

كلية الصيدلة
السنة الرابعة

نظري

45

24

الأدوية المؤثرة على
جهاز التنفس

أ.م.د. شذا اللحام

علم تأثير الأدوية 3

24/11/2015

RB Pharmac

فريق الكليات الحمراء التطوعي

مرحباً بكم مجدداً ^_^

نبدأ معكم في هذه المحاضرة الحديث عن أنواع أخرى من الأدوية ألا وهي:

الأدوية المؤثرة على جهاز التنفس

Drugs Affecting the Respiratory System

أولاً: الربو Asthma

يتصف الربو بالأعراض التالية:

- تقلص في العضلات الملساء القصبية يسبب ضيقاً في التنفس.
- (Contraction of bronchial smooth muscles) .
- التهاب في الطرق الهوائية وخاصة العليا.
- (Inflammation of the airways).
- زيادة المفرزات المخاطية.
- (Increased of Mucous secretions).
- قد تصل لمرحلة الانسداد بسبب المفرزات الكثيرة التي تعيق القصبة الهوائية.
- (Obsruction).



محرضات هجمة الربو:

✓ التهاب الطرق التنفسية Respiratory infection.

✓ المؤرجات (مسببات الحساسية) Allergens.

✓ التمارين Physical exercise.

✓ الهواء البارد cold Air.

الأعراض السريرية:

① الزلة التنفسية Dyspnea أو ما يسمى بضيق التنفس shortness of breath.

② السعال Cough.

③ الأزيز Wheezing يكون مشاركاً للسعال (وهذا ما يميز السعال لدى مرضى الربو).

④ ضيق الصدر Chest tightness.

⑤ تسرع الحركات التنفسية Rapid respiration.

الفيزيولوجيا المرضية:

التعرض الأول للمستضد النوعي:

عند التعرض الأول لمرضى الربو القسبي التحسسي للمنبهات (المستضد النوعي Antigen مثل غبار الطلع) تتشكل أضداد من نمط IgE (الغلوبولين المناعي Immue globulin E)، ترتبط هذه الأضداد مع مستقبلاتها الموجودة على سطح الخلايا البدينة Mast cell.



التعرض الثاني للمستضد (النوعي):

يؤدي استنشاق (inhalation) المستضد النوعي (antigen) مرة أخرى إلى تفاعله مع الأضداد النوعية (antibodies) المرتبطة بالخلايا البدينة (Mast cells)، مما يؤدي إلى إطلاق (release) محتويات حبيبات خلايا ماست والتي تشمل:

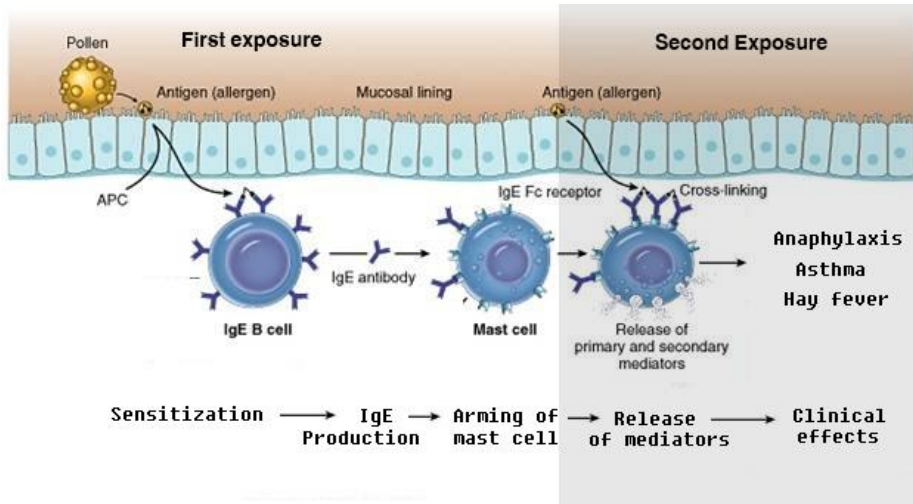
② الانترلوكين Interleukin.

① الهستامين Histamine.

④ السيروتونين Serotonin.

③ الليكوترين Leukotriene.

⑤ البروستاغلاندين Prostaglandin.



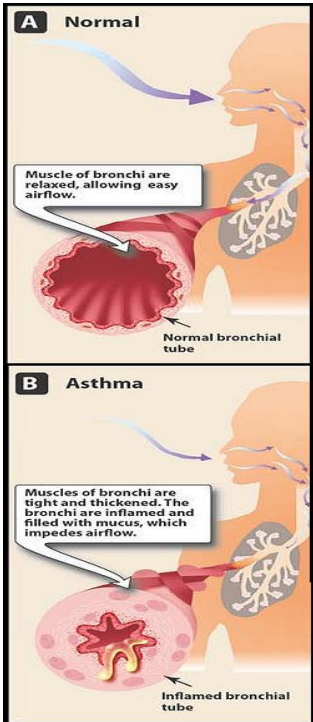
نساهم هذه المواد في:

▪ تشنج العضلات الملساء القصبية مما يؤدي إلى تضيق القصبات (خاصة الهستامين وأحد أنواع الليكوترينات).

