات والسيج الشحمي. تتضمن تأثيراته ما يلي:

- ينقص غلوكوكوز الدم نتيجة لزيادة ضبط الغلوكوكوز في الأنسجة المحيطة (التي تحولها إلى غليكوجين أو دهون)، وإنفاص الإنتاج الكبدية من الغلوكوكوز (ينقص تعطل الغليكوجين وينقص استحداث السكر). عندما ينخفض تركيز الغلوكوكوز الدموي لأقل من العتبة الكالوية (10 ميلي مولاً لتر أو 180 ميلي غرام/100 ميلي لتر) تنقطع البيئة المُكثِّرة، كذلك يحدث إدرار بولي تناضحي للماء والكهارل. لذا يحدث البول والنحاف والعطش المفرط. عندما يهبط غلوكوكوز الدم، تنبه الشهية.

- تأثيرات استقلابية أخرى. يعزز عبور الحموض الأمينية واليوناسيوم إلى داخل الخلية لإدخاله إلى تخليق الغلوكوكوز من المرور عبر الأغشية الخلوية. يُنظم الأنسولين استخدام الكاربوهيدرات وإنتاج الطاقة. يُعزز تخليق البروتين. ويتط تعطل الدهون (تعمل الشحم lipolysis). يصبح السُكري شعور الأنسولين (السمط الأول) جميعاً dehydrated نتيجة إدرار البول التناضحي، ومُصاباً بمرط كحون الجسم بسبب تعطل الدهون بسرعة أكثر من إمكانية استقلاب مستقبلات الجسم الكيتوني.

الاستعمالات Uses

- يُعد السُكري الامتطياب الرئيسي.
- يعزز الأنسولين مرور اليوناسيوم على نحو متواقت مع الغلوكوكوز إلى داخل الخلايا، ويستخدم هذا التأثير لتصحيح فرط بوتاسيوم الدم (راجع الفصل 26).

- يمكن استئمان نفص سكر الدم المحدث بالأنسولين كاحتياض لوظيفة الغدة النخامية الأمامية (يطلق هرمون النمو والموجهة القشرية).

تحرّك الدواء Pharmacokinetics

- يفرز الأنسولين من البنكرياس بصورة طبيعية، يدخل الوريد الباسي ويمر مباشرة إلى الكبد، حيث يؤخذ نصفه يدخل الباقي ويتوزع في الدوران الجموعي لذا يكون تركيزه (عند الأشخاص في الصباح) حوالي 15% فقط من مجموع الداخل للكبد.

- عندما يخضع الأنسولين تحت الجلد ويدخل إلى الدوران الجموعي فإن كلاً من الكبد والأعضاء المحيطة تستقبل التركيز نفسه.

قد يكون لهذا الاختلاف أهمية سريرية وهذا يفسر لماذا نحرر بعض مضخات الأنسولين المُستمرة الأنسولين (راجع أدناه) داخل الصفاق بدلاً من تحت الجلد.

عادة ما يستعمل الأنسولين حقناً (تحت الجلد، داخل العضل، أو داخل الوريد) لأنه يُضمخ إذا أُبلج، يمتص إلى الدم، ويتعطل في الكبد والكلى؛ يظهر حوالي 10% منه في البول، يبلغ عمره النصفي 3 دقائق.

لقد طُوّرت طرق بديلة إضافة إلى الإبر والحاقن، يستفيد بعضها من حرّك الأنسولين ومنها: أقلام الأنسولين pens (أجهزة بطيعة تحميل أو حرطوشة قابلة للاستعاضة)، والتسريب الخارجي والمضخات القابلة للعرض implantable pumps. تعدُّ الطريقة الأخيرة ملائمة للتحكم الدقيق المستمر بوظيفة الارتجاع البيولوجي الجموعي biofeedback system؛ لكن هناك صعوبات من أجل الأعضاء الروتينية تعوز الأنسولين. لذا تستعمل مستحضرات الإطلاق للمستمر (المُدخَّر Depex) كالترويض بأسلوب مناسب قريب للوظيفة الطبيعية.

² يبلغ الأوسول ذروة التركيز لبلازما (تحت الجلد) في خلال 60 - 90 دقيقة، بعد الامتصاص ببطء بما كان هناك مرض وعالي عطش أو ندوب، بعد الامتصاص سريعاً إذ أخذ المرض حلاًماً ساخناً أو استعمل الضوء فوق البنفسجي للتسريع. والذي قد يعرض نوبة نفص سكر الدم أو بناترين، تنبه هذه التأثيرات عبر تبادلات في حرونة الدم المحيطي.

والتوافق على نحو ملائم مع الحياة اليومية. قُدِّمَ أيضاً أسلوب مطور (مدمج التين حالياً) من مضخات السريب الصغيرة Miniaturized التي يمكن استعمالها من قبل المرضى المعول عليهم.

الاختلافات بين الأنسولين البشري والحيواني

DIFFERENCES BETWEEN HUMAN AND ANIMAL INSULIN

يمتص الأنسولين البشري بسرعة أكثر قليلاً من النسيج تحت الجلد مقارنة مع الأنسولين الحيواني، ويمتلك مدة فعل أقصر قليلاً، وكذلك فإن الأنسولين البشري أقل استمناعاً immunogenic من الأنسولين البقري، لكن ليس أقل من الأنسولين الخنزيري.

عندما يُبدل المريض من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري وكان يتناول أقل من 100 وحدة من الأنسولين الحيواني فمن المحتمل أن يتطلب كمية أقل بحوالي 10% من الأنسولين البشري، وإذا كان يتناول أكثر من 100 وحدة أنسولين حيواني، فهو يتطلب كمية أقل بحوالي 25% من الأنسولين البشري.

كان هناك اهتمام حول المرضى الذين يتناولون الأنسولين البشري الذين قد يعانون من نوب نقص سكر الدم الأكثر شدة والأكثر تواتراً، لاسيما عندما يتناولون من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري. قد تنجم الوقوعات عن التغير العلاجي للمُشكلات بدلاً من الاختلافات العارماكولوجية.

لقد تبين على وجود وعي قليل تجاه نقص سكر الدم بالأنسولين البشري، فمثلاً قد تختلف الاستجابات الفيزيولوجية المنظمة - المعاكسة بين الأنسولين الحيواني والبشري. يعاني المرضى المعالجون بالأنسولين البشري من أعراض وُمة adrenergic أقل (تحمق، رعاش، سكتان). حيث تُعدُّ هذه الأعراض تحذيراً معيناً، بينما لا يوجد تبدل في الأمراض العصبية والخلل الأعصاب بنقص السكر) والتروحة، الصدايح، عدم القدرة على التركيز). قد يتجم ذلك عن نقص الوعي تجاه الاستجابة التناقضية لتحسن ضبط السكر. لذا

يؤدي المرضى ذوي المستوى الطبيعي من الغلوكوز المرتبط بالغلوكوزيل (HbA1c) عدم نقص في ضبط الغلوكوز من قبل الدماغ خلال نوب نقص سكر الدم الذي يتم استجابة صماوية عصبية وعرضية عند انحصار ارتفاع مستويات الغلوكوز المرتبط بالغلوكوزيل HbA1c (راجع Boyle et al 1995 في دليل القراءة الإضافية)

مستحضرات الأنسولين (الشكل 139)

PREPARATION OF INSULIN

هناك ثلاثة عوامل رئيسية:

• القوة (التركيز)

• المصل (البشري، البقري، الخنزيري)

• التركيبة formulation

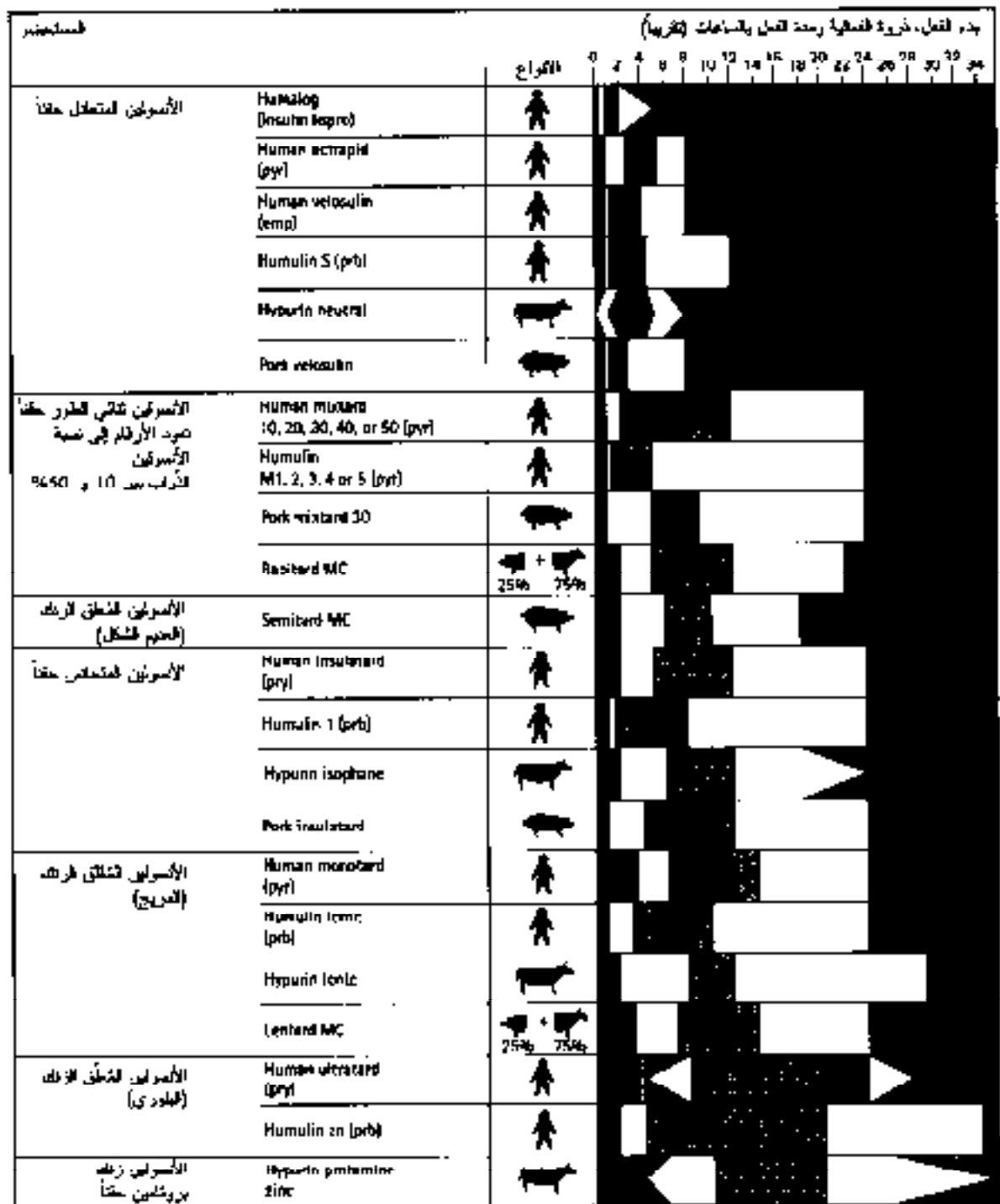
يحول الأنسولين النقص الفعول للاستعمال تحت الجلد داخل العضل، أو داخل الوريد.

– مستحضرات الأنسولين المترسطة الفعول والذيادة للفعول (إطلاق مستدام) حيث تُعدُّ الأنسولين فيزيائياً بتوليفه مع البروتينات أو البرك ليمنح شكلاً عصب العنكل أو بطوراً؛ تعطى هذه المحاليل تحت الجلد وتتفكك ببطء لتطلق الأنسولين النضوب (لا يصح بالإسقاء العضلي، فقد يكون لمساق الزمني لإطلاق مختلف).

تقاس الجرعة الآن باستخدام وحدات دولية مُعاوذة من خلال لتقايصة الكيميائية.

يكون التغير العلاجي للسكري باعتبار أخذ أنماط مستحضرات الأنسولين الأربعة (الحيواني، أو البشري)، التالية:

1. الأنسولين ذو مدة الفعول القصيرة short duration (و ذو بدء سريع): الأنسولين النضوب (الأنسولين المُعادول). أضيف حديثاً هذا الصنف: الأنسولين ليسبرو Insulin Lispro (Humalog)، هو أنسولين بشري معدل معاكسة اثنين من المجموعتين الأمينية فينج عن ذلك أنسولين ذو بدء فعل سريع جداً very rapid of action (خلال 15 دقيقة من الحقن)، ويتشابه معه كذلك الأنسولين أسبارت Insulin Aspart.



prb - منتج من ppc أنسولين الخلق من الجراثيم باستخدام تكنولوجيا DNA المتكرب
pyr - منتج من طليعة سلطنة من الجيرة باستخدام تكنولوجيا DNA المتكرب
emp - منتج من التحليل الإنزيمي للأنسولين البشري

الشكل 1.35: مخطط الأنسولين. أعيد إنتاجه بسماع من الأليل البشري للاختصاصات الطبية. يخضع هذا المخطط للتدخل عندما تطور شركات منتجاتاً.

2. الأنسولين ذو مدة للفعل المتوسطة *Interimmediate duration* (يعطي، بدء التأثير): أنسولين متجانس، تُغلق الأنسولين مع لوروتامين، أو الأنسولين المُغلق الزنك، المزيج العديم الشكل أو البلوري.

3. الأنسولين ذو مدة للفعل الأطول *Longerduration*: الأنسولين المُغلق الزنك، أو البلوري، أو الجورتامين زنك أنسولين (الأنسولين المُغلق مع كلٍ من الزنك والنيوتامين).

4. الأنسولين المزيج *mixture* من الذواب مع الفحائس *isophana*، يدعى رسمياً بالأنسولين الثنائي الطور *biphasic insulin*. يتوفر الآن أيضاً أنسولين مضاهي مزيج قصيرة الفعل، تتوفر مركبات الأنسولين المزيجية الأخرى؛ لكنها قليلة الاستعمال.

تسمية الأنسولين *Insulin Nomenclature*

تجده التباس محتمل، فقد نشأت المشكلات لأن الأنسولين كجزءه طريقة (تختلف، قليلاً بين الأنواع)؛ قد تمت صياغته بعدة طرق - استطاعت هذه الطرق جزئياً تحقيق انقطاعات المستمرة للمريض، ويمكنه جزئياً العمليات العادية المحافظة المستعملة من قبل الشركات الصيدلانية. والحمد لله فتمت مراعاة للعلاقة بين المستحضرات لكن من المفيد التيام شرح بعض الاتباسات المتبقية.

* الأنسولين الذواب *soluble insulin* هو الأنسولين المتعادل *neutral* نفسه؛ يفضل كتيب الوصفات الوطنية البريطانية *BNF* المصطلح الأول، لكن مصطلح المتعادل مُصادق عليه دولياً من قبل *INN*، يرجع إليه عند وجود مستحضرات حمضية ومتعادلة تباهاً من الأنسولين الذواب. يتوافر الأنسولين البشري، الخنزيري، والبقرى.

* الأنسولين المتجانس *isophane insulin* بهذا الاسم الوحيد المصادق عليه كمتعلق للأنسولين مع لوروتامين. يحتاج منه أنسولين بشري، خنزيري وبقرى والأخير؛ نادر الاستعمال.

* الأنسولين ثنائي الطور *Biphasic insulin*، هو مزيج مسجل للملكية من الأنسولين الذواب المتعادل والمتجانس، يحتوي الأنسولين الذواب المتعادل بتركيز 10% و50% من تركيز

الأنسولين الإجمالي. يتوفر منه أنسولين بشري، خنزيري وبقرى لكن أغلب المستحضرات في هذه المجموعة من الأنسولين البشري. تُزج هذه المستحضرات حاجة المرصعي مزيج الأنسولين الذواب والمتجانس، دون فقدان مرونة الإعطاء، للمقدار الصحيح من الأنسولين الذواب (المتعادل) ليغطي الموجبة التابعة للجرعة.

* مزيج مُستعلق كرسولين الزنك *mixed insulin zinc suspension* هو مزيج مُربك، واسم مسجل للملكية موافق عليه كمزيج من مستعلق الزنك البلوري والعلم الشكل، وهو ليس الأنسولين ثنائي الطور نفسه. تمتلك التركيبات المسجلة الملكية في هذه المجموعة أرمزة مختلفة من مسافات الفعل *courses of action* (راجع الجدول 35) تعتمد على النسب (غير الرسمية) من المستعلق العديم الشكل والبلوري، لا يتوقع من المرصعي أو الأطباء تبديل التركيبة الموصوفة.

وكم من انشيه الهام للطبيب. بالحصول على المعرفة الجيدة مجال من المستحضرات بحيث يتقدم معظم المرضى. (راجع نظام الأنسولين وطرق الحقن).

ملاحظات حول وصف الأنسولين

NOTES FOR PRESCRIBING INSULIN

لا توجد حاجة لتبديل عند انصاف بالسُكَّرِيّ المستقر من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري. إذ عادة ما يتجمد للطلب غير المُفسر لأكثر من 100 وحدة يوماً عن عدم المطاوعة وبدرجة أقل عن الأضداد ولذا سُجِّت مستحضرات الأنسولين القديمة.

الأرجية *Allergy* لا تزال الأرجية تحدث تجاه انصافات (مرروتامين) تجاه للمواد الحافظة مثل الفينول *phenol* وانكيريول *izsol* أو تجاه الأنسولين نفسه. قد نأخذ شكل تفاعلات موضعية (التهاب أو ضمور دهني) أو مقاومة على الأنسولين.

الأضداد *Antibodies* تجاه الأنسولين، شريطة أن تكون متوسطة بالكمية، قد تكون من الميزات. تسهل هذه الأضداد كحامل أو محرن، تربط الأنسولين بعد حقنه ويُطلقه ببطء عند انخفاض مستوى الأنسولين الحُر في البلازما. تسهل هذه

الطريقة فعّل الأنسولين وتقلبه. بينما تسبب تراكيز الأضداد العالية جداً مقاومة للأنسولين.

العلاقة Compatibility. قد يُمزج الأنسولين النَّوَاب في الحقنة مع مستعلق أنسولين الرنك (تعدّم الشكل، البوري) ومع المحتاس والأنسولين المبروج (الثالثي الطور)، الذي يستعمل مباشرة؛ لكنّ قلة أنواع من الأنسولين يكون فيها البرونامين كحامل ويرتبط البرونامين للاحتياطي مع بعض الأنسولين المتعادل لتقصير الفعّل، محققاً بذلك من تأثيراته.

الأنسولين داخل الوريد Intravenous insulin. يجب أن يستعمل الأنسولين النَّوَاب (للتعادل، الصافي) حقناً فقط.

إنّ القوّة المعياريّة لمستحضرات الأنسولين هي 100 وحدة بكل ميلي لتر واحد في عدد كبير من البلدان الكبيرة النامية. يمكن قياس الجرعات المتحضرة جداً بمحضرة بواسطة محاقن خاصة حديثة. لا تزال هناك محاليل من 40 وحدة و80 وحدة أنسولين ملحة في العديد من البلدان، ويجب على مقدمي الرعاية الصحية أن يتركوا ذلك.

الأنسولين في الاستعمال الحالي

Insulin in current use

اختيار المستحضر CHOICE OF PREPARATION

يجب أن تكون مستحضرات الأنسولين دقيقة ولاهلاً أن تكون قوّة موحدة ومتحاسة في جميع أنحاء العالم من أجل صحة الملايين من مرضى السكّري وسلامتهم. جمع التقدم التكنولوجي الآن ترجيح التيسر البيولوجي للأنسولين الجبراسي حتى ينسبل به طرق كيميائية فيزيولوجية (الاستحضار السائل الرقيق الاصطناعي: HPLC).

الأنسولين النَّوَاب حقناً Soluble insulin injection. يعدّ الأنسولين النَّوَاب (النظامي، المتعادل) أنسوليناً عاليّاً بسيط الاستعمال، يعطى تحت الجلد 2-3 مرات يومياً قبل 30 دقيقة من الوجبات. إذا استعمل بأسلوب مفهوم فإنّ اختطار تفاعل نقص سكر الدم يكون قليلاً. عندما ينبغي تأخير الوجبة الطعامية، فيجب حينها تأجيل حقن الأنسولين.

يمكن إحكام الجرعة بسهولة طبقاً لقياس عنوكوز الدم لذاتسي⁴ ولذلك غالباً ما يعمل لموازنة احتياج مرضى السكّري من الأنسولين وكذلك يستعمل دائماً في معالجة الحمض الكيتونسي السكّري. أن أكثر سمات الأنسولين النَّوَاب عند الاستعمال للهدف هي الحاجة لفحص المتكررة، وحدوث ارتفاع عنوكوز الدم قبل الإفطار.

يكون الأنسولين النَّوَاب متعادلاً ومُضخّجاً إلى المياه. لم تعد مستحضرات الأنسولين النَّوَاب الحمضي متوفرة.

الأنسولين النَّوَاب (المتعادل) داخل الوريد يستعمل في الحمض الكيتونسي السكّري. قد يعطى بأسلوب متقطع (داخل الوريد أو عضلياً) ولكن يفضل التسريب المستمر. إذا سُرّب الأنسولين في محلول ملحي فيزيولوجي (40 وحدة/لتر) فقد يفقد 60 - 80% من خلال ارتباطه مع سائل الحاوية والأنبوب fluid container and tubing. لا بدّ من أخذ الجرعة بالحسبان، قد يضاف مستضد جيلاتي (polygeline - haema- ccel) ليرتبط مع الأنسولين ويتنافس مع الجهاز apparatus ويحمل الأنسولين إلى الجسم.

يوصى باستعمال مضخة تسريب بطبقة للمحلول المُركّز concentrated solution (أنسولين 1.0 وحدة/ميلي لتر). بما يكون فقدان الأنسولين قليلاً ويكون التحكم بالجرعة مصححاً أكثر عندما تستعمل محاليل مخففة أكثر. (من أجل الجرعات الوريدية راجع لحمض الكيتونسي السكّري، لاحقاً) وقدّ الأنسولين ملائماً للإعطاء بالتسريب المستمر داخل الوريد بعمرة التصني الصغير (5 دقائق) يعني ذلك أن تركيزه اللارسي يصل بسرعة للمحالة الناجية بعد بدء التسريب أو تعديل سرعة التسريب (5 × 1/2، راجع الفصل 7). يجب أن

⁴ إن الثم الثمار تُرصد لذاتسي السهل هو أنّ قوّة من المرضى موسوسون الذين أسبوا بالزها بالمحافظة على تراكيز الفلوكوز لتتوي ضمن المجال الطبيعي لوظيفة من مصاعفات فسكّري، لذ اصبحوا موسوسين phnessed هذا فرصد، ويعانود من قلق كبير عندما يكشعرون أن ذلك، في اسيفه، موجدات طريفة. ثمّ يبلون جرعات الانسولين اليومية وهكذا ينحصر نفس سكر الدم السكّري، فعلاً حثت 33 نوبة نقص سكر الدم عند مرضى واحد خلال 44 يوماً، كان العديد منها محسراً بفقد الرعي. (Beer S P. et al 1989 British Medical Journal 298: 362)

لا تعطي مستحضرات الأنسولين المبدد (الإطلاق المستمر) داخل الوريد.

مستعلق أنسولين الزنك والآنسولين المتجانس **Insulin Zinc suspension and isophane insulin** (راجع الشكل

1.33) هي مستحضرات ذات إطلاق مستمر إذ تكون سرعة إطلاقها مضطربة بتعديل حجم الجسيم **particle size**. يمكن مزج الأنسولين المتعادل الباهاء والأنسولين المنزوب معاً دون أن يبدل ذلك من المساق الزمني لتأثيرها وتكون هذه المستحضرات ملائمة جداً.

مدة الفعل Duration of action يعومش المرضي بنورة 24 ساعة، وببساطة فإن الأنسولين الذي مدة فعله تزيد عن 24 ساعة قد يسبب المشكلات، خصوصاً نقص سكر الدم الصباحي المبكر.

الجرعة والاستعمال DOSE AND USAGE

بناوي انتاج اليومي الاجمالي من الأنسولين الداخلي المنتأ من الخلايا الجبرية البكرياسية 30 - 40 وحدة (تحدد بالاحتياج التام عند المرضي للمستعملين للبيكرهاس لديهم)، وغالباً ما مستحتاج السكرتيون المعتمدون على الأنسولين حوالي 30-50 وحدة/يوم (0.5-0.8 وحدة/كيلو غرام) من الأنسولين (ذلك، عند الصباح وتلك عند المساء).

المعالجة الأولية لمرضى النمط الأول **IDDM** من السكرتي، الذين لا يخضرون للعبادة بالحماض الكيتونسي، عادة ما تكون هذه المعالجة خارج المستشفى مع إعطاء حقنتين من الأنسولين المتوسط الفعل أو الأنسولين المزيج. تخضن الدائل الأخرى، الأنسولين المنزوب قبل كل وجبة، ويهجه الأنسولين المتوسط الفعل فيما بعد عند النوم، يُسرره فيما يلي حسب الإرشادات حول متطلبات الجرعة اليومية الأولية:

• 0.5 وحدة/كيلو غرام (16 - 20 وحدة يومياً)

• تزداد حتى 0.5 وحدة/كيلو غرام

تصحح الجرعة بحسب رصد غلوكوز الدم³ المعتاد (أو

³ إن يمثل غلوكوز الدم (على الرق) نسبتي **Fasting** لسوي مر - 5.8 3 9 ملي مول لتر (70 - 105 ملي غرام/100 ملي لتر).

البول، إذا كان مقياس الغلوكوز غير متاح). يجب أن تكون وبنة اطرفة الإجمالية 4 وحدات بحرات 3 - 4 أيام.

إذا تقرر إعطاء الجرعة كحفنة واحدة باليوم للمريض، فقد يعطى عندئذ الأنسولين المتجانس المتوسط الفعل بمقدار 14 - 10 وحدة. قد تزداد الجرعة (4 وحدات) بأيام متناوبة. قد يضاف الأنسولين المنزوب (متعادل)، أو يستعمل الأنسولين (تألي الطور)، وفقاً لاستجابة المريض.

يعطى المرضي عادة عندما يستقرون الأنسولين ثنائي الطور أو مزيج من المنزوب، الأنسولين البشري القصير الفعل، والمستعلق نديون الفعل مع البروتامين أو الزنك.

تؤدي الجرعة المفرطة من الأنسولين إلى فرط الأكل **overeating** والسمنة **obesity**؛ تؤدي أيضاً إلى نقص سكر الدم (الليلي خاصة)، الذي قد يتبع فرط سكر الدم الصباحي الارتفادي الذي يعالج بأسلوب خاطئ؛ زيادة الأنسولين، مما يوطد دائرة فعية (أثر سوموجي **Somogi effect**).

يزيد النشاط الفيزيائي من استخدام الكربوهيدرات والحساسية تجاه الأنسولين، لذا فتمه ترجيح لنقص سكر الدم عند المرضي المستمر الذي يبلل فجأة من حياة غير فعلة إلى حياة نشيدة النشاط. عندما يحدث ذلك يجب زيادة الكربوهيدرات في النظام الغذائي و/أو انقاص جرعة الأنسولين حتى التثت ثم يعاد ضبطها بحسب الاحتياج. يكون هذا واسماً **Masked** بلوجة أقل عند المرضي الذي يتناولون الأدوية العموية.

راجع أيضاً للمعالجة الانعكاسية والحماض الكيتونسي.

التأثيرات الضائرة للأنسولين

ADVERSE EFFECTS OF INSULIN

تعتمد التأثيرات الضائرة للأنسولين على نحو رئيسي على الجرعة المفرطة، يعتمد الدماغ على الغلوكوز كمصدر للطاقة؛ لذلك فإن تركيز غلوكوز الدم الكافي يكون أساسياً للتزود بالأوكسيجين الكافي، وقد يؤدي نقص سكر الدم

⁴ شعلت الجرعة المفرطة الانعكاسية (عند السكرتي)، استعمل الاستعمال المراسي للحد والسيج تمت املك على عمر فعال في نقر حقن جرعة كبيرة من الأنسولين المبدد المعول.

hypoglycaemia إلى القيوية، الاختلاجات وحصى الموت وعند 64% من مرضى السُّكَّرِ دُونَ عَمَرِ 30 عاماً.

يسهل تفرق نقص سكر الدم الناجم عن فرط كيتونز الجِيم ketosis السُّكَّرِي الوعيم عادة عن الأسباب الأخرى للقيوية، التي تكون مرجحة عند المرضى السُّكَّرِي كما هي عند أي شخص آخر. لا يصحّ اتّباع عن الإعضاء الأعمى للفلوكوز داخل الوريد للسكربين المصابين بغيوية على أساس أن ذلك قد ينهشهم إذا كانوا مصابين بنقص سكر الدم ولن يؤذيهم إذا كانوا مصابين بفرط سكر الدم. ثمة قلة من السُّكَّرِيين المعتمدين على الأنسولين المصابين بغيوية يكون لديهم فرط بوتاسيوم الدم وقد تسبب إضافة الفلوكوز منهم تفاقم خطر ارتفاع بوتاسيوم المصل وتزحيج حلونه (آلية غير معددة)، على نحو متباين فقد يسبب الفلوكوز عند المرضى غير السُّكَّرِيين هبوطاً في بوتاسيوم المصل.

قد يتظاهر نقص سكر الدم باضطرابات النوم (كوابيس) والصداع الصباحي. راجع تفاصيل العلاج.

يعدّ الخلل الشحبيّ *lipodystrophy* من الثانويات للضائفة الأخرى للأنسولين (الضمور *atrophy* أو التضخم *hyper-trophy*) في مقرّات الحقن (وهي نادرة بالأنسولين الحنجرى المتقى والأنسولين البشري) بعد الاستعمال المتكرر. يكون الخلل الشحبيّ بشع المنظر، لكنه غير صار، يجب عدم استخدام مقر الحقن نفسه بعد ذلك، فقد يكون الامتصاص غريب الأطوار. قد يمرض المريض على الاستمرار إذا تطور لديه تخدير موضعي، كما يحدث أحياناً. قد يكون التضور الشمسي أوجعاً وقد تسبب الضامة الشمسية عن قسّ استقلابي موضعي للأنسولين. تتظاهر الأرجية الموضعية أيضاً بحكة وكحل حمراء مؤلمة.

تعدّ التفاعلات الأرجية المعصمة نادرة؛ لكن قد تحدث بأني نوح من الأنسولين (وما فيها البشري) ولأي مُعَوِّم constituent من التركيبة. قد تصحح المشاكلات الأرجية إذا بدّل الاسم التجاري للأنسولين، لا سيما إلى مستحضرات عالية النعومة (أو إلى أحد الأنواع المختلفة بطرز صناعتها). لكن الزنك الذي يوجد في كل أنواع الأنسولين (عنى الرغم أنه قليل في

الأنسولين اللوّاب) قد يكون مسترجحاً.

معالجة نوب نقص السكر الدم

TREATMENT OF A HYPOGLYCEMIC ATTACK

كثيراً ما تعتمد الوقاية على ثقافة المريض، لكنها تظهر غير قابل للاحتجاب عند انقبض الشددة للسكربي. ينبغي للمرضى أن لا تقومهم اللوجيات ويجب أن يكونوا على علم بالأعراض المبكرة للنوبة؛ وأن يحملوا الفلوكوز دائماً معهم. تتم المعالجة بإعطاء السُّكَّر، إما عن طريق الفم إذا كان المريض ما يزال قادراً على البلع أو الفلوكوز (دكستروز) داخل الوريد - 50 20 ميلي لتر من محلول 50% مثلاً 10 - 25 غرام؛ يُعد هذا التركيز مهيحاً إذا حدث تسرباً *extravasation* لا سيما إن أوردت السُّكَّرِيين تعدد ثينة *precious*، لذا يُنقبض الوريد بعد إتمام الحقن مباشرة؛ إن إعطاء 50 - 125 ميلي لتر من فلوكوز 20% هو أقل تشكياً للعضلات، إذا كان متوفراً. لكن للاستحابة تكون أقل شدة. يجب إعطاء الوجبة للمريض لاحتماب النكس. إذا لم يستحب المريض خلال 30 دقيقة، فقد يكون بسبب الرودة الشماغية، التي تشفى بعد وقت تتطلب المعالجة بالدهيكساميثازون داخل الوريد. إذا كان المريض مصاباً بنقص سكر الدم الوعيم أو إذا أعطى مقادير كبيرة من الأنسولين أو مركبات السلفوتيل يورين، فيعطي حينها الفلوكوز 20% سريعاً داخل الوريد. تسبب أحياناً اللوب الوعيمة جداً أذية دائمة في الجهاز العصبي المركزي. (راجع أيضاً الفلوكازون، لاحقاً).

يجب أن يُراجع التاريخ العلاجي للمريض بعناية مع المساهمة التطبيقية ادلائمة بعد الشفاء حول النوبة الوعيمة وتوضيح السبب. يعالج نقص سكر الدم الناجم عن أسباب أخرى، مثل الكحول، بأسلوب مشابه.

مقاومة الأنسولين والهورمونات التي تزيد غلوكوز الدم INSULIN RESISTANCE AND HORMONES THAT INCREASE BLOOD GLUCOSE

قد تنجم مقاومة الأنسولين من المخطاط عدد من

¹ قد يكون من غلوكوز في المراس السكرية من لتامة بالأنسولين تسبب للمرضى عن العادة من نقص سكر الدم مرة واحدة وذلك بتأخير وسع طعام.

المستقبلات وأثر انحطاط ثقتها (راجع أمثلة) أو عن عيوب باليات ما بعد المستقبلات.

أن مرض السكري الذي يتطلب أكثر من 200 وحدة يومياً هو نادر ويعدّ مقاوماً للأنسولين (محتاج للمرضى أحياناً أكثر من 5000 وحدة يومياً). لقد أصبحت مقاومة الأنسولين أقل حدوثاً بالإناحة الواسعة للأنسولين النقي، ذي المنكّر الوحيد والأنسولين البشري. إذا كان هذا يتطلب كمياً وحقيقياً فقد يكون ناجماً عن ارتباط الأنسولين مع الأضداد في معقد عاقل بيولوجياً (على الرغم من إمكانية تفككه كما هو الحال مع ارتباط الأتربة مع اللوتين). تحدث مقاومة الأنسولين في عدد صغير من المتلازمات الوراثية كالتوليف مع حادة جلدية مثل الشواك الأسود *acanthosis nigricans*.

لما كان الأنسولين الحيواني مازال مستعملاً فإن التبدل إلى الأنسولين البشري العائلي التنقية أو الأنسولين البشري قد يكون ناجحاً لانقاص المقاومة. قد نستراد الاستجابة للأنسولين أحياناً بكتب المداخلة بإعطاء السنوي القشري الكظري مثلاً (بيندرونون 20 - 40 ملغ/يوم) لعدة أسابيع (أو عدة أشهر)، لكتب إنتاج الأضداد. إذا نجح ذلك، يجب انقاص جرعة الأنسولين بحسب ناقص الأضداد الذي لا يمكن تشكيله به. يحتاج المرضى إلى الرصد الحريص لاجتناب نقص السكر الوعيم. يُنقص الحماض الكيتونسي تأثير الأنسولين أيضاً.

الغلوكاغون *Glucagon* (تعتبر نصفه دفاعي) هو هرمون عديد السنين (29 حمضاً أمينياً) يطلق من خلايا أنفا الجزيرية من البنكرياس كاستجابة لنقص سكر الدم وهو منظم فيزيولوجي لتأثير الأنسولين؛ بسبب إطلاقه لتعليكوجين الكبدية على شكل غلوكاغون. استخدم الغلوكاغون لمعالجة نقص سكر الدم الخلدت بالأنسولين، لكن خلال 45 دقيقة من بدء لغيوية إذ سوف يصبح لتعليكوجين الكبدية مستعداً على أي حال ولذا يصبح الغلوكاغون عديم الفائدة. إن المرة الرئيسية لغلوكاغون هي بإعطائه تحت الجلد أو داخل العضل (1.0 ميلي غرام)، يمكن استعمال الغلوكاغون في نوب نقص سكر الدم الحرج من قبل شخص ما مثل فرد من عائلة

المرضى، لا يستطيع إعطاء الغلوكاغون حقتاً داخل الوريد. إذا لم ينشأ المرض المصاب بالغيوية بمجرد كافية سائل 20 دقيقة بحيث يسمح بالمداخلة لقصوية، فلا بد من إعطاء الغلوكاغون داخل الوريد. لا يكون الغلوكاغون فعالاً في قصور الكبد الشديد.

يملك الغلوكاغون تأثيراً إيجابياً في النقص العضلي القلبي من خلال تنبه مُخلّفة الأدينيليل Adenyl cyclase ويندو أن له قيمة مُحصرة للمستغنية الأدرينية يتا عند إعطائه جرعة مفرطة حادة (راجع الفهرس).

الأدرينالين *Adrenaline* (أبينفرين *Epinephrine*) يرفع الأدرينالين سكر الدم من خلال تحريك الغليكوجين من الكبد والعضلات؛ لا يُناقص الأدرينالين أفعال الأنسولين المحطية. قد تحدث بيلة سكرية وأعراض سكرية عند المصابين بوزم القواتم *phaeochromocytoma*.

الستيرويدات الكظرية *Adrenal steroids* سواء المداخلة المشأ أو الخارجة المشأ تُناقص أفعال الأنسولين. على الرغم من أن هذا التأثير قليل في المجموعة القشرية المدنية على نمز لربي، تزيد القُرسونات القشرية الكُشرية من استحداث السكر وتتنقص من قسط *uptake* للغلوكاغون واستخدامه في الأنسجة. يطور المصابون بمتلازمة كوشينغ السكري بسرعة كبيرة وقد يقاومون الأنسولين. يتجسس مرضى داء أديسون، قصور الدرغية أو قصور المعامية بطريقة شاذة تجاه فعل الأنسولين.

موانع الحمل القموية *Oral contraceptives* تسبب اختلال تحمل لسكر وهدرات.

هرمون النمو *Growth hormone* يُناقص أفعال الأنسولين في الأنسجة. قد يطور مرضى ضخامة الشهايات سُكري مفارم للأنسولين.

الهرمون الدرغية *Thyroid hormone* يزيد من الحاجة إلى الأنسولين.

الأدوية القموية المُضادة للسكري

Oral antidiabetes drugs

تم نوعان من الأدوية القموية المُضادة للسكري: مشتقات

السلفوناميد (مركبات السلفونيل يوريا *sulphonylureas*) وسيتيمات الغوانيديس (بيغوانيد *Diguanides*) تستخدم هذه الأدوية من قبل 30% من مرضى السكري. هي أدوية غير آسامة للحياة على خلاف الإنسولين.

استعمل الغوانيديس عام 1926 عند السكريين، بعد ملاحظ تأثيره بخافض سكر الدم في عام 1918، لكن ثرثرة فيما بعد ليضع سنوات لاحقة عموماً من السمية الكبدية.

نُحِظ في عام 1930، بأن السلفوناميدات تستطيع ان تسبب نقص سكر الدم. ثم تبين وجود نقص سكر الدم التوخييم عند المصابين بالحمى نتيجة خلال تجربة علاجية بالسلفوناميد عام 1942. لوحظت مشاهدة شبيهة في عام 1950 خلال تجربة العلاج الكيمائي للعندوى البولية، وجررت متابعة ذلك ونتج عنها أدوية فعالة، أُدخلت مركبات السلفونيل يوريا الأولى في الممارسة السريرية في عام 1954.

نظرة الفعل MODE OF ACTION

مركبات السلفونيل يوريا *Sulphonylureas* تحصر قنوات البوتاسيوم الحساسة على ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP في الغشاء البلازمي لبخية بيتا الجزيرية، يؤدي ذلك لإطلاق جزون الأنسولين استجابة للغلوكوز. لا تزيد من تشكيل الأنسولين، تعزز مركبات السلفونيل يوريا من فعل الأنسولين في الكبد والعضلات والسيج النشحي من خلال زيادة عدد مستقبلات الأنسولين وبوساطة تعزيز التفاعلات الإنزيمية للمركب بعد المستقبل *post-receptor complex* enzyme. يؤدي بواسطة الأنسولين بصفة رئيسية إلى نقص إنتاج الغلوكوز الكبدية وزيادة قبط الغلوكوز من قبل العضلات. تُعد مركبات السلفونيل يوريا غير فعالة عند المصابين بعوز الأنسولين الإجمالي ومن أجل معالجة الناجحة يتطلب ذلك وجود حوالي 30% من وظيفة خلايا بيتا الجزيرية بحالة طبيعية. تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية نقص سكر الدم وكسب الوزن.

يحدث الفشل الثانوي (بعد أشهر أو سنوات) نتيجة انخراط وظيفة خلايا بيتا ومقاومة الأنسولين.

مركبات البيغوانيد *Biguanides*. استُخدمت هذه العوامل منذ عام 1957. يُمَدُّ الميتفورمين *metformin* البيغوانيد الوحيد المستخدم حالياً، والعامل الرئيسي في التديرو العلاجي للتعط الناسي من السكري. أما طرز فعله الخنوي فهو غير معروف ولكن التأثير الأهم هو إنخفاض إنتاج الغلوكوز الكبدية. تتضمن التأثيرات الأخرى تعزيز الحساسية للأنسولين هريد من قبط الغلوكوز في الأنسجة المحيطية، إن مركبات البيغوانيد غير فعالة في حال غياب الأنسولين. يقد نقص سكر الدم والحماض اللاكتيكي *lactic acidosis* من المضاعفات النادرة. أما العسل الثانوي فليس مشكلة. قد يستعمل الميتفورمين بتوليفة مع الأنسولين أو العوامل الأخرى الخافضة سكر الدم الفعوية.

التيازوليدونين *Thiazolidinediones* يقصى البيروغليثازرون *Pioglitazone* والروزغليثازون من مقاومة الأنسولين المحيطية؛ فيؤديان إلى نقص تركيز الغلوكوز الدموي. تنه هذه الأدوية مستقبلات الهرمون النووي nuclear *receptor* *differentiation of* (PPAR γ)، تسبب سُكْرُ الخلال الشحمية *adipocytes*. يجب أن يبدأ بما فقط من قبل الطبيب الخبير في معالجة التعط الناسي للسكري ويجب استعمالها بحذارة مع الميتفورمين أو مع مركبات السلفونيل يوريا (إذا كان الشيفررين غير ملائم). قد تسبب هذه الأوية كسب الوزن 3 - 4 كيلو غرام في السنة الأولى من الاستعمال، مع الوذمة المحيطية عند 3 - 6% من المرضى. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى خلا الصنف شذوذ وظيفة الكبد، لذا يجب مراقبة الاختبارات ذات العلاقة خلال السنة الأولى.