▪ زيادة الهستامين للنفاذية الشعرية ← ارتشاح الخلايا الالتهابية مما يؤدي إلى تحرر وسائط كيميائية فتتطور الحالة الالتهابية، مسببة التهاب الطبقة المخاطية للقصبات، وبالتالي نقص قطر المسالك الهوائية.

▪ حدوث وذمة.

▪ إفراز مخاط كثيف ولزج إلى اللمعات القصبية، يؤدي لانسداد القصبة.





الأدوية المستخدمة في علاج الربو:

تصنف الأدوية المستعملة في علاج الربو في مجموعتين:

● مضادات الالتهاب Anti-inflammatory.

● موسعات القصبات Bronchodilators.

أدوية الخط الأول المستعملة في علاج الربو

FIRST-LINE DRUGS USED TO TREAT ASTHMA

هي الأدوية الرئيسية في مواجهة الربو.

نتذكر دوماً أن العلاج لا يهدف هنا إلى شفاء المريض من الربو كون مريض الربو لا يشفى بالأدوية بل يهدف إلى التحكم بالنوبات وتقليل الأضرار.

تشمل أدوية الخط الأول المستعملة في علاج الربو كلاً من:

👉 المقلدات الأدرينرجية Adrenergic agonists.

👉 الستيروئيدات القشرية Corticosteroids.

1. المقلدات الأدرينرجية Adrenergic Agonists

هي موسعات قصبية Bronchodilators قوية ترخي العضلات الملساء مباشرة.

وهي أيضاً مقلدات انتقائية selective agonist لمستقبلات β_2 الموجودة في القصبات. (كما يعمل الأدرينالين تماماً).

تعد الأدوية المختارة لعلاج الربو خفيف الشدة.

ولا تتخرب بالـ COMT (أحد الأنزيمات التي تخرب الكاتيكولامينات).



آلية عملها

يؤدي تنبيه مستقبلات β_2 المرتبطة بالبروتين Gs إلى تنبيه الأدينيليل سيكلاز \rightarrow مما يزيد من تركيز الـ cAMP بتحويل الـ ATP إلى cAMP \rightarrow وبالتالي تنشيط أنزيمات البروتين كيناز (الآلية حتى هذه المرحلة تكون مشتركة لجميع مستقبلات β أما البقية فهي خاصة بمستقبلات β_2) \rightarrow مما يؤدي إلى فسفرة أنزيم Myosin-light chain kinase المسؤول مباشرة عن آلية التقلص بالأكتين-ميوزين \rightarrow تؤدي فسفرته إلى فقدانه فعاليته اللازمة للتقلص مما يؤدي إلى ارتخاء العضلات الملساء.

معلومة للتذكرة:

المستقبلان β_1 ، β_3 باتباع بداية الآلية السابقة نفسها يصلان إلى فعل تنبيهي حيث يعمل β_1 على تقلص عضلة القلب و β_3 على تحلل الشحوم.

التأثيرات الجانبية

تنتج تأثيراتها الجانبية من تنبيه مستقبلات α بنوعيهما β_1 و β_2 .

ويفضل إعطاؤها استنشاقياً (inhalation) كيلا تظهر التأثيرات الجانبية السمية عند إعطاؤها جهازياً والتي هي:

⊗ تسرع القلب Tachycardia بتأثيرها على β_1 .

⊗ فرط سكر الدم Hyperglycemia.

⊗ نقص البوتاسيوم Hypokalemia.

⊗ نقص المغنسيوم Hypomagnessmia.

⊗ وتأثير هذه الأدوية على α_1 سيرفع ضغط الدم ولكن بتأثير أخف.



تذكرة:

يعمل النورأدرينالين على β_1 و β_2 و α_2 .

على α_2 يثبط تحرر الأنسولين، على β_1 يزيد من تحول الغليكوجين إلى غلوكوز،
على β_2 سيزيد من تحرر الغلوكاغون.

تقسم هذه الأدوية إلى مجموعتين هما:

المجموعة	الأدوية ذات التأثير الطويل المدي Long acting drugs	الأدوية ذات التأثير القصير المدي Short acting drugs
أسماء الأدوية	✓ Formoterol ✓ Salmeterol	✓ Pirbuterol ✓ Terbutaline ✓ Albuterol ¹
بدء التأثير	بطيء ²	سريع 15-30 دقيقة
تأثيرها	أدوية مديدة التأثير تؤمن توسع قشري يدوم 12 ساعة	يؤمن إزالة الأعراض خلال 4-6 ساعات
استخدامها	لا تستخدم في الهجمات الحادة، تستعمل فقط بفواصل منتظمة لتحسين سير المرض.	تستخدم في الهجمات الحادة (المعالجة العرضية)
ملاحظات الاستعمال	تشارك مع الستيروئيدات القشرية corticosteroid	لا تستعمل لوحدها في معالجة الربو المزمن

¹ الألبوتيرول Albuterol هو نفسه السالبوتامول Salbutamol.

² القاعدة العامة: إذا كان تأثير الدواء مديداً (يدوم لزمان طويل) فإن بدء التأثير يكون بطيئاً.



2. الستيرويدات القشرية Corticosteroid:

كورتيزونات، تشمل الأدوية:

**Beclomethasone– Triamcinolone– Flunisolide– Prednisolone
Fluticasone**

- هي الأدوية المختارة الأولى لمعالجة حالات الربو المعتدل إلى الشديد .
- تستعمل للمعالجة الطويلة لمنع الهجمات الربوية.
- تستعمل للمعالجة القصيرة لالتهاب الأنف التحسسي الوخيم.
- تستعمل بشكلين: جهاز (الـ Prednisolone بغيره) + استنشاق.
- تستعمل بالمشاركة مع المقلدات الأدرينرجية.
- جميعها مخاخات ماعدا الـ Prednisolone الذي يتواجد بشكل حبي.

آلية عملها:

تأثيراتها غير مباشرة حيث:

× تتضمن عدد الخلايا المسؤولة عن الالتهاب:

البالعات (Macrophages) – الحماضات (Eosinophils) - (اللمفاويات التائية T lymphocytes)
فتخفف من الحالة الالتهابية.

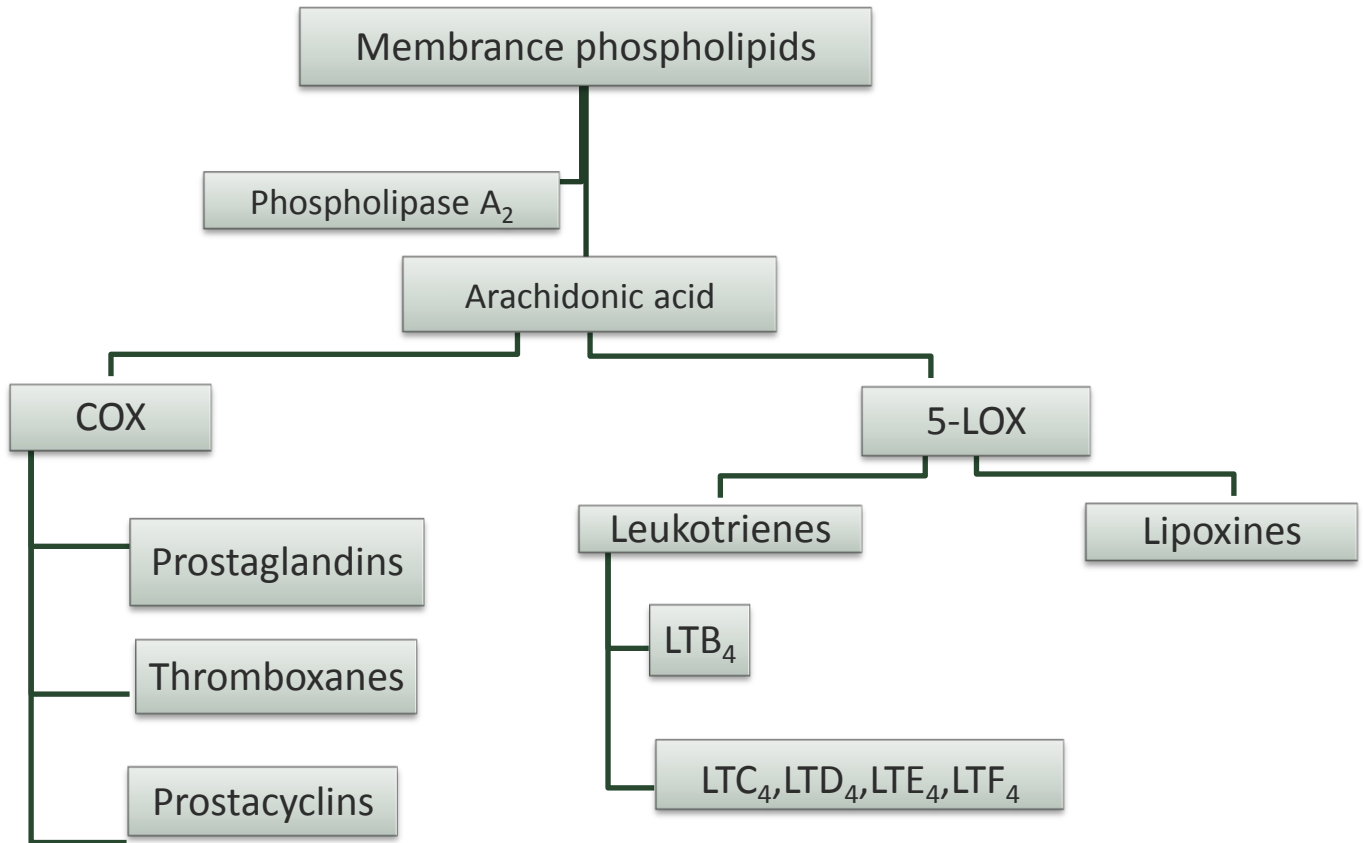
× تقلل الالتهاب:

- بمعاكسة الوذمة المخاطية عبر إنقاص نفوذية الشعيرات (Reversing mucosal edema)
- ب) إنقاص نفوذية الشعيرات (decreasing the permeability of capillaries) نتيجة إزالة حبيبات الخلية البدينة (mast cell degranulation) مما يؤدي إلى نقص تحرر الهيستامين، حيث يمنع الكورتيزون تنبيه خلايا ماست وبالتالي يمنع تحرر المواد منها.