الأدوية الفردية INDIVIDUAL DRUGS

تخص جميع العوامل الفعوية حيداً من السبل المضحي.

أثبتت أهمية مستقبله استقله، لذكثرة البيروغليثازون PPAR γ في الحاسب للأنسولين لاكتشافها في كامودج عند عاشور جهرتا إلى لستيفر بقرية وسية للأنسولين حيث نعت المضطرات البصرة في حين PPAR γ

يُعدُّ نشاط PPAR γ (Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. PPAR γ -associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 402: 880 - 882)

يمكن أخذ هذه الأدوية قبل الوجبة بحوالي 30 دقيقة. إن هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية فعالة فقط بوجود الأنسولين. إذا فشل مريض بالاستجابة لأحد الأدوية، فإن استحداثه للمعالجة بدواء مجرد آخر غير محتملة. قد تكون التوتيفة بين الأدوية من الأصناف المختلفة فعالة حينها.

مرغوبة أكثر من باقي مركبات السلفونيل يوريا الأخرى (راجع أدناه) ولم يعد مُحْتَفًا. يفضل استعمال الغليبيكلازيد، أو الغليبيزيد (glipizide) أو التولوتاميد عند انحصارين باختلال وظيفة الكلى حيث لا تنفرع هذه الأدوية عن طريق الكلى. يجب عموماً البدء بجرعة منخفضة لتصغير احتطار نقص سكر الدم.

تقوى للسلفوناميدات كما هو متوقع مركبات السلفونيل يوريا يفعل مباشرة وترتكبها من البروتينات اللازمة.

الغليبيكلازيد Glliclazide يستعمل عنى عمر شائع كجلى ثان من مركبات السلفونيل يوريا. إذا وُصف أكثر من 80 ميلي غراماً، فيجب أن يؤخذ الدواء مرتين باليوم قبل الوجبات.

الغليمبيريد Glimepiride صُم ليستعمل مرة واحدة يومياً وهو مُحْرِض أقل لنقص سكر الدم من الغليبيكلازيد.

الريهاغليبيد Repaglinide يمتلك فعلاً قصيراً كماضئ لسكر الدم الفموي، وهو شبيه بمركبات السلفونيل يوريا، يتوسط فعلة إحصار قوات النيوناسيوم المعتمدة على ATP. يؤثر على شواكل الأنسولين insulin profiles بعد الطعام، ويجب أن ينقص نظرياً من احتطار سكر الدم.

البيفورنيد Biguanides (راجع أيضاً الجدول 1.35)

الميفورمين Metformin (عمره الصلبي 5 ساعات) يؤخذ مع الوجبات أو بعدها. يستعمل بصفة رئيسية عند المريض السمين obese المصاب بالنمط الثاني من السُكْرِيّ إما وحده أو بتوليفة مع أحد مركبات السلفونيل يوريا. يمتلك تأثيراً حقيقاً مثبتاً للشهية، إذ يساعد على إنقاص الوزن عند السمان. يتعمى فعل الميفورمين بإفراغه من طريق الكلى ويجب أن لا يؤخذ بوجود علة في الكلى.

بسبب تفاعلات سرية ضارة شائعة، تحسن الغياد، الإسهال، والنوى المعدني في الدم. عادة ما تكون هذه الأعراض عابرة وتغضي بعد إنقاص الجرعة. قد يسبب الاستعمال المطول الثقيل عوز الفيتامين B₁₂ الناجم عن سوء الامتصاص. قد يحدث باستعمال البيفورنيد بيلة كيتوتية بوجود

الجدول 1.35: الأدوية الفسرية لضادة للسكري الرلدية.

اسم الدواء	الجرعة الإجمالية اليومية (ملي غرام)	جدول الجرعات/ يوم	مدة الفعل (ساعات)
مركبات السلفونيل يوريا			
غليبيكلازيد	2.5 - 20	1 - 2	12 - 24
غليبيكلازيد	40 - 320	1 - 2	12 - 24
غليبيزيد	2.5 - 40	1 - 2	12 - 24
جليبيريد	1 - 6	1	16 - 24
الميفورمين	500 - 3000	2 - 3	8 - 12
مركبات السلفونيل يوريا			
روزغليتازون	2 - 8	1 - 2	12 - 24
ميوغليتازون	15 - 30	1	16 - 24
ميفليتايد	0.5 - 16	3	3 - 4
ريغليبيد	60 - 180	3	2 - 3
مثبط الكا غلوكوكوريداز			
أكاربوز	50 - 300	3	3 - 4

تخصص مركبات السلفونيل يوريا الأخرى للمرضى والمليكينون والغليبيكلازيد.

مركبات السلفونيل يوريا sulphonylureas (راجع

الجدول 1.35)

توافر العديد من مركبات السلفونيل يوريا. يُحدد اختيارها بمدة الفعل بالإضافة لعمر المريض ووظيفة الكلى، وتأثيرات غير المرغوبة. تترابط مركبات السلفونيل يوريا المديدة المفعول باختطار كبير من نقص سكر الدم، لذا يجب أن تجنب عند المسنين ويستعمل بدائل أقصر فعلاً، مثل الغليبيكلازيد gliclazide أو التولوتاميد tolbutamide. تمتلك انكلوروباميد chlorpropamide فعلاً مديداً وتأثيرات غير

الخلل القموي الصغر ويحلل للناسيب الكبدية hepatic iodides.

العوامل القموية الأخرى OTHER ORAL AGENTS

الأكاربوز Acarbose هو مثبط لألفا غلوكوزيداز الذي ينقص حضم معقد الكربوهيدرات ويطه امتصاصها من الأمعاء، قد يسبب بجرعاته انعاثة سوء امتصاص حقيقي. ينقص الأكاربوز سكر الدم بعد الوجبات، وقد يحسن السيطرة الإجمالي لسكر الدم. تتراوح الجرعة المعتادة ما بين 50 - 300 ميلي غرام يومياً. تضم التأثيرات الضارة الرئيسية تطبل بطن والإسهال، الذي يؤدي إلى معدل توقف عالٍ عن استعمال الدواء. قد يُشرك الدواء مع مركبات السلفونيل يوريا.

الألياف الغذائية والسكريّ Dietary fiber and

diabetes. إن إضافة الألياف لمشكلة للهلام gelforming (السوابق) التي لا تمتص (صمغ الغوز guar gum) الغالاكتور العديد نسكراميد الغروانسي الذاتي، والمانوز من بذور الفول (عنقودية Clusters bean) في النظام الغذائي عند انسكربون تقص من امتصاص الكربوهيدرات وتسطح سحسى غلوكوز الدم بعد الضعام. قد تبين أفا تقص الاحتياج للأسولين والعوامل القموية، لكن تناول كميات كافية منها (مع كثير من الماء) مزعج (تطبل بطن) ولذا تكون مطاوعة المريض عسيرة.

معالجة السكريّ

Treatment of diabetes mellitus

يراجع الطبيب والمريضة والمريضة تعاوناً دائماً خلال العمر، المطاوعة ليست عملية أحادية الجانب، ويحتاج للمرضى كل أنواع الاهتمام والدعم الذي يستطيعون الحصول عليه. يجب أن يتعلموا ما يتعلق بمرضهم وتديروه العلاجي، الذي يتضمن مراقبة سكر الدم للتسزلي، والحاجة لنظام غذائي ملائم، وللتمرين واحتساب التدخين.

يحتاج مرضى النمط الأول معالجة فورية بالأسولين. يجب أن تكون انعاثة الأكرتية بالنمط الثاني بالنظام الغذائي فقط.

سكر الدم الطبيعي. لا يُعد هذا وحيماً عموماً ويستحب على إنقاس الجرعة. يحدث سحاض لانسكربون lactic acidosis خطير ولكنه يادر في 0.03 حالة عند كل 1000 مريض سنوياً. عندما تحدث هذه الحالة فعادة ما توجد سحاضية لحانة طيبة مستتبطة عطفوة، مثل اختلال الكلية: القشل انكسدي أو السمية القلبية نئشاً أو الإلتانية. يعالج الحماض لانسكربون بجرعات كبيرة داخل الوريد من بيكرينات الصوديوم المتساوي التوتر isotonic.

ثيازوليدينيون Thiazolidinedione

البيوغليتازون Pioglitazone، ينطب مرة واحدة يومياً عند المريض غير المتضبطن بالمتفورمين فقط. يمنع استعماله في حال نفشل القلبي أو الكسدي. يعد كسب الوزن والوذمة من تأثيراته الضائرة الرئيسية.

الروزغليتازون Rosiglitazone مركب مشابه ويعطى مرة أو مرتين يومياً.

الاحتياطات في العوامل القموية

PRECAUTIONS WITH ORAL AGENTS

نقص سكر الدم Hypoglycaemia هو التأثير الضائر الشائع لمركبات السلفونيل يوريا، لكنه يعد أقل شبوغاً من انعاثة بالأسولين. قد يكون وحيماً ويستمر لعدة أيام؛ وقد يكون محب عند حوالي 10% من الحالات، لاشها عند المسنين وعند المسايين بفشل قسبي، قد توضع تشخيصات بديلة عحاظة مثل السكنة.

الداء الكلوي والكسدي Renal and hepatic disease

يجب عدم استعمال البيغوانيد عند المسايين بأي من الحالتين بسبب الاختطار الكبير لحدوث الحماض لانسكربون. يُعزى استعمال مركبات السلفونيل يوريا في هذه الأنواع ويجب استعمال الدواء ذي العمر القصوى القمير إلا يستحسن ثيبيكلاميد مثلاً بجرعة منخفضة.

العمر Age يضاف إلى خطر عوامل القموية.

التأثيرات الضائرة الأخرى Other adverse effects تُعد نادرة وتتضمن الأطفاح الجلدية، والانسرعاج انعدي المعوي،

لمدة 2 - 3 أشهر ولكن يحتاج معظم المرضى لإضافة أدوية
عمرية مصادرة للسكري.

أما الغاية من المعالجة فهي:

• تخفيف فرط سكر الدم المصحوب بالأعراض وتحسين جودة
الحياة واجتناب نقصي سكر الدم.

• اجتناب فرط كيتون الجسم والعدوى (الإلتهاب -
الإنتانات).

• المحافظة على:

• غلوكوز الدم على الرين أقل أو ما يعادل 6 ميلي
مول/لتر.

• تركيز غلوكوز الدم بعد ساعة واحدة من الأكل أقل من
9 ميلي مول/لتر.

• الهيموغلوبين الغليكوزيلاتي HbA1c القريب من
الطبيعي ما أمكن.

• إضافة إلى ضبط سكر الدم: الأمل يجب نصحيح عوامل
الإحطار القلبية الوعائية التالية:

• ضغط ضغط الدم لأقل من 130/80 ميلي متر زئبقي.

• الكوليسترول أقل من 5.2 ميلي مول/لتر.

• ثلاثي الغليسريد أقل من 2 ميلي مول/لتر.

• يجنب هذا التدبير مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة
والكبيرة أو يوسعها ويحسن معدل الرفيات.

يجب تقييم كل مريض بأسلوب فردي، يمكن أن تعطى
هذا معطلاً تهيئاً للمبادئ العامة المتكيفة فقط.

النظام الغذائي Diet. يجب أن يسمح للمرضى باتباع
نظامهم الغذائي الخاص المفضل بحيث يكون عملياً. يجب أن

يتلقوا نصيحة غذائية حول النظام الغذائي عالي الكربوهيدرات
(حوالي 65% من إجمالي الكالوري) مع دهن منخفض (أقل

من 30% من الكالوري) مع تأكيد على إنقاص الدهن المشبع
وتفصيل الدهن الأحادي أو المتعدد غير المشبع. يجب تقييد

الكالوري وتشجيع المرضى لاكتساب وزن الجسم المثالي.
يجب أن يحتوي النظام الغذائي حوالي 40 جراماً من الألياف

في اليوم، مع كثر من الخضار والفاكهة الطازجة.

يجب أن تلام الطريقة التي نوزع فيها الكربوهيدرات

خلال اليوم مع نمط المعالجة الدوائية، وكذلك مع نمط
الأنسولين عند المرضى من النمط الأول.

عادة ما يكون مرضى السكري من النمط الأول ناقصي
الوزن، بينما يكون انعكس صحيحاً في النمط الثاني. نكن

يجب أن يقيبط مدخول الكربوهيدرات في كلا النمطين وأن
يقيد إجمالي مدخول الطاقة فقط عند المرضى السمان في النمط

الثاني. لمة عوامل عامة أخرى تؤثر على النظام الغذائي في
كلا النمطين الأول والثاني وتصم ما يلي:

• يتطلب الوقوع العالي لمرض القلب الاقتراري عند السكريين،
تقييم مدخول الدهن المشبع

• الحاجة لإنقاص المدخول البروتيني عند المصابين باعتلال
الكلى الوطيد.

الوزن Weight. يصاب السكريون المعرطون الوزن
overweight (70% من النمط الثاني) بغور الأسمولين، نسبي

ونكن نادراً ما يتطور لديهم فرط كيتون الجسم. يعد النظام
الغذائي الناقص الكالوري (مُخفص الوزن) حيوياً عند هؤلاء

المرضى، إذ إن فقدان الوزن على نحو كبير يحسن صسط
السكري، وقد يوقف تليئة السكريّة عندما ينقص الوزن عند

هؤلاء المرضى. قد يساعد النظام الغذائي السعال في الرقابة من
اعتلال الأوعية الكبيرة وتحسين ضبط شحوم الدم وضغط

الدم، ويضع العروس كذلك. تساعد المعاملة بالبرينيد في
انقاص الوزن خصوصاً. يترافق فقدان الوزن مع ازدياد عدد

مستقبلات الأسمولين أي تزداد الاستجابة للأسمولين، ممايسس
استعمال العوامل المُفبعة (مُفبذ الشهية anorectic agents)

فيها بعد في هذا الفصل.

غالباً ما يكون الفتيان Young انصايين بالنمط الأول
للسكري ناقصي الوزن ويحتاجون للأسمولين لاستعادة الوزن

الطبيعي. لا يفضّل تنبيد الكالوري عند هؤلاء المرضى ميدتياً.
يجري الدم عند هؤلاء الفتيان السكريين كمية مهلة من

الأسمولين ويمكن أن يصابوا بفرط كيتون الجسم بسهولة.

انقضاء معالجة السكري

SELECTION THERAPY FOR DIABETES

يعالج المرضى كما يلي :-

• النظام الغذائي فقط

• النظام الغذائي مع العوامل المصورة

• النظام الغذائي مع عامل فموي (ميتفورمين) مع الأنسولين

• في انخفاض النكيتونسي: الأنسولين الفلحي الذائب.

المرضى دون عمر 30 عاماً: يحتاج معظمهم للأنسولين؛

يعتسى من ذلك الاضطراب الأحادي الجين single-gene

النادر من سكريّ الباديّ عند النصح (MODY) الناجم عادة

عن طفرات في جين الفلوكوكيناز.

المرضى فوق عمر 30 عاماً: يحتاج نفعهم تقريباً للأنسولين،

لثلاثهم للعوامل الفسورية ولثلاثهم للنظام الغذائي فقط.

النمط الأول من السكّريّ Type 1 diabetes: يفضل

الأنسولين البشري للمرضى الجديين (راجع ما سباني

لتقدير).

النمط الثاني من السكّريّ Type 2 diabetes: تبدأ

التجربة للحذرة الطريقة الوحيدة المؤكدة لتقرير من يستطيع

المدامومة على المعالجة الفسورية بدلاً من الأنسولين قد يدمر

30% من المرضى بدرجة كافية بدون معالجة فموية. عندما

يتمس النظام الغذائي سرفداً في ضبط النمط الثاني من

السكّريّ فلا بد من إضافة عامل فموي، يجب أن يقع الاختيار

تولاً على ما يلي:

• الميتفورمين عند المريض النسي: للتدبير المضاد هو

الميتفورمين 300 ميلي غرام مرة أو مرتين بعد الوجبات؛

وتزداد بقرات 2 - 4 أسابيع لتصل أعظماً إلى 3 غرامات

يومياً.

• مركبات السلفونيل يوريا عند المريض غير النسي؛ مثال

ذلك التدبير العلاجي بالفليكلازيد 80 ميلي غرام فمويّاً (أو

40 ميلي غرام عند الصغير أو المسن) قبل الوجبة الرئيسية

اليومية تصبح الجرعة بحسب الإستجابة؛ تزداد بقواص 4

2 - أسبوع 40 - 80 ملي غرام، لتصل أعظماً إلى 320

ميلي غرام. يمكن إضافة الميتفورمين إذا كانت السيطرة غير

كاملة.

المعالجة بالأنسولين في النمط الثاني من السكّريّ

Insulin treatment in type II diabetes. عندما تفضل

لمعالجة العموية، يجب استعمال المعالجة بالأنسولين سرفداً أو

بترتيقه مع الميتفورمين. قمة ميزة قليلة من إضافة الأنسولين إلى

مركبات السلفونيل يوريا. بحث التولوزوليدس ديون بدلاً

لتوليف الميتفورمين مع الأنسولين، لكن يتطلب حصة أكبر

حول هذه الأدوية قبل أن يكون توظيفها مع الميتفورمين محذاً.

لا بد من إيقاف التولوزوليدس ديون إذا لم يكن فعالاً قبل التقدم

لاستعمال الأنسولين. لا تزال نتيجة النهائية ناقصة بأن

الأنسولين سوف يقلل من المضاعفات، ولكن قد تفسر في

جودة الحياة عند عدد من المرضى الذين يظليون بفاف

الأنسولين في يوم ما بعد الشروع به، ويمكن مرضى تحسن

ضبط السكّريّ أيضاً ليحسن النتيجة. قد يضبط نقص سكر

الدم بالمعالجة الأولية بحفنة مبردة من الأنسولين للتوسط

للفعل (راجع الشكل 1.33) عند الليل، أو مرتين يومياً. وقد

يضبط بموج مستويات غلوكوز لدم بإعطاء أنسولين مريح

مرتين يومياً أو حتى متعددة.

إعادة التقييم Re-evaluation يمكن إعادة تقييم متطلبات

الأدوية بعد تضبيب المريض وثباته لمدة 3 - 6 أشهر، لكن من

غير المعتاد أن يقوم بالنسحب الكامل للعوامل الفسورية.

الرصد Monitoring بحسب مراقبة المرضى الذين يأخذون

العوامل الفسورية عن كلب تماماً كما في الأنسولين. بعد يتأدر

prognosis النمط الثاني من السكّريّ الصعب التضبط

خطراً.

المراقبة من مضاعفات النمط الثاني من السكّريّ

Preventing of complications in type II diabetes:

تركز الدراسة الاستباقية للسكّري في المملكة المتحدة

(UKPDS)^{9,10} في النمط الثاني للسكّري بأن الضبط الجيد

⁹ دراسة مجموعة السكّري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) 1988

تكمّر ضغط حطوكور الدم المرتفع بالميتفورمين على مضاعفات عند مرضى

لثرون من المصابين بالنمط II من السكّري. (UKPDS 34) Lancet

352: 854 - 865

¹⁰ دراسة مجموعة السكّري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) عام

1998. ضبط ضغط الدم المحكم ومضاعفات الأوعية الكبرية والذفينة في

لسكر الدم وينقاه الضغط الدموي العدوانسي (aggressive) على عموماً مستقل بحسن نتيجته. بغضت لوفيات ذات العلاقة بالسُّكْرِيّ، بمعدل 21% من أجل كل 1% من النقص في HbA1c، وكان ثمة نقص بحوالي 37% في إصابة الأوعية الدموية الدقيقة. ذُحضت هذه الدراسة انخاف حول السلامة المتبددة للسلمونيل يوربا، لكن توحي بأن المبتورمين قد يكون مفصلاً كخط علاجى فىرماكونوجى أول عند المرصى السُّمان. كانت الأهمية الأعلى هي إيجاد التحكم الغعان بالضغط الدموى. بغض النظر عن عمت الدواء الخافض لضغط الدم - الذي كان مؤثراً أكثر من صبط السُّكْرِيّ في الوفاة من المضاعفات الوعائية الكبيرة. وجد كذلك بأن إنقاص ضغط الدم عند 758 مريضاً إلى وسطى 82/144 ميلي متر زئبقى أدى إلى تناقص 32% من الوفيات ذات العلاقة بالسُّكْرِيّ، وإلى تناقص 37% من النقاط النهائية end points للأوعية الدموية الدقيقة، مقارنة مع 390 مريضاً عولجوا لضغط دموى 87/154 ميلي متر زئبقى.

معالجة السبط الأول Type I treatment. - صبح مجال مستحضرات الأنسولين المتاحة بحرونة تعادل التندير العلاجي بحسب طريقة حياة المريض. إذ لا يوجد تعبير علاجي بلامم جميع المرضى لكن يمكن أن يناسب أحد التنايب التالية معظم المرضى (راجع الشكل 1.35).

- ثلاث جرعات من الأنسولين الذوّاب (قبل الوجبات الرئيسية) مع أنسولين متوسط شمعون عند النوم.
- الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول (راجع الشكل 1.35) مرتين باليوم قبل وجتسي الصباح والساء.
- جرعة صباحية مفردة من الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول قبل الفطور قد تكفى لبعض المرضى.

إن طريقة الحقن بمواقف حرانكية دوائية بحسب الأنسولين

الذي يُوتسى داخل التسبح تحت الجلد أو (على نحو غير مفصود) داخل العضل. فقد صبح إدخال مجال من الإبر ذات الطول الملائم وسُخن الأقدام للظلمة من تمكين المرضى من الحقن العمودي في الجلد دون احتطار الحقن العضلى. يكون امتصاص الأنسولين أسرع في الحقن الضحل shallow Injection داخل العضل بحوالي 50%. يمكن لبعض العوانل مثل الحرارة والشميرين التسي تبدل من الجريان الدموى للعقد والعضلات أن تبدل من مرعة امتصاص الأنسولين كثيراً.

يجب أن يفقس المرضى طريقةهم ليضتوا الحقن تحت الجلد. لأن الحقن العضلى غير المقصود لجرعة ليلة من الأنسولين الشديد يمكن أن تؤدي لتضيظ عير كاف لغلوكوز اندم في الصباح الباكر. يجب تغيير مقرات الحقن لتصغير من المضاعفات الوعائية الشائعة (المخل الشحمى). يكون الامتصاص أسرع في الفراغ والبطن مما هو في الفخذ والألية.

مضاعفات السُّكْرِيّ Complications of diabetes. إن السُّكْرِيّ المنضبط بأسلوب جيد أقل مسؤولة عن فرط كيتون الجسم والعمادوى. ومن الواكد الآن بأن ضبط سكر الدم الجيد ينظف مضاعفات الأوعية الدقيقة، كاعتلال الشبكية، اعتلال الكليد، الاعتلال المصبى والساء cataract. قد يزيد لضبط المحكم لسكر الدم من تواتر نوب نقص سكر الدم.

بعض العوامل المؤثرة على ضبط السُّكْرِيّ

SOME FACTORS AFFECTING CONTROL OF DIABETSE

العُمل الداغلة Intercurrent illnesses تسبب عموحات في الاحتياحات الاستقلابية للمرضى. إذا كانت هذه لعامل وحيمة مثل احتشاء عضل القلب، فوجب إيدان لعوامل العموية بالأنسولين بخفور. إن الجرعة البدئية ثلاثمة من الأنسولين الثنائي الطور (Mixeded) هي 10 - 15 وحدة مرتين يومياً، تسبب العمادوى تؤدها الحاجة للأنسولين (حوالي 20%)، الذي قد يسبب الانخفاض السريع في الشفاء. بغض عند المرضى الذين يصعب تضبط سكر الدم عندهم استعمال تسرب الأنسولين والميزان الاتزلاقي Sliding scale، كما متصف من أجل فرط كيتون الجسم السُّكْرِيّ.

الجراحة Surgery: راجع أدناه.

الحوض ومنع الحمل القموي Menstruation and oral contraception قد يزداد احتياج الأنسولين.

استعمال الستيرويدات القشرية السكرية Use of glucocorticoids يزيد من احتياج الأنسولين.

في الحمل In pregnancy بعد الضبط اللوتين للسكري هو لإهمية الأولى لاجتناب عقبات الجنين بكل أدواره، وفي الأثلوث الأول ينقص من الشهوات الجنسية. تزداد متطلبات الأنسولين على نحو ثلاث بعد الشهر الثالث. يجب أن تصبح النساء في سن الإنجاب على نحو مثالي بأن يحملن خلال فترة الكف، أي خلال سواثة سكر الدم المنخفض euglycaemic control.

بعد إعطاء تريب سكر للأنسولين أثناء الحمل المتخصص لحواني 1 - 2 وحدة/ساعة تسمى داخل الوريد (غلوكون) 25% لتر واحد في 8 ساعات). يكون احتياج الأنسولين أقل، من 25% بعد الولادة، يجب أن يعاد عندها مراعاة الزمن والجرعة لحقن الأنسولين بعناية لتجنب حدوث نقص سكر الدم. ينخفض احتياج الأنسولين خلال الأسابيع الستة الأولى من الإرضاع.

لا بد من تقدير غلوكون الدم خلال الحمل، لا تعدّ ليلة السكرية دليلاً يعول عليه. ننقص الحبة الكلوية للغلوكون (أيضاً للاكتوز)، لذا قد تحدث ليلة سكرية ويلا لاكتوزية بوجود سكر دموي طبيعي.

يؤدي فرط سكر الدم الأمومي maternal hyperglycaemia إلى فرط سكر الدم عند الجنين مع فرط تسرع خلايا الجزر السكرية، مع ولادة أطفال مصابين بارتفاع الوزن عند الولادة ونقص سكر الدم التالي للولادة.

المخاض المبكر Premature labour: بسبب استعمال ناعضات المسقبل الأدرينية (إذ والديكساميثازون) وللوقاية من متلازمة الصالفة التنفسية عند الولدان الخديج فرط سكر الدم ويزداد الاحتياج للأنسولين (والبوتاسيوم).

في ممارسة الحاملة عند النساء اللواتي يتناولن عوامل

عازضة لسكر الدم القوية ويحفظن للحمل، تُرهن في بداية الحمل، يجب أن يبدن إلى الأنسولين ويتوق عليه طوال الحمل. لا توجد سبب نهائية بأن الأدوية القوية تترافق مع نشوات جنينية.

التأثير مع الأدوية غير السكرية

INTERACTIONS WITH NONDIABETES DRUGS

عندما يكون الشخص السكرية عيلاً، ولكنه يعالج بأدوية أخرى فيجب الحذر خوفاً من اضطراب ضبط سكر الدم.

نسب أدوية حصر المستقبل الأدرينية β اختلافاً في إطلاق الغلوكون بواسطة العصب الودي (مستقبلة β_2) من الكبد استجابة لنقص سكر الدم، وتُنقص أيضاً أعراض نقص سكر الدم بواسطة أدريناليني المفعول (ما عدا التعرق). يكون نقص سكر الدم الأنسوليني أطول تائماً وأقل ملاحظة. يجب أن يعطى للعصاب بالسكرية الذي يحتاج حصراً للمستقبلة بيتا الأدرينية تراء انتقائياً للمستقبلة β_1 مثل البيوبرولول Bisoprolol.

قد تؤثر الشاربات *Thiazide* المُدرّة للبول الماء السكرية، إذا استعملت بجرعة تُعطي من النسي نستعمل الآن عموماً ومن الحكمة استعمال جرعات منخفضة لمعالجة فرط ضغط الدم.

قد تفرز محرضات الإنزيم الكبدية استقلاب مركبات السلفونيل يوريا في الكبد (بولوتاميد)، يزيد السيميتدين *Cimetidine* وهو مثبط إنزيمي لاستقلاب الدواء، من التركيز اللازمي للمبتورمون ويزيد من تأثيره.

تعزيز مثبطات أكسيداز أحادي الأمين العوامل العصبية وربما الأنسولين كذلك. قد تنقص أيضاً من الشهية وتشوش التحكم.

قد يحدث التأثير مع الكحول (نقص سكر الدم مع أي دواء مصاد للسكري).

تزيد الساليسيلات والفيبرات الحساسية للأنسولين. يُشَدُّ فعل مركبات السلفونيل يوريا بالجرعة المتقبلة من السلفوناميد وقد تزيد بعض السلفوناميدات تركيز الثوليوتاميد الحر، قد ينجم ذلك عن التنافس على الارتباط بمقرات

الموتين البلازمي. تكفي هذه الأمثلة لتعرض حقيقة إمكانية التأثير اهام سريرياً من اناحية العملية.

السكريّ المحرض بالأدوية

DRUG - INDUCED DIABETES

المبارزوكسيد *Diazoxide* يشابه كيميائياً مع مُدرات البول التي يزيدية، لكنه يثبته قناة التوتاسيوم المعتمدة على ATP التي تُحصر بدورها بمرجمات للميونيل يورباء، لذا يعاق استعماله المرمن كعامل حافظ لضغط الدم بتطور السكريّ. يقيد استعماله حالياً لاستطاب نادو لمعالجة نقص سكر الدم الناجم عن ورم خلايا الخريزة (الورم الخريزيّ *insulinoma*). تعدّ المستويات القسرية الكظرية مولدة للداء السكريّ أيضاً.

الحماض الكيتوني السكريّ

Diabetic ketoacidosis

نوقشت هذه الحالة بالتفصيل في النصوص الطبية وسوف نتناول هنا المظاهر الفيزيوكيميائية فقط. يجب أن نؤكد بأن المرضى مصابون بالجفاف الوخيم دوماً وتعدّ إعاضة السوائل من الأولويات الأولى.

في الحماض الكيتوني الوخيم *in severe ketoacidosis* يحتاج المصاب للأسولين بالمخاخ لإيقاف توتيد الكيتون *ketogenesis* تكون النهاية إمداداً مستمراً ما أمكن للأسولين بمقدار معتدل.

الأسولين الذائب *Soluble insulin*، يفضل من النوع نفسه الذي يستعمله المريض (ولا يستعمل الشكل ذو الإطلاق المنسمر)، ويعطى عندئذ تسرياً مستمراً، داخل الوريد 1 وحدة/ميلي لتر من محلول الأسولين في كلوريد الصوديوم متساوي التوتر *isotonic*. يفضل استعمال المضخة، التي تسمح بضغط مستقل للأسولين والكهارل وهي أسهل من الإعطاء بالتستيل drip داخل الوريد. أما إذا لم تكن المضخة متاحة، فيجب إضافة الأسولين بتركيز 1 وحدة/ميلي لتر إلى 50 - 100 ميلي لتر من كلوريد الصوديوم في المسحاحة *burette*. يحدد سرعة التسريب بالميزان الانزلاقي *sliding*

scale كما هو موضح في (الجدول 2.35). تصحح السرعة كل ساعة باستعمال الميزان نفسه. إذا اسعمل انسبل وريدياً بنذاً من المضخة فيجب أن يكون التركيز أخفض (40 وحدة/لتر)، لا بد من اتخاذ الاحتياطات الصارمة ضد إنتان الدم عند هؤلاء المرضى. يمكن أن يكون التسريب المستمر داخل العصل (وليس تحت الجلد) بالفعالية نفسها، يعطى للمرضى غير المصابين بالتصدمة إذا لم يكن هناك مرض وعائي يعطي ذو درجة هامة.

الجرعات المقطعة *intermittent doses* قد تستعمل الجرعات المقطعة داخل الوريد أو عضلياً عندما تتطلب الظروف ذلك، إذا استعمل الطريق العضلي فالجرعة الأولى هي 10 وحدات ويجب أن تعطى في البداية ثم يعطى 6 - 10 وحدات كل ساعة.

الجدول 2.35: الميزان الانزلاقي <i>sliding scale</i> لجرعات الأسولين	
بمعدّل تركيز غلوكوز الدم في المقياس الكيراني (رأج 100)	
غلوكوز الدم (ملي مول/لتر)	سرعة التسريب (ميلي لتراً/ساعة = وحدات/ساعة من الأسولين)
≤ 20.0	10.0 (- تخفيض من المعدل وهو صلب)
19 - 21.9	8.0
16 - 18.9	6.0
12 - 15.9	4.0
8 - 11.9	2.0 (+ بديل من التسريب للمحلى بل الغلوكوزي إذا كان غلوكوز > 10 ميلي مول/لتر)
4 - 7.9	1.0
> 3.9	0.5 (+ زيادة تسريب غلوكوز).

الترقي *Progress*. عندما يستطيع المريض أن يأكل ويشرب يُتأف الأسولين تحت الجلد. وتناسب سرعة انخفاض غلوكوز الدم/ساعة مع سرعة تسريب الأسولين على مجال 1 - 10 وحدات/ساعة. إن معدل الانخفاض المعقول خلال المعالجة هو 4 - 5.5 ميلي جول/لتر (75 - 100 ميلي غرام/100 ميلي لتر) بالساعة.

السوائل والكهارل داخل الوريد *Intravenous fluid*

and electrolytes¹⁴ يفنقر المرضى إلى الماء أكثر من الملح وعلى الرغم أن الإحاضة الأولية تكون محلول كلوريد الصوديوم (0.9%) ائساوي للتوتر isotonic، وبعد حدوث فرط صوديوم الدم استطاباً محلول (0.45%) نصف مساوي للتوتر. قد يعطى الشخص السكرى المصاب بالحماض الكيتونسي السوائل الراجعة بأكثر من 5 أتر كالاتي:

- اتر في الساعة الأولى،
- ثم يعطى 2 لتر خلال أربع ساعات،
- ثم يعطى 4 لترات في اتر 24 ساعة التالية، مع مراعاة علامات التحميل المفرط للسوائل fluid overload.

لاحظ أن إعاضة السوائل تسبب انخفاضاً في غلوكوز الدم بالتخفيف.

الغلوكوز Glucose يجب أن يعطى عندما يفسفر تركيزه الدموي لأقل من نعتة الكلوية، بدأ ذلك في الممارسة عندما يحفظ غلوكوز الدم إلى 40 مومي مول/أتر. إذا استحسن الغلوكوز عندما تكون تراكيه أعلى من نعتة الكلوية فإنه يزيد إدرار اليوز التناسحي السكرى، ويسبب انخفاضاً وقداً للوناسيوم والمغزيروم (راجع نقص سكر الدم، أعلاه). عندما ينخفض مستوى غلوكوز الدم إلى 10 ميلي مول/أتر، يجب أن تبدل سائل الإعاضة من الملحية إلى انغلوكوز 5%، بالمعادل نفسه كما هو مفضل أعلاه.

البوتاسيوم Potassium. يصاب المرضى بعوز كبر مستمر في إجمالي الجسم، حتى إذا كان بوتاسيوم البلازما طبيعيًا أو عاليًا، سوف ينخفض التركيز البلازمي بسرعة بالمحلول الملحي (المخفف dilution) والأسولين داخل الوريد الذي يسحب البوتاسيوم إلى داخل الخلايا خلال دقائق. يجب أن يضاف كلوريد البوتاسيوم للأنتار الثانية واللاحقة من السوائل بحسب بوتاسيوم البلازما (شرطية أن يشول المريض).

- > 3.5 ميني مول/أتر يضاف 40 ميلي مول/أتر من السوائل
- 3.5 - 3.0 ميلي مول/أتر يضاف 20 ميلي مول/أتر من

السوائل

• < 3.0 ميلي مول/أتر لا يضاف.

البكربونات Bicarbonate يجب أن تستعمل اليكربونات (مساوية التوتر) فقط إذا كان باهاء البلازما > 7.0 والسودان المحيطي جيداً الأتسوين يصحح الحماض.

لمحاج Success معالجة الحماض الكيتونسي ومضاعفاته (نقص بوتاسيوم الدم، رشف محتويات المعدة، العنوى، الصدمة، الانصمام الحثاري، وذمة الدماغ) يعتمد على الإشراف المتتير، الثابت، والوثيق.

فرط الكيتون السكرى الخفيف Mild diabetic ketosis إذا كان المريض واعياً تماماً وغير مصاب بالفين أو بالقىء لمدة 12 ساعة على الأقل، فتكون المعالجة داخل الوريد غير ضرورة. أهد من المعقول إعطاء جرعات صغيرة من الأتسولين تحت الجلد كل 4 - 6 ساعات واتسولين فموياً.

عيوية فرط الأسمولية السكرية Hyperosmolar diabetic coma تحدث على نحو رئيسي عند الأتسوين غير انعمدين على الأتسولين الذين يفسلون معاوضة الإدرار اليولي الغلوكوزي التناسحي المستمر. تتعير بخفاف وخيم، ارتفاع مفرط جداً في سكر اندم (> 33 ميلي مول/أتر 600 ملغ/100 ملي لتر) ونقص كيتون الجسم وانخفاض. معالج محلول ملحي (0.9%) مساوي التوتر، بنصف المعدل الموصى به من أجل عيوية الحماض الكيتونسي، وبالوناسيوم على نحو أقل لما هو في الحماض الكيتونسي الوخيم. نعد متطلبات الأتسولين أقل من الحماض الكيتونسي، إذ يسبب الحماض مقاومة أفعال الأتسولين، ويجب عموماً أن يكون نصف ما يظهر في الجدول 35 - 2. يكون المرضى أكثر عرضة للمعثر ويستعمل الجيارين اتقائياً.

الجرلحة عند المرضى السكرين

Surgery in diabetes patients

مبادئ التدبير العلاجي:

- تشكل الجراحة كبراً رئيسياً.
- تزداد احتياجات الأتسولين مع الجراحة

1 في حده الحد من حلول الغلوكوز لا تقدم إعاضة من الماء لأن إعاضة لا استقلال الغلوكوز تكون مشهورة عاماً.

• اجتناب فرط كيتون الجسم

• اجتناب نقص سكر الدم

والكربوهيدرات الملائمة. تحفظ للعملية بين الساعة 12 ظهراً و5 مساءً الساعة (17.00) وأطلق المرحمة المعتادة من الأنسولين أنديد في صباح العملية وأبدلها بربع الأنسولين الدوّاب بمجرته اليومية المعتادة قبل التطور الخفيف الذي يسبق العملية بحوالي 6 ساعات. رتب وجبة مسائية خفيفة بعد العملية والأنسولين الدوّاب 10 - 20 وحدة تحت الجلد بحسب غلوكوز الدم. ارجع لمروتين الضمعي في اليوم التالي.

الجراحة الإسعافية Emergency surgery

عندما تصاحب الجراحة الاسعافية مضاعفة فرط كيتون الجسم للسكري، يجب محاولة السيطرة على فرط كيتون الجسم قبل العملية. يتشابه التدبير العلاجي خلال العملية بالجراحة الكبرى فيما عدا الحاجة لكمية أكبر من الأنسولين. تعطى في حالات أخرى جرعات صغيرة من الأنسولين الدوّاب كل 2 - 4 ساعة (عندما لا تتوفر مضخة الأنسولين)، وبالحفاظ على غلوكوز الدم هي ما بين 5 - 8 ميلي مول/لتر.

التمتع الثاني من السكري

TYPE 2 DIABETES(NIDDM)

من أجل الجراحة الإنتعافية والإسعافية، والجراحة الصغرى، إذا كان من الصعوبة ضبط النمط الثاني من السكري يستعمل التدبير نفسه كما هو في النمط الأول من السكري IDDM.

الجراحة الصغرى: إذا كان السكري من النمط الثاني NIDDM مضبوطاً جيداً، يهدف العامل الخافض لسكر الدم الفموي في صباح الجراحة، إذا كانت الجراحة بسيطة، يُراقب غلوكوز الدم بعناية، ويستعمل الأنسولين الدوّاب تحت الجلد أو بالشراب إذا ارتفع غلوكوز الدم. يُستعمل الأنسولين إذا كان النقص مرتجعاً.

متنوعات Miscellaneous

يتعرض معظم المصابين بالنمط الأول والثاني إلى مضاعفات بالأوعية الدموية الكبيرة أو الدقيقة، ولاسيما مرض القلب الإقفاري واعتلال الكلية السكري، على التوالي. يقدّم

بأن التركيز العالي لغلوكوز الدم على فترات قصيرة قليل الأهمية، باستثناء إلقاء الجرح critical ill، ينبغي أن يكون برنامج التحكم متفقاً عليه بين تفسيري التخدير والطبيب عندما يتوجب على المرضى الخاضع للتخدير العام أو لتحويل نظامهم الغذائي. ثمة العديد من الطرق المختلفة التي يمكن أن تعطي نتائج مقبولة.

التمتع الأول من السكري

TYPE 1 DIABETES(IDDM)

الجراحة الكبرى الانتخابية Elective major surgery

- الإدخال إلى المستشفى قبل يوم من الجراحة.
- ترتيب العملية في الصباح.
- في المساء قبل الجراحة. يعطى المريض الأنسولين المعتاد.
- يوم العملية: تحذف الجرعة الصباحية تحت الجلد، يبدأ بالشراب داخل الوريد: الغلوكوز 5 - 10% + كلوريد البوتاسيوم 20 ميلي مول/لتر، يُسرب في 100 ميلي لترات ساعة، قد يضاف 20 وحدة من أنسولين لسائل الشراب أو يُسرب ضمن أنفوخة معدة أساسية من 2 - 3 وحدات/ساعة وتصحيح وفق الميزان الانسلاقي.
- تعديل التدبير خلال الجراحة وبعدها بحسب الرصد؛ ينبغي تصحيح جرعات الأنسولين بأسلوب شبه للميزان في (الجدول 2.35).
- إيقاف شراب داخل الوريد بعد ساعة واحدة من الحقن الأول للأنسولين تحت الجلد بعد الجراحة.
- قد تكون متطلبات الأنسولين عالية، 10 - 15 وحدة/ساعة، في حالات العلوى الوعائية، استعمال الكوتيكوستيرويدات والبيمّة، المرضى الكندي.