ت) تثبيط إطلاق الليكوترينات : Inhibiting the release of leukotrienes
نتيجة تثبيط الفوسفوليبياز A_2 مما ينقص من تركيب حمض الأراشيدونيك، وهذا يؤدي لنقص تشكيل البروستاغلاندينات والليكوترينات.

نذكر المخطط العام لاصطناع الليكوترينات والبروستاغلاندينات:



× تُنعى فرط استجابة العضلة الملساء لاختلاف المنبهات المعبضة للعصبان بعد عدة أشهر من المعالجة المنتظمة (تخفف من توتر القصبة الدائم).

After several months of regular use, ICS reduce the hyper responsiveness of the airway smooth muscle to a variety of bronchoconstrictor stimuli.

تأثيرها على الفوسفوليبياز A_2 وإنقاصها لفرط استجابة العضلة الملساء هما التأثيران المباشرين الوحيدان لها.



الحرائك الدوائية:

✗ 80-90 ٪ من القشرانيات السكرية الاستنشاقية تترسب في الفم أو البلعوم، أو تبتلع فتسبب ظهور طبقة بيضاء فموية نتيجة نمو الفطور والإصابة بداء المبيضات البيض (Candida).

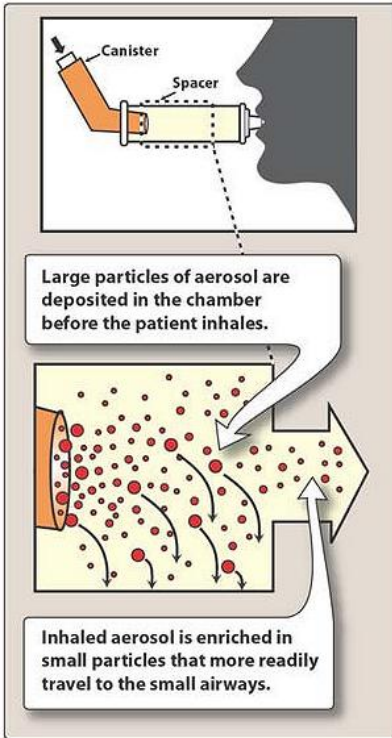
إذاً عند إعطاء أحد الأدوية السابقة استنشاقياً تترسب الجزيئات الكبيرة منها في الفم والبلعوم وتعتبر الأجزاء الصغيرة فقط ممّا يؤدي إلى:

- (1) التقليل من كمية الدواء الواصل إلى النسيج الهدف.
 - (2) قد تؤدي إلى الإصابة بداء المبيضات البيض في البلعوم (مرض فطري).
- وتم حل هذه المشكلة باستخدام الحجرة (Spacer).

✗ تمتص من الأمعاء وتدخل الدوران الجهازى عبر الكبد.

✗ تستقلب عبر المرور الأول في الكبد.

أشكالها الصيدلانية:



- وريدياً في السورة الشديدة. (السورة = الهجمة).
- بالاستنشاق والـ Prednisolone فقط يُعطى عن طريق الاستنشاق أو فمويّاً على شكل مضغوطات.
- باستخدام حجرة متصلة بجهاز الاستنشاق ذات جرة مقاسة spacer.

تؤمن هذه الحجرة spacer:

- (1) تخفيض سرعة الرذاذ المحقون ممّا يسمح للجزيئات الكبيرة بالترسب في الجهاز، وهذا ما يقلل ترسب ترسبها في الفم ويؤدي إلى وصول كميات أكبر من الجزيئات الصغيرة إلى النسيج الهدف.
- (2) تؤمن الحجرة أيضاً جرعة ثابتة موثوقة.



التأثيرات الجانبية:

تمتلك تأثيرات جانبية خطيرة عند إعطائها جهازياً أكثر من الاستنشاق، ومن تأثيراتها الجانبية لدينا:

✗ نقص النمو عند الأطفال.

✗ ترسب الأدوية الاستنشاقية في الفم، وهذا قد يؤدي لداء الطيفضات البيضاء الفموي البلعومي (Oropharyngeal candidiasis).

ينقص غسل الفم بعد الاستنشاق من الامتصاص الجهازى للدواء لذلك ينصح المرضى بالمضمضة الفموية للتخلص من الأدوية المترسبة.

الأدوية البديلة المستخدمة في علاج الربو

i. الأدوية المضادة للليكوترين Antileukotrine.

ii. الكرومولين (Cromolyn) والندوكروميل (nedocromil).

iii. مضادات الكولين Cholinergic antagonists.

iv. الثيوفيللين Theophylline.