الجراحة الصغرى Minor surgery

يجب قبول المريض في المستشفى عند تعرضه لقطع سني بسيط عنى سبيل المثال (قطع متعدد أو وجود عدوى). يجب أن يرتب نظام غذائي مناسب بعد العملية من الكالوري

المختصر

- السكري هو مصطلح علمي عام يسبب لزمجه، والتفرع العملي له، وكثرة المضاعفات الخطيرة. وله نوعان: قنطط الأول (نسي سابقاً بالسكري للمعتمد على الأنسولين) والقنطط الثاني (نسي سابقاً، للسكري غير المعتمد على الأنسولين).
- القنطط الأول يعد ضامناً بين النوعين فتتجهن للسكريين لا يتطلب الأنسولين عندما لا يمكن تضبيب سكر الدم بالأدوية الفسوية عند المسنين بالنسب التنقي.
- يعطى للمرحس المستقرون الأنسولين كعت للجد، وكقاعدة يعطى الأنسولين البشري، القنطط للمفوز، والقنطط من المزيج القنطط للطور والأنسولين المطلق العديد المفعول مع الهرمونات لوزنك.
- أما في معالجة الحمض لتكيتونسي للسكري، في لفترة المحيطة بالمرحة، وفي لزمنة شبتين تنظيمات الأنسولين، فالإختل إعطاء الأنسولين ضرورياً داخل الوريد من الشكل القنطط.
- يلعب القنطط لتخاني (القوت) دوراً أساسياً في معالجة قنطط لتاني من السكري المرفق للسننة.
- شمة فروق وانسنة الأز في إختل القنطط الأول، إذا كان الدواء مطقياً في القنطط الثاني من السكري.
- يستعمل مركبات لتسولين يوريا عند غير السمان ولتتقوامين (بيثوليد) عند السمان.
- تتعص العمالية لتحولية للقنطط الأول، وربما القنطط الثاني، مضاعفات الأوعية الدقيقة بنجاح. يجب توخي إلتقاء عوامل الانتظار لنسبة الهمة، ولإسبا فرط شسبات قنطط وفرط ضغط الدم، للتخفيف من إختطار مرض الأوعية الكبيرة.

السكري استقطاباً رئيسياً للدهال dialysis والزرع، كما يوقش في فصول أخرى، فإن لمعالجة فرط ضغط الدم وفرط شحميات أهية خاصة عند المنصابين بالسكري، يجب أن يلقى المنصابون باقتلال الكلية السكري إما مشبط الإنسوزم اغمول للأنجيوتنسين أو مناهض مُسئفلة الأنجيوتنسين، مع سبة مان لتلك الأخيرة قوة خاصة بحيث تتفوق على باقي العوامل المضادة لفرط ضغط الدم بإقتاصها تقلم القنطط الكلوي¹²، قد تحسن الأدوية الأخرى النتاج الإجمالي أيضاً بالإضافة إلى مشبط الإنسوزم اغمول للأنجيوتنسين عند المنصابين بالسكري¹³. أظهرت دراسة تحضير القلب بأسنوب مشير للإعتجاب بأن إضافة السمفاساتانين simvastatin 40 ميلي غرام يومياً إلى معاجة 4000 مريضاً سكرياً تراصعاً في جميع المضاعفات القلبية الوعائية بسببة¹⁴ 30% (راجع الفصل 23).

¹² إكتشفت ثلاث لحارب مفارقة ما بر عصر الإحوتنسين وعلى الأدوية شاحنة لصنط دم وقد وجد أنه يقص 20% من نسبة المرحس الذين يتعاضف لديهم كرتينين انصل أو تسوء قنية العرونية سلال لتتلمة.

1. Parving H H, Lehmert, H, Brochner - Mortensen J, Gomis R, Anderson S, Anderson S, Amer P 2001 The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 348: 870 - 878
2. Brenner B M, Cooper M E, de Zeeuw D et al 2001 Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine 345: 861 - 869
3. Lewis E J, Hunsicker L G, Clarke W R et al 2001 Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with nephropathy due to type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 345: 861 - 869.

¹³ تتضمن دراسة HOPE المنصابين بالسكري كمجموعة ذات إختطار قنطسي وهو مرتفع، إذ انفس لتتلمة الراببول Ramipril حوالي 30% من مرض الشب الثاني. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al 2000 Effects of an angiotensin -converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high - risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators New England Journal of Medicine 342: 145 - 153.

¹⁴ Heart Protection Study Collaborative Group 2002 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high - risk individuals Lancet 360: 7 - 22.

السمنة والتحكم بالشهية

Obesity and appetite control

تعد السمنة وفرط الوزن من الاضطرابات التغذوية الأكثر شيوعاً في تدول المتطورة. لقد ارتفع وقوع السمنة ما بين 1991 و 1998 من 12.0% إلى 17.9% في الولايات المتحدة الأمريكية، توجب السمنة للعديد من الأمواء المترمة تنسي تتضمن فرط ضغط الدم، وفرط شحوم الدم، والدها السكري، ومرض القلب الوعائي والعصال العظمي، وستناقش هذه لظاهر في الأقسام ذات العلاقة في هذا الكتاب.

يرتبط منسب كتلة الجسم¹⁵ (BMI) كثيراً مع مقدار دهن الجسم، يتدّ الأفراد الذين لديهم BMI بين 24 - 30 كيلو غرام/متر مربع زائد الوزن، بينما يُعرّف الأشخاص الذين يكون BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع على أنهم سمان، يكتنف التدبير العلاجي لهذه الحالة أنواع من الأساليب التي تتراوح ما بين لتصبحة التغذوية إلى تعديل نمط الحياة والأدوية وفي الحالات القصوى الجراحة المعدية¹⁶. تنسق الخوارزمية المستندة على البينة coordinates evidence based algorithm هذه الأساليب. يركز النص الحالي على التدخلات العامتكولوجية.

تعمل أدوية السمنة إما على السبيل المعدي المعوي بمقتضى امتصاص المغذيات nutrient، أو مركزياً بانقاص مدخول الغذاء بانقاص الشهية أو زيادة التسع (كاشات الشهية).

الأورليستات ORLISTAT

الأورليستات هو إستر حمض البنتانويك pentanoic acid الذي يرتبط مع الليبار المعدي والسكرامسي ويهبطها؛ تقي محصلة تسييط فعاليتها من امتصاص حوالي 30% من الدهن الغذائي dietary بالمقارنة مع فقدان 5% في الحالة الطبيعية. ينجم فقدان الوزن عن فقدان الكالوري وتسهم كذلك التأثيرات الضائرة ذات العلاقة بالدواء بتناقص مدخول الغذاء. لا يمتص هذا الدواء من السبيل الهضمي.

أظهرت التجارب السريرية أن المرضى الذين يتقبلون بنظام غذائي قليل الكالوري ويأخذون الأورليستات يعانون 9 - 10 كيلو غرام وسطياً بعد ستة واحدة (مقارنة مع 6 كيلو غرام عند الذي يتناولون المُغفل placebo) اسرجع الأشخاص الذين يفوا على الأورليستات 1.5 - 3.0 كيلو غرام (4 - 6 كيلو غرام بانغفل) في السنة التالية. وجد الأورليستات مكاناً له في التدبير العلاجي للسمنة في المملكة المتحدة، وليس من المتفاجئ أن يخضع هذا الدواء لإرشادات صارمة من المعهد الوطني للامتياز السريري، حيث تم البدء بأفراد يصغون

بما يلي:

- بعمر 18 - 75 عاماً

- منسب كتلة جسمهم BMI 28 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر عند الأشخاص الذين لديهم عوامل اختطار قلبية وعالية أو كان منسب كتلة جسمهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بدون هذه المراضة المشاركة و
- الذين فقدوا 2.5 كيلو غرام من وزن الجسم بالنظام الغذائي وزيادة النشاط الفيزيائي في شهر سابق.

تؤخذ جرعة 120 ميلي غرام، مباشرة قبل الطعام أو أثناءه أو بعد ساعة من الوجبة الرئيسية، حتى ثلاث مرات يومياً. إذا فقدت وجبة أو لم يتجر الطعام على الدهن، فيجب حذف جرعة الأورليستات.

يجب أن تترافق المعالجة مع المشورة وتستر المعالجة بعد 3 أشهر فقط عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 5% من وزهم الأولي؛ وبإلى ما بعد 6 شهور عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 10%، ويجب أن لا يتجاوز على نحو طبيعي ستة واحدة وليس أكثر من ستين أسبوعاً.

الأثار الضائرة Adverse effects تتضمن التأثيرات الضائرة تطيل البطن، والوزن الرئيسي السائل الذي يسبب إلحاحاً برازياً وأناً في البطن والمستقيم، يمكن إنقاص الأعراض بالامتثال إلى نظام غذائي قليل الدهن، ينخفض التراكيز التيلازمية للفيتامينات الذوابية من الدهن أي الفيتامين A، B، E. يمنع استعمال الأورليستات في سوء الامتصاص المعوي المزمن أو الركود الصفراوي

سبيبوترامين SIBUTRAMINE

سُور السبيوترامين sibutramine أسلاً كضاد الكصاب ومثبط لامتداد الوردنولين والسبيروتونين في النهايات اتصبية، إذ يرهق تركيز هذه النواقل العصبية في مُستقبِلات حلف التشك في الدفاع الشسي تؤثر على affect مدخول الطعام. ويعتقد بأنه يثب استهلاك الطاقة.

يتمص الدواء بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويستقلب على نحو بارز في الكبد بالسيتوكروم P450 3A4. العمر

¹⁵ البروز والكوليغرافات تُقس على مريح طول الجسم.

¹⁶ <http://www.nhibi.nib.gov.au/guidelines/obesity/practgde.htm>

واستهلاك الطاقة بإعلام المسبل العصبية الصماوية عن حالة هاتان الطاقة في انسجيج الجسمي. يرتبط الليبتين الجلزامي مع مناسبت النسبة عند الإنسان، إذ يقاوم معظم السمان مستويات الليبتين المرتفعة بدلاً من حوز إنساج الليبتين، ما تراز الجرعات العلاجية المستعملة من الليبتين تحت التقييم؛ إن الجرعات الفيرولوجية مارة المعالية عند المصابين بمرور الليبتين منوروث inherited leptin deficiency. فد يفتح العهم الواسع لسبل الليبتين الأفاق لعوامل جديدة للتحكم بالشهية والسيطرة على النسبة.

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Atkinson M A, Eisenbarth G S 2001 Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358: 221-229
- Royte P J et al 1995 Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 333: 1726-1731
- Clark C M Jr, Lee D A 1995 Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 332: 1210-1217
- Dornhorst A 2001 Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 358: 1709-1716
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 329: 977-986
- Fajans S S, Bell G I, Polonski K S 2001 Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes in the young. *New England Journal of Medicine* 345: 971-980
- Garner P 1995 Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 346: 157-161
- Owens D R, Ziemien B, Bolh G B 2001 Insulins today and beyond. *Lancet* 358: 739-746
- Report 1998 Clinical management of overweight and obese patients with particular reference to the use of drugs. Royal College of Physicians of London: London
- Stevens A B et al 1989 Motor vehicle driving amongst diabetics taking insulin and non-diabetics. *British Medical Journal* 299: 591
- Stumvoll M et al 1995 Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes

النصفي هذه المستقيبات هو 14 - 16 ساعة وهي مسؤولة عن تأثيره.

يمكن أن يسبب السيبرترامين فقدان 5 - 7% من وزن الجسم الأولي عندما يؤخذ مع نصيحة حول النظام الغذائي، ولكن يترجع هذا الوزن حالما يتوقف الدواء.

يجب أن يوصف السيبرترامين فقط للأفراد الذين مسب كتلة جسمهم BMI 27 كيلو غرام/متر مربع والذين لديهم عوامل احتجاز قلبية وعالية أو كان الذين منسب كتلة الجسم BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بغياب عوامل الاحتجاز. يجب عدم الاستمرار به إذا كان فقد الوزن أقل من 5% من الوزن الأولي، إذا استرجع من يستعمده أكثر من 3 كيلو غرام من الوزن السابق المفقود، يجب عدم إعطاء السيبرترامين لأكثر من سنة واحدة.

ويعطى بجرعة 10 - 15 ميلي غرام عن طريق الفم.

التأثيرات الضارة Adverse effects تتضمن الإمساك، حفاف النوم والأرق الذي يحدث عند أكثر من 10% من المستعملين، وقد يحدث بدرجة أقل شديداً العثان، وتسرع القلب، الخفقان، ارتفاع ضغط الدم، القلق، التعرف والتبدل في الفواق. يجب مراقبة ضغط الدم من كتب خلال استعمال الدواء (مرتين أسبوعياً في الأشهر الثلاثة الأولى). تتضمن موانع الاستعمال فرط ضغط الدم التوسمي، واضطراب النظم القلبي، وضعامة الكورستائفة، ولا يستعمل عند المصابين بحرض نفسي أو تاريخ اضطراب نفسي بالمكن. يجب اجتناب استعماله مع مصادات الاكجاب الدالية الحلقاب (مهمة لنجهاز العصبي المركزي).

نقد وصفت سابقاً أدوية نورأدرينية تنصن الفينيلورامين fenfluramine: والديكسفينيلورامين dexfenfluramine والفينترامين phentermine كأدوية كابتة للشهية ولكنها سحبت عندما تصاحب استعمالها مع المرض القلبي الصمامي وفرط الضغط الدموي ترتوي.

يستم للاهتمام الحدير ليحيط بالمرمون المشتق من الحلية الشحمية الليبتين Leptin (باليوناني، ليبترز، رقيق Greek. *Leptos, thin*) الذي يعمل على الرطاء ليضبط الشهية

- dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343: 95–100
- Wright J R 2002 From ugly fish to conqueror of death: J J R Mackenroth's fish insulin research, 1922–24. *Lancet* 359: 1238–1242
- Yanovski S Z, Yanovski J A 2002 Obesity. *New England Journal of Medicine* 346: 591–602
- mellitus. *New England Journal of Medicine* 333: 550–554
- Willett W C, Dietz W H, Colditz G A 1999 Guidelines for healthy weight. *New England Journal of Medicine* 341: 427–434
- Williams G 1994 Management of non-insulin-

الهَرْمُونَاتِ الدَّرْقِيَّةِ وَالْأَلْوِيَّةِ الْمُضَادَّةِ لِلدَّرْقِيَّةِ

Thyroids hormones, antithyroid drugs

dietary iodide الذي يتبعه تُوذُنة الثيروزيين إلى أحادي يودوثيروزين وثلاثي يودو ثيروزيين يؤدي فقدان اليودوثيروزيين إلى تشكيل جزيئات فعالة *active molecules*، هي رباعي يودوثيروزين (T_4 أو L - ثيروكسين) وثلاثي يودوثيروكسين (T_3 أو M - ثيرونين).

تنتج هذه الهرمونات الدرقية الفعالة في الغدة عن جزئية الغلوبولين الدرقي؛ المكون الرئيسي داخل الجريب الدرقي *thyroglobulin colloid*. تطلق هذه الهرمونات للثيرونين تبعاً لاستمرار الغراء من قبل الخلايا النقية *apical* وتحتل الثيرونين، يفتقد T_4 الهرمون الدرقي الرئيسي في الثيرونين. يُزال اليود من حوالي 80% من T_4 انطلق في الأنسجة المحيطة ويتحول إلى T_3 الفعال بيولوجياً 30-35% وإلى T_2 المعكوس. تعاملت بيولوجياً 45-50% هكذا، يشتق معظم T_3 الدرقي من T_4 . كذلك يُزال اليود على نحو كبير في الكبد، مما يؤدي لتقليل نشاطه.

يرتبط كل من T_3 و T_4 في الدم مع بروتينات البلازما على نحو شامس 99% (الغلوبولين الرابط للثيروكسين، TBG، وسابق الألبومين *prealbumin* الرابط للثيروكسين، TBPA). ويرتفع تركيز TBG بالإستروجين (كما في ذلك الجرعات المستخدمة في موانع الحمل الفموية)، بالاستعمال المطول لعضادات المعادن، وفي الحمل. ينخفض تركيز TBG بالمعالجة القشرية للكظرية والأندروجينية (الذي يمتص الإستروجين الابتنائي) ويفقد الثيرونين في البول في المتلازمة الكلوية *nephrotic syndrome*. يتنافس الفيتونين والتستيميلات مع

الملخص

- الهرمونات الدرقية (ثيروكسين *thyroxine*، ليوثيروكسين *levothyroxine*، T_4 ، ليوثيرونين *lithyronine* T_3)
- لتتصل الهرمون الدرقية: معالجة قصور الدرقية
- الألووية المضادة للدرقية وغرض الدرقية: ثيوليميد، الألووية التي تنصير الفعالية الودية المستقلة، ثيونيد واليود المشع ^{131}I ، تحضير المرضى للجراحة، لعاصفة الدرقية (الغوبة)، الجحوظ
- الألووية التي تسبب قصور الدرقية غير مرغوب
- الكالسيبتونين. راجع الفصل 38

الهَرْمُونَاتِ الدَّرْقِيَّةِ Thyroid Hormones

إن L - ثيروكسين (T_4 أو رباعي يودو - L - ثيرونين) والليوثيروكسين (T_3 أو ثلاثي يودو - L - ثيرونين) هما هرمونات طبيعية للعدة الدرقية. يُعد T_4 الوسيط الرئيسي في التأثير الفيزيولوجي. يرجع T_4 في استعماله العلاجي في هذا العصل إلى الليوثيروكسين (INN) بدلاً من الليوثيروكسين (المستعمل في السابق، راجع الفصل 6).

يستعمل مصطلح "هرمون الدرقية" للملازمة ليشمل T_4 مع T_3 . يتاح كلا الشكلين للاستعمال الفموي في المعالجة.

الكالسيبتونين *Calcitonin*: (راجع الفصل 38)

الفيزيولوجيا والحرارة لتدوية

PHYSIOLOGY AND PHARMACOKINETICS

يتطلب تخليق هرمون الدرقية أكسدة اليوديد الفونسي

(الدمامة cretinism وقصور الدرقية عند البالغين) الناجم عن أي سبب. يكون منطلق البالغين من الهرمون ذاتاً بطريقة مذهشة، ولا حاجة لتعديل الجرعة طائفاً وجدت الجرعة المثلى. يجب مراقبة المرضى بعشرات سنوية. وثمة حاجة لأن تكون المراقبة أكثر تواتراً عند الأطفال، الذين تزداد حاجتهم خلال النمو. ويجب أن تجرى مراقبة شهرية عند النساء الحوامل بأسلوب شبيه وتزداد المتطلبات بحوالي 50 - 100% من الجرعة الطبيعية من الليفوثيروكسين.

تعدّ للعلاج المبكرة هامة في قصور الدرقية الوليدي (الدمامة Cretinism) (1:5000 ولادة) إذ يجب احتساب العيوب العقلية الدائمة لتكون المعالجة طولاً للتعمر.

يتطلب قصور الدرقية الناجم عن قصور النخامية الشامل الأعضاء بأهرمونات القشرية الكظرية إضافة للهرمون الدرقي. يمكن أن يسبب استعمال الليفوثيروكسين منفرداً لتقصير الكظرى الخداد.

تحدد الجرعات الصغيرة من الليفوثيروكسين عند الأشخاص الطبيعيين إنتاج الهرمون النخامي أثناء للدرق (TSH) ولذا تنقص نتاج الهرمون الدرقي بكمية مكافئة equivalent amount.

استعمل الليفوثيروكسين في معالجة الدراق الغديدي اللاسئي nodular goiter non-toxic الذي يحدث إثر ازدياد الهرمون النخامي شبه للدراق TSH عند هؤلاء المصابين، وأعطيت المتابعة حتى اختفى أن نمو النسيج الدرقي (خبيثه الطبيعي) الغديدي يعتمد على الهرمون النخامي لديه للدراق TSH. تبقى قيمة المعالجة المنهدة بالليفوثيروكسين عند هؤلاء المرضى غير مثبتة، ويؤدي سحب المعالجة لعودة الدراق. يجب عدم استعمال الليفوثيروكسين في معالجة السمسة (راجع السمسة).

معالجة قصور الدرقية Treatment of hypothyroidism

أقراص الليفوثيروكسين Levothyroxine Tabs لثاني يجب استعمالها تحتوي على ليفوثيروكسين الصوديوم النقي. أما الجرعة الأولية عند المرضى الفتيان بدون وجود المرض القلبي فهي حوالي 50 - 100 ميكروغرام يومياً، لكن يجب

الهرمون الدرقي على مقدرات الارتباط مع TBG. تتداخل مثل هذه التداخلات مع التقسيم الترسوبي للعتد به نقياس التراكيز الإجمالي لهرمون الدرقية لكن إتاحة مقايضة هرمون الدرقية الحر (نسب الثيروكسين الحر free thyroxine index) تُحسب مثل هذه العوامل للعقدة بدرجة حيدة. القيم الطبيعية: T_4 الحر (9 - 25 بيكومول/لتر)؛ T_4 الحر (3 - 9 بيكومول/لتر).

يخص T_4 و T_3 من الأسماء بدرجة حيدة، باستثناء غيبونه انوامة المخاطية التي تتطلب المعالجة حقناً.

ليفوثيروكسين T_4 (Levothyroxine): تصل الجرعة المنفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 10 أيام (ترتبط مع بروتينات البلازما على نحو شامس وبمؤدة) وتطرح في خلال ثلاثة أسابيع (العمر النصف 7 أيام عند الشخص السوي الدرقي)؛ وحوالي 14 يوماً في قصور الدراق، وحوالي 3 أيام يفرض نشاط الدرقية).

ليفوثرونين T_3 (Liothyronine) حر حَمُول Potent بيولوجياً أكثر بخمس مرات من T_4 ؛ تصل الجرعة المنفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 24 ساعة (ارتباطها ببروتينات البلازما ضعيف) وتطرح في خلال تسوع واحد (العمر النصف 2 يوم عند الشخص السوي الدرقي).

الديناميكا الدوائية PHARMACODYNAMICS

يدخل هرمون الدرقية إلى الخلايا المستهدفة للأعضاء، يتحد مع مستقبلات البروتين النوعية ويحرض على تبادلات استقلابية مميزة تنضج:

- تحطيم البروتين خلال النمو
- زيادة معدل الاستقلاب وارتفاع استهلاك الأوكسجين.
- زيادة الحماسية للكاتيكولامينات مع تكثر في مستقبلات بيتا الأدرينية (دات أهمية خاصة في الجهاز القلبي تنوعاني).

الليفوثيروكسين وقصور الدرقية

Levothyroxine for hypothyroidism

إن الاستطاب الرئيسي لليفوثيروكسين هو معالجة انفور

5 - ميكروغرام/12 ساعة. يُحتاج أيضاً للمهدروكورتيزون داخل الوريد، إذ قد يرتبط قصور الدرقية مع القصور الكظري الكظري.

قصور الدرقية ذوقن السريري Subclinical hypo- thyroidism. ينطبق هذا المصطلح على المرضى الذين يكون لديهم T₄ الحر ضئيلاً ولكن يكون TSH مرتفعاً. تتضمن الاستعدادات التي يجب مراعاتها لعلاج هؤلاء المرضى: أعراض قصور الدرقية، عضور الشرايين، اكتساب الأضداد الدرقية أو فرط كوليستيرول الدم.

التأثيرات الضارة Adverse effects هرمون الدرقية تتوازي مع ازدياد معدل الاستقلاب. تعطى أعراض فرط الدرقية وعلاماتها. تزداد أعراض إقفار عضلة القلب، الرجفان الأذيني، فشل القلب بالمعالجة الشديدة أو تشاهد عند المرضى بمرض القلب الإقفاري الخطير الذين لا يتحصلون لمعالجة الجلي. يجب إيقاف الليفوثيروكسين عند حدوث ذلك لمدة أسبوع على الأقل ويبدأ ثانية بجرعة منخفضة. يمكن جرعة مفردة قليلة عند المرضى فوق عمر الستين أن تؤثر رخصاً أذنيلاً.

في الحامل In pregnancy يجب أن تُقيم المصابة بقصور الدرقية؟ بحرص وأن ترافق شهرياً؛ قد تتطلب الحامل زيادة بموالي 50 - 100% من جرعة الليفوثيروكسين؛ لا يحد الإرضاع من الثدي مانعاً للاستعمال وعلى الرغم من ذلك يجب مراقبة حدة الدرقية عند الرضيع.

الأدوية المضادة للدرقية وفرط الدرقية

Antithyroid drugs and hyperthyroidism

تتضمن الأدوية المستخدمة في معالجة فرط الدرقية:

• **الثيوناميدات Thiouamides** التي تخفض تخليق هرمون الدرقية.

• **اليود Iodine**: اليود المشع الذي يفرغ الخلايا لصناعة لهرمون الدرقية، والثيروكسين الذي يسبب فرطه نقصاً مؤقتاً في إنتاج هرمون الدرقية بأكمله غير معروفة (هو ضروري أيضاً لتشكيل لهرمون، ويمكن أن يسبب، كلاهما فرط اليود أو

الوصول لذلك تدريجياً، عند المرضى المصابين بحرص قسبي وعند المسنين أو المصابين بفرض ضغط الدم (لتصغير الاحتطار القلبي للوعائي الناجم عن الزيادة الملحوظة في الطلب الاستقلابي)، يبدأ بموالي 12.5 - 25 ميكروغرام يومياً بالأسابيع 2 - 4؛ ثم تزداد حوالي 12.5 ميكروغرام شهرياً حتى تفرج الأعراض. إن حرمة الأعضاء المتعددة في الحالة الثابتة 75 - 125 ميكروغرام عند النساء وحوالي 100 - 200 ميكروغرام عند الرجال كجرعة يومية مفردة، وبكفي ذلك لإنفاص TSH البيلارمي إلى تراكيزه الطبيعية (0.3 - 3.5 ميكرو وحده/لتر) الذي يعدّ أفضل مشعر للمعالجة الكافية. أما المرضى الذين يحتاجون لأكثر من تلك الجرعة فربما لم يتناولوا أقراصهم tablets. لا نصل إلى التأثير الأعظمي إلا بعد حوالي عشرة أيام ويترج بعد حوالي 2 - 3 أسبوع. عند الامتناع شبه تام وأقل تعبيراً إن أحد الليفوثيروكسين يبدأ عبر الطعام.

لم تدرس الأقراص التي تحتوي مريحاً فيزيولوجياً من الليفوثيروكسين والليفوثيونين بدرجة كافية لذلك يُحذَر استعمال الليفوثيروكسين وحده.

على التماسك، بنقص الدرقية لعدم تحمل الأدوية التي تفرح الاستقلاب عموماً.

أقرص الليوثيونين Lithyronine TRBS. إن

الليفوثيونين هو هرمون الدرقية الفعال الأسرع، تعطى الجرعة المفردة منه تانباً أعضياً خلال 24 ساعة وتطرح خلال 48 - 24 ساعة. لا يستعمل في المعالجة الروتينية لقصور الدرقية بسبب سرعة مائه أنه قد يفرغ قد يفرغ فشلاً نسبياً. تستعمل أقراص الليوثيونين رئيسياً في غيبوبة اليودمة الحادة والذهان، كلاهما من الحالات الحادة. يستعمل الليوثيونين على نحو نوعي خلال سحب الإحاسة بالليفوثيروكسين (المقول تشخيصياً بمرض اليود المشع radiiodine scanning) عند المصابين بالسرطانة الدرقية.

يتبع غيبوبة اليودمة الحادة عوز هرموني إجمالي مطول وتشكل حالة إسماعلية. تُعد المعالجة داخل الوريد الزمنية بسبب احتلال امتصاص لأدوية في هذه الحالة. يعطى الليوثيونين 20

عوره، الثرقية).

- بروبيل ثيووراسيل، فهوياً 600 ميلي غرام إجمالياً يوم
حسب النسبة الثرقية، المرعة النسبته 50 - 100 ميلي
غراماً اليوم، تستعمل جرعات أعلى (تصل حتى 2.4
غراماً يوم) بالإعطاء المتوازي في العاصفة الثرقية.

الاستعمال Use

- ربما لا يكون المريض حروناً تماماً على هذه الأدوية. فد
ينجم فشل الاستجابة عن عدم أخذ المريض للأقراص أو عن
التشخيص الخاطئ. تستعمل الأدوية في فرط الثرقية كما يلي:
 - معالجة رئيسية
 - معالجة مساعدة لليود لتفشي للتحكم بالمرض حتى
يحقق التشعيع تأثيراته،
 - تخضو المرضي للجراحة.

يلاحظ التحسن السريع خلال 2 - 4 أسابيع، ويجب أن
يكون المرض سري الثرقية خلال 4 - 6 أسابيع. إن أعراض
المرض هي الدليل الأفضل للمعالجة (تخلص، المنزق، والخفقان)،
وتزدياد القوة وكسب الوزن، وسرعة النبض.
لكن تكون الأعراض والعلامات أقل قيمة كدليل إذا
تناول المريض محصراً لمستقبل بيتا الأدرينسي، فيعتمد عندئذ
على الاختبارات الكيميائية النيوروجية.

تنقص المعالجة تثلثي من حجم الغدفا، لكن تؤدي المعالجة
المفرطة إلى تراكم هرمونية منخفضة في الدم تفعل نظام الارتجاع
feedback السحامي الذي يتضمن إفراز TSH والثرقية.

لتأثيرات المضطربة Adverse reaction

تسب جميع أدوية الثيوناميد آثاراً ضارة صغيرة وكبيرة،
تنضس الغليظة منها الطعج، والشرى، والألم المفصلي،
والحمى، والفهم أي قلة الشهوة، والنشاز، والشقرة في الثدي
وحامة الشم، وأما الكبيرة منها فتتضمن ندرة الهبات وقلة
الصحماء، والنعير الكبيدي الحاد والالتهاب الكبيدي التوكودي
الصعراوي، والمتلازمة الشبيهة بالذئبة والتهاب الأوعية.

أ. ف. نيب، استعمال الثيوناميد Thionamide خلال أسرع تبر للمعالجة
لمرودة تشعيع أو بعدة عملاً في الاستجابة تشعيع (Velkeniers B et al
1988 Lancet I:1127) (see Mode of action of thionamides,
above)

الثيوناميدات (مشتقات ثيووريا) كربيمازول،

ميثيمازول، بروبيل ثيووراسيل

THIONAMIDES (THIOUREA DERIVATIVES)
CARBIMAZOLE, METHIMAZOLE,
PROPYLTHIOURACIL

طرق التأثير Mode of action

إن الفعل الرئيسي للثيوناميدات هو إيقاف تصنيع هرمون
الثرقية بتثبيط الأكسدة وتصميمه في الشكل العضوي لليود
(يودوتروزين) Organification، وتثبيط تفرز، لليودوتروزين
لكي يتشكل T_4 و T_3 . ينجم عن هذه الأفعال عوز اليود داخل
الثرقية. قد ياتر التأثير الأعظمي حتى تهلك exhausted
مخازن الهرمون المتاحة (أسابيع، راجع أدناه). تؤدي الجرعة
العالية إلى إيقاف تخليق الهرمون وإلى عصور الثرقية.

الكربيمازول والميثيمازول Carbimazole and methi-
mazole (المستقلب الرئيسي للكربيمازول) (عمره النصفي 6
ساعات) والبروبيل ثيووراسيل (عمره النصفي 2 ساعة) هي
الثلاثة الاستعمال، إن العمر النصفي قليل الأهمية هنا لأن
الأدوية تتراكم في الثرقية وتعمل لمدة 30 - 40 ساعة لذلك
تكفي جرعة يومية مفردة.

بروبيل ثيووراسيل Propylthiouracil يختلف عن بقية
أعضاء المجموعة بأنه يشط تحويل T_4 إلى T_3 ، ولكن يستعمل
لفظ جرعات عالية في معالجة العاصفة الثرقية (راجع أدناه).

للجرعات Doses

- كبريتازول، فهوياً 40 ميلي غرام إجمالياً يوم (أو
الميثيمازول 30 ميلي غرام) حتى الوصول للسواء العرفي
euthyroid (عادة 4 - 8 أسابيع)؛ ثم إما تمار بلاخصار
الأولي 10 ميلي غرام كل 4 - 6 أسابيع (نظام المعاييرة
"titration regimen") حتى الوصول إلى جرعة أمداومة
5 - 10 ميلي غرام/يوم؛ أو يستمر (نظام إحصار -
إعاضة "block-replace regimen") 40 ميلي غرام مرة
واحدة في اليوم، ويضاف لليغوثيروكسون 75 - 125
مكروغرام/يوم، مع رصد T_4 الحر و TSH.

الثرقيّة، ظمة فرصة قليلة لمقرر ثلث من الثيوناميد لتحصيل هداة مدينة.

بضمن استعمال الميفوثيروكسين المتراف مع دواء مضاد لثرقية (مضاد الإحصار والإعاضة block and replace regi men) استمرار حالة السوية الثرقية، ويقص من تواتر زبذرات العبادة. ولا توجد ببة حيدة بان اختبار المعارة أو نظام الإحصار الإعاضة سوف يؤثر على معدل النكس.

حصار بيتا الأدرينجي β -Adrenergic Block. ثمة زيادة في حساسية النسيج تجاه الكاتيكولايمينات في فرط الثرقية مع ازدياد في عدد مستقبلات بيتا الأدرينية، أو زيادة استجابة المرسل الثاني (مثلاً تخلق أحادي فعات الأدموزين الخلفي AMP داخل الخلايا) تجاه النسيه. لذا تكون بعض الأعراض المزمنة أدرينية. يمكن الحصول على التفرج التبريع بإحصار للمستقبلات بيتا الأدرينية (نقر: الجرعة من خلال سرعة القلب) مع ذلك لا تُحصر جميع التأثيرات الاستقلابية لهورمون كما في تأثيرها على عضل القلب، ولا يحدث تبدل في معدل الاستقلاب الأساسي. لذا يجب عدم استعمالها كمتعاضة وحيدة باستثناء التسمم الدرقي الخفيف لأجل التخصير للمعالجة باليود المشع، يجب أن يستمر عند هؤلاء المرضى حتى يظهر أثر اليود المشع. لا تبدل من مساق المرض، ولا من الإحصارات الكيميائية الحيوية لوظيفة الثرقية. إن أي تأثير على فعل الهرمون الدرقي على الأنسجة الخيطية غير هام سردياً يُرغب باختيار الدواء غير الانتقالي nonselective مستقبلات β_1 و β_2 وهو التأثير النهض الجفلي الناقص lacks partial agonist effect (مثل البروبرانولول propranolol 80 - 20 ميلي غرام كل 6 - 8 ساعات، أو التيمولول timolol 5 ميلي غرام مرة واحدة يومياً). يجب ملاحظة موانع الاستعمال للعبادة لحصار بيتا (راجع الفصل 23)، لا سيما الربو.

اليود (اليويد واليود المشع)

IODINE (IODIDE AND RADIOACTIVE IODINE)

يخص اليويد من الأمعاء جيداً، يتوزع مثل توزع الكلوريد في الجسم ويفرغ بسرعة من الكلية. يخص انتقالياً

تحدث الاضطرابات الدموية على نحو شائع (3/100000 مريض في السنة) في الشهرين الأولين من المعالجة. يجب القيام بالعدّ الروتيني للكريات البيض لكشف اعتلال الدم قبل تطور الأعراض؛ لكن قد تكون ندرة الحبيبات حادة بحيث لا يقوم العدّ بالتحذير. يجب أن يُصنع المرضى بإيقاف الدواء، وينبغي القيام بعدّ الكريات البيض إذا تطورت أعراض التهاب الحلق، الحمى، التكدّم أو التفرجات الدموية. يستقصي ما يوحي بفقر الدم. قد تحدث أوجه متضاربة بين الأدوية أحياناً، لكن يجب أن تفترض بأنها ندرة حبيبات. تتضمن معالجة ندرة الحبيبات سحب الدواء، قول المريض في المشي، وإعطاء مضاد الفيكروبات واسعة الطيف بالإضافة إلى إعطاء لعامل شبه لمستعمرة الحبيبات granulocyte colony stimulating factor (علماً يكون متاحاً).

الحمل Pregnancy. إذا كانت المرأة الحامل مصابة بفرط الثرقية (2/1000 من الحوامل) فيجب أن تتاح بأقل مقدار ممكن من هذه الأدوية بسبب عورها للمشيمة؛ تُحدث المسبلة المفردة شراك حثيبي fetal goitre. قد تشمل الجراحة في الأثلوث الثاني من الحمل عن استمرار المعالجة الدوائية. بعد ثورون ثيورواسيل دواء الاختيار للمعالجة معزل فترة الإرضاع من الثدي، بسبب مروره القليل إلى لبن الثدي.

ضبط للمعالجة بالأيودية المضللة للدرقي

CONTROL OF ANTITHYROID DRUG THERAPY

إن الغاية من هذه المعالجة الدوائية مكافحة فرط الثرقية حتى الوصول هداة طبيمة natural remission، أما مدة المعالجة التي تقلل معدل النكس relapse فهي متار للمحدل، وينصح عموماً بالمعالجة لمدة 12 - 18 شهراً قبل المسحب الروتيني للدواء. تكون المعالجة الأطول (24 شهراً على أقل تقدير) معادة عند الفتيان المصابين بدراق وعائي كبر، بسبب اختطار النكس العالي. يدخل أغلب المرضى في هداة، لكن سوف ينكس بعضهم خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد سحب المعالجة. يبقى تقريباً 30 - 40% من المرضى بحالة لسواء الدرقي Euthyroid لعشر سنوات لاحقة. إذا نكس فرط

ويتركز (حوالي $\times 29$) في الغدة الدرقية، لكن أكثر من ذلك في فرط الدرقية ويترجم أقل في قصور الدرقية. يمدص غور اليوديد من مقدار إنتاج هرمون الدرقية، الذي يبنه إفراز TSH التخامية. تكون النتيجة حلوت فرط التسنج hyperplasia وازدياد وعائية vascularity الغدة، فيحم عنها تشكل الدراق goitre.

تأثيرات Effects

لقد، تأثيرات اليوديد معقدة وتتعلق بالجرعة والحالة الدرقية للشخص.

عند المصابين بفرط نشاط الدرقية In hyperthyroid قد يعزز الفرط المعتدل من اليود إنتاج الهرمون ويوفر وقوداً fuel لتخليق الهرمون. لكن ينشط فرط الكبر إطلاق الهرمون ويعزز تحريمه وأور involution الغدة، مما يجعل الغدة أكثر قوة وأقل وعائية وتكون الجراحة أسهل. يكون هذا التأثير حاداً، والله غير محددة.

الأشخاص ذوي السواء الدرقي euthyroid مع ذرقية طبيعية: قد يسبب فرط اليوديد من أي مصدر الدراق (مع فرط نشاط الدرقي أو بدونه) مثل استعمال أدوية السعال التي تحتوي اليوديد، وسائط التباين الشعاعي التي تحتوي اليود: الأميودارون، أكلة بالطحلب البحري seaweed eaters.

يصبح الشخص السوي الدرقي المصاب بورم غدي مُستقل autonomous adenoma (عقيدة ساخنة) مصاباً بفرط نشاط الدرقية إذا أعطى اليود.

الاستعمالات Uses

يُستعمل اليوديد (جرعة كبيرة) في المعالجة الدرقية (الكبوت) وفي التحضير لاستئصال الدرقية لأنه يفتح للمريض بانتفاص إطلاق الهرمون ويحسن الجراحة أسهل وأكثر سلامة (أغلام).

يوديد البوتاسيوم Potassium iodide بجرعات 60 ميلي غرام تقريباً كل 8 ساعات (الفترات الأطول تسمح بالإفلات من تأثير اليوديد) يفتح بعض التأثير خلال 1-2 يوم، وأعظمية بعد 10-14 يوماً، يحدث بعد ذلك الحدار الانفجعة بسبب

تلازم الدرقية thyroid adapts. تستعمل جرعة شبيهة لثلاثة أيام لتعطي إعطاء بعض مركبات اليود ¹³¹I، ¹²³I التي تختري بعض النظائر isotopes: مثل ميتا يودوينسزبل غواندين (MIBG) (راجع الفصل 23).

تزيد المعالجة باليود من مخازن اليوديد في الدرقية، التي تؤخر الاستجابة لتغيرات الدم. قد يضاف اليوديد وقتياً (جزء واحد من مئة ألف جزء) إلى الملح أو الماء أو الحُر عندما يكون الدراق متوطناً endemic.

يُحقن الزيت اليودي عصبياً كل 3-5 مسوت في العمتهات المحرومة اقتصادياً كطريقة انتقالية؛ تعطي على نحو مبكر للنساء بدرجة كافية، ففي هذا من الغدامة المتوطنة endemic cretinism؛ لكن يحدث أحياناً فرط الدرقية (راجع الورم الغدي المستقل).

كمنظف antiseptic يستعمل على الجلد، يستعمل الشوفدون اليودي Povidone-iodine (مركب من اليود مع حامل دي إطلاق مستمر، شوفدون، أو بولي فينيل ايرولين) يمكن أن يطبق بأسلوب متكرر ويستعمل كمنظف جرحي.

الإفرازات القصبية Bronchial secretions. يتركز اليوديد في الإفرازات الكغابية والقصبية. يعمل كطارد ليلغم (راجع تسعال: الفصل 27).

المركبات العضوية Organic Compounds تستعمل المركبات العضوية التي تحتوي اليود في أوساط التباين في علم الأشعة. لا بد من سؤال المرضى إن كان لديهم أرجحة لليود قبل استعماله. يجب أن تعطي جرعة اختبار داخل الوريد قبل نصف ساعة من إعطاء كاس الجرعة داخل الوريد، عند وجود تاريخ لأي أرجحة. مع ذلك، يحدث التأق، أو عجب وحسب الموت كل سنة في أقسام الأشعة المكتظة. وقد حُل محل أوساط التباين التي تحتوي على اليود مستحضرات غير أيونية² nonionic preparations.

² إن الكفة المستحضرات الحديثة حرياً قلة أهداف تكلمه الاستعمالات التنجسية التي تطلب أوساط التباين contrast media مع معدل

التفاعلات الضارة Adverse reactions

يختلف المرضى جداً في تحملهم لليود، إذ يكون بعضهم عمر متحاملين أو أرحم من نكسل القموي والشكل الذي يوضع على الجلد.

أعراض التسمم باليود Symptoms of iodism تتضمن المذاق المعدني، الإلحاح المفرط مع القند اللعابية الملوثة، وغثيث العينين watering eyes والأنف، التهاب الحنجرة، والسعال، والإسهال، والأضغاح منخفضة النسي تحاكي الحماما chicken - pox يمكن أن تجزأ انطراح اليود بتعرض الإدرار البولي الملحي.

يمكن أن يحدث الترقق بالاستعمال الفصول لطارد البلغم الذي يحتوي اليوديد عند المصابين بالربو والتهاب القصبات، يجب أن تكون مش هذه المعالجة منقطعة، إذ استعملت بالأصل.

سبب انطراز الموصى للمطهرات نسي تحتوي يود عند الولدان neonates قصور الدرقي، وسوف يحدد مدخول اليود في النظام الغذائي العائلي فيط الدرقي لليود انشع. المعطى بسبب توافر كلا الشكليين

تداول المعوية والمواس التشمسية التسمية الدوائية بالماء في حالة النظام الغذائي، مما يوقف الوظيفة الدرقي مدة 4-2 أسابيع بعد إيقاف المصدر، لكن فته تنمو مع العوامل المستعملة من أجل تصوير المرارة مدة ستة أشهر أو أكثر (ارتباط نسبي).

اليود المشع (I¹³¹) RADIOIODINE

يعالج I¹³¹ من قبل الجسم كماً مثل النظائر غير المشعة المادة، حيث يتركز عندما يلع في الغدة الدرقي. مصدر إشعاع بيتا β radiation على نحو رئيسي 90% الذي يعطى فقط إلى 0.5 ميلي غر من التسمم وهذا يسبب بالموصول على التآثرات العلاجية على الدرقي بدون ضرر النسي المحيطة ولا سيما الدرقيات parathyroids كذلك يصنر بعض أمهدة

الإملاء تقريباً $\frac{1}{30,000}$ عند المرص الذين يتناول الأدوية الفموية، نواتج للتشخيصات مبدئة التكلفة - لمنفعة cost-benefit equation باعتماد.

غاما gamma rays الأكثر نفوذية ويمكن كشفها بالعداد الإحصائي Radio counter. المرص النسي الترميمي لليود المشع [1] حوالي R أيام.

ويتمد I¹³¹ في المعالجة الأولية لفرط الدرقي الناجم عن داء غريفز في أمريكا الشمالية. يمنع استعماله عند الأطفال والحوامل أو المرضعات من النساء؛ ويمكن أن يحرص الاعتدال لتعيسي أو يسي له. يستعمل بالتوليف مع الجراحة في بعض حالات سرطانة الدرقي، ولا سيما هؤلاء المصابين بنقائل ذات ثلمر كاف لالتقاط اليود انتقائياً.

قد يتعر ماثآثرات انشاعة لمرحمة المفردة في شهر واحد في فرط الدرقي، ويجب أن يراجع المرضى في خلال ستة أسابيع لمراقبة بدء قصور الدرقي. قد يلزم التأثير الأعظمي لليود المتبع ثلاثة أشهر، قد يُحتاج في الحالات الوحيدة، تقصير مستقبلية بيتا الأخرية والدواء مضاد الدرقي (راجع لخاشية 1) لمعل المريض مرتاحاً خلال الانتظار؛ ويمكن حدوث ذلك عندما يستعمل يود المشع لمعالجة المرضى المصابين بالتسمم الدرقي التكرس. بسبب التهاب الدرقي الإشعاعي تبادر جداً إطلاقاً مفرطاً للهيمون وعاصفة درقي. قد يحتاج أحياناً جرعات متكررة.

تشبه التآثرات الضارة لليود المشع التسمم باليود iodism السابق الذكر. يجب في حال حدوث جرعة مفرطة غير مقصودة، يجب إعطاء جرعات كموة من يوديد ثيوتاسيوم أو يوديد الصوديوم منافسة فقط uptake اليود المشع من قبل الدرقي وتسريع الإقراغ بزيادة تقلب turnover اليوديد (زيادة مدخول الدرقات والملاز البولي كمتساعد).

يتمتاز اليود المشع بأن المعالجة به بسيطة ولا يرحح حدوث رضات شديدة ولكن يعلو نفس ويصعب تفرز الجرعة التي تحمل المريض سوي الدرقي.

يصبح حوالي 20% من المرضى بعد ستة أشهر لأزلي من المعالجة بخانة السواء الدرقي. يصبح بعد ذلك حوالي 5% مصابين بقصور الدرقي سنوياً، وما لأن قدرة الخلايا الدرقي على الانقسام تلمي بصفة دئمة وبذلك يتوقف التجدد الخلوي renewal ceases. لذا يجب متابعة المرضى بعد المعالجة

بالiodine المشع، ويحتاج معظمهم للمعالجة من أجل قصور الدرقية في النهاية. ولما كانت مثل هذه المتابعة لسنوات قد تشمل ولأن بدء قصور الدرقية قد يكون مخائلاً insidious ولا سهل تمييزه، لذلك يتعمد الأطباء إلى جعل المرضى قصري الدرقية بالجرعة الأولى ويتعمقهم على استعمال المعالجة بالإعاضة التي تكون مأمونة وذات فعالية.

الاختطار Risks

تخلصت الخبرة الطبية من الخوف بأن اليود المشع يسبب سرطانة الدرقية، مما أدى لاستعماله عند المرضى في جميع الأعمار. ولكن حدثت كارثة شرنوبل Chernobyl disaster الاهتمام حول تعرض الأطفال للخطر وسوف يكون من الحكمة ثابته تنفيذ المعالجة باليود المشع للبالغين. يجب أن لا تعالج النساء الحوامل باليود المشع بسبب عبوره المشيمة. ثمة احتياط نظري من التأثير المشوه لدى بنفي للمريضات إلا بعد مدة 12 شهراً بعد المعالجة.

تستعمل الجرعات الكبيرة من اليود المشع من أجل سرطانة الدرقية أكثر من استعمالها لمرض الدرقية، ويزداد وفرع الايضاض الدموي المتأخر عند هؤلاء المرضى. تتطلب معالجة سرطانة الدرقية نسبياً عالية.

الاختبارات Tests

يمكن استعمال قبط اليود المشع لاختبار وظيفة الدرقية، على الرغم من اعتماد استعمال التكنيشيوم (العنصر التاسع والتسعون) Technetium، قد يستعمل لتتبع Scanning لتحديد العقيدات nodules المفردة، ومن أجل التشخيص التفريقي لداء غريفز Graves عن التهابات الدرقية الأقف شيبواً (مثل التهاب الدرقية المنسوب لكورفان de Quervain's thyroiditis). قد تسبب الحالة الأخيرة إطلاق الهرمون الدرقي الناجم عن ضرر الحلية الحربية ملامح سريرية وكيميائية يولوحية لمرض الدرقية، ولكن تنقص من قبط اليود.

التحضير للجراحة

PREPARATION FOR SURGERY

قد يكون تحضير المصابين بمرض نشاط الدرقية للجراحة

مقبول الانجاز عملهم بحالة السواء الدرقي بأحد الأدوية المذكورة سابقاً مع شحصر مستقبلية بتا الأثرينية من أجل راحة المريض (راجع ما سبق) وأمانوية³ safety يضاف اليوديد لمدة 7 - 10 أيام قبل العملية (ليس مباشرة) لإفصاح نوعية vascularity الغدة غير المناسبة للجراحة.

يخضع المرضى في الحالات الاستعافية، شحصر مستقبلية بتا الأثرينية (مثل الثيروبرانولول كل ست ساعات مع معايرة الجرعة للتخلص من نسرغ الثقب) لمدة 4 أيام. يخسر ذلك حللن العملية ويعدها لمدة 7 - 10 أيام يجب أن يعطى أيضاً اليوديد كما سبق ذكره. أما الاختلاف الطام في الطريقة الثانية

اختيار المعالجة في فرط الدرقية

شمة ثلاثة خطوط معقدة، كل منها يفسر الميزات والسماري:

• الأثوية قنضلة للدرقية

• يوديد قمشع

• غير آمنة، بد التحضير كما يلي

الأثوية القنضلة للدرقية تفضل عموماً شريطة أن يكون الفرق صغيراً أو منتشراً. تفضل للمعالجة الجراحة عندما يكون الفرق عقيدياً وكبيراً بدرجة كافية ليحتم سسراً للشعوي وهي العكس عندما تسبب للمعالجة قنوائية (تكون للعقيدات مستقلة). لا تنقص هذه الأثوية حجم الدرقية؛ قد تستعمل عند الحلل.

اليود المشع يستعمل على نحو شائع الآن عند المرضى البالغين في كل الأعمار؛ لكن ليس عند الأطفال. إذ يصيبها كلاً من الفرق المنتشر والمقوي بصبح الفرق أصغر. يكون الرصد للاحق لقصور الدرقية أساسياً، ثلاثم هذه للمعالجة أيضاً فرط الدرقية الثلج عن ورم غدي حاد معرض توضيعة (عقيدة ساقنة)، وقد تستعمل للجرعات العالية عندما تكون بنية وظيفية للعدة مكونة بالمحلية التنظيمية للارتجاع لئلاسي قنولف.

الجراحة تعد لخيار قناتي لتسبب الفرق Thyrotoxicosis، قد تستعمل في حال وجود لسداد في أم ردة للعتق أو فرغلي لو عسماً بعدد بدونتها في المشقولة. أو إذا كانت للدرقية تحوي عقيدة غير مستعدة الطيبة، أو عند القنولف المصليين بتسمم ثرقية ناكس، فلن الجرحمة هي الأفضل.

³ يجب، ألا تجري العملية لأي مريض يكون بعدة أثناء الرامة 190 دقيقة أو أعلى، وبعد عدم إفضل أو حذف أي جرعة من شحصر شقيلة بتا الأثرينية ثانية المرحمة عند تداب للمراسد. Tol A D et al 1978

فهو يكون العلة أصغر وسهارة التمتع، على الرغم من بقاء أنسجة المريض معرطة للثرقية، وهي أساسية لتفادي بوية فرط الثرقية أو العاصفة الثرقية، ويتاح، يُحصر للمستقبل الأدرينية كما ذكر قبل قليل دون إحمال أي جرعة مفردة من الثيروبرينولول كل ستة ساعات.

العاصفة الثرقية Thyroid storm

إنَّ الكوب، أو العاصفة الثرقية، حالة إسعافية مهددة للحياة تنجم عن تحرير كميات كبيرة من الهرمون إلى الدوران. فلما تحدث العاصفة الجراحية بالطرق العصرية لتخفيف المصابين بفرط نشاط الثرقية للحرجة، وقد تحدث العاصفة الثرقية الطبية عند المرضى الذين لم يعالجوا أو عولجوا على نحو غير تام. قد تُوْرث precipitated العاصفة الثرقية بالغلوى، المرضح، الإسعافات الجراحية، العمليات، التهاب الثرقية الإشعاعي، تسمم الدم الحظلي أو لنحاضي parturition. لا بد من اشتباة الإسعافية للتعامل على الحارة.

يجب إعطاء الثيروبرينولول مباشرة (داخل الوريد ببطء، 1 ميلي غرام/دقيقة حتى 10 ميلي غرام أعظمياً، في الحالات الرجيمة، يُسبق بالأتروبين 1 - 2 ميلي غرام داخل الوريد تفويية من بقاء القلب المعرط). يتطلب نثلت أيضاً إعطاء جرعات عالية من عامل مضاد للثرقية، ويغضل الثروينل ثيويوراسيل 300 - 400 ميلي غرام/4 ساعات، وينسخن أيوب أنغي معدني، أو بالمشتميم. يستعمل يوديد تكتييط أي إطلاق هرمونسي من الغدة (600 ميلي غرام - 1 غرام يوديد فوسياً في 24 ساعة الأولى) (راجع يوديد الموناسيوم). تعطى جرعات كبيرة من المركبات القشرية الكظرية مثل الديقساميتازون 2 ميلي غرام كل 4 ساعات لتكتييط إطلاق الهرمون الدرقي من الغدة وتكتييط تحويل T₄ إلى T₃. قد تعالج الاضطرابات العسية بالكثيروماتزين، ويعالج فرط الحرارة بالثريد والأسرين ويعالج فشل القلب بالطريق الاعتيادي.

جحوظ فرط الثرقية

Exophthalmos of hyperthyroidism

قد يتعلق السبب بالغلويولين المناعي الذي يهاجم عضلات العين الجراحية والسج خلف للقلة. لا تساعد هنا الأدوية

المضادة للثرقية. ولا يكون هرمز TSH مسؤولاً (يكون مرتفعاً في فشل الغدة للثرقية الأولى ويكون المحفوظ هنا نادراً). يجب جعل المريض سوي الدرقي، تتقهر الحالات الخفيفة والتمرسطة نقاتياً. تعيد الدموع الاصطناعية (Hypromellose) عندما تكون الدموع الطبيعية والغمز blinking غير كافيين لصيانة ترليق القرنية. قد تساعد الجمرعات الفسوية العالية، في بعض الحالات الرجيمة، من الثيرودينزولون وحده أو بتوليمه مع كابت مناعة آخر (أزوثيوبرين Azothioprine). يمكن تحصيل تقهر سريع للاعتلال العسي باستعمال مقرر من الإشعاع المحجاعي المنخفض الجرعة، وقد يأخذ ذلك مكان المعالجة الكابتة للمناعة. لا بد في الحالات الإسعافية من تخفيف الضغط المحجاعي orbital بالجراحة.

معالجة فرط الثرقية نونن الصوري

Treatment of subclinical hypothyroidism

يستخدم هنا للمصطلح أحياناً عند المرضى الذين يكون لديهم عيار T₄ و T₃ في الهارما طبيعياً ولكن مستويات TSH تكون غير قابلة للكشف. قد يترقى بعض هؤلاء المرضى إلى فرط للثرقية، مع ارياد الرجفان الأذني وتخلل العظم عند المسين. يرجح ذلك أكثر عند المصابين بالثرق العتيدي. أما المعالجة فغير ضرورية فيما تبقى ولكن يجب القيام باختبار وطبقة للثرقية كل ستة أشهر.

الأدوية المسببة لقصور الثرقية

Drugs that cause hypothyroidism

إضافة للأدوية المستعملة من أجل تأنيوالم المضادة للثرقية، يمكن أن تسبب المواد التالية قصور الثرقية وهي: الليثيوم (لمعالجة الطور/ الاكتئاب)، الأميودارون (مضاد لاضطراب النظم القلبي)، حمض البارامينو سانسيليك PAS (لمعالجة النسل)، الفينل بوتازون (مضاد الرشة)، الوديد (سج، ذكره)، أملاح الكوبالت (لمعالجة فقر الدم)، البروزوسيمول Resorcinol (لمعالجة فرسامة الساق)، تراجع هذه التأثيرات عموماً وهي قابلة للعكس بعد سحب الدواء.

بالستيرويدات وكابتات المناعة أو جرعة منخفضة من المعالجة
لشعاعية. يمكن أن يخلط لمرض جراحة إستيكية خاصة لتجنب
التهاب.

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

- Cooper D S 2001 Subclinical hypothyroidism. New England Journal of Medicine 345: 260-265
- Dayan C M 2001 Interpretation of thyroid function tests. Lancet 2001: 619-624
- Franklyn J A et al 1990 Thyroxine replacement treatment and osteoporosis. British Medical Journal 300: 693-694
- Lazarus J H 1997 Hyperthyroidism. Lancet 349: 339-343
- Lindsay R S, Toft A D 1997 Hypothyroidism. Lancet 349: 413-417
- Mandel S J et al 1990 Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. New England Journal of Medicine 323: 91-96
- Mazzaferrri E L 1993 Management of a solitary thyroid nodule. New England Journal of Medicine 328: 553-559
- Pashke R, Ludgate M 1997 The thyrotropin receptor in thyroid diseases. New England Journal of Medicine 337: 1675-1681
- Suzuk M I, Sievert R 1995 Drug therapy: drugs and thyroid function. New England Journal of Medicine 333: 1688-1694
- Toft A D 1994 Thyroxine therapy. New England Journal of Medicine 331: 174-180
- Toft A D 2001 Subclinical hyperthyroidism. New England Journal of Medicine 345: 512-516
- Weetman A P 2000 Medical Progress: Graves' Disease. New England Journal of Medicine 343: 1236-1248

Miscellaneous (متفرقات)

معالجة التهاب الغدة

التهاب الغدة المنسوب لـ Hashimoto التهاب الغدة المنسوب لـ Quervain (Quervain). حيث يكون فرط الغدة من ملاحظته يُعالج بدواء محصر للمستقبل بيتا الأدرينية. يجب عدم استعمال الأدوية المضادة للغدة. عندما يحدث قصور الغدة فإن المعالجة تكون بإضافة الهرمون الدرقي thyroid hormone replacement.

الكالسيوم Lactitol: راجع الفصل 38.

ملخص

- يمكن أن يسبب مرض المناعة الذاتية في الغدة فرط إنتاج هرمون الغدة أو نقصه.
- يميل قصور الغدة بسهولة بإعطاء الليفوثيروكسين 50 - 200 ميكروغرام يوميا كل يوم. يحتاج هذا للاستمرار لمدة غير معينة.
- إن معالجة فرط الغدة الناتج عن داء غريفز Graves إما لمدة 12 شهر مع الثيرومازول أو البروبيل ثيوريوسول أو بتشخيص مفرد بواسطة الورد المشع ¹³¹I. ليس لهذه الأدوية أي مكان عند حوالي 5 - 10% من المصابين ينقسم للغدة لتنام عن ورم عدني مسمى أو التهاب الغدة بوزن المعاد.
- إن التاريخ الطبيعي لداء غريفز هو تناوب الهدأة والنكس. قد يحدث ترقى قصور الغدة ولا سيما بعد المعالجة بواسطة ¹³¹I. يجب متابعة هؤلاء المرضى باستمرار. قد يتطلب معالجة بالإعصاة بالمعدن الدرقي.
- يجب معالجة الأَسْئال الوخيمة من قصور الغدة الدرقي

الهرمونات الوطائية، النخامية والجينية

Hypothalamic, pituitary and sex hormones

يمكن تخليق الهرمونات نفسها وكذلك أيضاً مضاعفاتها analogues ومضاعفاتها antagonists. تزايدت بذلك إتاحة المواد المختلفة في انتقائها ومنه فعلها، وعاليتها بطرق الإعطاء المختلفة.

يمكن أن تستعمل هذه الهرمونات، انضامات (انضامات agonists) وانضامات في:

• تحليل الكمال الوطائي functional integrity لأجهزة التنبيط المتساوية

• الإعاضة الهرمونية في حالات العوز

• تعديل الخلل الوطائي في الأجهزة المتضاربة

• تبادل الوظيفة الطبيعية عندما تكون غير ملائمة، مثل منع الحمل.

يستمر نطاق اختصاص الغذاء الجسم بالإردياد بالتقار والتعقيد وسوف تعرض هنا فقط المحطوط الشهيدى الملائم.

الهرمونات الوطائية والنخامية

Hypothalamic and pituitary hormones

الوطاء Hypothalamus: الهرمونات المطفلة للهرمون، الهرمونات المنبطة لإطلاق الهرمون، الغونادورلين.

النخامية الأمامية Anterior pituitary: هرمون النمو،

ملخص

- الهرمونات الوطائية والنخامية (الألمية والحلقية)
- الهرمونات الجينية ومضاعفاتها الأندروجينية
- مضادات الأندروجين
- المضروبات الأبتالية
- الإستروجينات
- مضادات الإستروجينات،
- غلروجسترون والبروجستوجينات
- مضادات البروجسترون
- لاندنول
- تنظيم الخصوبة
- لحم
- منع لحم بالأدوية والهرمونات
- تطوير مناعات حمل جديدة
- الاضطرابات الحبيضية
- عضل الرحم
- الإرحوت ومشتقاته
- الأوكسيتوسين
- مرخبات الرحم
- الهرمونات الحبيضية
- الهرمونات، مضادات ومضاعفات

يمكن تحليل الهرمونات مباشرة في المحسر الكيمى أو بفرز نغبات (فورتات) الحمى على شكريات على الإنزيمات الهرمونية حسب تكوينها السا DNA لتأويب.

عندما حدثت بنية الطبيعة للهرمونات، الموضعية أو المجموعة (بما فيها الهرمونات المطفلة للهرمون)، أصبح من

المُرمونات المُوجَّهة للعقد الشَّابَّة، المُوجَّهة الفِشرِيَّة، المُوجَّهة الشَّرِيَّة.

الشَّامِيَّة الخلفية Posterior pituitary: الغازورمين، الأوكسيتوسين.

للوطاء والشَّامِيَّة الأمامِيَّة

Hypothalamus and anterior pituitary

تُعَدُّ بعض العوامل ذات نواظر تجاري مُقيِّد restricted. إنَّ العمر النصفِي للمُرمونات العديدة السَّيِّد والبروتينية السَّكرية المدرجة أدناه يتراوح بين 5 - 30 دقيقة؛ تُهضم إذا ما ابتلعت.

المُرمونُ المُطلَقُ المُوجَّه الفِشرِي، الكورتيكولبيرين Corti-cotrophin releasing hormone (CRH), corticotiberin هو عديد بيتي ويطاني له استعمال تشخيصي. يزيد من إفراز ACTH في داء كوشينغ الثانوي بسبب ورم غُدِّي شَّامِي معرَّض مُرمون ACTH. ليس لهذا المُرمون استعمالات علاجية.

المُوجَّهة الفِشرِيَّة، المُرمونُ المُوجَّه لِقِشر الكُظُر Corti-cotrophin, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (راجع الفصل 34).

المُرمون المطلق للمُوجَّهة الذَّرِيَّة، بروميريلين Thyro-trophin releasing hormone (TRH) protirelin هو ثلاثي الببتيد سُكروي في الوطاء ويتحكَّم بتركيز T_e و T_3 البلازمي الخُر حُرَى تخليفي واستعماله في التشخيص لاختيار قدرة الشَّامِيَّة على إطلاق المُرمون المنب الذَّرِي (TSH)، أي لتقرير ما إذا كان قصور الذَّرِيَّة ناجماً عن فشل الغدة الذَّرِيَّة الأولى أو الثانوي لمرض بالغدة الشَّامِيَّة أو بسبب آفة في الرِّطاء. يمتلك TRH فعالية كعامل مطلق للورولاكتين أيضاً.

المُرمون المنب للذَّرِي (TSH) المُوجَّهة الذَّرِيَّة Thyroid stimulating hormone (TSH) thyrotrophin هو بروتين سُكروي يتشكَّل في الشَّامِيَّة الأمامية، يضبط تخليق المُرمون الذَّرِي وإطلاقه من الغدة، ويضبط أيضاً قط اليوديد. تقوم المُرمونات الذَّرِيَّة بفعل الاثرِجاع السَّيِّس على كل من TRH المُفرَّس من الوطاء وعلى TSH المُفرَّس من الشَّامِيَّة.

تسبب الأوعية انقباضه للذَّرِي من خلال إيقاضها إنتاج المُرمون الذَّرِي، ادهاد تشكَّل TSH الذي يُعَدُّ السبب في ضخامة الذَّرِي الذي يُعَدُّ أحياناً حلان العاجلة بدواء مضاد للذَّرِيَّة. ينظم كُنْ من المُرمون المطلق لمُرمون النمو (GHRII) والسوماتوستاتين إفراز مُرمون النمو.

السوموتوريلين Sermorelin هو مضاهي للمُرمون انطلق مُرمون النمو الوطائي (سوماتوريلين Somatostatin)، يستعمل في الاختار التشخيصي لإفراز مُرمون النمو من الشَّامِيَّة.

سوماتوستاتين، المُرمون المُبطِّئ لإطلاق مُرمون النمو Somatostatin, growth hormone release inhibiting hormone يوجد أيضاً في أجزاء أُخرى من الدماغ بالإضافة للوطاء، وفي بعض الأنسجة المحيطية مثل البنكرياس، المعده. بالإضافة إلى فعله الذي يدلُّ عليه اسمه فهو يبطِّئ إفراز المُوجَّهة الذَّرِيَّة، الأنسولين، العاسترين والسروتونين.

أوكسيتويد Oxytocin هو مضامن تخليقي لسوماتوستاتين يمتلك فعلاً أطول (العمر النصفِي 1.5 ساعة). لانكريويد Lancreatide أطول فعلاً، ويعطي فقط مرتين شهرياً. تتضمن استعمالاته معالجة العرطلة (صخامة الشَّهَابَات)، الأورام السرطانية (المفرزة لفسروتونين) وأورام أخرى نادرة في السبيل الهضمي. يستعمل الأوكسيتويد دون ترخيص لإغناء نزوف الدموي (راجع الفصل 33). يستعمل السوماتوستاتين المُوسوم شعاعياً radiolabelled لتحديد المُقاتل من الأورام العصبية الصماوية النسي عالياً ما تحمِل مُستقبَلات لسوماتوستاتين.

المُوجَّهة الجسدية، مُرمون النمو (جسوتروپين، هوماتروب) Somatotropin, growth hormone (Growth hormone) هو شكل مُخلق بيولوجياً (191 حمضاً أمينياً) من مُرمون النمو المُخضَّر بطريقة المنا DNA للأشوب تكنولوجياً، مثل سوماتريم Somatrem. كان مُرمون النمو الطبيعي يستحصل من حثث الموتى، لم يعد ذلك مستعملاً بسبب اختطار انتقال داء كرونزفيلد-ياكوب (الاختلال اللُّمَاعِيّ الفُجُوسِيّ الإسْفَنَجِيّ) Creutzfeldt-Jakob disease: هو

Gonadorelin: gonadotrophin releasing hormone
(GnRH) يُطلق الغونادوتروبين الهرمون الملون (LH) والهرمون
 ثلثه للهرمون (FSH). ويختصر LH-FSH-RH كاملاً ولكنه
 مثل LH-RH: أو GnRH. يستعمل في تقييم وظيفة الغدة
 لشعبية. يُحرص إعطائه النبضي المتقطع intermittent
 pulsatile على إفراز مُوجَّهه تُغذِّد التناسلية (LH و FSH)
 ويستعمل في معالجة العقم. ولكن بحرض استعماله الأسمر
 على تسرع انقزامة tachyphylaxis الناجمة عن التنظيم اللان
 down regulation للمستقبلات؛ فينقص مثلاً من إفراز
 مُوجَّهه الغدة التناسلية والإفرازات الغدية التناسلية. تستعمل
 المضاعفات الممنعة المعول مثل البوزيريلين buserelin،
 الغوسريلين goserelin، النافاريلين nafarelin،
 والليوبروريلين Leuprorelin لكبح إفراز الأندروجين في حال
 سرطانة البروستات. تتضمن الاستعمالات الأخرى انبعاث
 الرحم edometriosis، البلوغ المبكر ومنع الحمل. تعطى جميع
 هذه الأدوية عن طريق الحقن العضلي أو داخل الأنف. يجب
 أن تستعمل من قبل اختصاصي علم الغدد الصم، اختصاصي
 الأورام أو أطباء الأمراض النسائية.

Follicle stimulating hormone (FSH) الهرمون الثلث للهرمون
 hormone فيه تطور البيوض والنضج. يحضَّر من أتوال
 نساء ما بعد الإباضة، أما البوتروتروبين meotrophin (بوغوال
 Pergonal) فيحتوي أيضاً كمية قليلة من الهرمون الملون
 (1.14)، وإن ثوروغوليتروفين (urofollitrophin) (Mezradin)
 هو فقط FSH. يستعمل عند الإناث والذكور انصابين بالعقم
 الناجم عن قصور الشحمية.

**مُوجَّهة الغدة التناسلية المشيمالية (مُوجَّهة الغدة التناسلية
 المشيمالية البشرية) Chorionic gonadotrophin (human
 HCG): chorionic gonadotrophin:** تفرز من المشيمة
 وتستحصل من أتوال النساء اغوامل. ينحصر فعلها لتسيفر
 على الهرمون الملون LH (الهرمون الثلث للحمل) الحلالية) الذي
 يُعرض على إنتاج التروجسترون من الجسم الأصغر،
 ويُعرض عند الذكور على إنتاج التستوسترون. تُستعمل في
 قصور الشحمية اللاإباضي وفي حالات العقم الأخرى عند

عدوى محمَّة بالبريون Prion (حزبات بروتينية تسبب
 الغنوى)، هناك هرمون النمو بفعله العديد من الأعضاء ويح
 الجهدات (سوماتوميدين Somatomedin) التي تسب
 ازدياد نمو العضلات، العظم والأنسجة الأخرى، مثل تخليق
 البروتين، وزيادة حجم الخلايا وعدها.

يستعمل عند الأطفال انصابين بعوز هرمون النمو، عندما
 تكون المشاشات العظمية ما تزال مفتوحة، للوقاية من انقزامة
 dwarfism ويوم نمواً طبيعياً. ثمة تضارب في استعماله
 لاجتناب قصر القامة لأسباب اجتماعية، وبسبب بالفاكيد
 نوبر إغاك 15.000 حبه إسرائيلني (20.000 دولار)
 سنوياً على استعماله. يجب أن تكون المعالجة بهرمون النمو
 محددة بالعيادة الاختصاصية.

يصعب استعمال هرمون النمو عند البالغين انصابين
 بعوزه. نحسن المعالجة بإحراز انصارين وتزيد من كتلة الجسم
 الغث lean body mass. قد يحسَّن إجمالياً جودة الحياة
 quality of life. يجب أن تغلب المنبت الممكن إحراكها على
 تكلفة عدة آلاف من الجنيهات في العام. ثمة حاجة لإجراء
 دراسات سريرية كبيرة، ومطولة ولفصينية قبل استعمال
 هرمون النمو لتحسين جودة الحياة عند الأشخاص المسنين
 الأصحاء. ظهرت أيضاً احتمالات سوء استعمال لدواء،
 عندما يستعمل نكرس أشخاص رياضيون "مفوقين". مثلك
 هرمون النمو أيضاً فترة في تعجين انكمام الجروح ولكنه لم
 يرضى بعد هذا الاستطباب عند الأطفال انصابين بحروق
 جلدية كبيرة.

في السرطنة (مضخمة المنابت) hormonally يسب فرط
 هرمون النمو السكري، فرط ضغط الدم وانتهاب المفصل.
 تزيد المخالفة المنافذة من معدل الوفيات التقليدي الوعائية
 بمعدل الصغفر. إن المراحة هي المعالجة المفضلة. ينقص إفراز
 هرمون النمو بإعطاء الأوكثروتوبيد ومضاعفات السوماتوستاتين
 الأخرى وبدرجة أقل الثورموكريتين.

الغونادوتروبين: الهرمون المطلق لوجهة الغدة التناسلية

هرمونات الخلفية ومضاهيلها

Posterior pituitary hormones and analogues

لغازوبرسين: الهرمون المضاد لإفراز البول

Vasopressin: antidiuretic hormone (ADH)

الغازوبرسين هو ببتيد تساعي nonpeptide (عمره النصفي 20 دقيقة) يمتلك زوجاً مفصلاً من المستقبّلات المستهدفة المتفرقة مع الـ G ذات مسلوكة عن حورين إثنين. تفتقر مستقبلات V_1 في الخلايا العضلية المنسأة الوعائية مع دخول أيون الكالسيوم Calcium ion entry. لا تشبه هذه المستقبلات عادةً بالتراكيز الفيزيولوجية للهرمون. تفتقر مستقبلات V_2 مع علفة الأديبيل Adenyl cyclase، وتنظم فتح الأتية المائية aquaporin في خلايا الأنوب الجامع الكلوي.

يجه إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول بأي ازدياد تضغط الدم للتناضح Osmotic pressure الذي يزود الإطاء وتنس كذلك ببعض الأدوية ولا سيما الفيكرونين *meizim*. يتبط إفرازه بالتناضح ضغط الدم التناضح والكحول.

بسبب لغازوبرسين بالجرعات غير الفيزيولوجية الكبيرة (والجدة والدة) تقلصاً في جميع العضلات المنسأة، يرفع بذلك ضغط الدم ويسبب مفعلاً مموياً. يخدم التأثير المنبه للعضلات للنساء مثلاً عن تسرع المقاومة Tachyphylaxis (تواتر تكرار الجرعات يسبب أثراً مثيراً أقل). لا يعد الغازوبرسين فقط غير كمو عندما يستعمل لرفع ضغط الدم، بل يشكل خطراً، بإحائه تضيقاً في الشرايين التاجية Coronary arteries وانوت للعاجي بعد استعماله.

تستعمل من أجل البرالة التقيّة الشحامية المعالجة بالإعاضة بالديزومبرسين وهو المضاهي ذي الفعل الأطول.

ديزومبرسين Desmopressin

يمتلك الديزومبرسين (ديس- أميو - D) - أرجينون فازوبرسين (DDAVP) حورين أساسيين هما: تأثير مضيق للأوعية مُحعص لدرجة كبيرة، ومدة الفعل بالتستيل الأنفي nasal instillation) البعاج أو بالحقن داخل الجلد، هي - 20 ساعة (العمر النصفي 75 دقيقة)، ولذا يستعمل مرة أو

الجنتين (لا ينحصر الهرمون المنوت على النساء فقط على الرغم من اسمه). تستعمل أيضاً في استعاضة الخصى عند الأولاد قبل البلوغ (6 سنوات من العمر) إذا فشل إنزال الخصى فهناك زمن لإجراء الجراحة قبل البلوغ لتعظيم فرصة الحصول على خصية كاملة الوظيفة). قد تورت أيضاً البلوغ عند الذكور في حال تأخره.

البرولاكتين Prolactin يفرز من الخلايا المُرَجَّحة النسبة Lactotroph cells من الغدة الشحامية الأمامية. يضبط من قبل العامل نشط للبرولاكتين الوطائي التوتري (PIF)، يمكن أن يعاكس الدوبامين العامل المطلق للبرولاكتين (DRE) عند الرجال والنساء على حد سواء، وعلى الرغم من اسمه فهو يؤثر في العديد من الوظائف الفيزيولوجية (التي يبلغ عددها 80)، ليست جميعها ذات أهمية فيزيولوجية. يضبط إفراز البرولاكتين بواسطة المسيل الدوباميني النشط. قد يمنع فرط برولاكتين الدم عمر الأدوية (دات الأفعال المضادة لدوبامين مثل الميتوكلوباميد metaclopramide)؛ قصور الدرقية أو العذومات أي الأورام الغدية المفرزة للبرولاكتين. أما المعالجة الطبية فهي إعطاء البروموكريبتين Bromocriptine 2.5 - 20 ميلي غرام يومياً (معدة)، كإبروتين Cabergoline 500 ميكروغرام إلى 2 غرام أسبوعياً أو غريماغوليد 25 - 150 ميكروغرام وقت النوم.

قصور الخلفية HYPOPITUITARISM

يوجد في قصور الشحامية عوز جزئي أو تام في الإفراز الهرموني من الغدة الشحامية المتعددة. قد تنص هرمونات الشحامة الخلفية في العديد من الحالات (راجع أذناه)، مثل الأورام النسي تريب لسنة الشحامية. قد يماني المسارون بقصور الشحامية من الميوبة لذا توجه للعلاج في هذه الحالة نحو قصور الكظر أخذ الوهم، بعد المعالجة النصية (المستهدفة) مطلوبة باستعمال الميلوكورتيزون، التروكسين، الأوسترايون، البروجسترون (عند النساء) والثستوستيرون (عند الرجال). راجع أعلاه من أجل هرمون النمو.

التقم Infertility: راجع أذناه.

Desmopressin replace- المعالجة بإعاضة الديزموپريسين ment therapy (والكلورثاليثون) أيضاً تأثيراً تناقصياً مضاداً لإدرار البول في البولية التقيهة، لا يحجم ذلك عن نفاذ الصوديوم ويحسى بحقيقة وجود تأثير غير مدر للبول non diuretic للتأثيره الديازوكسيد. قد يكون التبدلات في انسيب العائسي مسؤونه عن زيادة عود الامتصاص وعن نقص وصول الصوديوم والماء إلى انسيب القاصي، لكن تبقى الآلية غير واضحة تماماً. قد تستفيد بعض الحالات الكلوية تشدداً، التي لا تستجيب إلى الفرمون المصاد لإدرار البول، من أحد مركبات الثيازيد thiazide.

كلوروبروباميد Chlorpropanide مثلث الكلوروبروباميد (وليس مركبات السلفونيل يوريا الأخرى) والكربامازيبين فعالية جزئية في البولية التقيهة DI التخفيفية، أي يبقى بعض إنتاج الفرمون طبيعي، لأنها يعلان على الكلية بتقوية فعالية الغاروبريسين في انسيب الكلوي. قد يحدث نقص سكر الدم باستعمال الكلوروبروباميد يتضح أن جميع هذه الأدوية قد تسبب صعوبات ناجمة عن الأفعال غير المرغوبة الأخرى، هذا ونس هناك أي دواء منها بعدة خيارات أولياً في هذا المرض.

متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول غير المتلائم

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION (SIADH)

يستطيع العديد من الأورام، مثل سرطانات الخلايا الشوكانية لثوية، اصطاح الغازوبريسين، وهي لا تخضع بالتبعية إلى آليات الاستتباب homeostatic الطبيعي. تحدث متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول غير المتلائم SIADH أيضاً في بعض اضطرابات الجهاز العصبي المركزي والتنقيسي (عدوى infection)، تنبع تخفيف نقص صوديوم الدم Dilutional hyponatraemia مثلاً بالعناصر صوديوم تلازم مع توسعالية Osmotality لازمة منخفضة وأسمولية بولية عالية. عندما

مرتين في اليوم، على نحو ملائم عند اللصاين بالبول تشاكس المتواتر جعلت سمادات الاستغاط ويوقع أن يحصى المريض أيضاً يومه في التمرير ليلاً على نحو مستمر. تساري الجرعة اليومية عند اللصاين 10 - 20 ميكروغرام وتعطى داخل الأنف. تعادل الجرعة عند الأطفال حوالي نصف جرعة البالغين. التوافر البيولوجي للديزموپريسين DDAVP المعطى داخل الأنف هو 10%. والبيبت الوحيد أيضاً للتاج كمنسحضر فموي حالياً، ولكن توافره البيولوجي Bioavailability حوالي 61%. توصف أقراص DDAVP على نحو أولي بمقدار 600 - 300 ميكروغرام يوماً مقسمة على جرعات ثلاث. إن نقص صوديوم الدم هو المضاعفة الرئيسية للديزموپريسين التي يمكن الوقاية منها بالعلاج للمريض أن يتطور بعض البولان لفترة قصيرة كل أسبوع. قد تنقص متطلبات DDAVP أثناء وجود علة داخلية (Mercurant illness).

لا تستجيب البولية التقيهة الكلوية المشاء، كما هو متوقع، للفرمون المصاد لإدرار البول.

يستعمل الغازوبريسين في نزف دوالي المريء الناجمة عن تضخم الكبد، للاستفادة من تأثيره المضيق للأوعية (Terlipressin؛ طنعة دوامة للغازوبريسين) راجع الفصل 33. يمكن أن يُعزز الديزموپريسين في السموفيليا (الناعور) التركيز الدموي للعامل VIII. يستعمل الفلوربريسون، Felypressin كمضيق للأوعية مع منبج موضعي.

البولية التقيهة: غوز الغازوبريسين

DIABETES INSIPIDUS: VASOPRESSIN DEFICIENCY

قد تنجم البولية التقيهة DI إما عن أسباب تخامية أو كلوية، قد تتضرر الخامة بالمرض، الأورام، النزف أو الاحتشاء. ثمة أسباب كثيرة للبولية التقيهة الكلوية المنشأ تنضم الأوعية (الليثيوم Lithium، وحتميكولوكسين Deacetyline) وأدوية عديدة تؤثر في لب الكلوية. لقد سمحت متواتية المشاء (DNA sequencing) المخدقة Preceptor والأنتية لمانية aquepurins باستعراف الطفرات identification mutations التي تسبب البولية التقيهة الخلقية.

agonist أو كمنافضة antagonist. إن عملة هذه التأثيرات معددة وسوف نشاهد في الوصف الآتي.

العرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تتصف الهرمونات الجنسية الستيرويدية من خلال الجلد (بحاج عمال الصانع سلايس سُمنة Protective clothing) والأعضاء بدرجة جيدة. يخضع أغلبها إلى تعطيل شامل بالاستقلاب الكبدي (ما يعطى منها فموياً يكون غير فعال أو يتطلب جرعات كبيرة جداً بحيث تسمح لكمية كبيرة أن تمر الكبد وتصل إلى الدوران الدموي Systemic circulation). تخضع الهرمونات الجنسية لإعادة الدوران المعوي الكبدي، لا سيما الإستروجين، وربما يقطع ذلك بالإسهال الرخيم بسبب فقدان النعاعة loss of efficacy. فمة بعض المضاهات غير الستيرويدية التي تستقلب ببطء أكثر. تستخدم مستحضرات (المخدرات depot) ذات الإطلاق المستمر sustained release. تُحمل الهرمونات في الدم مرتبطة ارتباطاً شاملاً مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي. يتعلق العمر النضج اللازمي عموماً مع مدة الفعل الخلوي؛ نذني يُضخ في جدول تقدير الجرعات المُنظمة recommended dosage schedules.

الأندروجينات Androgens

التستوستيرون هو أندروجن طبيعي يعزز من الخلايا الخلاقية interstitial cells في الخصية، وهو ضروري للإحطاف spermatogenesis الطبيعي؛ من أجل تطور البيرات الجنسية الثانوية الذكرية، ومن أجل نمو الجهاز الجنسي عند البلوغ. يتحول بتفاعل هيدروكسيل hydroxylation إلى ثنائي هيدروتستوستيرون dihydrotestosterone.

يزداد بناء البروتين بالأندروجينات؛ فمثلاً يزيد الأندروجين نسبة البروتين الموضعي في النسيج؛ لا سيما العضلات (زيادة القوة المشتركة مع التدريب)، يعزز نمو العظم ولكن بتسرع معدل علق المشاش epiphyses؛ أيضاً مسياً القائمة القصيرة short stature في حالات البلوغ المبكر أو الجرعة

يصل صوديوم البلازما إلى 120 ميلي مول/لتر يجب أن تكون العناية بتقييد restriction السوائل (تقل من 500 ميلي لراً يوم). توجه المعالجة بصفة أساسية نحو الاضطراب المستطن المرئق. قد تكون المعالجة الكيميائية للورم النسب أو معالجة العدوى المعالجة أكثر فعالية. يُعد الديكلوبسيكلين Demeclo-cycline الذي يبط فعل لعزومسين الكلوي، مفيداً في تسريب الملح للساوي التوتر أو المفرط التوتر ويجب أن يحدو للطوارئ المدفعة المشاركة مع الشعور، مع توخي الحذر الشديد. يجب احتتاب التصحيح السريع لنقص صوديوم الدم بسبب اختطار تَحَلُّلُ الميالين الحِشْرِي Pontine myelinolysis؛ يجب أن لا يزيد معدل التصحيح عن 12 ميلي مول/لتر في 24 ساعة.

الأوكسيتوسين Oxytocin: راجع أدناه.