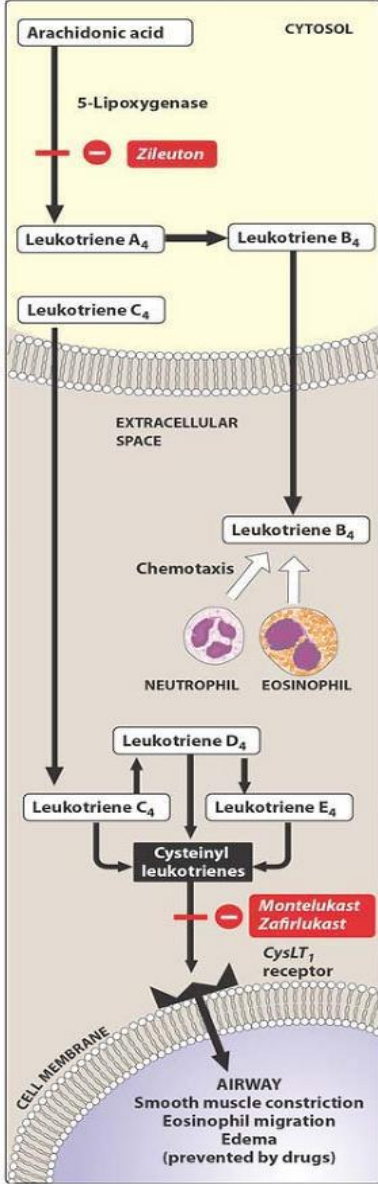
تفيد في معالجة الربو التحسسي المتوسط أو الشديد Moderate to Severe allergic Asthma لمرضى لم يستفيدوا من المعالجة التقليدية (كمريض الضغط الذي لا يستطيع تناول المقلدات الأدرينرجية) أو لديهم تأثيرات جانبية ناجمة عن الجرعات العالية أو المعالجة المديدة، أو يمكن لهذه الأدوية أن تكون مساعدة للأدوية الرئيسية التي درسناها قبل قليل.

1. الأدوية المضادة للليكوترين AntiLeukotriene:

نتذكر أنه من منتجات استقلاب حمض الأراشيدونيك عبر سبيل 5-ليبوأوكسجيناز:

الليكوترين LTB_4 والليكوترينات السيستيينية التي تشمل LTC_4 LTE_4 و LTD_4 .





• الليكوترين LTB_4 هو عبارة عن جاذب كيميائي قوي للأسسات والحمضات والعدلات، يملك هذا الليكوترين مستقبلًا خاصًا على الكريات البيضاء BLT_1 .

• الليكوترينات السيستينيلى (LTC_4 و LTE_4 و LTD_4) ترتبط مع المستقبل $CysLT_1$ على خلايا العضلة الملساء القصية مما يؤدي إلى:

▪ تقلص العضلات القصية

Constriction of bronchiolar smooth muscles

▪ تنبه إفراز المخاط

Promotemocous secretion

▪ زيادة نفوذية الخلايا الظهارية (Endothelial).

• من الأدوية المستعملة كحاصرات لليكوترين لدينا:

Zafirlukast, Montelukast, Zileuton

١. الزافيرلوكست Zafirlukast والموستي لوكست Montelukast:

حاصران انتقائيان عكوسان لمستقبل الليكوترين السيستينيلى $CysLT_1$ ، يوسعان القصبات، يقللان من الإفراز المخاطي ويحدان من النفوذية.

٢. الزيلوتون Zileuton:

مثبط انتقائي لأنزيم 5-ليبوأوكسجيناز (طريق LOX) بالتالي يثبط تشكل الليكوترينات من الأساس.



تأثيراتها:

- تنقص من تقبض القصبات وتنقص من إفراز المخاط.
- تنقص من ارتشاح الخلايا الالتهابية.
- تحسن الوظيفة الرئوية (respiratory function improved).
- تستخدم للوقاية من الربو (approved for the prophylaxis of asthma).
- غير فعالة لتوسيع القصبات الفوري كونها تأخذ وقتاً لتصبح فعالة.

الحرائك الدوائية:

- تعطى فمويًا.
- يرتبط 90٪ من الدواء ببروتينات المصورة مما يعني كونها بطيئة تحتاج لوقت لتنفك وتعطي الشكل الحر.
- استقلابها واسع.
- يطرح الزيلوتون ومستقلباته في البول، أما الزافيروكاست والمونتي لوكاست ومستقلباتهما فتطرح عن طريق الصفراء.

التأثيرات الجانبية:

- ☒ ارتفاع مستويات الأنزيمات الكبدية في المصل (Elevations in serum hepatic enzymes)، فيجب عمل تحاليل دورية للأنزيمات الكبدية ومراقبتها عند استخدامها لمدة طويلة.
- ☒ التهاب الأوعية بالحماضات (متلازمة شورغ-شتراوس)، وهي حالة نادرة.
Eosinophilic vasculitis (Churg-Strauss syndrome).
- ☒ صداع Headache وعسر هضم Dyspepsia.
- ☒ تثبيط جزمة السييتوكروم P450، مما يزيد من مستويات الوارفارين في المصل وزيادة التأثير المميع.