الهرمونات الجنسية (الغدية التناسلية)

ومناهضاتها: الهرمونات الستيرويدية

Sex (gonadal) hormones and antagonists: steroid hormones

مستقبلات الهرمون الستيرويدي Steroid hormone receptors (الستيرويدات الغدية التناسلية والغشيرية الكظرية) هي بروتينات معقدة داخل الخلية المستهدفة Target cell. تعمل الستيرويدات على انغذية والارتباط والإفناء Translocates داخل نواة الخلية، التي تشكل انفر الرئيسي للفعل إذ تُعَلق Synthesis الرنا/بروتين (RNA/protein). إن المركبات التي تتعمل مُستقبلة دون أن تسبب الإفناء داخل النواة أو عراض replenishment المُستقبلات تعمل كمنافضات، ومثال ذلك: السبيرونولاكتون spironolactone تجاه الألدوستيرون، والسيروتيرون cyproterone تجاه الأندروجينات، ولكنميفين clomiphene تجاه الإستروجينات. الانتقائية Selectivity. يُعد العديد من المضاهات التخلفية التي صفت، مثل الأندروجين، الستيرويد الإنشائي، العروخسوجين، غير انتقائية وترتبط بأغاط عديدة من مُستقبلة كمنافضة agonist كمنافضة جزئية partial

المفرطة من الأندروجين في سياق معالجة الأخطار المصايب
بمضاد الغدة الشاشية.

نواعى استعمال (استطبات) المعالجة بالأندروجين

INDICATIONS FOR ANDROGENS THERAPY

يُعدّ الفصور الحصري الاستطبات الرئيسي الذي يُمكن أن
يكون أولياً أو ثانوياً (ناجم عن نقص مُوجّهات الغُدّة
الشاشية المُحاميّة Pituitary gonadotrophins). إن إعاضة
الأندروجين ضرورية غالباً في كلا الحالتين.

من المُؤسف، أنه لا يُمكن معالجة العقم بالأندروجين، على
الرغم من أن نقص التليق وققدان انيزات الحشبيّة الثانوية
يُمكن أن يُحسّن كميّاً. يساعد الدواء أيضاً في العناية impo-
tence إذا كانت بسبب قصور غدي تناسلي، لكنه لا يمد
عندما يكون السبب نفساً (الذي غالباً ما يُشكل سبب الحالة).

لا تُزال الأندروجينات المُائعة للمحمل الذكورية تُصعب
التحريّة، وهي تُسبب إنتاج مُرَحَمة الغُدّة الشاشية المُحاميّة
وتُتلك فعلاً حصوياً مبانراً.

إذا أُعطى للأندروجين لولد Boy مصاب بتأخر البلوغ،
يُوفّر مُحدث زيادة النمو والتطور الجنسي. مثل هذه المعالجة
ليست مُطبة عادة حتى سن 16 عاماً إذ قد يكون السبب
هو تأخر طبيعي في إفراز الغدة المُحاميّة وقد يحدث التطور
الطبيعي بعد ذلك.

ربما يُضعف تدرّك Degradation الإستروجينات في الكبد
عند المصايب بشمع الكبد، مما يؤدي إلى زيادة التراكيز
للعوي للإستروجين مع الاستنثات Feminisation. قد
تساعد الأندروجينات هؤلاء المرضى. ربما تُوقف الحكة الناجمة
عن الاستنثات للصفراوي. قد تساعد الأندروجينات أيضاً في
بعض حالات فقر الدم الناجم عن قصور نقي العظم. إن
الإستروجينات قليلة الاستعمال الآن في سرطان الثدي التليقي
بسبب تأثيرات الترجيل virilising.

المستحضرات واختيار الأندروجينات

PREPARATIONS AND CHOICE OF ANDROGENS

• التستوستيرون Testosterone المُعطى عموماً يُفضّح

لاستقلاب كبدى شامل بالمرور الأول First - pass
metabolism ولذا تكون مُفرسة implant كحجر نجاساً.
لكن استبدل بعد ذلك بالإسترات التستوستيرون، مثل امينثات
cyclophosphamide، لتتسى يمكن إعطائها عموماً أو على شكل
حُقنة مُذخّرة depot injection، لا تسبب هذه الإسترات
إصابة كلبية. تُعدّ المنضخات الجلدية skin patches موفرة.

- التستوستيرون Mesterolone مُجهز للمعالجة الفعوية،
يستطيع بينه الجزبية أن يُلغ على نحو قليل لإفراز مُوجّهة
للغُدّة الشاشية المُحاميّة بالارتجاع الوطاني ولا يسبب إصابة
كبدية (راجع أدناه).
- راجع الإسترويدات الابتنائية، الدنازول Danazol.

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

تتضمن نتائج الضائرة الرئيسية تلك للتوقعة من
أهروم الجنسي الذكوري (تثبيط الإنتاج الوطاني التنامي
لرُحمة الغُدّة الشاشية gonadotrophin)؛ قد يؤدي تزايد
التليق Libido إلى نشاط جنسي غير مرغوب، لا سيما عند
المرضى غير المُستقرين عقلياً، ومن الواضح أن الإسترجال
virilisation غير مرغوب عند معظم النساء. تمتلك
الأندروجينات صفة للملح الضعيف ونشاطاً مُستيقياً للماء،
ليس له أهمية من الناحية السريرية غالباً. يُمكن أن تحدث إصابة
كبدية قهينة لمعكس (رُكودة صفراوية)، لا سيما مُشتقات 17
ألفا الكليل (البليل امسترنول، ستانوزول، دانازول، أوكسي
ميثولون)؛ يجب اجتناب هذه العوامل في اللدا، الكبدى.

تُعدّ تأثيرات الأندروجينات على شحميات الدم مُعقدة
ومُتغيرة؛ وربما يكون هذا التوارن من المتساوى.
أما إعطاء الأندروجين للمصايب يداً حيث في العظم قد
يتبعه فرط كالسيوم الدم. تستعمل الأندروجينات الأقل إحداثاً
للاسترجال لتعزيز الإثناء ومُوفّر تناقش فيما بعد.

مُضادات الأندروجين (مُناهضات الأندروجين)

Antiandrogens (androgen antagonists)

يُمكن أن تُعدّ الإستروجينات والبروجستينات بساطة

كمنهضات هرمولوجية Physiological antagonists للأندروجينات. لقد طُعت مركبات أندروجينية انتقائياً مُستقبَلات الأندروجين.

سيبروترون Cyproterone

السيروترون هو مشتق بروجستروني؛ يشج عن مرافقة تشابهات واختلافات شبه ما يلي:

- منافسة التستوسترون على مُستقبَلاته في الأعضاء المحيطية المستهدفة (لكن لا يسبب الاستثاث feminisation كما في الإستروجينات)؛ يُنقص من الانطاف spermatogenesis، مستوى فقد التطفاف azoospermia (هذا التأثير قابل للعكس بعد 6 أشهر من إيقاف تناول الدواء)؛ عدت شلود في التطفاف خلال المعالجة.

- منافسة التستوسترون في الجهاز العصبي المركزي، التي تنقص من الدفع والأفكار الجسدية، وتُسيب العانة impotence.

- يمتلك بعض الثغالية النوجستروجينية الناهضة للمُستقبَلات الوطانية، يبطئ بذلك إفراز مُؤجّهة العدة التثائية، التي تبطئ أيضاً إنتاج الأندروجين الخصوي.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيروترون لإتفاص فرط الرغبة الجنسية عند الذكور وفي سرطان البروستاتة والرب (كثرة الشعر hirsutism) الوحيم الأثري. يستخدم كعناية الأبحرة (الرب) تركيبة مؤلفة من السيروترون مع الإيثيل استراديول (Dianette) ethinylestradiol بالإضافة إلى استخدامه في المُد الوحيم severe acne عند النساء؛ يؤثر هذا المستحضر كمانع حمل فموي ولكنه غير مرخص في المملكة

المتحدة UK)، ويجب ألا يستخدم على نحو رئيسي لهذه الغاية. يماطه، يطرح الاستعمال المديد هذه الدواء مسائل طبية وأخلاقية medical and ethical problems، لذا يتصح كناء تدبير فرط الرغبة الجنسية الحصول على موافقة مكتوبة مستنيرة ووجود شهود Witnessed written consent.

بسبب السيروترون وربما كبدياً عند الجرذان.

بعد غير مناسب كمانع حمل ذكري (راجع الأفعال السابقة).

الفلوتاميد والبيكالوناميد Flutamide and bicalutamide هي مضادات أندروجينية لا ستيرويدية متاحة للاستعمال مع الفونادورين gonadorelin (مثل غوزرلين goserelin) في معالجة سرطان البروستاتة Prostatic carcinoma الفيناستريد Finasteride (الفصل 26)، الذي يبطئ تحول التستوسترون إلى الديهيدروتسترون، يمتلك نشاطاً موضعياً مضاداً للأندروجين في الأنسجة التي يكون فيها الديهيدروتسترون هو الأندروجين الرئيسي؛ كما حطه دواءً مفرراً في معالجة ضخامة البروستاتة البنية benign prostatic hypertrophy.

السيرونولاكتون Spironolactone (الفصل 26) يملك أيضاً نشاطاً مضاداً أندروجينياً وربما يساعد في الرب tursulism عند النساء. قد يتنافس إفراز الأندروجين بالاستعمال المستمر للفونادورين gonadorelin الذي يضاهن LII-KII.

الكيتوكونازول Ketoconazole (مضاد فطريات) يتدخل في تخليق الأندروجين والستيرويد القشري وربما يستعمل في سرطان البروستاتة.

الستيرويدات الابتنائية Anabolic steroids

(راجع أيضاً أخلاه).

تعد الأندروجينات عوامل انتانة بروتينة فعالة، لكن استعمالها لهذه الغاية محدود بمقدار الاسترجال virilisation الذي يمكن أن تسببه النساء. توجهت المحاولات لفعل الفعل الابتنائي عن فعل الأندروجين وقد لاقى نجاحاً جزئياً وتمتلك

¹ يمكن عمولة يضاف لتشكلات الثرية 12.14. وأصبحت لامرأة عمرها 26 عاماً لديها رب وحيم في الوجه (كثرة شعر) سيروترون Cyproterone من اليوم اختلص إلى الخمس عشر من حوزة الشعر. ذكرت بعد أربعة أشهر أظيها بأن عددها لأكثر 1000 ولم Rodweiler لم يتركها وحدها وحلول تكوياً لم يمارس معها infant سلال منه الأيام العشرة من كل شهر، لم تكن المريضة بذلك على الملاحظة على Rodweiler وقدان شعرها بالتلاكية صفات الكبت المحصن (A dog castrated) (Coterill). (1992 Lancet 340: 986)

من أفضاهر المبكرة للترجيل، (راجع أيضاً التأثرات الضائرة للأندروجينات والأدوية والرياحية).
تمتلك الإستروجينات تأثيراً ابتدائياً معتدلاً فقط.

الإعطاء Administration يجب أن يكون الإعطاء متقطعاً عموماً في مساق علاجي 3 - 12 أسبوعياً مع فواصل شبيهة، لإتفاض حدوث التأثرات غير المرغوبة ولاسيما الإصابة الكبدية.

يُخذ الاختبار قديلاً بين الأدوية الرئيسية المتاحة، الماندرولون nandrolone (ديورابولين Duraboline) (يعطى عضلياً مرة واحدة أسبوعياً) والستانوزولول stanozolol (ستروما stroma) (فموي)، ما عدا ذلك فإن المنحصر الآخر يمنع استعماله في البدء الكبدية.

الإستروجينات Oestrogens

يتم الإسترون والإسترايول من الإستروجينات الطبيعية إن الإستروجينات مسؤولة عن التطور الطبيعي للمسبل النسائي الأنثوي، الثدي والغدد المصنّية الثانوية. إن راحة السور عند البلوغ علامة لقل وضوحاً عند الإناث بما هي عند الذكور، ربما بسبب أن الإستروجينات تملك فعلاً ابتدائياً برونياً أقل من الأندروجينات عسى أن تُرغم من فعاليتها في تعزيز الغلاف لعظام epiphyses العظمي.

يجب أن تبقى تراكيز الإستروجين الدموية أعلى من المستويات الحدية لصيانة كلاً من التطور التنكثري والتطور الإفرازي (مع الأروجسترون) ببطانة الرحم. لا تقوم بطانة الرحم بصياغة الجريان اللوزي الرحمي عندما تنخفض مستويات الإستروجين لمستويات منخفضة جداً، لذا يمكن إيقاف النسرف الرحمي مؤقتاً بإعطاء جرعات كبيرة من الإستروجينات وقد يبدأ النسرف الرحمي نتيجة الانسحاب للمقاجين (نرف سحب الإستروجين oestrogen-withdrawal bleeding). قد يحدث النسرف عظمي الريع من تراكيز الإستروجين الدموية العالية الناجمة عن إعطاء جرعات كبيرة مدة طويلة، نتيجة للاحتشامات في بطانة الرحم المضخمة. إن الإستروجينات ضرورية لصيانة الحمل الطبيعي والفرط تسبج

جميع الستيرويدات الانسانية تأثرات الأندروجينية. استعملت في معالجة تخلل العظم osteoporosis عند النساء ولكن لم تعد مطبقة لهذا الغاية.

قد تُفرج حكة itching الانسداد الصمغوي انرس ماستعمال ستانوزولول stanozolol 5 - 15 ملغ في اليوم لكن يبقى هناك انتصار من زيادة حرجة ليرقان (راجع الفصل 33).
تفيد الستيرويدات الابتنائية عند حض المصابين بفقر الدم اللاتنسحي aplastic anemia.

ويمكن توقية من الورم الوراثية hereditary angiodema (نقص نسيط منمعة C.I إسترون esterase (C.I) بالأندروجينات) (استعمل المستانوزولول والدانازول).

يمكن استعمال الستيرويدات الابتنائية في الوقاية من فقدان الكالسيوم والشروحين في العيون الذي يحدث عند المرضى الطريحي الفرائش لفترة مديدة واستعملت كذلك في معالجة الكسور الوحمة Severe fractures. استعملت الستيرويدات الابتنائية في حالات الهزال العام general wasting على الرغم من أن دعم التغذية يكون مبرراً في الحالات المضعفة تقصوي من امراض، مثل التهاب القولون القرحي الوحيم ulceration من امراض، مثل التهاب القولون القرحي الوحيم ulceration، وبعد الحرجة الكرمية. في المراحل الأخيرة later stages من البدء الخبيث malignant disease، قد تجعل المرضى ينسرف ريبار أقل حرجاً، إن استعمالها أمام كمقويات Tonics يعد مجزهاً scandalous كما في الرياضة (راجع الملحق).

لا تفيد الستيرويدات الابتنائية في مملاكسة التأثيرات الغرويفية غير المرغوبة لمهرمونات القشرية الكظرية.
لا تغلو هذه العوامل من خصائص الترجيل بحرغاتها العالية، قد يكون الجُد (حب الشباب acne) والجلد الدهسي

كما تم إضافة استعمال الستيرويدات الابتنائية في فرياحه معروفه على مر حيد (ببعض الفسمة) هناك تغير لغت الاشاء إلى العارسة بين المراهقين الذين يستعملون الأدوية لتحسين مظهرهم ووسامهم، بعضهم أنفسهم مظهرأ "macho look". حيث يعتقدون أن القديت يمن ذلك (Nusson & 1995 Androgenic anabolic steroid use among male adolescents in Falkenberg. European Journal of Clinical Pharmacology 48: 9 - 11)

يبقى من غير المؤكد فيما لو كانت جميع الإستروجينات تمتلك تأثيرات مشابهة دقيقة هرمونية وحر حرمانية بما فيها التأثيرات الضارة.

تتوفر مستحضرات الإستروجين بطرق الأدمه *trans-dermal formulations*. يمكن أن تكون فعالة وملائمة للنساء اللواتي لا يفضلن المعالجة الفموية. يمكن إعطاء الإستروجين والإستروجين مهلباً على شكل كريم *cream*، أو حلقة *ring*، أو فريجة *pessary* عن طريق المهبل، أو قرص.

نواحي لتتصلك (استطبلت) المعالجة بالإستروجين INDICATIONS FOR OESTROGEN THERAPY

المعالجة بالإعاضة في نقص الإستروجين **Replacement therapy in hypoestrogenaemia** يطبق هذا المصطلح على نقص إنتاج الإستروجين نتيجة مرض مبيضي، أو مرض رطاني محامي (نقص موجهة الغدد التناسلية، قصور الغدد التناسلية). تكون المعالجة بإعطاء الإستروجين دورياً *Cyclic oestrogen* (الإستروجينات المتفرقة 1.25/0.625 ملغ يومياً أو الإستروجين *estradione* 20 - 30 ميكروغرام يومياً لمدة 21 يوماً) مع البروجسترون، أو ميدروكسي مروجسترون *Medroxy progesterone* 2.5 إلى 10 ملغ يومياً حتى 10 إلى 14 يوماً الأخيرة من المعالجة بالإستروجينات. تكون المعالجة البديلة بإعطاء مانع حمل فموي يجب إيقاف المعالجة بعد كل ثلاث دورات لرؤية حدوث الحيض التلقائي، ما لم تكن حالة قصور المبيض نائمة عن فشل مبيضي أولي.

المعالجة بالإعاضة الهرمونية البديلة للنساء
Postmenopausal hormone replacement therapy (HRT)
تدل HRT المعالجة بالإعاضة الهرمونية على استعمال الإستروجين بغية معاكسة أو الوقاية من المشكلات الناجمة عن نقص إفراز هرمون المبيض بعد الإبل *menopause*، سواء الفيزيولوجي أم المرضي. تتضمن الأنسجة الحساسة على الإستروجين الدماغ، العظم، الجلد، القلب والأوعية والأنسجة البولية التناسلية. لذا تُمنى غايتان للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هما:

التي تفرق. إن المهبل أكثر حساسية للإستروجينات من بطانة الرحم.

الحرالك الدوائية PHARMACOKINETICS (راجع الحرالك الدوائية لهرمونات الجنس)

مستحضرات الإستروجينات

PREPARATIONS OF OESTROGENS

تغير حرعة الإستروجين بحسب إعاضة العوز الفيزيولوجي (معالجة بالإعاضة) أو استعماله كمعالجة دوائية.

- الإستروجين *estradione* (عمره التصفي 13 ساعة) هو عامل تخليفي ويبدأ الخثار الأول الفارماكولوجي (كمضاد حمل ربيسي) وهو فعال عن طريق الفم.
- الإستروجين *estradiol* والإستروجين *estrial* إستروجينات طبيعية بمزوجة فعالة فموية.
- الإستروجينات المتفرقة *Conjugated estrogens* (بركانين *Premarin*) هي إستروجينات طبيعية بمزوجة فعالة فموية تحتوي 50 - 65% من الإستروجين يستحصل عليها من بول القرس المختل³.
- الإستروجين *estropipate* (سلفات إستروجين البوازون) مركب متفرق تخليفي فعال فموية.
- الستيلوبستروجين *stilboestrol* (ذي الشبل ستيلوبستروجين) أول الإستروجينات التخليقية *synthetic*، يستعمل حصراً في السرطانات المعتمدة على الأندروجين (الثدي، البروستاتا).

اختيار الإستروجين CHOICE OF OESTROGEN

يُقبل الإستروجين *estradione*، أو المشتق الببلي *estrone* *estrone* كحيار أولي في المعالجة الدوائية. يفضل الإستروجينات الداخلية للنساء الأضعف، الإستروجين *estrone* أو الإستروجينات المتفرقة في الإعاضة الفيزيولوجية.

³ تتولد الأهرس (ح فرس) في 480 مزرعة في المقاطعات لربعة في كندا وتنتج كل عام مقدار ألفاً من الأهرس يكون بوزن 40-50 كغ (طبي) أقل من بوزن الأهرس: تُقطن في 120 يوماً وتباع من أجل لحمها.

• إنقاص الأعراض اليومية لفقْد الإستروجين: هبات الحرارة hot flashes، الأرق، النوم sleeplessness، الاكتئاب، الحفاف المهلي.

• الوقاية من المضاعفات الشديدة المصاحبة لفقْد الإستروجين: كسور نخاع العظم (راجع الفصل 38) ومرض القلب الناجي.

إن العناية الأولى هي الاستطباب نُشئت للمعالجة بالإعاضة الهرمونية (HRT)، يجب أيضاً المعالجة بالإعاضة الهرمونية النسب بالاضطرابات الناجمة عن زيادة الإستروجين وأسيما سرطان بطانة الرحم والثدي.

إن جميع أنماط المعالجة بالإعاضة الهرمونية (الإستروجين مع البروجستوجين أو بدونه) فعالة في إنقاص انعانة من هبات الحرارة عند أكثر من 65% من النساء بعد الإبل. تكون العائلة أكبر ما يمكن خلال السنة الأولى من المعالجة إذ تبين أن 60-80% من النساء يعانين من الـ Flushes، ويصبح تراكم أقل، حسي في المجموعات المعالجة بالدواء المُقلّ placebo في التجارب. تتضمن الفوائد الرئيسية الأخرى للمعالجة بالإعاضة الهرمونية التخفيف من حفاف المهلي، إن الإعطاء المهلي هو الطريق الأكثر فعالية لتعاجة عسرة الجماع والأعراض المرتبطة به.

لا تعاني غالبية النساء من المضاعفات الشديدة لفقْد الإستروجين خلال 5-10 سنوات أثناء تناول المعالجة بالإعاضة الهرمونية؛ لذا يصعب تقييم لفرض الثانوي من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، مثل نقصان مرض القلب الناجي. يدر أنّ قيمة المعالجة بالإعاضة الهرمونية قد دعت لتعطيل الربانز بعدة سنوات؛ إذ قوتت بوقوع الكسور أو الحوادث القلبية الناجية عند النساء اللواتي يتناولن أو لا يتناولن معالجة بالإعاضة الهرمونية HRT. فقد بحثت هذه المُعطيات من عيوب رئيسية إذ إنّ معظم النساء قد استعملن الإستروجينات غير مُعاكسة "unopposed" oestrogens (بلون بروجستوجين progestogen)، وكان بعض استثناء التأثير المرتب confounding effect للإعطاء الذاتي للمعالجة بالإعاضة الهرمونية. كمصنات أخرى، إن تناول HRT في هذه

المراسلات كان واسعاً بصفة النساء اللواتي لديهن اهتمام بصحتهن. تختم التأثيرات غير الهرمونية لهرمونجوجين، والتأثيرات الحثارية للإستروجين لقيم جحارب استباقية مُعشاة ذات شاهد prospective randomized controlled trials لحل التساؤلات حول المنافع المبدية. لم يكن التقرير التمهيدي لهذه التجارب مفضلاً.

تبين بدراسة للقلب والإعاضة بالإستروجين الهرموني⁴ (HERS) أن المعالجة اليومية للإستروجين المقرون مع البروجستين لم تفصح وفوق الحوادث الناجية coronary events خلال السنوات الأربعة من المتابعة. كانت قليلة جداً بالمعلومات حول كسور الورك ولكن لم يكن هناك اختلاف في إجمال معدل الكسور بين المجموعات. تبين حديثاً عند النساء المسلمات في دراسة المبادرة الوقائية الأولية للصحة نسائية نسبي ضمت (27000 امرأة) تابعت التقرير التمهيدي؛ أعطيت النسوة رسالة تحذير بأن النساء اللواتي يتناولن HRT يعرضن لزيادة عوامل الاحتطار القلبية الوعائية خلال السنين الأوتين من العلاج. تبين في تجربة علمي الإستروجين غير المُعاكسة عند 664 امرأة، بعد عمر الإناس ولديهن سوانق سكة دماغية، عدم وجود منفعاً وقد ازداد بالوقوع الاحتطار بمقدار الضعفين للسكنات الممتدة خلال السنوات الأربعة من المتابعة. لم تُستط هذه التجارب المنافع

⁴ 2763 (613) - 604-605 JAMA 1998; 280: 2763-2763. تبين النساء اللواتي يمرض ناسي مشرباً أو عُمل لبرمستوجين حسي equine مع أمراض مبدية كمي وحسود. في مجموعة الهرمون، أُصبت 172 امرأة بعد أربع سنوات، في مجموعة الفل، أُصبت 176 امرأة باختفاء عضل القلب، أو الموت من مرض القلب الإحصاري ثم حوادث أكثر أهمية في مجموعة الهرمونات في السنة الأولى؛ ولكنها تحسنت لليلة في السنوات الأربعة والخمسة السابقة. تم حوادث نسائية حثارية أكثر تحمة في مجموعة الهرمونات. (34) مقارنة مع الفل (12) لم يوجد فرق في وفوق الكسور FRACURE (130 مقابل 138) لكن لم تكن هذه الدراسة ذات مبرم powered لعدم كسور الورك، فدي بعد لقر النتائج لتحليل المعطيات نفسية عدد كسور الورك الإحصائية (23) أن المنفعة لكسور من المعالجة قد تكون عالية.

⁵ Viscoli et al 2001 New England Journal of Medicine 345:1243-1249. تناولت النساء إستروجين E2 مع مبرم

توافر عيوان تقويمية calendar pecks خاصة لمختلف
 انداير للعلاج لكي تستعمل، المستحضرات القموية، مثل
 بريماك C Prempack و فيمونسان Femonstan وهي على
 التوالي الإستروجين المقترن والإستراديول. تستعمل
 البروجسترونات على نحو رئيسي عن طريق العم وتضمن:
 مديروبرجيسترون، ميندوكسي بروجيسترون medroxypro-
 gesteron، فوجيستريل norgestrel ونورجيسترون norellin
 .sterone. يمكن إعطاء البروجستوجين منفرداً عن طريق العم
 أو بالتوليف مع الإستروجين الذي يعطى داخل الجلد على
 شكل حقن مدحرجة (Depot) أو لطاخات بطريق الأدمة.
 تزود اللطاحة (استراكومبي Estracombi) بكلا الهرمونين
 ولكن يتضح أنه لا يمكن معاورة الجرعات على نحو متفصل
 بحيث تزود بالتركيز الضروري الأدمسي للوقاية من البيغ (غير
 المرغوب) ونزف المسحب.

يقدُ الثيبولون Tibolone (ليفال Livial)، البديل الشائع
 في المعالجة بالإستروجين وهو سترويد تخليقي synthetic
 steroid ذو خصائص إستروجينية وبروجستينية والندروجينية
 ضعيفة. يعطى هذا المركب كجرعة يومية قموية 2.5 ميلي
 عرام لتسبط الأعراض الوعائية الحركية وللوقاية من تخلخل
 العظم osteoporosis. يقدُ النزف المهيمي التأثير الرئيسي
 الضار، الذي يحتاج للتقسي عند استمراره. إن استعمال جرعة
 منخفضة من الكلونيدين clonidine (ديكساريت Dixarel) قد
 يقيد في الأمراض شوعالية الحركية التالية للإيبي.

منع الحمل Contraception لا يلدي الاستعمال
 نروينسي للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT إلى منع الحمل
 ويجب أن تتخذ أي امرأة ذات خصوبة fertile وتحتاج
 لاستعمال HRT الاحتياطات المناسبة. تقدُ المرأة دون سن
 الخمسين عاماً محتملة الخصوبة لمدة سنتين بعد آخر دورة
 شهرية (حيض) ومحتملة الخصوبة لسنة واحدة إذا كانت فوق
 سن الخمسين عاماً. تستطيع المرأة التي عمرها أقل من
 خمسين عاماً والتي تخلو من جميع عوامل الاختطار من
 المرض النوردي والأشربانسي استعمال توليفة من حبوب منع
 الحمل القموية المنخفضة الإستروجين لتزودها بتفريغ أعراض

الذهبية للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، ويمكن توقع
 التأثيرات المفيدة للإستروجين على LDL و HDL والتقوية
 الوعائية؛ وما تُرُجَح هذه التأثيرات أكثر في تجارب الوقاية
 الثانوية بازدياد اختطار التجلط. يتصح حثياً بعدم البدء
 بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لوحدها للوقاية من الداء
 التاجي، السكتة stroke أو النكسور. من ناحية أخرى يجب
 عدم سحب المعالجة بالإعاضة الهرمونية عند المريضات
 اللواتي احتجن إلى معالجة عرضية.
 أن المنافع غير المثبتة الأخرى للمعالجة للبدية هي (إنفص
 اختطار الخرف الشيخي والوقاية من سرطان القولون.

المستحضرات المستعملة من أجل الإعاضة الهرمونية
 HRT. مدة ثلاثة أنماط من التداير:

1. نساء بنون رجم يتناولن الإستروجين وحده باستمرار.
2. نساء يحتجن الإستروجين بالتوليف مع البروجستوجين
 للوقاية من نكائر طانة الرحم.

أ. التداير "التابعي" sequential regimen الضائع: نساء
 يتناولن الإستروجين بدون انقطاع، ويضاف
 البروجستوجين في حوالي اليوم 14 حتى 28 من كل
 دورة (مستحضرات مختلفة تختلف في مدة وصف
 البروجستوجين). يبدأ المساق العلاجي الأول من اليوم
 الأول لشمس (في حال وجوده)، ويقام لمدة 28 يوماً
 كمعالجة متتامة بعد ذلك دون فترات انقطاع.

ب. التداير "المواصل" continuous regimen ملائم فقط
 للنساء المتصبات بانقطاع الحيض لأكثر من سنة واحدة،
 بعضي جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجسترون دون
 انقطاع. إن المشاركة المتواصلة للمعالجة بالإعاضة
 الهرمونية HRT سوف تحث على انقطاع الحيض الفعلي
 عند معظم النساء، يقدُ نزف المسحب withdrawal
 bleeding أحياناً. الملاحظات الرئيسية لاستعمال المعالجة
 بالإعاضة الهرمونية HRT.

تواليد كان هناك 94 سكتة Stokes لوردة في مجموعة الإستروجين
 مقابل 93 في مجموعة كتاف 12 من سكتات متتامة في مجموعة
 الإستروجين بمدة مقارنة مع أربعة من مجموعة المتابعة.

الإياس menopausal ومنع الحمل؛ يجب إيقاف مانع الحمل القسوي في عمر الخمسين عاماً تقوياً بدائل أفضل.

التأثيرات الضارة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية

Adverse effects of HRT

إن السبب الشائع للامتناع عن استعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هو النزف غير المنتظم أو نزف السحب أو ألم الثدي. إن الاهتمام بالأعراض العنصلية الهيكلية وكسب الوزن هو مثبت بالتجارب الحديثة.

تتضمن المضاعفات الخطيرة الانصمام الخثاري الوريدي وسرطان بطانة الرحم والثدي. تعدّ مضاعفات الاحتجاز هذه صغيرة بالمصطلح انطلق، لاسيما احتجاز السرطان خلال السنوات الخمس الأولى من العلاج.

يزداد احتجاز الانصمام الخثاري الوريدي بنسبة 4 بالألف من النساء خلال سنوات؛ ربما لا يُرعى ذلك سريراً ما عدا ندى النساء لتواتر لديهن سابق عوامل مؤهبة مثل التاريخ العنصلي أو العائلي السابق في الانصمام الخثاري، أو امراحة الحديثة.

ترافق سرطانة بطانة الرحم carcinoma فقط مع الإستروجينات غير المُفانلة unopposed oestrogens التي تزيد الاحتجاز بمقدار ضعفين خلال السنوات الخمسة ويرتفع ذلك إلى 7 أضعاف بمعالجة الأمتوزول. لا كانت سرطانة بطانة الرحم غير شائعة حين الاحتجاز المطلق يكون بحوالي عُشر الإصابة عرض الانصمام الخثاري؛ مماثل الاحتجاز خلال 5 - 10 سنوات من إيقاف المعالجة.

يمكن أن تحدث سرطانة الثدي بأي نمط من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، إذ تستصاب 45 امرأة من كل 1000 نساء هن فوق 50 عاماً بسرطان الثدي خلال العشرين سنة التالية، فترتفع بنسبة 2، و6، و12 حالة على التوالي عند النساء اللواتي يتناولن المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لمدة 5، و10 و15 عاماً. لا يزداد احتجاز التاريخ العائلي لسرطان الثدي باستعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT. قد يزداد احتجاز الخصيات الصفراوية حتى الضعفين. لا تزيد المعالجة بالإعاضة الهرمونية من احتجاز سرطان المبيض.

شحميات الدم Blood lipids: إن الإستروجينات ذات أثر مفصل على توازن الشحميات، (تكون إضافة أندروجين عند المهنودين gestodene والتدروجيستربل desogestrel) بعكس هذا التوازن.

موانع الاستعمال Contraindications: تتضمن موانع استعمال المعالجة بالإستروجين النساء المصابات بأورام معتمدة على الإستروجين، مثل سرطان الثدي، النساء اللواتي قد يصبحن حوامل أو اللواتي لديهن استعداد للانصمام الخثاري. إن فرط ضغط الدم، مرض الكلى حصة الشراية، الشقيقة، السكري، الأورام الليفية الرحمية (fibroids)، أو تباد بطانة الرحم endometriosis ربما تصبح جميعها أسوأ باستعمال الإستروجين. ليست هذه الحالات موانع استعمال مطلقة بالضرورة، ويجب ألا ترفض المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT على سبيل المثال عند المرأة المتعددة الأعراض، أو النساء بضغط دموي خفيف. قد تكون من المقبول في حال الضرورة معالجة كل من فرط ضغط الدم والأعراض التالية للإياس postmenopausal symptoms بأدوية منفصلة.

لمعالجة التواتر Pharmacotherapy

منع الحمل Contraception: راجع أدناه.

الاضطرابات الحيضية Menstrual disorders: راجع أدناه.

التهاب المهبل Vaginitis. يستحب عادة التهاب المهبل لتشخيصي للاستعمال اليومي لمزوجة أو كريم الإستروجين oestrogen pessary or cream والذي يمكن استعماله عند البنات الصغيرات المصابات بالتهاب المهبل. قد يحدث الامتناس بدرجة كافية لتسبب تأثيرات مسرعة عند كل من المرأة وشريكها الجنسي.

تثبيط الإرضاع Inhibition of lactation. ثم تعد الإستروجينات شبيهة بسبب تصاحبها مع احتجاز الانصمام الخثاري.

السرطانة المعتمدة على الأندروجين Androgen-dependent carcinoma. قلما يستعمل ثنائي إيثيل ميثيلترول

أفرونيث المتناهة التي قد يستعمل فيها الكلوميدين كسب
الإباضة بحوالي 12 حورة.

سيكلوفينيل Cytlofenil يفعل مثل انكلوميدين.

تاموكسيفين Tamoxifene هو مناهض تنافسي
لإستروجون لاسْتروجيني في الأعضاء المستهدفة على الرغم
من توافره من أجل العقم للاباضة (20 ملغ يومياً بالأيام 2،
3، 4 و 5 من الدورة) فإنه يستعمل بصفة رئيسية الآن في
معالجة سرطان الثدي المعتمد على الإستروجين. إذ توخى
المعالجة بالتاموكسيفين نحو القتال وتريد البقاء survival
ويجب أن يتابع استعماله في حال عمله لمدة خمس سنوات.

بعد التاموكسيفين أيضاً تُعالج الهرمونية للمختارة عند
النساء نصابات بسرطان الثدي القلي الإيجاسي مُستقبلاً
الإستروجين. تستجيب حوالي 60% من هؤلاء المريضا
لتناول الهرمون الأولي، بينما تكون الاستجابة أقل من 10%
عند المصابات بأورام عليّة مُستقبلاً الإستروجين.

إن التأثيرات الضارة الشديدة للتاموكسيفين غير معتادة؛
ولكن المريضا نصابات بنقائل عظيمة قد يعانين من متوّة
لمية exacerbation of pain، تصاحب أحياناً مع فرط
كثسورم الدم؛ يسبق هذا التفاعل الاستجابة الأورمية على نحو
شائع. يتطور الضهي (انقطاع الحيض) amenorrhoea على
نحو شائع عند انثناء ما قبل الإباضة. يجب تجنب المربضات
بوجود اختصار صغير من سرطان بطانة الرحم وأن يشجع
الإبلاغ مبكراً عن الأعراض ذات العلاقة بذلك. يجب أن يعاد
طمأنهن بأن منافع المعالجة ترجح على المخاطر.

البروجستيرون والبروجيستوجينات

Progesterone and Progestogens

ينتج البروجستيرون (العمر الشصفي 5 دقائق) من الجسم
الأصفر ويجول الظهارة الرحمية من التطور التكاثري إلى التطور
الإفرازي؛ الذي يُعد ضرورياً لانفاس البيضة implantation،
وضرورياً خلال الحمل في الأفتوليين الأخيرين إذ يفرز بكميات
كبيرة من الشيمة. يفعل بصفة خاصة على الأنسجة الحماسة
على الإستروجين. إن بعض المركبات البروجستوجينية

Diethylstilbestrol (ستيلستبرول Stilbestrol) في سرطان
ثروستانه بسبب تأثيراته الصائرة. يستعمل أحياناً عند النساء
نصابات بسرطان الثدي ما بعد الإباضة. تُعد مهته شائعة.

إنقاص الإلحاح الجنسي عند الرجال To reduce sexual urge in men

الذين تكون نشاطهم الكمية والكيفية غير
مقبولة للمجتمع وألو لأنفسهم إذ يستطب أحياناً إعطاء
الإستروجينات؛ 1 ملغ من ستيلستبرول يومياً سوف تكون
كافية (راجع أيضاً مضاد الأندروجين سيرونون
والبيرونول)

المزغاف Epitaxis: كسبيل آخر في الحالات المتكررة؛

مثل توسع الشعيرات telangiectasia.

التهاب الأنف الضموري Atrophic rhinitis: قد يعيد

رعى بفيه أيضاً في المُدّ (حب الشباب) Acne.

مضادات الإستروجينات Antioestrogens

تستعمل الماعضات Antagonists الانتقالية مُستقبلة
الإستروجين إما لتحرير إطلاق مُوجّهة الغُدّة التامبلة
gonadotrophin في العقم للاباضة، أو لإحصار التنبية
الإيجاسي مُستقبلة الإستروجين في سرطانة الثدي.

كلوميدين Clomifene له علاقة بنوية مع الستيلستبرول؛
هو ناهض إستروجيني ضعيف ذو فعالية أقل من
الإستروجينات الطبيعية، إذ يحتل المُستقبلات وينج عنه تضاد
antagonism، ويعنسى اسم هو ناهضة جزئية partial
agonist. تُحصّر انكلوميدين مُستقبلات الإستروجين الوطانية
ولذا فهو يقي من الإرتجاع السبسي negative feedback
للإستروجينات العظيمة وتشتت انثناءً بازدياد إفراز
موجهات الغُدّة التامبلة التي قد تخرض على الإباضة.
يسمى انكلوميدين خلال التطور الترسبي السكر من حورة
الحيض (50 ملغ يومياً في الأيام 2 - 6) لإلحاح الإباضة عند
85% من النساء. تُعد نعت، إباضة معتدة وحمل معتدة
وهذا هو التأثير الضائر الرئيسي. ثمة تقارير أيضاً حول زيادة
وقوع سرطانة الثدي بعد التعرض المتعدد، ويجب تحديد عدد

التعلقية أقل انتقالاً، وتمتلك فعالية إستروجينية وأندروجينية متفوقة، وقد تبط هذه المركبات الإباضة ولكن لا يعزل على ذلك كثيراً.

هنا نوعان رئيسيان من المركبات الستيرويدية:

- البروجيستيرون ومشتقاته: ديدروجيستيرون - dydrogesterone، هيدروكسي بروجيستيرون، ميثروكسي بروجيستيرون (العمر الصفي 28 ساعة)، الخ.
- مشتقات التستوستيرون: نوربستيرون norelgestrone، وتليته اللدوية إيثوديول ethynodiol (العمر الصفي 10 ساعات)، ليفونورجيستريل levonorgestrel، ميثروجيستريل desogestrel، جيستودين gestodene، جيسترونول gestronol، نورجيسيمات norgestimate.

يمكن أن تسبب هذه المركبات أو مستقلاباتها (عدا البروجيستيرون رديكس و بروجيستيرون) الأندروجين والاندكروم الجنسي fetal virilisation إلى نقطة حدوث الأندكروم ambiguity الجنسي عند استعمالها أثناء الحمل خلال الحمل (راجع أيضاً مع الحمل).

يستعمل ميجيستيرون Megestrol في السرطان فقط؛ بسبب أوراها في الثدي عند كلاب الصيد.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS راجع الحرائك الدوائية أنفاً للهرمونات الجنسية.

الاستعمالات USES

إن الاستعمالات السريرية للعوامل الستيرويدية عامة، تستعمل كجزء من موانع الحمل ومعالجة بالإعاضة الهرمونية الإيضية والثالية للإيماز (راجع أعلاه).

تتضمن الاستعمالات الأخرى الختمة:

- اضطرابات الحيض، مثل غزارة الطمث (menorrhagia)، نضاد بطانة الرحم، عسرة الطمث والتلازمة السابقة للحيض.
- سرطان الثدي و بطانة الرحم.

المستحضرات PREPARATIONS

تتضمن البروجيستيرونية المتوفرة (يستعمل بعضها فقط

في المستحضرات المشتركة) ما يلي:

- تمورا، نوربستيرون، هيدروجيستيرون، جيستودين، ديدروجيستيرون، ليفونورجيستريل، ميجيستيرون، ميثروكسي بروجيستيرون.

• نجامي أو نغرايج: (للاستعمال المهبلي): البروجيستيرون.

- حقن: بروجيستيرون، هيدروكسي بروجيستيرون، ميثروكسي بروجيستيرون.

التأثيرات الضارة بالاستعمال المطول Adverse effects

of prolonged use تتضمن الاسترجال (virilisation) (راجع أعلاه)، ارتفاع ضغط الدم، والاتجاه الضائر في شحوم الدم. قد يمتلك الستيرويدات، والنيزوجيستيرون والنيورجيسيمات ألفة تفضل على شحوم الدم، لذا فهي ذات أثر قليل غير مفضل على شحوم الدم، لكن قد يمتلك أول مركبين من هذه المركبات اختطاراً أعلى خموت الخثار thrombosis.

مضادات الستيروجينات

Antiprogestogens

يعتمد الحيض (في الطور الأصفرى luteal) على البروجيستيرون، وتُسزف الرحمي يقع مُنافضة الستيروجيستيرون. يعتمد الحمل على الستيروجيستيرون (الانغرس)، تبه بطانة الرحم، تبه انقاس الرحم وتشكل المشيمة، وإن منغضة الستيروجيستيرون يتبعه الإجهاض في الحمل المبكر.