2. الكرومولين Cromolyn و النيدوكروميل Nedocromil

هي عبارة عن مضادات التهاب فعالة وقائياً.

Cromolyn and nedocromil are effective prophylactic anti-inflammatory agents.

- تحصر تدفق الكالسيوم للخلايا البدينة، مما يقلل من تحرر الوسائط (الليكوترين والهيستامين).
- لا تعطى بالنوبات الحادة لأنها ليست موسعات مباشرة.
- توجد بشكل بخاخات.
- يعمل الكرومولين على حصر التضيق القصبي الناجم عن تحريض المؤرج أو عن الجهد أو التهاب الأنف التحسسي.

(Pretreatment with cromolyn blocks allergen- and exercise-induced bronchoconstriction).

- يفيد الكرومولين في التهاب الأنف التحسسي.
- امتصاصها بطيء وتأثيراتها الجانبية قليلة.
- تُعطى عدة جرعات يومياً لأن فترة تأثيرها قصيرة.
- تسبب إحساساً لاذعاً بالذوق، وتخريشاً للبلعوم والحنجرة.

(A bitter taste and irritation of the pharynx and larynx).



3. مضادات الكولين Cholinergic Antagonists:

تشمل كل من الأدوية التالية و التي تحصر المستقبل المسكاريني M_3 الموجود في القصبات:

Tiotropium و Ipratropium.

✓ الـ Ipratropium هو المشتق الإيزوبروبيلي للأتروبين، ويملك خواص الأتروبين (حاصر مسكاريني)، تحصر التأثير المقبض القصبي الناجم عن تنبيه العصب المبهم الذي يفرز الأسيتيل كولين.

✓ بطيئة في بدء التأثير وخالية من التأثيرات الجانبية كون أكثرها بخاخات أو أمبولات تستخدم في أجهزة الإرجاز.

✓ تفيد الأطفال الرضع في حالة التهاب القصبات المزمن ومرض الانسداد الرئوي المزمن COPD.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

4. التيوفيلين Theophylline

من أدوية الميثيل كزانتينات.

1- يثبط التيوفيلين أنزيم الفوسفوديستراز (PDE) الإنزيم المسؤول عن تقويض (تخريب) الـ cAMP.

2- يقوم بحصر مستقبلات الأدينوزين A_1 (الأدينوزين في الحالة الطبيعية يرتبط بمستقبله A_1 ويسبب تقبض القصبات وإطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة).

3- يثبط تدفق الكالسيوم على العضلة الملساء فيمنع التقلص وعلى الخلايا البدينة فيمنع تحرر الوسائط من الحبيبات.

4- يوسع القصبات.

5- يزيل انسداد المجاري الهوائية في الربو الحاد.

6- ينقص أعراض الربو المزمن.



الحرائك الدوائية:

- امتصاصه جيد في القناة الهضمية.
- توزيعه واسع.
- يتحول إلى مستقلبات غير فعالة تطرح بالبول.

الآثار الجانبية:

يسبب اضطرابات هضمية – تنبيه للـ CNS – انخفاض ضغط – تسرع القلب.
الجرعة الزائدة تسبب لانظيمات خطيرة ونوب صرعية.

التداخلات الدوائية:

تزداد تراكيزه البلاسمية مع السيميتيدين cimetidin والإيزونيايد (أحد أدوية السل) والفيراباميل (من حاجبات قنوات الكالسيوم القلبية) والأريثرومايسين erythromicine.

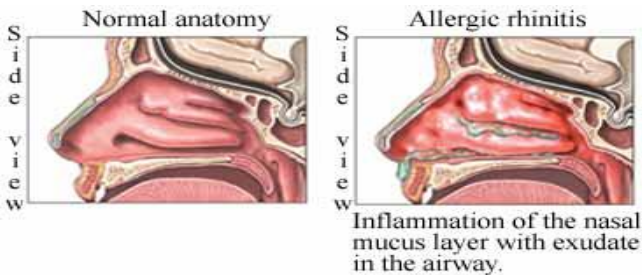
ثانياً: التهاب الأنف التحسسي Allergic Rhinitis

هو التهاب الأغشية المخاطية للأنف.

ينتج عن: تفاعلات تحسس موسمية أو عدوى فيروسية.

تلازم المريض فترة الربيع وأول الخريف.

وكلا الحالتين تتميز بـ:



عطاس (sneezing) – احتقان أنف (nasal congestion)

سيلان أنفي (watery rhinorrhea) – حكة أنفية (itchy nose).

الأعراض تتميز بـ : ألم – إزعاج عام – وعكة.



يثير النوبة استنشاق المؤرج الذي يتداخل مع الخلايا البدينة المغلفة بأضداد IgE ، مما يؤدي بعد ذلك إلى إطلاق الوسائط (الهستامين - اللوكوترينات - عامل الجذب الكيميائي) ومنه تحرض حدوث التشنج القصبي وتسمك المخاطية الناتج عن الوذمة والارتشاح الخلوي.