ميغبريستون Mifepristone هو مُنافض تامسي حُرّف

للمستقبيلات الستيرويدية والقشرانية السكرية. أظهرت التجارب السريرية للاستعمال الفموي مريضات انغادات الخارجية في المستشفى بأنه مأمون وفعال في إغناء الحمل. كعز جماعته إذا أعطي بعد استعماله ميثروستاغلاندين (جيمبروست Gemeprost) (مهبلي) مما ينتج عنه تفصلات رحمية (معدل النجاح يرتفع من 85% إلى أعلى من 95%). تتضمن التأثيرات الضارة للمعالجة المركبة جنوث العيان والقيء، اللوحة، الوهن، الأبة لطنسي أما لسزف الرحمي فقد يكون تقيلاً. يمنع الميفبريستون العرسة أيضاً لإغناء الحمل في الأثلوث الثلث mid - trimester. إرداد إغناء الحمل على نحو متوتر

تنظيم الخصوبة Fertility regulation

العقم Infertility

إن معالجة العقم في كلا الجنسين عمل متخصص على نحو كبير، يتطلب فهم التفاصيل الفيزيولوجية للتناسل وتحويل السبب.

وبسبب أن السبب فإن العوامل التالية التي وضعت سابقاً تستعمل كما يلي:

عند النساء: لإحداث الإباضة

- الهرمون الوطائي: غونادوريلين gonadorelin راجع أعلاه.
- هرمونات الغدة النخامية الأمامية: الهرمون المبه للحريم (راجع أعلاه) ومُوَحِّهَةُ الغُدَّةِ الشَّاسِيَّةِ المشيمائية.
- مضادات الإستروجينات: كلوميدين، إلخ (راجع أعلاه).
- بروموكريبتين Bromocriptine من أجل فرط برولاكتين الدم (راجع أعلاه).

عند الرجال: لتعزيز الإنطاف: تستخدم العوامل نفسها المستعملة من أجل الإباضة؛ لا تقيد الأندروجينات ما لم يكن هناك قصور غذي شديد.

منع الحمل بالأدوية والهرمونات

Contraception by drugs and hormones

إن متطلبات منع الحمل الهرموني الراجح صاعدة، لأنه سوف يستعمل من قبل ملايين الناس الأصحاء. الدس يرتبون بفصل العلاقات الجنسية عن الإنجاب. يجب أن يتصف مانع الحمل المثالي بما يلي:

- يجب أن يكون مأموراً جداً بالإحتمال إلى فعالية عالية.
- يجب أن يكون فعله سريع التأثير وقابلاً للعكس تماماً وبسرعة، حتى بعد سنوات من استعماله المستمر.
- يجب ألا يؤثر على الشبق libido.

يعمل في الحقيقة على الطرق البديلة بل درجة أقل مما يقتضى لأن استعمالها سوف يؤدي إلى حمل غير مرغوب فيها مع إزعاجاتها المُرافقة معدل الوفيات والمُركبة، لذا يجب أخذها

نتيجة لزيادة عدد المتلازمات الوراثية استجابة للتشخيص ما قبل الولادة في هذه المرحلة.

قد تختلف الدلائل الإرشادية في التفاصيل وتفضّل التدابير العامة ما يلي:

• من أجل الحمل حتى عمر الأمسوح عندها يكون الجنين عموماً صنيفياً، يعطى 600 ملغ من mifepristone عن طريق الفم ويصحها بعد 36-48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد عن طريق المهبل.

• من أجل الإجهاض الطبيعي في الأثلوث لمتوسط (13 - 24) أسبوعاً، يعطى 600 ملغ من mifepristone عن طريق الفم ويتبعها بعد 36 - 48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد كل ثلاث ساعات عن طريق المهبل حتى جرعة 5 ملغ أعظمية.

مشكلات بروجسترونية أخرى

Other progesterone derivatives

دانايزول Danazol (دانول Danol) هو مشتق من البروجسترون، إيثيستيرون Ethisterone، يمتلك فعالية ناعضة جزئية أندروجينية partial agonist androgen وصف بأنه أندروجين "مُعَوِّق" androgen "impeded"، يمتلك فعالية بروجسترونية قليلة. هو مشط انتقائي تسببي لإفراز مُوَحِّهَةُ الغُدَّةِ الشَّاسِيَّةِ الأَسْمِيَّةِ (LH المحاذية للبروت، FSH الهرمون المبه للحريم) وأذا فهو يؤثر على توجع الإفراز في منتصف الدورة الخفية أكثر من الإفراز الأساسي. بنفس وظيفة المبيض، يؤدي إلى تبدلات ضمنية في الطبقة الرحمية وأماكن أخرى (سنتية oestrogen) مثل انماء بطانة الرحم. بنفس الإنطاف عند الذكر. يحدث تأثيرات أندروجينية غير المرغوبة عند انماء (الغد Acne، الزيب "كثرة الشعر"، وادراً ضمامة البظر).

يستعمل الدانايزول على نحو رئيسي في: انتهاء بطانة الرحم، التهاب المثلى الكبلي، التليف، التبدلي، البلوغ المبكر، حرارة الطمث والوذمة الوعائية العصبية الوراثية.

جيمسترون Gestrinone مشابه لدانايزول.

بالحسان عند تقرير أي من اختطافات منع الحمل الهرموني تُعد مقبولة.

- الإستروجين والبروجيستيرون (توليفة) وتُعطى بأسلوب طوري (phased).
- البروجيستيرون وحده.

التُطرُق المحتملة ومقرات الفعل

POSSIBLE MODES AND SITES OF ACTIONS

1. تثبيط المباشر للإِنطاف: يقدم العديد من المنشكلات التي تتضمن التأخر في بدء التأثير الناجم عن عزن الطاف الواضحة حتى يتم دفعها أو حسي عمرت نشأته.
2. التثبيط غير المباشر للإِنطاف من خلال كبت Suppression نشاط الوطاء/التُخامية الذي تسيطر عليه، مثل توليفة البروجيستيرون - تَدُرُوجين؛ راجع لعونادوريين.
3. التُطرُق الساعية (المُلقَاحات)، بتجريض الأضداد تجاه مُوجَّهة المُعدِّ (التُخامية) أو النطاف، أو مكونات أخرى في العملية الإجمالية عند الجنين، وهذه الطرق متطورة.
4. يُمكن تثبيط الإباضة مشكلة بيولوجية مختلفة وأسهل. ليس هناك حاجة لكت التشكل المستمر للأعراس (gametes) كما هو الحال عند الذكور، لكن فقط لمنع إطلاقها من بيض حوالي 13 مرة في السنة. إن تثبيط سُرُومة المُعدِّ (التُخامية) التُخامية أو جعل المبيض غير مُستجيب لها.
5. توقيته من الإخصاب: قد يجعل تثبيط السبيل التناسلي وحرماً (غير مضياف inhospitable) للصفاء، بتبديل مخاطية عنق الرحم مثلاً أو وضعة التوي tube.
6. الأدوية المضادة للزيجوت (antizygotic drugs) (اللقاح) طُوِّرت مركبات فعالة عند الجرذان.
7. تثبيط الانغراس: لا يحدث الانغراس ما لم تكن بطانة الرحم في حالة صحية، ويعتمد هذا على التوازن الدقيق بين الإستروجين والبروجيستيرون. يمكن لهذا التوازن أن يضطرب بسهولة.
8. استعمال مبيدات الطاف spermicides في المهبل (تستعمل توليفة مع طرق منع الحمل الحاجلة barrier). يعدُّ هذا مانع حمل كيميائي وليس هرمونياً؛ يُختري العوانب على التحاس، لنذي بيد الأعراس.

منع الحمل الهرموني عند النساء Hormonal contraception in women

توليفة موانع الحمل⁶ (الحبة)

COMBINED CONTRACEPTIVES (THE PILL)

استعملت توليفة موانع الحمل الفموية من الإستروجين والبروجيستيرون على نحو واسع منذ عام 1956. تتضمن آليتها الرئيسية تثبيط الإباضة (البند 4 السابق) من خلال تثبيط إفراز مُوجَّهة المُعدِّ التناسلية من الوطاء، بالإضافة لحدوث تبديل في بطانة الرحم، إذ يصبح الانغراس أقل احتمالاً (البند 7 السابق) ويصبح مخاط عنق الرحم أكثر لزوجة ويهين مرور الصفاء (البند السابق).

الإستروجينات Oestrogens لا يعرّف عليها وحدها بصفة كاملة؛ قد تسبب الجرعة الضرورية؛ الاتصمام الخُثاري وسرطان طانة الرحم.

البروجيستيوجينات (بروجيستيروني⁶ المُلقَون) Progestogens تستعمل وحدها في تثبيط الإباضة تصل حتى 40% من التدرجات الحظية، حيث تجعل مخاط عنق الرحم أقل سهولة لتغزبه الطاف ويحرص على تبدلات إفرازية متيرة premature في بطانة الرحم، وتتمنع بذلك حدوث الانغراس implantation. تُعدُّ عُرضة لحدوث السرور الاجترائي ويسبب بعض هذه المركبات ارتفاع ضغط الدم وتزعة ضالرة adverse trend في شحوم الدم والمرض الشرياني.

تُعطى الجرعة الملائمة من الإستروجين + البروجيستيرون ثقة ممتازة مع التحكم الجيد في الدورة الحظية. يتطوّر الصف الكالي على هذه المستحضرات المُؤلَّفة (المركبة).

التوليفة The combination يُبدأ بالتوليفة على نحو ملائم في اليوم الأول من الدورة (اليوم الأول من الحيض) ويستمر حتى اليوم 21 (تكون ذات فعالية مباشرة، تثبيط الإباضة

⁶ والكلمة كلمة ألمانية "pille" فتسوع في كل من الاستعمال المهسي والشمسي رسمي يعني "موانع الحمل الفموية"، نالفة بذلك لتعني الصيدلاني شمسي للمدق.

مظاهر هامة Important aspects

الخصوبة اللاحقة Subsequent fertility. بعد التوقف

عن حبوب منع الحمل، تعود الخصوبة لطبيعتها عند النساء بالعمر الذي وصلت إليه، على الرغم من إمكانية تأخر الحمل بعدة أشهر عند النساء الأصغر سناً وتصل إلى السنة عند النساء الأكبر سناً مقارنة مع الطرق المستعملة الأخرى.

التأثير على الحمل الحالي Effect on an existing pregnancy.

على الرغم من أن المروجستوجينات تستطيع تذكر masculinise الجنين الأنثى، فإن جرعات منع الحمل تكون منخفضة بحيث يكون اختطار الأذى منخفض جداً على الحمل غير المشخص، قد يكون أقل من واحد بالألف. (إن عكسها وتوقع للعيوب الولادية 1 - 2%).

السرطان Carcinoma قد لا يتأثر وتوقع سرطان الثدي

وعن الرحم أو يزداد قليلاً؛ أما الورم الكبيدي (نادر جداً) فيزداد. يبدو أن الاختطار على الحياة أقل من التدخين المحتل (10 سحائر يومياً). تنقص سرطانة المبيض وبطانة الرحم على نحو حواري. ليس هناك تعديل في وفور السرطان بالإجماع.

التأثير على الحيض Effect on menstruation (إنه ليس

حيضاً حقيقياً، راجع أعلاه) عموماً ينظم الحيض ويتقص عقان الدم، لكن قد يحدث انقطاع الطمث (الضمني). قد يحدث عند بعض النساء نزف اختراقي breakthrough bleeding بين الحيضين، ولا سيما في البداية ولكن قلماً يستمر ذلك لأكثر من عدة دورات. ينخفض التوتر الناتج للحيض dysmenorrhoea وعمرة الطمث كثيرا.

الشهوة Libido تنضج كثيراً لتأثيرات النفسية الاجتماعية.

ونزوع الخوف من الحمل ربما يسهح بالحماس للمرة الأولى. قد يكون التأثير التنازماكونومي الناشر (الشمسيف) نادر الحثوث. وهناك بيعة evidence على كبت للزيادة الطبيعية في النشاط الجنسي اليومي عند الأنثى في زمن الإباضة¹¹

الأولى). تبع بقرة سبعة أيام لا تؤخذ فيها الحبة، يحدث نزف خلافاً عادة. بعد ذلك، ويخص النظر عن النزف، يبدأ صدق course جديد من 21 يوماً؛ وهكذا: تؤخذ مثلاً الأعراس العفانة يوماً لمدة ثلاثة أسابيع خارج الأيام الأربعة. ومن أجل المطاوعة compliance للمهارة فإن بعض الحبوب المركبة موضبة packed بحيث تستطيع المرأة أن تأخذ فرصاً واحداً كل يوم بدون انقطاع (21 فعالة ثم 7 وهمية).

لا يبدأ بالصدق course في بعض الحالات باليوم الأول من انقيض ولكن باليوم الثاني إلى الخامس (ليعطى شهراً كاملاً بين الدورات الحيفية من البداية). ثمة طريقة بديلة لمنع الحمل يجب عندئذ أن تستعمل حتى تؤخذ الحبة السابعة، إذ قد لا تكبت الإباضة الأولى عند النساء ذوات الدورات الحيفية القصيرة.

يجب أن تؤخذ الحبة بالزمن نفسه تقريباً (ضمن 12 ساعة) كل يوم لتوطيد الروتين¹⁰. إن النزف الشهري الذي يحدث بعد يوم أو يومين من إيقاف إعطاء الهرمون الفعال هو نزف الانقاع الهرموني وليس حيفياً طبيعياً. إن النزف ليس منعاً أساسياً لمنع الحمل الفموي، لكن النساء تعودن على النزف الشهري ولذا فالنزف يزود ماطمتان عن غياب الحمل.

أظهر العديد من التجارب الميدانية field trials بأن أحد التوليدات الإستروجينية المروجستوجينية بلفة بحسب التعليمات، هو صدق الحمل السكوي الأكثر موثوقية المعروف. (إن مُدخرات المركبات المروجستوجينية والمثالب المنظمة للهرمونات هما أقرب متلفين محبوب مع تشمل العموية)

⁹ وعلى الرغم من لا توجد معلوم بدأت، فإن النساء قد تحمل أحياناً هذا النوع، سبب ظهور الجرعات الأكبر مثلاً. عند حملون ذات نزف النساء تتابع مع الحمل الهرموني عدم أمر بإعطاء هرمون لمدة 24 يوماً وبخاصة 4 أيام.

¹⁰ قد يكون من الدم أيضاً إسهار المرضية كيف تعمل الحبة. أظهر التمثل الطبيعي لا بد من أنه خلال الأشهر الثلاثة السابقة استتمت بصدق لمدة 6 أشهر من حبوب منع الحمل. هل فعادت بعضها أو هل أخذ أحد من الهرمونات بعد توقف حملهن، حدثت بها فترات نامد حبين يوماً واحداً من أجل زوجها وواحدة من أجل عشيقها¹¹ Lancet; 2000 356:1118

¹¹ Adams D B et al 1978 New England Journal of Medicine 299:1145

المضاعفات القلبية الوعائية Cardiovascular compli-
cations. يزداد وقوع الانصمام الخثاري الثوريدي عند
 لموتسي يتعمل حبوب منع الحمل العمرة. ويكون
 الوقوع قليلاً بحبوب ثوري 20 - 35 ميكروغرام ويزداد تدريجياً
 بحبوب 50 ميكروغرام و100 ميكروغرام؛ لا يعرف فيما إذا
 كان هناك اختلاف ما بين الجرعات 20 - 35 ميكروغرام.
 تنحصر الزيادة القلبية في فرط ضغط الدم، الحوادث الدماغية
 الرئوية وإحشاء عضل القلب الحاد عند المدخنات صفة
 رئيسية.

يسمى بأن المرض الثوريدي أيضاً بتضاحب مع نوع
 البروجستوجين الموجود في الحبة المركبة. يبدو أن الحبوب من
 الجيل الثالث تمنح احتطاراً أعلى عنى الخثار الثوريدي¹²، لكن
 تمتثل احتطاراً أقل على الخثار ثوريدي لأن نشاطها
 الأندروجيني المنخفض يؤدي إلى ارتفاع قليل في مستويات
 FIDL أكثر من الحبوب القديمة¹³. لا تؤثر حبوب
 البروجستوجين فقط progestogen- only pill عنى الخثار
 بلرحة هامة significantly.

الجراحة الكبرى Major surgery (عند الثوريدي
 يستعملن موانع الحمل الإستروجينية - البروجستوجينية
 والمعالجة بالإعصاة الهرمونية التالية للإبليس). يُنصح بالامتناع
 عن سوانع الجنس العمرة بسبب إضافة احتطار الانصمام
 الخثاري الثوريدي (تسبب الجراحة انخفاضاً في مضاد
 الترومبين) لمدة أربعة أسابيع قبل جميع العمليات على الطرف
 نسفي، أو أي جراحة كبرى اقتضية إن كان ذلك ممكناً من
 الناحية العمرة (ثم البدء ثاية من الحيض الأول الحاد بعد
 أكثر من أسبوعين من الجراحة). لكن بسبب زيادة عوامل

التحفظ التي قد تستمر لعدة أسابيع بوجود احتطار
 حدوث الحمل يجب أن تراعى ذلك (يجب استعمال مانع حمل
 بديل بضافة). إن التبدل في إختلالات الإسماعية هو استعمال
 اغيارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (على الرغم من أن هذا
 لا يعاكس جميع تأثيرات الإستروجين على الخثر) والتوسائل
 الأخرى (التببه الميكانيكي للعائد الثوريدي) للمعوية من الخثار
 الثاني للجراحة. تمناً مشككة مشابهة لذلك مع التثبيت المنقول
 Prolonged immobilisation لتأجم عن أسباب أخرى.

الوظيفة الكبدية Hepatic function قد تضعف إذ إن
 قدرة الاستقلاب الثورائي (قد يزداد العمر، الكسفي للأنثيين
 Antipyrene، هو المشعر انعام لقدرة الاستقلاب الثورائي drug
 metabolism capacity - نسبة 30%). يُعد المرض المراري
 ضالماً، ويحدث الورم الغدي في الخلايا الكبدية الكثر الأوعية
 Highly vascular hepatocellular adenomas (نادر).

شعر عتيق الرحم الخارجي Cervical ectropium (أاكل
 erosion) بتضاعف وقوعه (وهو حالة غير مؤذية).
داء كرونا Crohn's disease يصبح أكثر ثوراً.

نقص تحمل الغلوكوز Decrease glucose tolerance
 ربما يحدث نتيجة نقص التأثير المحيطي لفعال الأنسولين.

البروتينات الشحمية البلازمية Plasma lipoproteins.
 قد نصاب البروتينات الشحمية البلازمية على نحو ضائر
 adversely وتكون أقل إصابة عندما يكون البروجستوجين
 المستعمل هو ثلثروجيستريل أو عندما تستعمل جرعة
 منخفضة من الثوريسترون norethisterone.

بروتينات البلازما Plasma proteins. تسبب
 لإسفروجينات ثورياتاً في البروتينات، ولا سيما الغلوبولينات
 التي ترتبط مع الهيدروكورتيزون، الثوروكسين والخييد.
 ولذا يرداد التركيز البلازمي الإجمالي للسواء المرتبط، لكن
 التركيز الحر للمادة المغائة يبقى طبيعياً. ويمكن أن يضل ذلك
 الإختبارات التشخيصية، مثل الوظيفة الكثرية يستمر هذا
 التأثير حوالي ستة أسابيع بعد انقطاع الإستروجين.

¹² ندر، 30 ألفة من الانصمام الخثاري الثوريدي قد حملت لدى
 100,000 امرأة مستعمل حبوب منع الحمل لسقارة مع 15 لكل
 100,000 نمتعمل حمل الثانس من الحبوب (لنعدل بدون استعمال
 الحبوب مع 8 لكل 100,000)

¹³ Spitzer W O et al 1996 Third generation oral contraceptives
 and risk of venous thromboembolic disorders. an
 international case-control study British Medical Journal

التأثيرات الضارة الأخرى Other adverse effects

كثيراً ما تظهر التأثيرات الضارة في أغلب الأحيان وبوضوح منذ البداية بسبب الإستروجين، النسي تتضمن: الغثيان ونادراً الغي، إزعاج الثدي، احتباس السوائل، الصداع (ازدياد الشقيقة)، الوام، الإزعاج البطني، انسجج Discharge أو الحجاب للمهليين. قد يحدث الاكتئاب ولكن لا يحسم، معظمه عن موانع الحمل عند مستعملات حبوب منع الحمل.

يُعد ما سبق دلائل إرشادية للاستعمال.

موانع الاستعمال المطلقة Absolute contraindications

تتضمن:

• التاريخ الشخصي للإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي، الداء الشرياني أو القلبي أو عوامل الاحتطار المخيمة أو المتعددة فذاه الأمراض

• هجمات أور - نقص التروية الدماغية المتكرر دون موانع

• التهاب الكبد، العدواني infective hepatitis، حتى بعد ثلاثة أشهر بعد أن تسبج اختبارات الكبد الوظيفية طبيعية، وأثناء تكبد الأخرى نسي تتضمن اضطرابات الإفراغ تكبد، مثل اليرقان الركودي، تصلبوتي، متلازمات دوبرز - جونسون، Dubin Johnson وروتور Rotor syndrome.

• الشقيقة، إذا كان هناك أورة aura موحدية، ملامح بورية، أو إذا كانت الشقيقة رعيمة واستمرت لأكثر من 72 ساعة على الرغم من المعالجة، أو إذا عولجت بمشغلات الإزغوت (الاستعمال الحذر مضمون إذا لم توجد أورة أو ملامح بورية، أو إذا كانت مضبوطة ماضفة مستقبلة 5- هيدروكسي تريبتامين - 5HT₂).

• سرطانية الثدي أو السبيل التناسلي، السابق أو الحالي.

• تتضمن الحالات الأخرى: الذئبة الحمامية المجموعية، الترقبة، ما ينتر following تفريغ الرحي للعدارية الشكل (حتى تصبح التراكيب البولية والبلازمية مؤحثة التند التناسلية طبيعية)، المزف المهيمي غير منشخص.

موانع الاستعمال النسبية أو محاذير الاستعمال Relative

contraindications or uses with caution تتضمن:

• التاريخ العائلي للانصمام الخثاري الوريدي، الداء الشرياني أو حالة بيروغومينية معروفة، مثل العامل الخامس ليدين Leiden (يصح باستقصاء التخنر قبل المعالجة).

• قد تؤثر الإصابة بالسكري أو يُعسر تضيق السكري (الاحتباب عند وجود مضاعفات سكرية).

• فرط ضغط الدم (الاحتباب إذا كان ضغط الدم يزيد عن 160/100 ملم زئقي).

• إن التدخين أكثر من 40 سيجارة يومياً (15 سيجارة يوماً يعز احتطار المرض الدوراني ثلاثة أضعاف)، وبعد موانع استعمال مطلق عند النساء بعمر أكثر من 35 عاماً.

• العمر أكثر من 35 عاماً (الاحتباب بعمر أكثر من 50 عاماً).

• السببة Obesity (اجسامها إذا كان منسب كتلة الجسم BMI يزيد عن 39 كج/م²).

• التثبيت immobility الشديد؛ مثل ذلك التاجم عن جيس المساق، الحجز في السرير.

• الإرضاع من الثدي (حتى القظام أو ستة أشهر بعد الولادة).

مدة الاستعمال Duration of use لا تعزز مدة الاستعمال نفسها عوامل الاحتطار. إذ ينجم ازدياد الاحتطار عن مدة الاستعمال المتزايدة مع ازدياد العمر. يعرض أسنوب مواجهة الإلص المشكلة ووضوح، لأن الترف اللوري سوف يستمر محدود تحت تأثير الأدوية حتى بعد الإلص الطبيعي، أن الطريقة الوحيدة لتفري ما إذا كان يجب التخلي عن موانع الحمل على نحو دائم هي التخلي عنه مدة 3 أشهر سنوياً (واستعمال طريقة أخرى) لمشاهدة استناب الحبض الطبيعي؛ أو إيقاف حبوب منع الحمل المركبة لمدة شهر واحد وقياس تركيز FSH/LH في الدم، الذي يشير إلى الحالة الوظيفية للشحامة.

منافع إضافية لمنع الحمل

Benefits additional to contraception

يفترض دائماً أن تكون التأثيرات الجارية على شكل سمات

مزعجة لفعل التواء، لكن يمكن أيضاً أن تكون سبباً أحياناً. تصاحب حبة الإستروجين + البروجستوجين مع نفاض اختطار كهسنت النضج الوظيفية وسرطان باطن الرحم ومرض الثدي المليم Benign؛ نفاض من اختطار أورام الرحم الليفية وس نزهاً يصبح الخبيص منتظماً وفقدان الدم ليس مفرطاً؛ يرافق اخفض بتوتر ما قبل اخفض وعسره طمث بدرجة أقل. عندما يوثق الإستروجين مع مضاد أندروجيني ميوترون أسيتات Cypoterone acetate كدامل بروجستروني ("ديانيت Dianette") تكون الحبة المركبة مفيدة في معالجة العُد (حب الشباب Acne) عند النساء الشابات.

استنتاجات Conclusions

- حبة اختطار من حدوث الحمل.
- نقد التأتويات الضائرة الخطيرة للحبوب المركبة نادرة و"فما يفي الحدت الناهر لعدة مرات".
- لا تتوفر الأرقام الدقيقة للاختطار بالمتحضرات الحالية المتخفضة الجرعة. إذ اسعملت الدراسات الرئيسية، التي نصنت 23000 امرأة، مستحضرات ذات جرعة أعلى ولم يُستفح تكرزها مرات عديدة (بسبب كثافتها البرجستية) لتبقى مواكبة للتطورات.
- لا يتأثر معدل الوفيات الإجمالي بين اللواتي يستعملن الحبوب (وكديهن عوامل اختطار منخفضة) أو يرداد قليلاً فقط.

المستحضرات التوليفية الإستروجينية البروجستوجينية Formulations of oestrogen-progestogen combination

- الإستروجين؛ إيثيل ايستراتول أو ميسترانول.
- البروجستوجينية (البروجسترونية المفعول)
- الجيل الثاني: نورينيسترون، ليفونورجيستريل.
- الجيل الثالث: ديزوجيستريل، جيسودين، نورجيسيمات.

مواقع الحمل الفموية المشتركة Combined oral

Ouillebaud J 1989 The pill, Oxford University Press A general reference for all practical aspects of use

contraceptive: تُحدد مواقع اختصن الفموية المشتركة كحبل ثان أو ثالث من خلال سكرات البروجستوجين (الجيل الأول متروك ohsvalale). تسمى مواقع الحمل التي تحتوي مفداً لثاباً من الإستروجين والبروجستوجين في كل حبة فثالة "أحادية الطور" Monophasic. تستعمل في الحبوب الأخرى حسب مختلفه بين الإستروجين والبروجستوجين، وهي بما (ثانية الطور) أو (ثلاثية الأطوار) ضمن الدورة الخيفية. تكون جرعة البروجستوجين منخفضة في البداية وأعلى في النهاية، بينما يبقى الإستروجين ثابتاً أو يرمع قليلاً في منتصف الدورة. أما الغرض فهو تحصيل مع حمل فعال مع اختطار distortion أدنى في النظم الهرموني الطبيعي. تتضمن ميزات هذه الطرق ناقص التبدلات الاستقلابية الضائرة، مثل شحوم الدم، وتناقص في طراز الحرف الشهري المعول عليه بدون فقدان نجاعتها كصاعة للحمل. تتضمن المستحضرات باينوفام Binovum، ترينوفام Trinovum، لوجيون Logynon. يقدر الآن بأن المستحضرات السابقة كانت تحتوي كمية من الإستروجين أكثر مما هو ضروري للصدعة efficacy. يبدو أن العشرين ميكروغرام هي تحت الحد الذي يفقدتها بجاعتها بدرجة خطورة عند المرضات اللواتي قد تكون إنزيمات الكبدية مخرضة induced، مثلاً، يفضل عند اللواتي يستعملن أدوية مضادة للصرع أو بعض الأدوية المضادة للروماتيزم أن يستعملن مستحضراً يحتوي 50 ميكروغرام أو أكثر من الإستروجين لاجتناب فقدان الصاعة الناجمة عن زيادة استقلاب الإستروجين (الشخص من السرف الامتزازي هو دليل على كفاية الجرعة)

اختيار لتوليفة الإستروجينية البروجستوجينية

choice of oestrogen - progestogen combination

حبة خيار واسع من المستحضرات:

- مستحضرات منخفضة الإستروجين (20 ميكروغرام) مع منخفضة البروجستوجين، مثل لوسترين 20 (Iloestrin).
- (20، موميلون (Mencilan)، فيموديت (Femodette).
- مستحضرات منخفضة الإستروجين مع الترفعة البروجستوجين، مثل أوفرام 30 (Ovran 30)، أو جيون 30

(Eugynon 30).

تبديل المستحضر **Changing preparation**. إذا كانت المرأة غير سعيدة، مستحضر ما فقد تبديله. مستحضر آخر يحتوي جرعة مختلفة من الإستروجين وأو البروجسترون. يجب البدء بالمستحضر الجديد في اليوم الذي تنتهي فيه من الدورة بالمستحضر السابق. إذا جرى ذلك فلا يوجد احتياطي للحوث الحمل.

النزف الاختراقي Break-through bleeding (نوف) بالأيام الشسي تؤخذ بها الحبة الفعالة يمكن أن يعنى ذلك تطلب جرعة أعلى من الإستروجين أو البروجسترون. يلاحظ بأن الحبوب المعتادة أو المتأخرة، تثار اللواتي (واحدة) أو العدوى تلفونة جنسياً مثل الناجمة عن المتدثرة Chlamydia، قد تسبب أيضاً نزفاً اختراقياً.

منع الحمل المقنصر على البروجستوجين

PROGESTOGEN - ONLY CONTRACEPTION

يؤخذ المستحضر الفموي *the oral formulation* (الحبة الصغيرة) كل يوم؛ يجب أخذها في الوقت نفسه كل يوم (خلال 3 ساعات). إن حبة مع الحمل لتسي تقنصر على البروجستوجين أقل فعالية ولكنها أكثر أماناً (إذا لا تأثير لها على تفاعل الدم) من المستحضرات المشتركة.

العمرسات تحت الجلد *subdermal implantation* التي تطلق الهرمون ما زالت قيد الاستعمال؛ يمكن نوعها جراحياً في حال تطور التأثيرات الضائرة أو الرغبة في الحمل. يحتوي العيدان المرنة *flexible rod* على سبيل المزال الإيتونورجستريل *etonogestrel* (إمبلانتون *Implanton*) وتغرز في السطح المعلى من الذراع العلوي وتحقق منع الحمل لمدة ثلاث سنوات (مستين عند النساء المصابات بفرط الوزن بسبب التراكيز المنخفضة لديهن). يجب نزع العيدان بعد انقضاء مدة الفعالية.

أبروجستوجين داخل العضل *Intramuscular progestogen* تُعادل الحفنة الفأخرية بنحاعتها الحبوب المشتركة لمدة 3 أشهر وأخذ بدلاً عنها. وتعمل على تثبيط الإباضة، وتحمي مخاط عنق الرحم أيضاً غير نفوذ اللطاف.

إن منع الحمل المقنصر على البروجستوجين ملائم ولاسيما

• مستحضرات مرتفعة الإستروجين (30 ميكروغرام) مع المنخفضة البروجستوجين أو المرتفعة البروجستوجين مثل أورغان *Organon* والنورينيل *Norinyl-1*.

يجب رصف الهرمون بجرعة إجمالية منخفضة عموماً بحيث تكون ملائمة (ضبط جيد للدورة وتأثيرات جانبية صغيرة)، ويجب البدء بالمستحضر الأول الذي ذكر قل قليل، لتسير أن المطاوعة لتسي تُعد هامة خصوصاً بجرعة 20 ميكروغرام.

مشكلات شائعة Common problems

الحبة الفائتة Missed pill: يشير التالي إلى الحبة المشتركة (راجع لاحقاً من أجل حبة البروجسترون فقط).

• إذا تم تذكر الجرعة الفائتة *omitted* خلال 12 ساعة فيجب أخذها عموماً وتؤخذ الجرعة الثانية في زمنها المعتاد.

• إذا انقضى أكثر من 12 ساعة، يتبع الإجراء نفسه المذكور سابقاً ولكن يجب إضافة استعمال منع الحمل العازل لمدة سبعة أيام (أو الامتناع). حيث يعود التأثير المُنحصن لمخاط عنق الرحم خلال 48 ساعة، ويُحتاج لمدة سبعة أيام لضمان انتشيط الفعالي للإباضة الذي يمكن أن يتدنى بالحبة الفائتة¹⁵.

وقد تربك المرأة بسبب التندير الذي يتضمن أخذ الحبة كل يوم (المهرب الروحية) وسعسماج إلى النصيحة.

انزعاج الأمعاء والأثفل Intercurrent gut upset إذا تعيث المرضة الجرعة؛ أو إذا حدث القيء بعد ثلاث ساعات من تناول الحبة فيجب للصرف وكان الحبة قد فاتتها (أعلاء)، فتنص الهرمون بسرعة ولكن في حالة الإسهال الوجيم فقط قد تتداخل بدرجة هامة مع النجاعة¹⁶. ولكن في حال وجود التشنج من الحكمة استعمال طريقة العازل لمدة سبعة أيام بعد النجاة *Episode*.

¹⁵ إذا كانت هذه الأيام تسعة في قيادة الروبية للصورة الأهم عالية من الحبوب، فإن الصورة التالية يجب أن تتبع بدون صوف، ولك يتأثر الحيفر لمدة شهر وراية تطلب الأسرة *Family Planning Association*.

¹⁶ Orme M et al 1991 Unintended pregnancies and contraceptive use *British Medical Journal* 302:789

ثلاثة أشهر. عندما يحقن ما بين اليوم الأول والخامس من الدورة الشهرية فإن منع الحمل بدأ مباشرة. إذا بدأ العمل بعد اليوم الخامس، فإن ذلك يتطلب استعمال منع الحمل الحائلي لمدة سبعة أيام. يمكن البدء بالديو بروفيرا في خلال الأيام الخمسة الأولى من الولادة أو الإجهاض؛ إن البدء المباشر بعد الولادة قد يسبب نزفاً ثقيلاً، ونذاً فالانتظار حتى الأسبوع السادس بعد الولادة هو الأفضل.

نُفِخَ انفستروكسي بروجسترون أسيتات ومستقبلاته في كين اللندي، لذا يجب الانتظار حتى الأسبوع السادس من الولادة عند النساء المرضعات قبل البدء بالديو بروفيرا عندها يصبح الجهاز الإنزيمي عند الرضيع أكثر نضجاً. يقدّ النوربيسترون إسكات (200 ميلي غرام (نوربسترات (Noristeral) أقصر فعلاً من الديو بروفيرا، أي لحماية أسابيع، ويستعمل منع الحمل بعد إعطائه لقاح الحصبة الألمانية (rubella، وحتى يبدأ أثر استئصال الأسهر vasectomy عند القرنين. يمكن استعماله لمدة طويلة ولكن لنساء محدودات فقط.

منع الحمل التالي للجماع (صياداً بعد الحبة)¹² ومنع

الحمل التداخلي

POSTCOITAL (morning after pill) AND EMERGENCY CONTRACEPTION

إن الاحتظار الإجمالي للحمل التالي لاتصال وحين غير مُحصّن في أي يوم في الدورة الشهرية هو حوالي 2 - 4%. يكون الاحتظار من فعل وحيد أعلى (20 - 30%) في الأيام قبل الإباضة وبعدها مباشرة. يمكن التوفي من الحمل قبل الانغراس بعرقلة الترتيبات الهرمونية الطبيعية؛ قد يكون طُرز فعلها متأخر الإباضة أو متعها أو الوقاية من انغراس البيضة المخصبة.

قد يكون منع الحمل التالي للجماع ناجحاً حتى 72 ساعة بعد فعل وحيد من الاتصال غير المحصّن. تتضمّن الطريقة الشائعة أخذ حبة واحدة من الليفونورجيستريل 750 ميكروغرام (لوفريل 2، Luvanelle 2) حالاً يمكن ذلك بعد الاتصال ثم تؤخذ الحبة الثانية بعد 12 ساعة (نكن ليس بعد

بعد النساء ملواتسي لشهر مطلق لاستعمال الإستروجين، مثل وجود موانع الانسجام الحطاري. عند المصابات بسر أكثر من 35 عاماً (اللواتسي يرفض الإفلاج عنه)، وعند انفصادات السكري. لا يقدّ فرط ضغط الدم مانع استعمال مطلق لمعظم الحبوب المركبة الفعالة إذ توجد نسبة من النساء المصابات بفرط ضغط الدم اعتمد على الإستروجين (وعانها ما يكون لدى مثل هؤلاء النساء فرط ضغط الدم سوباً حتى يتعرضن لمستويات مزيادة من الإستروجين). يستعمل من قبل النساء المرضعات حيث يتداخل مع اللبن بدرجة أقل من الحبوب المشتركة.

إن المدى المُسموح للمعرفة الفعالة missed oral contraceptive pills أقل مما هو في الحبوب المشتركة. فإن تأخرت الجرعة أكثر من ثلاث ساعات فيجب أخذها فوراً وتستعمل طريقة الحائل barrier method لمدة سبعة أيام. أما في حالة القيء، أو الإسهال أو القيء، أو تناول الدواء المخفض للإنزيم فيكون التصرف مماثلاً ما سبق.

يقوم النسرف الرحمي التائه ectopic بتحديد هام لاستعمال الحبوب المفصدة على البروجسترون إذ تكرهها العديد من النساء كراهية مفهومة. قد لا يوجد نزف لأشهر أو قد يوجد نزف متواتر وغير منظم. قد يكون الحمل المتبد ectopic pregnancy أكثر تواتراً بسبب البصبة المخصصة التي تختج في البوق fallopian tube المتخمد وظيفياً. تعد آثارها الضائرة الأخرى عموماً أقل من الحبوب المشتركة (لا يتأثر تحمل الدم) تتضارب تعطيات حول سرطان الثدي لكنها مضمرة بدرجة عالية. وتحدث كدمات البيض أكثر عند استعمال حبوب البروجسترونية التركيب فقط.

تتضمن المركبات البروجسترونية الفعوية المنصدة: النورجيستريل، الليفونورجيستريل، الإيستوديون، النورايتسترون، الميزوجيسريل (من: نوريدي Holiday، ميكروبرر Micronor، فيمولان Femulen)، ميدروكسي بروجسترون (ديو - بروفيرا Depo provera) (العمر السنفي 28 ساعة) وهو ذو إطلاق مستمر (مستعمل مائي aqueous suspension) يعطى حقناً عميقاً داخل العضل كل

¹² الفلر الشفوي الذي يعال النساء (راجع نص أملاه).

الإمساك في الضمكة.

مضادات الميكروبات الواسعة الطيف *Broad spectrum antimicrobials* تنقص مضادات الميكروبات الواسعة الطيف مثل الأمبسلين Ampicillin، والدوكسي سيكلين Doxycycline لمجموعة من مضادات الحمل الفموية المشتركة بانخفاضها للنبت الجرثومي الذي يستقلب الأيبيثيل إسترويديون في الأمعاء الغليظة ويجعلها متوفرة لعودة الدورة recycling. يجب أخذ تدابير لمنع الحمل الإضافية الأخرى خلال المساق القصير للمعالجة بمضاد الميكروبات ولعدة سبعة أيام بعد ذلك. عندما يكون المساق العلاجي طويلاً، أي أكثر من 3 أسابيع فإن الجرثوم يمتلك الزمن للمضاء عبر تطوير المقاومة وتكون الاحتياطات الإضافية عبر ضرورة بعد انقضاء أسبوعين كاملين.

الأسلوب قوطاني النخامي لمنع الحمل
HYPOTHALAMIC/PITUITARY HORMONE APPROACH TO CONTRACEPTION
(راجع أفونادورباير)

طرق أخرى لمنع الحمل
OTHER METHODS OF CONTRACEPTION

اللؤلؤ الرحمية النحاسية *copper intrauterine devices* تستعمل كثيراً، وهي ذات فعالية عالية (أكثر من 99% فذة سنة واحدة) لخمس سنين أو عشر سنين أحياناً. وهذه الطريقة ذات فائدة ولا سيما عند النساء فوق الأربعين عاماً عندما تصبح الأستروجينات في مبيعات الحمل الفموية متنوعة الاستعمال تدريجياً وكذلك قد يستعمل اللؤلؤ عند النساء في خلال مرحلة الإباضة. يبقى اللؤلؤ من انفرس البضعة المحصبة، ويمنك نائماً إصافياً مضاداً للإخصاب الناجم عن تعزيز الفأثير السمي لأيونات النحاس على الأعراس *gonocytes*.

النوريلات *Norplant* يتألف من ست كبسولات من السليكون المرنة *flexible silicone capsules* غير القابل للتفكك الحيوي *nonbiodegradable* الذي يطلق ليفونورجستريل. بمعدل 30 ميكروغرام في اليوم على مدى خمس سنين. لم يعد هذا المستحضر متاحاً ولكن الفرسات التي طبقت عند بعض النساء قد يحافظ عليها حتى عام 2004. ويفضل الآن استعمال العود المنرد *single rod* القصير

تجاوز أكثر من 16 ساعة¹⁸. يعطى القيد هذا التدبير نادراً، ولكن إذا حدث في خلال ثلاث ساعات بعد أي جرعة يجب أخذ قرص آخر مباشرة، وهو متاح "دون وصفة طبية" over the counter يعطى مثلاً دون وصفة في المملكة المتحدة من قبل الصيدلة للتدبيرين.

إذا كان الحمل مرجحاً فلن تسبب المعالجة إجهاداً، وتوحي النيات بأنها لن تؤدي إلى الجوع. ولا ترفض الإجراءات باستعمال هذا الأسلوب لأكثر من دورة واحدة.

التأثير التوحي مع مواقع الحمل للستيرويدية
DRUG INTERACTION WITH STEROIDS CONTRACEPTIVES

تستعمل الآن الجرعات الفعالة الأندستيرويدية بصفة خاصة وهناك فرق قليل بين النجاج والمشمل إذا حدث اضطراب في الامتناعي، التورخ والاستقلاب. يجب مراقبة أي دواء إضافي قيد التناول على نحو حاسم حتىه نفس النجاج.