المعالجة:

١. **يُعالج بمشاركة مضادات الهيستامين (Antihistamine) (H₁-receptor blockers)** مع **مزيلات الاحتقان Decongestants**: وهي مقلدات ألفا الأدرينيرجية التي تقبض الشريينات المتوسعة في المخاطية الأنفية كالفينيل إفرين phenylephrine والأوكسيميتالزولين oxymetazoline وتوضع في أدوية الرش.

لا تستخدم مضادات الاحتقان أكثر من عدة أيام لمنع معاودة الاحتقان الأنفي
Rebound nasal congestion.

٢. **تستعمل كذلك الستيرويدات القشرية Corticosteroids** كبخاخات أنفية Nasal Spray.
⊗ وللستيرويدات القشرية تأثيرات جانبية موضعية حيث تسبب جفافاً أنفياً Nasal Irritation ونزف Nosebleed وآلم في الحلق Sore throat.
⊗ وتعتبر أكثر فعالية من مضادات الهيستامين H₁ الجهازية في إزالة الأعراض الأنفية.

✧ وتسمى بالدواء السحري ✧

حيث إعطاء المريض إبرة كورتيزون بالمفصل يخلصه من الأعراض بسرعة كبيرة تشبه السحر.

الأدوية المستخدمة في حالات التهاب الأنف التحسسي:

Antihistamines (H ₁ -receptor blockers)	α Adrenergic agonists	Corticosteroids
Astimazol	oxymetazoline	Beclomethasone
loratadine	Phenylephrine	Fluticasone
chlorpheniramine		Flunisolide
diphenhydramine		Triamcinolone



ثالثاً: مضادات السعال Antitussive

يفيد السعال في طرد المواد المخرشة وهو رد فعل طبيعي في هذه الحالة.

يبدأ منعكس السعال بتنبيه المستقبلات الحساسة على النهايات العصبية الواردة المتوضعة بين الخلايا لمخاطية البلعوم والحنجرة فتصعد الدفعات بواسطة العصب المبهم إلى مركز السعال في النخاع المستطيل الذي يأمر بحدوث التقلص (السعال).

مضادات السعال تعمل على تثبيط مركز السعال أو تخدير الأعصاب الواردة لمنعكس السعال.

مضادات السعال المورفينية ذات التأثير المركزي:

▪ من أمثلتها: **Dextromethorphan – Codeine – hydrocodone**.

▪ آلية العمل:

تنقص تحسس مراكز السعال في الجذلة العصبية المركزية (CNS) للمنبهات المحيطية وتقلل من الإفراز المخاطي.

▪ تأثير الكودائين المركزي الذي يثبط مركز السعال يسمح بالمريض بالنوم هنيئاً إذا أخذ مساءً.

رابعاً: المقشعات Expectorants

المقشع: دواء يسهل سعال المخاط والمواد الأخرى من الرئتين.

من المقشعات ما هو محل وطارد ومنها ما هو طارد للمخاط فقط.

ال Nicotrol محل للمخاط ومقشع بينما ال Bromhexine فقط يطرد المخاط.

× ينقص لزوجة وسطح التوتر لمفرزات الجهاز التنفسي مما يسهل تقشعها.

× يفيد في حالة المفرزات الكثيفة واللزجة.

× يستخدم أيضاً لمرضى التهاب الجيوب.



الأشكال المختلفة للبخاخات

وهنا ينتهي بحث أدوية الجهاز التنفسي ونبدأ بموضوع جديد وهو:

الشقيقة Migraine

الشقيقة: شكل خاص للصداع يأتي بهجمات متقطعة تتخللها فترات من الراحة.

وهي عبارة عن ظاهرة وعائية غير طبيعية تنتج عن خلل وظيفي وعائي عصبي في الدماغ.

غالباً ما تصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة 2/3.

عند ثلثي المرضى نجد قصة شقيقة عائلية.

محفزات الشقيقة

☒ الشدة النفسية (Stress).

☒ التحسس الغذائي (الأطعمة، الحمية، النييز، البيرة، المكسرات، المحار).

☒ التبدلات الهرمونية (البلوغ، الدورة الطمثية).

☒ الروائح القوية.

☒ الأضواء.

☒ الضجيج.

☒ التدخين.

☒ انسحاب الكافئين.

☒ الموسعات الوعائية.

☒ الأدوية.

☒ التهاب الرأس والرقبة.

أنماط الشقيقة

① شَيْعَة بدون نسمة ودعيت سابقاً بالشَيْعَة الشائعة Common migraine.

② شَيْعَة مع نسمة و دعيت سابقاً بالشَيْعَة التعلدية Classic migraine.

وما الفرق بينهما؟

النسمة (Aura) تعني الإنذار، فالشقيقة دون نسمة تكون فجائية لا يسبقها إنذار أو مقدمة أعراض على عكس الشقيقة التقليدية التي سندرس أعراضها المسبقة التي تظهر قبل نص ساعة.