التحريض الإنزيمي *Enzyme induction* إن الريفامبيسين rifampicin والريفامبين من المهرضات لإنزيمات الاستقلاب الدراني، الكبدية. إن انتقال الكلاسيكي لعشل المعالجة بالحبوب المركة هو الشرف الاحتراقي والحمل عند النساء القتيات للمعاجات بالريفامبيسين في حال الحمل، أو التهاب السحايا لاستئصال حالة الحمل. ينجم عن تعزيز استقلاب الستيرويدات فضل مانع الحمل، تسبب مضادات الصرع (الفينيتوين والكاربامازين ولكن ليس فالبروات الصوديوم) احتضاراً مشابهاً. تشكل جميع الأدوية التي تخرض الإنزيمات الكبدية في الحقيقة (راجع الفصل 7) سواء أكانت موصوفة أم أعطت ذاتياً (الكحول، تدخين التبغ) احتضاراً على لماعة مانع الحمل ويجب أن تراجع الموصفة بأسلوب نوعي لدراسة تأثيرها. لقد حدثت الحمل عند النساء اللواتي أخذن مانع الحمل وشرعن بدواء مضاد الصرع وقد كبدن الأطباء (من أجل

¹⁸ بي، اليموروجستريل من حوالي 99% من الحملات المرفقة إذ أخذ خلال 24 ساعة، ومن حوالي 98% إذا أخذ خلال 48 ساعة ومن حوالي 96% إذا أخذ خلال 72 ساعة. *Crimes D et al 1998 Lancet* 352: 428 - 433

تلخيص

- تستعمل الهرمونات النظامية المتعددة والمواد المطقة لورطانية هي لتشخيص أو لعلاج.
- يستعمل ليفوروسين (تتضمن حديد الإفريز الهولي) من أجل التكثير للمضيق للأوعية (في معالجة نوالي قمرية) ومن أجل ذلك لتسريع لإزالة البول.
- يتضمن الاستعمال العلاجي الرئيسي للهرمونات النظامية هرمون التستوسترون (الأنظمة الأناثية) وللخاتمة قطنية: الأوكسيستيرون والغزويرون.
- يتضمن القداخل العلاجي الرئيسي للمحور الوطاني للخصي المحسو لتستهدف ضغط الهرمونات للتقليل، والاسم عند النساء.
- يستعمل كبت إنتاج الاستروجين رالمو الأندروجين في معالجة الأورام للخصي تنبته بها: مثل لورام قشدي، وتورام لوروستة.
- تتضمن المعالجة عند النساء كبت الإباضة (موانع الحمل)، تنبته الإباضة (معالجة العقم) أو مساعدة للإطفية لتسوية المبيضية (المعالجة بالإعاضة الهرمونية لتكثيف الإباضة IIRT).

منع الحمل الذكري (الجموعي)

MALE CONTRACEPTION (systemic)

قد يكبت الإنجاب spermatogenesis من خلال التداخل

مع:

- التحكم الصماوي خارج الغدة الشاشية، مثل المحور الإبطي/الخاصي/الغدي الشاشي.
 - الفعل المباشر على إبطاف نشأة الشاشية.
 - اللقاحات المنتجة لأضداد انطاف.
- يتضمن هذا الأسلوب إعطاء الأندروجين أو توليفة من ثلاث روجين مع الفاتزول، أو البروجستيرون، أو الإستروجين، أو العوندورينين كذلك.
- يعدّ الفازل الذكري واستعمال الأسبر أسلمون شائع الاستعمال كموانع حمل ذكورية في الممارسة.

الاضطرابات الحيضية Menstrual disorders

الضئي Amenorrhoea، الأولي أو الثانوي يتطلب تشخيصاً

من قبل اختصاصي الغدد الصب. أما عندما يكون بسبب فشل الإنتاج الهرموني، فتستطب للمعالجة بالإعاضة الدورية.

الأجل (3-5 أعوام) الذي يحتوي ريتونو حيسريل (Implanon).

المتحضرات المهبلية vaginal preparations المستعملة لأجل إيقاف النطاف، أو قتلها (مبيد النطاف spermicide) تستعمل لإضافة الأمانة safety لمختلف موانع الحمل الميكانيكية. لا يجوز على هذه المتحضرات كثيراً وسفي استعمالها وحدها فقط في حالة الطوارئ. تضم المواد المستعملة المونواكربونول nonoxonols (مواد فاعمة بانسطف surfactants) تبدل غوذة الغشاء البوليونيبي الشحمي للضفاف) على شكل فرجة pessary أو علامة gel أو رغوذة.

المزلفات lubricants ذات الأساس الزيتي تسبب فشل العازل الذكري المطاطي rubber condom والعازل الأثري التابع للحمل diaphragms تغسل العديد من "المزلفات" بسهولة مثل كريمات الأيدي وكريمات الطفل الرضيع، ولكن لا يحدث ذلك بالمزلفات ذات الأساس الزيتي. إن المهدتز devices المانعة للحمل المصنوعة من البولي يوريثان polyurethane مثل العازل الأثري (فيميدون femidon): لا تؤثر كثيراً.

علاقة لختطار منع الحمل مع منافعها

RISK OF CONTRACEPTION IN RELATION TO BENEFIT

إن معدل الوفيات الناجمة عن تناول حبوب منع الحمل الفموية أقل من تلك الناجمة عن لعب الكريكيت أو كرة القدم (في بريطانيا) وأقل بكثير من تلك الناجمة عن المساحة (750 رجل و230 امرأة سنوياً في بريطانيا). قد يتوقع من سائق السيارة أن يقلق بالمستشفى مرة كل عشرين عاماً نتيجة حوادث طريق. بالمقابل يجب على المرأة أن تستعمل موانع الحمل الفموية لمدة 2000 عام حتى تتعرض لفرصة مشابهة تعزى إلى نوبة خثارية Thrombotic episode.

إذ أي سمع فردي لموانع الحمل الفموية يجب أن يشارف مع منافعها، ليس على الفرد فقط بل أيضاً على المجتمع؛ وهي على سبيل المثال: إجهاض جنائي ومحرم ذاتياً نفس، إنبات غير مرغوب للأطفال أقل، تخفيف سرعة ازدياد السكان العالمي مع التقليل من الجوع والبؤس.

غزارة الطمث Menorrhagia قد تصاحب مع دورات إباضة ولا إباضة ولا إباضة ولا إباضة من تحددها عن الحيض في كل دورة. تشير الثورات البيضاء الإباضية إلى دورات حيضية منتظمة بينما تؤدي الثورات انقباضية إلى حيض غير منتظم، أو إلى ضئى Amenorrhea ونقص. بعد هذا التمييز حاسماً في التشخيص العلاجي. وتشير الثورات الإباضية والتأباضية إلى فقدان مفروض للحيض عند غياب أشنودات الأخرى؛ والنسب تدعى الشرف الرحمي أنتاجه عن سوء الوظيفة. لا تتسبب الاضطرابات الصلوية فقداناً مفروضاً للحيض، وتتسبب من ذلك العواقب الصلوية لعدم الإباضة. بعد اضطرابات الإرقاء من الأسباب البادئة لغزارة الطمث. إن فقر الدم بعوز الحديد هو أحد عواقب فقدان الحيض المفرط. إن غزارة الطمث هي السبب الأشيع لفقر الدم الناتج عن عوز الحديد في العالم العربي.

إما أن تكون المعالجة الطبية لغزارة الطمث معالجة هرمونية أو غير هرمونية. فعندما لا يوجد عيب هرموني فإن استعمال المعالجة الهرمونية لا يصحح الاضطراب المستبط لكن ذلك يفرض مجرد ضغط خارجي للثورة. بعد تضيق الدورة عند العديد من النساء قضية هامة مثل درجة غزارة الطمث.

ثمة خطان رئيسيان لمعالجة غزارة الطمث المتصاحب مع الدورات الإباضية هما المعالجة غير الهرمونية، حمض الترانيكساميك *tranexamic acid* (مضاد لجل للبروتين) ودواء مضاد للالتهاب لا سترويدي مثل حمض ميفيناميك *500 mefenamic acid* ميلي غرام عندما يصبح فقدان الدم عزيزاً، يتبع بحوالي 250 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً. لقد ظهرت فعالية هذه المعالجات من خلال التجارب العشوائية، وتقرير عن مراجعة المعالجة المتشعبة. ينقص حمض الترانيكساميك من الغمقان الحيض بحوالي النصف أما الأهمية الصادة للالتهاب اللاسترويدي فتتقصه بحوالي الثلث. يمتلك هذان الدواءان ميزة إمكانية أخذ الدواء خلال الحيض نفسه وهما مفيدين ولاسيما عند النساء اللواتي لا يمكن منع الحمل أو لا يرغبون باستعمال معالجة هرمونية. تمتلك هذه

الأدوية قيمة علاجية لتعقد الدم الحيض المفرط المتصاحب لاستعمال اللواتب الملائمة الرحمية للدم.

يجب أن يظن إلى المعالجة الهرمونية أيضاً كاحتياز علاجي ثالث فقط عند النساء اللواتي لا يمكن منع الحمل كمرض مواز. كما أن مركبات البروجسترون فهي فعالة فقط إن أعطيت لمدة 21 يوماً في كل دورة. بعيد حيوب منع الحمل المشتركة في النسرف اللاباضية الذي يوهج بوجود الثورة. يُدفع عن استعمال الجهاز المطلق نيفونورجيستريل داخل الرحم (ميرينا Mirena) كبديل عن الجراحة.¹⁹

زمن الحيض THE TIMING OF MENSTRUATION

توجد أحياناً أسباب صاغطة *Pressing reasons* للوفاية من الحيض في زمنه الطبيعي، ولكن يتضح بعد إجراء ذلك في للمحظة الأخيرة.

تأخير الحيض *Menstruation can be postponed* يمكن تأخير الحيض بالإعطاء الفموي للنورجيسترون 5 ملغ ثلاث مرات يومياً، الذي يبدأ قبل ثلاثة أيام من البدء المتوقع؛ يحدث النسرف بعد 2 - 3 أيام من السحب. تستطيع النساء اللواتي يستعملن حيوب منع الحمل الفسوية المركبة (تدبيرهن 7 أيام استراحة دون حيوب) أن يتابعن بمسألة بالحيوب الفعالة للنسب توقف الحيض بصنفة طبيعية مدة 7 أيام.

على الرغم من عدم وجود بينة عن الضرر الذي يلي مثل تلك الثورات فمن الواضح أنه من غير الحكمة ممارستها كثيراً.

¹⁹ أحدثت دراستان تأثير تقديم هذه المعالجة للنساء اللواتي يتظرن دورهن في استعمال فرجهم قُدَّت المعالجة حوالي 50 امرأة في دراسة الأولى، وانسحبت 82% (50/41) من النساء من فئة الانتظار نتيجة لذلك (لرنتون ويون - صبرين 1997). مجلة الطبابة للتوليد والأمراض النسالة 104، 614 - 616) تبين دراسة قام بها لامارتوك وزملاؤه (بشرت في مجلة طبابة الطبابة عام 1998 بعد 316 ممددة - 1126 1122) باختيار عينه عشوائية من النساء من قوائم الاستشار شاحة الشاهر الحاني أو لاستعمال الجهاز المطلق للنورجيستريل داخل فرجها، أهدت المرحلة عند 66% من النساء اللواتي استعملن هذا فقطم للفترة مع 14% من النساء اللواتي لم يستعملن هذا الجهاز.

لاحظ بأن هذا الاستعمال للبروجسترون يجب أن لا يتم في حال وجود احتمال للحمل.

التهاب بطانة الرحم Endometriosis. تركزت العلاجات الطبية لانتهاك بطانة الرحم Endometriosis على التبدل الهرموني للدورة الحظية بمحاولة لإحداث حمل كاذب أو الطمث الكاذب أو للإبادة الزمنية. يعتقد بأن هذه الحالات تضعف الوسط المثالي لنمو بطانة الرحم وصحتها وإمتداد غرسات انتهاك بطانة الرحم. بسبب اندثاره (600 - 800 ميلي غرام يومياً) عدم الإبادة من خلال الريادة المفاجئة لإقرار الهرمون المولون في منتصف الدورة، تثبط العديد من الإنزيمات في المسيل الستيرويدي المنشأ steroidogenic، وزيادة تراكم الستيروئيد الحر في المصل.

ب- الستيروئيد بروجسترون تساقط السيج الطائسي الرحمي؛ مع ظهور نهائي. تحدث التأثيرات الضارة بالجرعة منخفضة (20 - 30 ميلي غرام) أو العالية (100 ميلي غرام/يوم) وتتضمن النزف الرحمي الشاذ، العنان، مضطرب الثدي، واضطراب السرايس والاكتئاب. تزول هذه التأثيرات الضارة بعد إيقاف الدواء. جيسترون *Gestronone* 5 10 منع/اسبوع هو ستروئيد مضاد بروجستروني بسبب انقطاعاً في تراكيز مستقبلات الإستروجين والبروجسترون، وانقطاعاً بنسبة 85% في التراكيز المصلية للإستروئيد. تكثف التأثيرات الجانبية للأندروجينية الصورت العميق، والرب (كثرة الشعر) والضعامة الظرفية وهي تأثيرات محتمة متعلقة العكس.

تعرض التوليفة المتكونة من الإستروجين والبروجسترون حملاً كاذباً هرمونياً. يستعمل مانع الحمل الهرموني المستمر أو الدوري (21 حبة فعالة متبوعة بالدواء الغفل لمدة 7 أيام). إن هذين الستيروئيد قبالان. وبعدَ الظهني الحاحم عن الاستعمال المستمر ميزة عند النساء المصابات بعسر الطمث. تنقص ناهضات الهرمون المطلق لموجهة الغدة التناسلية GnRH وافرز الهرمون المنبه للغريب؛ وافرز الهرمون المولون مما ينجم عن ذلك قصور الغدة التناسلية مع نقص موجهة الغدة التناسلية، وضمور بطانة الرحم والضمي amenorrhua. يعطى GnRH

داخِل الأنف أو تحت الجلد أو داخل العضل، مع تواتر إعطاء مرتين باليوم كل ثلاثة أشهر. تتضمن التأثيرات الجانبية أمراضاً من نمط أعراض الإيلس menopausal لنقص إستروجين الدم Hypoestrogenism (مثل النزف انقبلي انقبلي، هبات الحرارة أي تبيخ Flushes-)، الجفاف المهيني) ويمكن توقعه من ذلك بالإعطاء المتواكب لمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT بمرعات ملائمة للمرحلة التالية للإيلس postmenopausal.

على الرغم من توجيه معالجات انتهاك بطانة الرحم عبر الهرمونات نفسها، فإنه يمكن معالجة الأعراض مباشرة. غالباً ما نستعمل مضادات الالتهاب الستيروئيدية NSAID مثل الديقلوفيناك، الإيبوروفين، حمض نيفنافينيك لتخفيف الألم المرافق لانتهاك بطانة الرحم. تمد هذه الأدوية الخط العلاجي الأول عند النساء المصابات بالمرحوضي الذي لم يشت بأنه ناجم عن انتهاك بطانة الرحم.

عسر الطمث Dysmenorrhoea تنجم عسر الطمث عن نقص رحمي ناجم عن زيادة البروستاغلاندينات في الرحم خلال السورات الإباضية. يمكن معالجتها بكمية الإباضية (باستعمال الحبوب المشتركة أو النورثيمسترون)؛ أيضاً باستعمال منظمات تخليق البروستاغلاندينات مثل الأيبورين، الإندوميثاسين، النابروكسين. قد يُحتاج لإعطاء مسكن مضطرب تخليق البروستاغلاندين (NSAID) أي إعطاء أحد مضادات الالتهاب الستيروئيدية قبل عدة أيام من الحيض أو فقط في زس الأم.

متلازمة التوتر السابق للحيض Premenstrual tension syndrome قد تنجم هذه المتلازمة عن فقدان التوازن الإنزيمي الطبيعي للإستروجين والبروجسترون لكن ما زالت معرفة هذه المتلازمة غير دقيقة. قد تكون العوامل النفسية الاجتماعية عاملاً. وبعدَ تأثيرات شغل قوية. ليس من الضروري أن تكون الأدوية هي العلاجات المفضلة. فمة بينات معها ويتخذ ضدها:

• تثبيد الملح والمسرائل إضافة إلى الكسر التيازبدي في النصف الثاني من الدورة الحظية حيث توجه الأعراض واحتباس السرايس.

إن الأوكسيتوسين التحطبي (syntocinon) هو مسج طبيعي بقي وليس مطوّفاً بالعوارض كمنسج الطبيعي الذي أصبح مُهملًا obsolete.

يستعمل الأوكسيتوسين داخل الوريد لتحريض المخاض ومن أجل عطالة inertia الرحم أحياناً أو لسرف أو علال الإجهاض، غالباً ما يسبب تقلصات رحيمة نظمية مع الارتخاء فيما بينها، أي إنه يقلل نشاط الرحم الطبيعي، ويتطلب قرار استعمال الأوكسيتوسين مهارة خاصة.

إن عمر الأوكسيتوسين النصفّي هو 6 دقائق، ويعطى تريباً داخل الوريد باستعمال مضخة (راجع أعلام)، يجب أن يُسرف عليه أثناء إعطائه إشرافاً وثيقاً ونصح الجرعة بحسب النتائج، إذ قد تسبب ابعرجه المفرط تركزاً رحيماً وأحياناً غرقاً رحيماً، لذا يتطلب الرعاية القصوى.

يمتلك الأوكسيتوسين بنية قريبة من الغازوسين وليس من المفاحي، أن يمتلك كذلك نشاطاً مضاداً لإفراز الكول (راجع أعلام). قد يحدث تسهم مائي وحييم بالتسريب الوريدي لظنون ولاسيما عندما يترافق مع إعطاء سواثر كيرة الحجم. وينمو أن تصاحب الأوكسيتوسين مع الرقان الوريدي ناجم عن هشاشة الكرية الحمراء التي تسبب انحلالاً دمياً.

يعطى الإرعوث القلواني، أي الأرعومترين *ergometrine* بدلاً من الأوكسيتوسين كمعالجة أولية للسرف بعد الوضع.

الأرعومترين *Ergometrine* يستعمل لتفليس الرحم، وهو ناعض للمستقبلات الأدرينية ومستقبلات الدوبامين، ويعمل مباشرة بعد حقنه داخل الوريد، يبه الرحم في جميع الأزمد، ولكنه أكثر حساسية في الحمل المتأخر (راجع أيضاً الأرعومترين، الفصل 17).

يختلف الأرعومترين والأوكسيتوسين في أفعالهما على الرحم، إذ ينتج عن الجرعات المعتدلة من الأوكسيتوسين تقلصات معممة بطيئة متداخلة مع ارتخاء كامل؛ يسبب الأرعومترين تقلصات أسرع متداخلة مع تقلص توتري. نسب الجرعات العالية من كلا المادتين تقلصاً توترياً مستمراً. ويلاحظ أن الأوكسيتوسين أكثر ملائمة لتحريض المخاض،

• بريدكسين *Pyridoxine* (فيتامين B₆)، تميم الإنزيم): يعطى 100 ميلي غرام ليومياً عن طريق الهم (ليس أكثر) وهذه ثلاثة أشهر ويختفي عنها إذا لم تكن هناك منفعة قد تساعد في الاكتئاب والميوجية بصفة خاصة.

• ثوليفة موابح الحنل الصنوي الإستروجينية - البروجستوجينية.
• البروموكريتين، لاسيما في حاز وجود ألم في الثدي.
• منبط تخنيق بروستاغلاندين، مثل حمض الميفيناميك.

ألم الثدي التوتري *Cyclical breast pain*. قد يستجيب ألم الثدي عندما يكون وحيماً للاستعمال المستمر لحمض غامولينيك *Gamolenic acid* (إفاماست *Efamaast*) عوبياً؛ هو حمض دهني لا منسج من أجل أغشية الخلية (الزيضات اللواتسي لديها تراكيز منخفضة)؛ قد يفعل بانقاص القبط الحفري للبرولاكتين والأفومونات للبيضة، قد يساعد أيضاً البروموكريتين والنانازول.

عضل للرحم Myometrium

الأدوية للمحنه للولادة *oxytocics* تُعمل للولادة والبروستاغلاندينات تحرض التقلصات الرحيمة. تستعمل هذه الأدوية لتحريض الإجهاض، تسريع المخاض، ولتصغير فقدان الدم من مقر الملبدة.

معجلات الولادة OXYTOCICS

أوكسيتوسين *Oxytocin* هو بيتد هرموني من الغدة النخامية الخلفية. يبه التقلصات الرحيمة عند الحامل التي تصبح أكثر حساسية في توتد (تند الولادة). يمكن للمريضات المصابات بمرض في النخامية الخلفية (التواله القنوه) *diabetes insipidus* أن يعضن لحاض طبيعي.

يطلق الأوكسيتوسين بأسلوب انعكاسي من النخامية بعد عملية ترضاعه (يطلق أيضاً بالتثبي اليدوي للحنمة) وغالباً ما يسبب تقلصاً مباشراً للظهارة العضلية في الثدي؛ يمكن استعماله لتعريض هذو ثنين (بخاخ اتقي). له تأثير سريري آخر هام على ضغط الدم: إذ يمكن لجرعة المفرضه منه أن تنقص ضغط الدم.

تحريض الإجهاض INDUCTION OF ABORTION

يعطى Gemeprost مهلباً على شكل فرازج pessaries وهو النبروستاغلاندين المفضل من أجل التحريض الطبي للإجهاض العلاجي المتأخر. ينضج Gemeprost عنق الرحم ويلينه قبل الإجهاض الجراحي ولا سيما عند الحوائس primigravida [أي الفوائس بمعدن للمرة الأولى]. قد يعطى النبروبروستون عن طريق الفم أو مهلباً أو يعطى نيجيمبروست gemeprost لتحريض الإجهاض الطبيعي (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة). يمكن أن يسهل النيفيروستون Mifepriston (راجع أعلاه) الذي يعطى قبل المعالجة الجراحية من خلال تحميس الرحم على نبروستاغلاندين وبذلك يحدث الإجهاض في زمن أقصر وبمجموعة أقل من النبروستاغلاندين.

تحريض المخاض وزيادةته

INDUCTION AND AUGMENTATION OF LABOUR

يعطى الأوكسيتوسين تدرجياً وريدياً بطيئاً كما سيرو؛ متشاركاً عادة مع بضع السلى amniotomy ومع النديوبروستون عنى شكل أقراص مهلبة، وفرازج وعلامات مهلبة. قد يستعمل النيفيروستون قسماً أو مهلباً لتحريض المخاض (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة). يوصى المعهد الوطني للاستهيز السريري في المملكة المتحدة بما يلي:

- يفضل النديوبروستون عن الأوكسيتوسين في تحريض المخاض عند النساء نوات الأعشى السليمة بعض النظر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- إن النديوبروستون أو الأوكسيتوسين متعادلان في فعالتهما في تحريض المخاض عند النساء المنصبات بتسرق الأعشى بعض النظر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- تفضل مستحضرات النديوبروستون داخل المهبل عن المستحضرات التي تعطى داخل عنق الرحم؛
- يجب عدم البدء بالأوكسيتوسين لمدة ست ساعات تالية لإعطاء النبروستاغلاندينات مهلباً؛

بما يستعمل الأرومترين لوقاية من النزف بعد الوضع ونزلاته، ويضخ وقوع النزف بلاسما بالوقائي الثرومبيني (عموماً داخل العضل).
تمة ميرات لويج الأوكسيتوسين والأرومترين (سنتومترين syntometrine).

النبروستاغلاندينات PROSTAGLANDINS

(راجع الفصل 15 من أجل الوصف العام للنبروستاغلاندينات).

تليق النبروستاغلاندينات عنق الرحم (بمعلها على الكولاجين) وتمسك تأثيراً قوياً معجلاً للولادة وتتضمن:

المدينيوبروست Dinoprost (نبروستاغلاندين F2α، PGF2α) (نبروستون F2 ألفا) والنديوبروستون Dnoprostone (نبروستاغلاندين E2، PGH2) (نبروستين E2).

يستعمل تحريض المخاض وإلغاء الحمل بما فيها الإجهاض الفئات أو الجزئي وفي معالجة الرحي عُنارية الشكل (hydramniotic mole) تعطى حقناً داخل السلى (amniotic) أو خارجة، أو كأقراص مهلبة أو هلامية داخل عنق الرحم، داخل الوريد أو قسماً. يتطلب استعمالها القمع والتأمون (كما في ذلك اختيار طريق الإدخال) مهارة خاصة.

تتضمن التأثيرات الضارة التي، الإسهال، الصلح، غشي والتفاعل السيجي الموضعي.

جيمبروست Gemeprost (مضاهي نبروستاغلاندين E2) (سرفاجيم Cervagem) يستعمل داخل المهبل بسبب تليق عنق الرحم قبل الإجراءات الجراحية في الأثلوث الأول من الحمل؛ يستعمل منفرداً من أجل الإجهاض أو مشتركاً مع مركب مضاد بروجسترونسي (ميفيروستون، راجع أعلاه).

الكربوبيروست Carboprost (مضاهي نبروستاغلاندين E2) يستعمل في النزف بعد الوضع (مقاوم على الأرومترين والأوكسيتوسين) من أجل فعله المعجل للولادة، وهو ذو فعالية عالية. تتضمن تأثيراته الضارة، فرط ضغط الدم، الربو والوذمة الرئوية.

isoxosuprine للتيربوتالين Terbutalin، الريبوردين ritordine، السانتوتامول salbutamol. يصاحب استعمالات هذه الأدوية بمضاعفات قلبية وعائية تترافق مع تسرع القلب، نقص ضغط الدم. إن فشل البطين الأيسر التوسع من الأمور الشسي مسهل شرحها، ولكنها أكثر تدمراً للمريضة أحياناً. ربما يكون من العوامل التحميل المفرط للسوائل (الناسج عن النساء) وازدياد طنب لقلب للأوكسجين من العوامل، ويكون الاحتجاز أعلى بوجود الحمل المتعدد، وجود مرض قلبي سابق أو عندي أمومية maternal infection. لا بد من إعطاء تاهضة بينا 2 مع حجم أدنى من السوائل المنخفضة بوساطة الكستروز 5% (ليس ملحياً)، باستعمال بحفة ذات مضخة.

أما الجرعة الأولية للريبوردين ritordine داخل الوريد فهي 50 ميكروغرام/دقيقة، تزداد تدريجياً بحسب الاستجابة لحوالي 50 ميكروغرام/دقيقة كل 10 دقائق حتى توقف التقلصات أو تصل سرعة القلب إلى 140 ضربة في الدقيقة؛ يستمر لمدة 12 - 18 ساعة بعد وقف التقلصات (السرعة المعتادة - 950 - 150 ميكروغرام/دقيقة).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Baganell C J, Drenner W J 1996 Androgens in men — uses and abuses. *New England Journal of Medicine* 334: 707-714, 1415
- Berrett-Crowder E 1998 Hormone replacement therapy. *British Medical Journal* 317: 457-461
- Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz I M 2000 Medical termination of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 342: 946-956
- Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer 1996 Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347: 1703, 1713
- Clasier A 1997 Emergency postcoital contraception. *New England Journal of Medicine* 337: 1058-1064
- Goldberg A B, Greenberg M B, Darney P D 2001 Misoprostol and pregnancy. *New England Journal of Medicine* 344: 38-47

• عندما يستعمل الأوكسيتوسين للمريض المخاض، فإن الجرعة للرسي ما تسريباً وريدياً في البداية هي - 0.002 و0.001 وحدة/دقيقة تزداد على فترات أقلها 30 دقيقة حتى تصل لتراكمير تعظمية 3 - 4 كل 10 دقائق (0.012 وحدة/دقيقة غالباً ما تكون كافية)؛ والعدد المرصبي به هو 0.032 وحدة كل دقيقتي (الجرعة الأعظمية المرخص باستعمالها 0.02 وحدة/دقيقة).

الوقاية والمعالجة من النزف الرحمي

PREVENTION AND TREATMENT OF UTERINE HAEMORRHAGE

يمكن ضبط النزف الناجم عن الإجهاض الناقص بالأرغومترين والأوكسيتوسين (سيومتري) حقناً عضلياً. إن هذه التوليفة أكثر فعالية في الحمل الباكر مما لو أعطى كل دواء مفرداً.

يتضمن التدبير العلاجي الروتيني للمرحمة الثالثة للمخاض إعطاء الارغومترين 500 ميكروغرام مع الأوكسيتوسين 5 وحدات (سيومتري) تعطي حقناً داخل العضل عند ولادة الكتف الأمامية أو بعد ولادة الطفل مباشرة. قد يعطى الأوكسيتوسين مفرداً حقناً داخل العضل في مقدمات الارتجاج pre-eclampsia. تستعمل التداير نفسها في معالجة السرف بعد الوضع. قد تعطى الأدوية نفسها داخل الوريد من أجل النزف الرحمي المفرط الناجم عن رسي الرحم Uterine atony. إن كزيبوتروست Carboprost هو الدواء البديل في حالات النزف الشسي لا تستجيب للإرغومترين والأوكسيتوسين.

مرخيات الرحم UTERINE RELAXANTS

تُرعى ناهضات المُستقبَلات بينا 2 الأدرجية الرحم وتعطى تسريباً داخل الوريد من قبل الأطباء المولدين لتثبيط المخاض البسر premature labour. تذكر معها الإيزوكسوبرين

²⁰ بح استعمال الأوكسيتوسين، نصف مغاري من 10 وحدات في كل 300 ملي لتر (تسريب 3 ميلي لتر/ساعة، أعطى 0.001 وحدة/دقيقة)، أو من قبل المرحمات الأثنى. 30 وحدة/ساعة 500 ميلي لتر/ساعة 1 ملي لتر/ساعة، تعطى (4.001/دقيقة).

- hormone-replacement therapy. *New England Journal of Medicine* 345: 34-40
- Mendelsohn M E, Karas R H 1999 The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 340: 1801-1811
- Olive D J, Pritts E A 2001 Treatment of endometriosis. *New England Journal of Medicine* 345: 266-275
- Prenice A 1999 Medical management of menorrhagia. *British Medical Journal* 319: 1343-1345
- Vance M L, Mazurs N 1999 Growth hormone therapy in adults and children. *New England Journal of Medicine* 341: 1206-1216
- Vessey M P et al 1989 Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow-up of women in a cohort study. *British Medical Journal* 299: 1487-1491
- Wyatt K et al 2001 Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *British Medical Journal* 323: 776-780
- Greenendale G A, Lee N P, Arziola E R 1999 The menopause. *Lancet* 353: 571-580
- Gruber C J et al 2002 Production and actions of estrogens. *New England Journal of Medicine* 346: 340-352
- Hickey J A F, Lachaux C B 2001 Gonadotrophin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 358: 1793-1802
- Kohonen J A, Algra A, Grobbee D E 2001 Third generation oral contraceptive and risk of venous thrombosis. *British Medical Journal* 323: 131-137
- Kubba A, Guillebaud J, Anderson R A, MacGregor E A 2000 Contraception. *Lancet* 356: 1913-1919
- Lamberts S W, de Herder W W, van der Lely A J 1998 Pituitary insufficiency. *Lancet* 352: 127-134
- Manson J E, Mactin K A 2001 Postmenopausal

Vitamins, calcium, bone

الفيتامينات، الكالسيوم، العظم

يُفترض، ولكن لم يثبت، بأن أعمار نقصان فيتامين *أ* مرتين الشريفة subclinical قد تكون سبباً للعديد من اختلالات الصحة المزمنة وهي مسؤولة عن العدوى. وقد أدت هذه الفكرة إلى استهلاك هائل لمستحضرات الفيتامينات، التي تعدُّ بالنسبة لعظم المستهلكين ليست أكثر من قيمة العُمل placebo. الحمد لله فإن أغلب الفيتامينات غير سامة بالمقارنة، ولكن الأعضاء الملطون للفيتامين *أ* قد يسبب تأثيرات اعتيالية خطيرة.

تقع الفيتامينات في مجموعتين:

- الفيتامينات الذوابية في الماء: مجموعة *B* و *C*
- الفيتامينات الذوابية في الدهن: *A*، *E*، *D* و *K*

فيتامين *A*: الريتينول Vitamin A: retinol

يكتف المصنِّع الجنيس (generic term) لفيتامين *A* مواداً تمتلك أفعالاً بيولوجية ندرتبول والمواد ذات العلاقة (تسمى ريتينولات الشكل *retinoids*)، تتضمن الوظائف الرئيسية الريتينول:

- دعم الظهارة الطبيعية
- تشكيل ريتينال *retinal* كيميائي صوفي
- تعزيز الوظائف المناعية
- الحصين ضد العدوى وربما ضد بعض السرطانات.

يؤدي عوز الريتينول إلى تحول *metaplasia* وفراط انقراض *hyperkeratosis* في الحاء الجسم كافة. بعد هذا الحؤول استذكراً *reminiscent* للمرحلة المبكرة لاستحالة النسيج الطبيعي إلى سرطان.

لمنحصر

- وأصفت هذا المظاهر للفارماكولوجية الرئيسية للفيتامينات. ولما لمظاهر كتنبرية، لوظيفة الفيزيولوجية، والمصادر وللمتطلبات اليومية ومنازعات العوز (الأولي والثاني) فتوجد في أي كتاب طبي دراسي.
- فيتامين *A*: الريتينول *retinol*.
- فيتامين *B*: مركب.
- فيتامين *C*: حمض الأسكوربيك.
- فيتامين *D*: الكالسيوم، هرمون ثديوي *PTH*، الكالسيتونين، تصفونات ثنائية.
- معالجة اضطرابات الكالسيوم والتخثر.
- فيتامين *E*: توكوفيرول.

الفيتامينات هي مواد أساسية من أجل الاستقلاب الطبيعي ويجب أن يكون إمدادها الرئيسي من النظام الغذائي (القوت *diet*).

لا يستطيع الإنسان تحقيق احتياجاته في الجسم باستثناء بعض الفيتامين *D* في الجلد والتهكروبياميد من الترفوقان. قد يؤدي نقص فيتامين معين إلى متلازمة عوز نوعية. قد يكون ذلك أولياً (النظام الغذائي غير الكافي)، أو ثانوياً، وينجم عن فشل الامتصاص (مشوذة معوي أو إسهال مزمن)، أو زيادة الاحتمالات الاستقلابية (المعوى، الحمل، الإرضاع، فرط الحرارة).

إن أعمار الفيتامينات المتعددة شائعة وتسبب صوراً سريرية سقطة. فله العديد من المستحضرات المفردة والعديدة الفيتامينات لتوفر المراقبة والعلاج.

إد شعر بفرحات في فدميه وقد أصعب بالصدمة لرؤية قدميه بلون جلد قماماً حيث انتصل جلد الأحصين الثخينين وأفضل ما فعله تحت وطأة هذه الظروف: أنه نطخ الجلد الجديد باللانولين lanoline... ويربط العصاب bandages إلى جلد ظهر الأحصين¹.

يعدُّ فيتامين B₆ ومشتقاته منسجماً ceratogenic بالجرعات الفيزيولوجية المذكورة سابقاً، مثلاً في المعالجة الدوائية (من أجل الاحتياطات، راجع استعماله في العُدَّة والصنَّاعة، الفصل 16). قد تأخذ الحامل السليمة المتحمسة على نحو مضلل إضافات supplements من تلقاء نفسها مما يسبب عطلاً على الجنين. تنصح جمعية التَّسْخِيَّات Teratology Society بأن لا تزيد الإضافات عن 8000 وحدة دولية (24000 ميكروغرام/ اليوم).

الجرعة المفرطة الحادة Acute overdose: لقد أصبح المسافرون مصابون بالعملة يأكلهم أكباد اللواحم القطبية:

لا يأكل الأسكيمو أبداً كبد الدب القطبي، المعروف بسميته، وكذلك يتعادي كلاب الأسكيمو أكل كبد الدب القطبي لحكمة غريبة. إن ثفنن يسحرون من الأسكيمو بخافون كلاب الأسكيمو husky، ويفرهم الشمع يتسم من كبد الدب القطبي - تصح شهائم حانمة بالقرب من القطب الشمال - ينهلكون حتى 10 مليون وحدة دولية من فيتامين A (انطلب اليومي هو 5000 وحدة دولية) يعدُّ هذا كثيراً جداً من شراء جيد، ومرعان ما سيهدد للمعنى diner نفسه مصاباً بالملس ثم يتصلب عليه الصناع والقيء بعلقه، وأخيراً يفقد الضئقة الخارجية من جلده².

فيتامين B المركب Vitamin B complex

لقد صنَّعت بعض المواد المختلفة الواسعة، من أجل اللاتمة، على أنها 'فيتامين B المركب'. تتضمن المواد المستعملة في المعالجة الدوائية ما يلي:

الثيامين (B₁): Thiamine (B₁): يستعمل الثيامين فعولاً لغايات

يستعمل الثيوتينول ومشتقاته بجرعات تفوق الاحتياجات التصنوية، كما في المعالجة الدوائية، أدواء الجلد المحتل القرن (الصندفة، العُدَّة Acne)، وفي ابيضاض الدم.

لوتينوين Tretinoin هو حَمَصُ الثريتينويك retinoic: يستعمل في العُدَّة Acne تطبيقاً موضعياً، راجع الفصل 16؛ وفعولاً لتعريض هدأة ابيضاض السلالف القوية promye-locyte leukaemia

إيزوتريتينون Isotretinoin: هو مَصْلُوح isomer لحمض الثريتينويك (عمره العصمي 20 ساعة). يستخدم فعولاً في العُدَّة (راجع الفصل 16). يُعدُّ فعولاً في الوقاية الثانوية من الأورام الأولية عند المرضى الذين عُولجوا من أجل السَّرَطَانَةُ المَرَشَقِيَّةُ الخَلَايا squamous cell carcinoma في الرأس والعنق.

أسترتين Alectoria: هو مشتق حمض الثريتينويك (عمره التصفي 48 ساعة). يستعمل فعولاً من أجل الصندفة (راجع الفصل 16).

ريتينول Retinol يستعمل هو نفسه في الوقاية والمعالجة من العُورُز (عمره العصمي 7 - 14 يوماً).

الأثر الضائرة Adverse effects

تحدث الآثار السمية بالاندخول العملي الشديد (عند الأطفال 25000 - 500000 وحدة دولية يوماً) تجلى العلامة الشخصية للتسمم المزمن بتورم حمض tender مؤلم في العظام انطوية. تحدث أيضاً الغثيم، والأفات الجلدية، فقدان الشعر، ضخامة الكبد والطحال، وذمة الحليمة، نزف وتوعلت عام. يتراكم الفيتامين A بشفة (بمزدن في الكبد والكلى) وتأخذ آثاره أسابيع حتى تزول. تنجم معظم حالات التسمم بالفيتامين A عن إعطاء الأمهات كميات كبيرة من زيت كبد السمك لأطفالهن اعتقاداً منهراً أن ذلك مفيدٌ لهم.

تسبب الجرعات المفرطة الزمرة أيضاً ازدياد تعرض الأغشية البيولوجية والطبقة الخارجية من الجلد للتقشر peel. إن التال المتصرف في هذه الحالة هو مُستكشف العظية Antarctic الجائع في عام 1913 الذي أكل كبد كلاب زلاحة الأسكيمو.

¹ Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson .British Medical Journal 1:283

² Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson .British Medical Journal 1:283

فيتامين C: حمض الأسكوربيك

Vitamin C: ascorbic acid

يؤدي عوز حمض الأسكوربيك إلى البُقع في *scurvy* الذي يتميز بنسروف خثرية *petechial* أورام دموية؛ برف ثلثة (عند وجود الأسنان) وفقر الدم. يمتلك مكاناً بارزاً في تاريخ التدابير العلاجية.

شاح البُقع يشده منذ آلاف السنين؛ لا سيما بين البحارة في رحلاتهم الطويلة. ولقد أنجز الطبيب جيمس كند Dr. James Lind في عام 1753، تجربة علاجية بسيطة ذات شواهد simple controlled therapeutic trial على 12 بحاراً مصابين بالبُقع المتقدم. كان النظام الغذائي نفسه لهم جميعاً وكانوا يعيشون على جانب السفينة نفسها في البحر. قسمهم إلى أزواج وعالج كل زوج منهم بأسلوب منفصل بشراب التفاح، حمض السلفوريك، ماء البحر، الخل، طبخة دوائية من الثوم، الخردل، النعنع ونبات المر *myrrh*، ورتقاجير، ولسمون *lennon*. شفي الزوج الذي تلقى البرتقال والليمون وعادوا إلى سديهم خلال أسبوع؛ بينما تعثر باقي الزوج واحد فقط من الباقين، وهو الزوج الذي أخذ شراب التفاح. لقد تم التأكيد المتكرر على نجاعة البرتقال والليمون في الوقاية والشفاء من البُقع، وقامت البحرية البريطانية في آخر الأمر بتخصيص حصص منتظمة من عصير الليمون؛ ولكن نسوء الحظ أسبغت في حينها بعصير الليم ⁴ (Lime) الأرخس الذي يحتوي كمية غير كافية من حمض الأسكوربيك للوقاية من البُقع تماماً.

الوظيفة Function

يحتاج حمض الأسكوربيك لأجل تخليق الكولاجين، معدّ عاملاً مُخْتَرِلاً (مضاد تأكسد) أيضاً ويلعب دوراً في جملة الأكسدة - الاعتزال ووجبات المُؤكسِدَات (الهندوز الحرة)

1 يصاب الإنسان والبقوانات *primates* الأخرى؛ تُظهِر رُتَبُ الثدييات، منسور عينا، حمض فاكهة ابدانا، البقع نستطيع اخيونات الأخرى تخليق حمض الأسكوربيك.

4 يستعمل عموماً مصطلح "اخو limey" من قبل البحارة الإنكليز؛ ذلك متروك الآن يستعمل فقط في استرقاب.

نفسوية، ويعطى داخل الوريد في الحالات الإسهالية الخطوة مثل متلازمة فرنتكه-كورساكوف. عندما يسبب سمية ثاقبة؛ فيحب أن يعطى حقناً على مدى 10 دقائق (أو يعطى عضلياً).

الكوبالامين Cobalamins (B₁₂): راجع الفصل 29

حمض الفوليك Folic acid (B₉): راجع الفصل 29.

البيريدوكسين (B₆) Pyridoxine هو نيم إنزيمي (يشغل نازعات الكربوكسيل decarboxylases) من أجل نقل الأمين transamination وله علاقة بالعديد من العمليات الاستقلابية. أما متطلبات البالغ الطبيعية منه فهي حوالي 2 ميلي غرام يومياً. يعطى البيريدوكسين كعلاج دوائية لعلاج بعض الأخطاء الاستقلابية الخلقية المتعلقة على البيريدوكسين، ومنها نيبطة الهوموسستينية، فقر الدم الوراثي الحديدية الأرومات hereditary sideroblastic anemia وعرض أوكسالات البول البولي. قد ينحصر عوز البيريدوكسين بالأدوية مثل الأيزونياريد، الفيدرارين، البنسلين؛ بقي البيريدوكسين بمقدار 10 ميلي غرام يومياً من تطور التهاب الأعصاب المحيطي بدون تداعج مع الفعل العلاجي.

استعمل ثيريدوكسين أيضاً في بعض الحالات النسي تتنفس العوز السابق للحيض، انتهى المسلي، ماء للإشعاع بحرعات قد تزيد أحياناً عن 100 ميلي غرام/يومياً. قد يكون التعرض لحرعات عالية ضاراً، ممثلاً قد يسبب اعتلالاً عصبياً سمياً لا يمكن أن يبرأ.

النياسين Niacin (B₃): (حمض البيكوتينك، نيكرتاميد) هو جزء أساسي في نيم نازعة اقيدروجين I و II codchy. drogenase، ولذا فهو موجود في كل خلية حية. يستعمل في بعض أنواع فرط شحميات الدم؛ راجع الفصل 25.

لا تحدث الآثار انضائرة باخرعات المعيارية من ليكرتيليد. يسبب حمض النيكرتريك، الذي يتحول إلى نيكرتيليد، توسع أوعية محيطي مع بيع flushing مزعج وحكة، وقد يفسى على المرهض.

المباشر) لكنه أقل فعالية من زرقَة أنثيلين methylene blue (كلوريد الميتيل ثيون). يُعطى ككلاما عموداً، وريدياً أو عضلياً. يمكن أن تسبب الجرعات المفرطة من زرقَة أنثيلين ميثيموغلوبينية الدم (تسبب الإنزيمات المعتمدة على NADPH).

قد تخرض ميثيموغلوبينية الدم بالأدوية المؤكسّنة - السلفوناميدات، الثريبت، الثريبت (قد تحدث أيضاً بماء الشرب)، البرهاكين، المخدرات الموضعية، اللبسون، الثروفورانترون، النوروبوسيد، مضاعفات الفيتامين K، الكولورات، الألبين، الثروبونزين. ثمة حالات إسعافية فادحة ينفع فيها إعطاء زرقَة أنثيلين 1 ميلي غرام/كيلوغرام داخل الوريد ببطء خلال 30 دقيقة. (يتاح حمض الأسكوربيك مباشرة مع السبب الكيمائي ولكن لا يكفي ذلك في الحالات الشديدة، التي تعدُّ الوحيدة التي تحتاج معالجة).

في الشكل الخنقي congenital يفيد إعطاء زرقَة أنثيلين فورياً مع حمض الأسكوربيك أو بنونه لعدة أيام أو أسابيع. تحولُ زرقَة الميتيلين البول للأزرق وقد تخرج التراكيز العالية السيل البولني، لذا يجب أن يكون مدخول السوائل عالياً عند استعمال جرعات كبيرة.

سلفاموغلوبينية الدم Sulphaemoglobinemia لا يمكن معالجتها بالأدوية، وربما تنتج عن السلفوناميدات، الثريبت والثريبت.

فيتامين D، الكالسيتونين، الهرمون الدرقي،

الكالسيوم، الفوسفونات الثنائية، العظم

Vitamin D, Calcium, parathyroid hormone, calcitonin, bisphosphonates, bone

ترتبط هذه العوامل بقوة مع بعضها وسوف نتناقش معاً.

فيتامين D

يتضمن العيتامين D عدداً من المركبات ذات العلاقة الشبيهة مع السمورول وله خصائص بيولوجية متشابهة إذ بقي من أدوية غوّز الفيتامين D أو يلفها وهي الرّخد rickets وتلين العظم. تتضمن الأشكال الهامة ما يلي:

المتحة بأسلوبٍ داخليّ للتشأ أو في البيئة، مثل دخان السبارة (راسع الفيتامين D)

دواعي استعمال حمض الأسكوربيك

Indications for ascorbic acid

- الوقاية والشفاء من الزّنج scarvy.
- تخفيض البول (ناحراً - ما يكون سلائماً).
- ميثيموغلوبينية الدم methaemoglobinemia: من أجل سوسه كحامل مُتّبرّل (راجع أدناه).
- الرّكام Coryza: ربما تقصّي الجرعات الكبيرة (1 غرام أو أكثر يومياً) من حمض الأسكوربيك (المتطلب للعدوى) اليومي (60 ميلي غرام) من وفوق الرّكام ووحده. إن التحارب المنعول عليها في هذا امراض صعبة والنتائج غير جازمة. لتبوير استعمال مثل هذه الجرعات عند السكان، يجب أن تظهر متفعة سريرية، إضافة للاعتداد الإحصائي، والنصر غير المعتد به. هذا لم يتحقق بعد.

الآثار الضارة

قد تسبب الجرعات العالية اضطراراً في اليوم، الصداع، والاسرعاج المعوي. يطرح حمض الأسكوربيك جزئياً في البول دون تبدل وينتقل جزيئاً إلى أوكسالات oxalate. أما الجرعات عوي 4 غرامات يومياً، التي تؤخذ لفترات طويلة رعية في الوقاية من الرّكام فقد، تزيد، من تركيز الأوكسالات البولية بما يكفي لتشكيل حصيات أوكسالانية. قد يُؤزمت precipitate الإعطاء داخل الوريد لحمض الأسكوربيك لتسبب انحلال الدم haemolytic attack عند المصابين بغوّز نازقة هيدروسين لانسوكوز - 6 - فسفات glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD).

ميثيموغلوبينية الدم

METHAEMOGLOBINAEMIA

مادة مُحرّنة يُحتاج إليها لتحويل الميثيموغلوبين (حديديك؛ حديد ثلاثي؛ شكافو) إلى أكسي هيموغلوبين (حديدوز؛ حديد ثنائي؛ شكافو) عندما يتشكل ما يكفي منها تسبب اختلالاً خطراً في القدرة على حمل الأوكسجين الدموي. إن حمض الأسكوربيك غير سام (يعمل بالاختزان

• D₃ أو إرغوكالسيفيرول (كالسيفيرول) بصطع بالتشعع فوق البنفسجي من الأروسترون.

• D₂ أو كوني كالسيفيرول بصطع بالتشعع فوق البنفسجي لمدة 7 ديهيدروكورتيسونول؛ هو الشكل المخرج في العناء الطبيعي ويشكل في الجلد.

يصبح فيتامين D₂ و D₃ أكثر فعالية عبر زوج من تفاعلات بصافة للهدروكسيل أفتزكسنة hydroxylation هما: (a) 25 هيدروكسيل في الكبد، و (b) 1- ألفا هيدروكسيل في الكلية (تحت مرافقة هرمون الدرقة PTH) يشكلا 1- ألفا - 25 ثنائي هيدروكسي كوني كالسيفيرول؛ وهو الشكل الطبيعي المعال من فيتامين D، يتوافر باسم كالسيفيرول Calcitriol. يكون تفاعل ألفا هيدروكسيل الكوني النهائي محدود السرعة وغير كاف بوجود مرض كلوي؛ أما إعطاء طلائع بيولوجية أقل فعالية فيكون مسؤولاً عن نقص الشحاعة.

ولذا فقد أدخل الشكل 1,25- ألفا - هيدروكسيلي Hydroxylated (1- ألفا- هيدروكسي كوني كالسيفيرول) ألفا كالسيدون (One Alpha)، الذي يتطلب فقط المتركسة في الكبد ليصح 1- ألفا - 25 ثنائي هيدروكسي كوني كالسيفيرول (كالسيفيرول calcitriol). ذلك يكون ألفا كالسيدون (والكالسيفيرول أيضاً) فعالاً في فشل الكلية لأنه يصلوذج مرصلة لفيهدروكسلة الكلوية النسيبة، عرضي باستثناءه سبب فاعلية potency غير الاعتيادية وتعاثنة efficacy عند البالغين بجرعة النسيابة المعتادة وغالباً ما تكون 0.25 - 1 ميكروغرام/يوم فحسب.

إضافة لذلك ثمة تفاوت جنوبي بين الفيتامين D₂ و D₃ ديهيدروتاكترونول مشهور (Tachyrol, AT10) الذي يتفعل بيولوجياً أيضاً ما فتزكسنة في الكبد 25 الكلوية.

الميزات Advantages تتضمن ميزات ألفا كالسيدون وديهيدروتاكترونول البدء السريع ومدة التأثير السريعة الفصوية (عدة أيام) مما يجعله ملائماً للإحكام السريع لكالسيوم البلازما كما في قصور الدرقات Parathyroid. لا تكون مثل هذه العوامل مناسبة عند الرغبة بالإحكام الطبيعي لكالسيوم البلازما (أسابيع) بالفيتامين D₂ و D₃ في حال التدهور

العلاجي الاعتيادي لغور الفيتامين D.

الأفعال Actions إن أفعال الفيتامين D معقدة. إذ تعزز الفيتامين D النقل الفعال (امتصاص) للكالسيوم وبالتالي الترسبات من الأمعاء ويسيطر، مع هرمون الدرقة Parathyroid hormone على تنغدن العظم ويعزز عود امتصاص الكالسيوم والتسفات من النسيبات الكلوية. يرتفع تركيز الكالسيوم البلازمي. ثمة تنكز بعد جرعة 1000 وحدة دولية حوالي 21 ساعة قبل بدء الأثر المعوي، وربما يتعم ذلك عن الزمن اللازم لتحويله للاستقلابي إلى أشكال أكثر فاعلية. لكن يكون التنكز مع الكالسيومول لتفاعل بيولوجياً ساعتين فحسب.

تتملك الجرعة المفردة الكبيرة من الفيتامين D آثاراً بيولوجية قد تصل إلى ستة شهور (بسبب الاستقلاب والحزن). لذا يتراكم هذا العامل، فقد تعطي الأم للطفلة عنى انها جرعة مفرطة من الفيتامين D لتصبح عقلمه قوية مما قد يسبب له صبة خطيرة.

دواعي الاستعمال Indications. يستعمل الفيتامين D للوقاية من الرخد ولعلاجه وكذلك لجميع أنواع تلبس العظام، وللمعالجة العرضية لبعض حالات قصور الدرقات Para-thyroid والمنتفئة Psoriasis أيضاً.

رخص الكالسيومول للتدوير العلاجي لتخلل العظم الثالي للإيابة. لذا كان هناك اهتمام سيب للكالسيوم من المعوي gut في تلبس العظم الثانوي للإسهال الدهنسي أو مرض كلوي لذا غالباً ما يُحتاج لقادير كبيرة من الفيتامين D لغمر الامتصاص.

يجب أن يراقب استعمال الفيتامين D كمعالجة دوائية عموماً برخد كالسيوم البلازما.

الجرعة والمستحضرات I.0) Dose and preparations

مكروغرام - 40 وحدة). يمكن الوقاية من غور الفيتامين D البسيط بإضافة فموية من 10 مكروغرام (400 وحدة) من الأروغموكالسيفيرول يومياً. ثمة غور الفيتامين D شائعاً عند الأسويين الذين يستهلكون خيراً خالياً من الفشور وعند المسنين الذين يعيشون بمردهم؛ يمكن الوقاية من عوزة بأخذ إضافة فموية من الأروغموكالسيفيرول 20 مكروغرام (800

والأدوية F&D في الولايات المتحدة بأن المفحوص القوت المثق
fortified diet بإحسان الفيتامين D يجب أنه لا يزيد عن 1000
وحدة يومياً.

لا يتحمل المصابون بالنسار كوفيد sarcoidosis الفيتامين D
وقد لا يتحملون أيضاً الكمية الصغيرة جداً الموجودة في النظام
التغذية الطبيعي، وكذلك انقذار الذي يجري تخليقه في
جلدهم بتأثير ضوء الشمس. قد ينجم عدم التحمل into-
ence عن الإنتاج المفرط من الكالسيتريول (راجع أعلاه)
من ابتلاع macrophages المتفعلة بالانترفيرون؛ يُعكس فرط
الإنتاج بالكورتيكوستيرويد الذي يستعمل في معالجة فرط
الفيتامين D للوحيم.

إن تناول الأدوية التي تحرض الإزيمات عند المصابين
بالصرع قد تطور تلين العظام أو الرحد (الأطفال). وقد يعجم
ذلك عن زيادة التحريض الإزيمي الذي يزيد استقبال
الفيتامين D ويبب عزوه، أو قد يكون هناك تبيط لأحد
أنواع الهيدروكسلة Hydroxylations التي تزيد الفعالية
البيولوجية.

معالجة اضطرابات الكالسيوم والعظم

Treatment of calcium and bone disorders

نقص كالسيوم الدم HYPOCALCAEMIA

تعطى فطر كرنات الكالسيوم calcium gluconate حقناً
في نقص كالسيوم الدم الحاد، الذي يتطلب معالجة جموعية
من محلول 10% بمقدار 10 - 20 ميلي لتر حوالي 2 ميلي لتر
بالذئقة ويتابع بالتسريب المستمر داخل الوريد بمقدار 10
ميلي لتر (9 ميلي مول) باليوم مع رصد كالسيوم اللازم.
يجب أن لا يعطى عضلياً لأنه مزلم ويسبب النخر. يمكن أن
يعطى عنبرينات الكالسيوم calcium gluconate حقناً
عضلياً عميقاً عند اليافقن.

من أجل الاستعمال المزمن، كما في قصور الشريقات،
يحتاج إلى الألفاكالسيدول أو الكالسيتريول. يزداد الكالسيوم
الغذائي Dietary بإعطاء على كونات الكالسيوم (تتوافر

وحدة) يومياً. يتطلب غوز الفيتامين D الناجم عن سوء
الاستعسا المروي أو المرض الكندي اقرس إعطاء الفيتامين D
بجرعاته الفارماكولوجية، مثل أقراص الأوغوكالسيفورول
حتى 1 ميلي غرام (10000 وحدة) يومياً. يتأخر الأثر
أضداداً للتحذ antirachitic effect للفيتامين D من شهر واحد
إلى شهرين ويعكس التركيز البلازمي للكالسيوم الجرعة للمعطاء
قبل أيام أو أسابيع. إن تعديل تواتر الجرعة غير مطلوب.

وقد يتطلب نقص الكالسيوم في الدم في قصور الشريقات
hypoparathyroidism جرعات من الأوغوكالسيفورول تعلى
حتى 2.5 ميلي غرام (100,000 وحدة) يومياً لتحقيق كلس
الدم الشوي لكن تصعب معايرة الجرعة وقد يأخذ فرط
كالسيوم الدم الناجم عن الجرعة المفرطة أسابيع حتى يبرأ.
لذا تفعل مشتقات الفيتامين D التخليقية، أي ألفاكالسيدول
alfacalcidol والكالسيتريول لأنها ذات بدء سريع ومتوازن
للتأثر rapid onset and offset of action مما يسهل تضبط
كالسيوم الدم. قد يحتاج أيضاً لإضافة الكالسيوم فمويماً.

يجب وصف ألفاكالسيدول alfacalcidol والكالسيتريول
calcitriol. لكن ليس الأوغوكالسيفورول، إذا تطلب مريض
مصاب بعلّة كلوية معالجة بالفيتامين D (راجع ما سبق).

إن الكالسيتريول calcipotriol (تلكالستول Tacu-
alcitol) هما من مضاهات الفيتامين D وتوافرن على شكل
كريمات ومرهم لعلاج الصدفية Psoriasis (الفصل 16).

أعراض الجرعة المفرطة Symptoms of overdose تحجم
عن ارتفاع مفرط في كالسيوم الدم بصورة رئيسية. تتضمن
أذكار العامة: اوعث، والغص، والغثان، والألم البطني،
والعطش، والإمساك، وقد انشبهة. تتضمن الآثار المبددة
الأخرى التكتلات المتعبدة غالباً في كل مكان من الجسم،
والضرر الكلوي وزياد تاج الكالسيوم البولي؛ قد تشكل
حصاة كلوية. عندما يرداد الفيتامين D عن 10000 وحدة
يومياً عند البالغين لأكثر من حوالي 12 أسبوعاً فإنه يصح
خطراً.

قد ينشأ التسمم بالفيتامين D عن حُسن التية، والإعطاء
غير الضروري من قبل الوالدين. لذا تفلر إدارة الأغذية

أقرص فوارة) أو لآكلات الكالسيوم calcium lactate. يرتبط هيدروكسيد الألمونيوم مع السمات في الأمعاء معياً نقص السمات في الدم، الذي يبه الشكل الكلوي لأهم مُستقلب فغان للبيامين D ويجزر على نحو بعيد امتصاص الكالسيوم.

الأثار الضائرة للكالسيوم Adverse effects داخل الوريد قد تكون خطيرة جداً، أما العلاقة المتكررة فهي الشعور بالوخز Tingling في الفم والذراع المنتشر بكل الجسم. إن آثاره الخطيرة على القلب، تخمكي الديجيتالز وتنازله منه (وقد يحدث توقف قلبي حيث عند الحيوانات المدخلة) ويُصبح المرضى أن يبتنوا الكالسيوم داخل الوريد إذا كانوا يتناولون الفينيكوزيد الديجيتالي (بامتثناء نقص كالسيوم الدم الوخيم المحصور بأعراض). يهاض اثر الكالسيوم على القلب باليوسيوم وعلى نحو شبه يمكن معاكسة counteracted الآثار السمية ليوسيوم المصل العالي في غنس الكبة الماء بواسطة الكالسيوم.

فرط كالسيوم الدم HYPERCALCAEMIA

تمة حاجة لمعالجة فرط كالسيوم الدم الوخيم السبب للإعراض مؤهه تُرغ السبب أم لم يتسرع، يُحتاج عموماً في التركيز اللازمي 3.0 ميلي مول/لتر (12 ميلي غرام/100 ميلي لتر) إلى معالجة ضارفة بوجود بية سريعة على السمية (بتفارت التحمل الفردي ككثراً).

تدابير مؤقتة Temporary measures

بعد مراعاة الوثيقة الفنية والكلوية للمريض، يمكن تماع التدابير التالية انتقائياً:

- لا بد من المحلول المنفحي العنيدروكسي physiological saline أولاً لتصحيح نقصه الصوديوم ونماء وثاناً لتعززه الإدرار البولي للصوديوم المرتبط بالكالسيوم في النبيب الكلوي المائي. يجب، إذ يعطى في البداية 500 ميلي لتر من محلول ملحي 0.9% داخل الوريد كل 4 - 6 ساعات لمدة 2 - 3 أيام ويستمر بمعدل 21 يوماً حتى يختص كالسيوم البلازما إلى أقل من 3.0 ميلي مول/لتر ويجب أن يكون مدعوم انعموي ككافياً، يستلبد التدبير المرضي على توازن

السوائل والكهتروليت بما فيها البوتاسيوم. قد يُصاف للغيروسيميد Fursemide لتدبير سائلاً يُسمح نفاذ للمح. • ثنائي الفوسفونات bisphosphonate (انظر لاحقاً). بسرب فليبيدرونات pamidronate وفقاً (الجدول 1.38): وهو فعال في أنواع مختلفة من اضطرابات فرط كالسيوم الدم. يبدأ المخص كالكسيوم المصل في خلال يوم أو يومين وينخفض في خلال 3 - 6 أيام ويديم لمدة 20 - 30 يوماً. قد تعطى الإسدرونات Etidronate داخل الوريد في مرض فرط كالسيوم الدم الحث. يبدأ عمله خلال يوم أو يومين وتدم الجرعة مدة 3 - 4 أسابيع؛ قد يعيد أيضاً في انداء التقيبي الورمي في العظم. أما الكلودرونات Clodronate (فسوي أو داخل الوريد) أو حص زولينونيك Zoledronic داخل الوريد فهما دوائيان بديلان.

الجدول 1.38: معالجة فرط كالسيوم الدم بالبيدرونات ثنائية الصوديوم disodium pamidronate	
الكالسيوم (ميلي مول/لتر)	بيدرونات (ميلي غرام)
> 3.0	15 - 30
3 - 3.5	30 - 60
3.5 - 4.0	60 - 90
< 4.0	90

تسرب بطيء: أي 30 ميلي غرام في محلول ملحي 250 ميلي لتر تركيز 60.9 لمدة ساعة تترفع الاستجابة خلال 3 - 5 أيام.

- الكالسترونين calcitonin (راجع أدناه). عندما ينجم فرط كالسيوم الدم حثياً عنى الأقل بسبب التحريك من العظم، يمكن استعمال الكالسترونين لتثبيط الارتشاف العظمي، وقد يُعز الإفرغ البولي للكالسيوم. يتطور هذا التأثير خلال بضع ساعات وقد تفقد الاستجابة عنى مدى بضعة أيام (لكن قد تسترد أحياناً بالسترويد الكظري).

- إن الستيرويدات القشرية الكظرية adrenocortical steroid، مثل الريدنيزولون 20 - 40 ملغ/يومياً فموياً، فعالة في أوضاع خاصة؛ إذ تنقص من فرط كالسيوم الدم الناجم عن

د حي - اةأ أدبر هيدروكسي بروباميد ثنائي فسفات، الصوديوم Amino hydroxy propylidene diphosphonate, ADP

نخسبات الكلووية، بالإضافة للدايمير العامة (نظام غذائي منخفض الكالسيوم، مدعوم غذائي من السوائل) ماندر البرني الثيازيدي (مع أو بدون السيترات citrate الرابطة للكالسيوم) وتُصفقات للصوية (راجع أعلاه) راجع أيضاً تحصى الكلية (راجع العصل 26).

الهرمون الدرقي PARATHYROID HORMONE

يفعل الهرمون الدرقي بصفة رئيسية على الكلية ليزيد الارشاف العظمي للكالسيوم؛ يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، على نحو غير مباشر، حيث يبنه التحليل الكلوي لمركب 1-ألفا-25-ديهيدروكسي كوليكالسيفيرول (راجع العظامين 1). ويزيد معدن إعادة تشكيل العظم (المعدن والكولاجين)؛ ويزيد فعالية الخلية العظمية؛ يبرعته العالية، يدعم التوازن الإجمالي للإرشاف (فعالية نافضة للعظم osteoclast) ويزيد تركيز الكالسيوم البلازمي (والخفاض الأنسفات) ولكن يدعم برعته المنخفضة تولان تشكل العظام (فعالية باية للعظم osteoblast).

الكالسيبتونين CALCITONIN

الكالسيبتونين هو هرمون بيتيدي ينتج من الخلايا C في الغدة الدرقية (عند الثدييات). يفعل في العظام (تنشيط نقص العظم osteoclast) وينقص معدن نغلب العظم، وينقص من سرعة امتصاص الكالسيوم والفسفور في الكلية، يُمنحصل عليه من مصادر طبيعية (الخنزير، المملوثة، الأتقليس) أو يُحلَق صناعياً. يتفاوت العمر النصفي بحسب مصدره؛ أما العمر النصفي للكالسيبتونين الإنساني فهو 10 دقائق. تتطور الأضداد ولاسيما نحو الكالسيبتونين الخنزيري وتُستقبل neutralise تأثيره؛ لذا يفضل الكالسيبتونين سمنون تحليقي (سالكانتونين Salcatonin) في الاستعمال المطون؛ قد نجح فقدان تأثيره عن التنظيم النازل للمستقبلات. يستعمل الكالسيبتونين (تحت الحاد، عضلياً أو داخل الأنف) ليحفظ فرط كالسيوم الدم (التأثير السريع). ويستعمل في داء باجيت paget العظمي (معرج الألم، وانضفاط الأعصاب، مثل شعيب القمعي السعوي)، أم السرطان النقيطي العظمي،

التسمم بالفيتامين D (الذي يكون ناجماً عن فرط الإمتصاص للمري للكالسيوم) وينقص من الساركنويد بآثره المُحرر للمرض بصفة رئيسية). قد يكون السنويود فعالاً في فرط كالسيوم الدم الشاحم عن الحباثات إذ يستحب المرض نفسه كما في لقوما الورم النقي. لا يستحب معظم المعندين بفرط البرنية.

• نعدُ السُفات phosphate وريدياً سريعة الفعالية ولذُكها تخفض الكالسيوم بترسيب السُفات والكالسيوم في العظم والأنسجة الرخوة وتبسط فعالية نافصات العظم، يجب أن تستعمل عندما تعتمل الطرق الأخرى.

• الإيدينات الثلاثية الصوديوم Trisodium edetate (وهي مكافئ علاجي للإيدينات الثنائية الصوديوم) تعطى داخل الوريد، وهي تخلب الكالسيوم وتُفرغ المركب الخامل بالترشيح الكبيبي. على الرغم من أن فعاليتها سريعة فقد نسب ضرراً كلوياً.

• يعدُ النبال deatylis سريعاً وفعالاً، وربما يُحتاج إليه في الحالات الرخيمة أو المرافقة للفشل الكلوي.

نعدُ هذه التدابير المذكورة أعلاه مؤقتة فقط. وتعطى الفرسة لمعالجة التسبب.

الاستعمال المديد Long-term use

إن السُفات سِكلوز الصوديوم sodium cellulose phosphate (كالسيومسورب Calcisorb) هي مادة أيوية مبادلة صوية تمتلك ألفة خاصة للكالسيوم. إذ ترتبط مع الكالسيوم القوتسي dietary في الأمعاء وتطرح الكالسيوم المرتبط في البراز. تستعمل هذه المادة عند الصاير بفرط امتصاص الكالسيوم والذين يطورون فرط كالسيوم البول والحصبات الكلوية.

ترتبط أيضاً السُفات اللاعضوية، مثل sodium acid phosphate (سُفات ساندوز) التي تؤخذ فموماً مع الكالسيوم في الأمعاء.

فرط كالسيوم البول HYPERCALCIURIA

قد يُنقص كالسيوم البول عند المرضي الذين يشكلون

وتحلل العظم التالي للإيصال.

تأثيراته الضارة Adverse effects تتضمن الأرجية،
العيان، السخ والشح في لوجه والينين.

الفوسفونات الثنائية BISPHOSPHONATES

الدسوفونات ثنائية هي مصاحبات غير تحتلته تخليقية من
ثيروفوسفات، تستبدل بذرة الأوكسجين المركزية في بنية
P-O-P ذرة كربون لتعطي مركب P-C-P.

الأفعال Actions: هذه المركبات خالية chelators فعالة
للكالسيوم تستهدف بسرعة السطوح المعدنية للعظم الغروية
في الأحياء in vivo؛ ويمكنها أن تطلق بالارتشاف العظمي
بناقصات العظم released by boneresorbing osteoclast: مما
يسم عنه تليبط وظيفة ناقضة العظم واستماتة ناقضة العظم
osteoclast apoptosis. تثبط الفوسفونات الثنائية (ألميدروونات،
كلودروونات، إيدروونات، هاميدروونات، رويدروونات،
نيلودروونات وروليدروونات) فعالية ناقضات العظم ووظيفتها،
وربما تبه مباشرة التشكل العظمي بوساطة بانبات العظم
osteoblasts. ترتبط بقوة أيضاً مع بلورات هيدروكسي
اباتت hydroxy apatite crystals، ويمكن أن تثبط بجرعها
العالية معدن العظم. لا تتعلق الجرعات السمي تؤثر على معدن
العظم بنحوتها المضادة للارتشاف. ثمة تفاوت واسع بين هذه
المركبات في قدرتها على تثبط الارتشاف النسبي نسبة إلى
تثبط معدن العظم. يجب مثلاً إعطاء الإيدروونات Hidarone
دورياً للوقاية من زوال التمعدن demineralisation، بينما لا
يحدثن الألميدروونات atendronate، الماخ حالياً، مع التمعدن
بجرعاته المضادة للارتشاف العظمي ويمكن استعماله باستمرار.

اخواتك الفارماكولوجية Pharmacokinetics. تنص
الفوسفونات ثنائية على نحو عمو بعد ابتلاعها الفموي
ويصعب امتصاصها بالطعام، وانطروونات والأخوية السمي
تتوي على أملاح الكالسيوم، المغنسيوم، الحديد وأملاح
الألمنيوم. يمتص جزء من الفوسفونات ثنائية الممتصة في
العظم ويعبر الجزء الباقي دون تبدل عن طريق الكينين،
عندما يجري تضيئها في الهيكل، تطلق الفوسفات الثنائية فقط

عندما يرتشف العظم خلال التفت turnover. قد تعطي
تدريجياً أو داسل الوريد.

الاستعمالات Uses. ثمة ثلاثة أنواع من الفوسفونات
الثنائية (ألميدروونات، إيدروونات، رويدروونات) مخصصة حالياً
في المملكة المتحدة لمعالجة تحلل العظم (إن الروليدروونات فعال
أيضاً)، وتعمل المركبات الأخرى في داء باجت paget
العظمي، وفرط كالسيوم الدم الناجم عن السرطان
(هاملدروونات، كلودروونات، زوليدروونات). قد ترفع
تفسوفونات الثنائية أيضاً من أجل الأداة الوريدية السمي
انتشرت إلى العظم؛ توحي البينات أن الكلودروونات فعولياً
والهاملدروونات وريدياً فعالان في الوقاية الثانوية من التفتل
العظمية الناجمة عن ورم النقي وسرطان الثدي.

الآثار الضارة Adverse effects تتضمن الآثار الضارة
الاضطرابات المعدية المعوية، مع التهاب المريء والسبي تُعد
مشكلة ولاسماً بالأندروونات. لذا يجب إعطاؤها قبل الطعام
بحوالي 30 دقيقة على الأقل، يبقى المريض منتصباً خلال هذه
الوقت، يمكن أخذ الأيدروونات أسبوعياً (70 ممي غرام) بدلاً
من الاستعمال اليومي (10 ميلي غرام)، ويجب تصحيح
اسطوانات الكالسيوم واستقلاب المعادن (مثل غوز الفيتامين
D، التحلل الوظيفي للهورمون السريفي PTH) قبل البدء
بالفسفونات السمية. قد يحدث ألماً عظمية شديداً (ويضافه
للنرفج)، كسوراً (الجرعة العالية، بالاستعمال المطول فقط)
شيعة زوال معدن العظم.

تخلخل العظم OSTEOPOROSIS

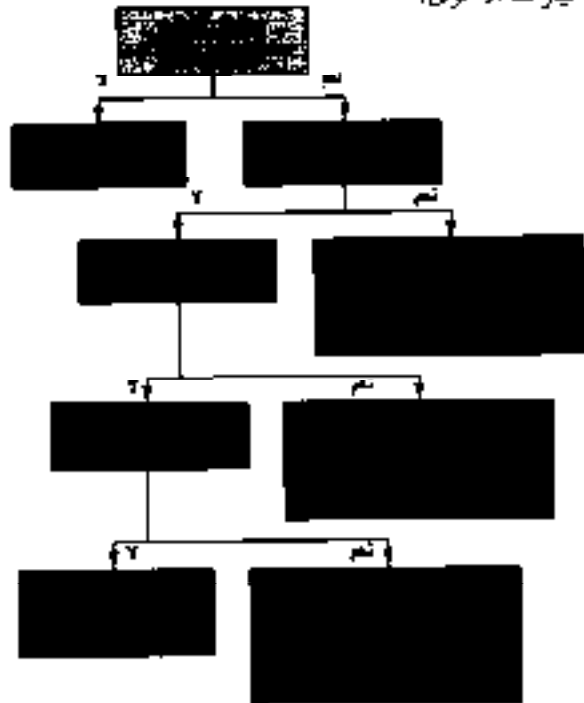
تخلخل العظم هو نقص عمر طبيعي في كمية العظم، لكن
هناك حوجة طبيعية. تمكس كتلة العظم المنخفضة نقصان
كثافة قياسات المعادن العظمي. غالباً ما تحدث عند النساء بعد
الإياس وعند المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات
المديدة. يجب نفي الأسباب المستبعدة مثل فرط السرية وفرط
الدرجات Parathyroid وقصور الغدة النخالية (في كلا
الحسنيين) قبل البدء بالمعالجة.

يجب أن يُصان السكان المعرضون لاحتجاز تخلخل العظم

اللواتسي ليس لديهن تاريخ شخصي أو عائلي لسرطان الثدي أو موانع استعمال أخرى والنوآسي برغبين عازلة المعالجة. يُعد الرالوكسيفين *Raloxifene* 60 ميلي غرام يوماً ليسور الكثافة خياراً جديداً مع المزيد من البتات الطويلة الأمد. هو نافع انتقائي مُستقبل الإستروجين يمكن استعماله من دون معارضة ومن دون ازدياد ظاهري في اختطار سرطان الثدي أو السرطان البطني الرحمي.

الفوسفونات الثانية تزيد الكثافة المعدنية العظمية عند تحلل العظم.

يظهر (الشكل 1.38) ترسيمة للوقاية من تحلل العظم بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT ما بعد 5 سنوات، أو الخيارات الأخرى.



الشكل 1.38: وقاية من تحلل العظم
With permission from Manson, Harvard Medical School and the New England Journal of Medicine

معالجة تحلل العظم Treatment of osteoporosis

عادة ما يبدأ بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT أو الفوسفونات الثانية، وإذا كان هنأ غير ملائم، فقد يستعمل الكالسيترول أو الكالسيبتونين أو الرالوكسيفين. إضافة لذلك، فإن الكالسيبتونين فعال في تفريج الالتهاب حتى بعد الكسر العفوي

مثل المسنين، الأشخاص الذين يلازمون منازلهم، المدخول كافي من الكالسيوم والفيتامين D. إن إضافة الكالسيوم إلى النظام الغذائي (غلوكونات الكالسيوم، كربونات الكالسيوم، هيدروكسي أباتيت، سترات، مائيات) فقص من فقدان العظم نصافي عندما يكون المدخول غير كافٍ أي أقل من 800 ميلي غرام/يوم، ويصحح بالأرغوكالسيغولون 10 ميكروغرام (وحدة) من طريق الهم في نموذج الفيتامين D.

بحجم تحلل العظم التالي للإياس عن عوز العلة التناسلية؛ يمكن الوقاية منه. تعاني امرأة واحدة من كل 4 نساء في الستين من عمرها وامرأة واحدة من كل اثنتين في السبعين من عمرها من كسر تحلل العظم في المملكة المتحدة.

- الإستروجين Oestrogen يوقف هذه العملية بانقاصه الارشاف العظمي.
- البروجستوجين progestogen يوقف هذه العملية بزيادته تشكيل العظم، لكن تكون المنفعة للعلاجية أقل مما هي بالإستروجين.

يشط الإستروجين فقد العظم المتعلق بالسر الذي يحدث عند معظم النساء بعد الإياس. توحي الدراسات المُشاهدة observational studies بأن اتصال الإستروجين ينقص من اختطار الكسر العفوي بما يقارب 50% ومن كسر الورك بحوالي 25 - 30%. بالتقابل يزيد الإستروجين من اختطار السرطان البطني الرحمي عشرة مرات، الذي يتنافى بإضافة البروجستوجين. لذا فإن توليفة الإستروجين والبروجستوجين تشكل ركناً رئيسياً في معالجة تحلل العظم التالي للإياس، تشط هذه التوليفة فقدان العظم التسريع الذي يحدث بسرعة بعد الإياس ويجب أن تستمر لسنوات.

بعد الاستعمال المديد مشكلة أكثر، ويزداد اختطار سرطان الثدي (أقل من الضعف)، الشرايط مع مبنى الاستعمال. إن الرشح لللائم هذه المعالجة هو جزء صغير من النساء ما بعد الإياس المُصابات تحلل عظمي أو قلة العظم المرتفعة (نقص كثافة العظم) أو ازدياد اختطار تحلل العظم عند النساء (تاريخ شخصي أو عائلي لكسر غير رضحي أو اندخانات اختابات، أو النساء مع مُتسب كتلة الجسم BMI > 22)

ثلاثة أشهر عندما تفضل المسكنات الأخرى.

الكسر fracture هو النتيجة الهامة لتخلخل العظم ويظهر (الجدول 2.38) بيئة تدعم بخاصة العلاجات المختلفة.

الجدول 2.38. نماذج العلاجات المضادة للكسر عند النساء المسنات لتخلخل العظم التالي للإيمس؛ الدرجات الموصى بها

الورث	غير فقري	العمود الفقري	الورث
HIP	nonvertebral	spine	
أ	أ	أ	كيفورونات Alendronate
أ	ب	أ	كالسوميون Cacronin
ب	أ	أ	كالسيفريول Cacitriol
ب	ب	أ	كالسيوم Calciant
أ	أ	ب	الكالسيوم + فيتامين د calcium + vitamin D
ب	ب	ب	الإيمسرونات الخلقية Cyclic etidronate
أ	-	-	تخصبات لورث
ب	أ	أ	لعلاجة الإعاضة الهرمونية HRT
ب	ب	ب	فسترون الغزبانيني Raloxifene
ب	ب	ب	رالوكسيفين Raloxifene
أ	أ	أ	الريزديرونات Risacironate
ب	ب	ب	التيبولون Tibolone
ب	ب	ب	فيتامين د Vitamin D

الدرجة أ، تحليل مينا لسجلات المعاشاة ذات الشهادة أو تجربة واحدة معاشاة ذات شهادة، أو على الأقل دراسة ذات شهادة مصممة بوقت تشبه الدرجة ب، نوع آخر من الدراسة التجريبية؛ أو دراسات غير تجريبية مصممة جيداً على الأقران وليس لدراسات المقارنة. الدراسات الشرايطية، ودراسات الحالات والشواهد. الدرجة ب، بتقدير من لجنة خبراء/أو لجان ذات الأراء، ولأجل الخبرة السريرية (بم: غم) غير موضحة استمدت هذه العطايات من جمعية الأسنان والعظم والكلية الملكية للأطباء. Data from the Royal College of Physicians and the Bone and Tooth Society.

Lactic treatment عند المرضى الذين يأخذون ما يعادل 7.5 سيلي حرام برديرونات أو أكثر كل يوم لمدة ثلاثة أشهر أو أطول؛ وهو إلزامي عند الذين يزيد عمرهم عن 65 عاماً. يجب أن تعطى معالجة لتخلخل العظم عندما يأخذ المريض معالجة من الكورتيكوستيرويد لمؤازرة كسر رضحي منخفض. قد ينقص الاستعمال المتزايد للكورتيكوستيرويدات الإنسانية من كثافة معدن العظم ويضع المرضى في احتظار. إن خيارات الوقاية والمعالجة هي: الإعاضة الهرمونية (HRT) عند النساء، والستيرونات عند الرجال، الفوسفات الثابتة وفالكالسيترول.

تلين العظم OSTEOMALACIA

يحدث تلين العظم عن عوز الفيتامين D (الأرثري والشرس). كما في الحالات الثانوية، أي المرض الكلوي أو سوء الامتصاص تلك المجموعات تعاني من نقص فيتامين D قد تكون مطلوبة. قد تسبب المعالجة المتأخرة لبعض الأعراف المضادة للصرع تلين العظم (راجع الفيتامين D).

داء باجت العظمي PAGET'S DISEASE OF BONE

يتصف هذا المرض بزيادة الارتشاف للعظمي والتشكل للعظمي (تثقل عظمي) أكثر من 90 مرة سن الطيبي، وبالنتيجة يكون هناك عظم كبير، وعائي، مشوه، مؤلم وقابل للكسر.

تعدّ الفسفونات الثابتة (إيترونات، إيدرونات، تيلودرونات) فعالة بسبب تثبيطها للتشكل البلوري والدمو والتأويان، مثل الذي يجب أن يحدث في معدن العظم وإزالة هذا المعدن. تتعوق الاستجابة بالجرعة والهدأة بعد مسال course قد يدم حتى الستين. ألقى الكالسيوم (الذي يبطئ الارتشاف العظمي) بالفوسفات الثابتة ولكنه مفيد لإنقاذ الجريان الدموي العظمي قبل تعمية.

فيتامين E توكوفيرول

Vitamin E: tocopherol

ربما تكون وظائف فيتامين E هي التقاط أو كتنس scavenge الجذور الحرة المحسنة بالعمليات الاستقلابية الطبيعية

الكورتيكوستيرويد الخوض لتخلخل العظم Cortico-steroid induced osteoporosis يحدث المعدل الأكبر لفقدان العظمي خلال الأشهر 6 - 12 الأولى من استعمال الكورتيكوستيرويد. يجب مراعاة المعالجة الوقائية prophyl-

- Paget's disease of bone. *New England Journal of Medicine* 336: 558-566.
- Erdosmal 1969 Arctic offal. *British Medical Journal* 1: 855
- Eastell R 1998 Treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 338: 736-746.
- Fraser DR 1995 Vitamin D. *Lancet* 345: 104-107
- Greenberg E R, Sporn M B 1996 Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 334: 1198-1190
- Humphrey J H, Rice A L 2000 Vitamin A supplementation in young infants. *Lancet* 356: 422-424
- Manolagas S C et al 1995 Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. *New England Journal of Medicine* 332: 305-311
- Manson J E, Martin K A 2001 Postmenopausal Hormone-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* 345: 34-40
- Meydani M 1995 Vitamin E. *Lancet* 345: 170-175
- Relton S H 1992 Medical management of hypercalcaemia. *British Journal of Clinical Pharmacology* 34: 11-20
- Suzman E 2002 Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 359: 1841-1850
- Spector T D, Sambrook P N 1993 Steroid osteoporosis. *British Medical Journal* 307: 519-520
- Willett W C, Stampfer M J 2001 What vitamins should I be taking, doctor? *New England Journal of Medicine* 345: 1819-1824

ومواد موحدة بالتهبة، مثل الهيدروكربون، وللوقاية من حمات الدهون عديدة الاشباع في الأغذية الغنية بح إنتاج أذية خلوية. استعرفت حديثاً متلازمة عوربة؛ تكسّن الاعتلال العصبي المحيطي مع شكس الشماخي المحيطي وفقر الدم الاعتلالي عند الخدج .Premature infants

قد تصح المعالجة الدوائية بالأسيداء الفموكوفورول alpha tocopheryl acetate (Ephynol) في المضاعفات العصبية العصبية للركود الصغراوي cholestasis الحلقى وقَعْدُ التروتين الشحمي بيتا من الشم .abetalipoproteinemia

Vitamin K فيتامين ك

راجع الفصل 28.

تفيل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Bahr C J 1995 Vitamin A. *Lancet* 345: 31-35
- Bushinsky D A, Monk R D 1998 Calcium. *Lancet* 352: 306-311
- Cooper C, Eastell R 1993 Bone gain and loss in premenopausal women. *British Medical Journal* 306: 1357-1358
- Delmas P D, Meunier P J 1997 The management of