أولاً: الشقيقة بدون نسمة migraine without aura

- الصداع يكون أحادي الجانب، شديد ونابض.
- تدوم النوبة عدة ساعات أو أيام (72 ساعة) حسب شدة النوبة وسببها.
- يتفاقم الصداع أثناء النشاط الفيزيائي.
- تترافق النوبة بغثيان وإقياء، شحوب، تعب، احمرار الوجه، تغير العاطفة والمزاج، عدم تحمل الضجة (رهاب الصوت phonophobia) والضوء (رهاب الضوء photophobia).
- عادة ما تحدث عند 85% من المرضى وهي الشقيقة الشائعة.

ثانياً: الشقيقة مع نسمة Migraine with aura

والتي تتميز بوجود الإنذار.

- يسبق الصداع أعراض عصبية تدعى النسمة قد تكون بصرية أو سمعية أو تسبب اضطرابات حركية أو كلامية.
- تحدث الأعراض البادرية قبل الصداع بـ 20-40 دقيقة.
- تحدث عند 10% من المرضى.
- تفسر مرحلة النسمة فيزيولوجياً باضطرابات كهربائية دماغية قشرية.
- من المهم جداً أن يؤخذ دواء الشقيقة في بداية النوبة قبل تطور الأعراض.





أطوار الشقيقة

(الطور الأول):

الطور التقبضي، وهو الأقصر.

يتميز بتقبض الأوعية الدموية داخل القحف أي نقص تروية.

يساهم في هذه المرحلة ما يلي:

✗ تحرر السيروتونين من الجهاز العصبي المركزي ومن الصفائح في الدوران.

✗ يعتبر السيروتونين مقبض وعائي بتأثيره على المستقبل $5-HT_{1D}$ و $5-HT_2$.

(الطور الثاني):

أطول من الأول ويعتبر الطور الأهم.

يتميز بتوسع الأوعية الشريانية الدماغية داخل وخارج القحف + الألم.

يؤدي تنبيه مراكز عصبية في جذع الدماغ لتحرير الببتيدات العصبية (مثل المادة P المسؤولة عن نقل الألم والببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين CGRP الذي يفرزه الجسم نتيجة التنبيه العصبي وعمله موسع وعائي قوي)، التي تحث على توسع الأوعية المعصبة بفروع عصب مثلث التوائم مما يؤدي إلى التهاب هذه الأوعية وبالتالي تنبيه الألياف الحسية المستقبلية للألم لهذه الأعصاب وانتقال للألم.

علاج الشقيقة

❖ الأدوية الوقائية: تعمل على منع طور تقلص الأوعية (الطور الأول) وهي مضادات $5-HT_2$.

❖ الأدوية المجهضة للشقيقة: تعمل على عكس طور توسع الأوعية (أول الثاني أو بين الطورين بدخولها بالطور الأول) أي إزالة الألم والالتهاب وهي مناهضات $5-HT_{1D}$ و $5-HT_{1B}$.





أهم الأدوية المستعملة لعلاج مرض الشقيقة:

الأدوية الوقائية

Aspirin – Ibuprofen – Paracetamol وهي مجموعة مسكنات ألم	NSAIDs
Pizotifen – Methyl Sergride – Cyproheptadine – Ketanserine – Ketotifen – Dihydroergotamine تمنع حدوث التقلص الناتج عن إرتباط السيروتونين مع مستقبله 5-HT ₂ الـ Cyproheptadine فاتح للشهية. الـ Ketanserine والـ Ketotifen من أدوية السعال.	حاجبات السيروتونين 5-HT₂
Propanolol – Metoprolol – Timolol – Nadolol تثبط التوسع الوعائي الناتج عن الكاتيكول أمينات في الأوعية الدماغية بالتالي تنقص عدد وشدة النوبات. حيث وجد أن الـ Propanolol مفيد جداً في حالات الشقيقة ولكن الآلية غير واضحة.	حاجبات β
Verapamil	حاصرات قنوات الكالسيوم
Amitriptyline – Fluoxetine – Phenelzine الـ Amitriptyline أول مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. الـ Fluoxetine من مجموعة مثبطات إعادة إلتقاط السيروتونين. وجميعها تستخدم لأنه لها تأثيراً مسكناً، ولأنها تزيد من النواقل العصبية عبر تثبيط عود إلتقاطها.	مضادات الاكتئاب
Sodium valproate الذي كان يستخدم لجميع أنواع الصرع.	مضادات الاختلاج



Methyl sergide

الآلية: يحجب مستقبلات $5-HT_{2A}$ و $5-HT_{2C}$.

⊙ يثبط تقلص الأوعية.

⊙ يثبط التأثير الرافع للضغط للسيروتونين.

⊙ يثبط تأثيرات السيروتونين المقلصة على العضلات الملساء (نتذكر أيضاً أنه من المستقبلات الموجودة في العضلات الملساء المستقبل الثالث المسؤول عن الإقياء والرابع وهما مسؤولان عن تقلص الأمعاء).

⊙ وهو مسؤول عن حركة الأمعاء.

– منشؤه نباتي، يسبب اضطرابات هضمية.

– يستخدم للمعالجة الوقائية فيمنع التقلص الدماغي الوعائي.

له آثار جانبية خطيرة:

تليف خلف البريتوان و تليف الجنب و تليف الصمام القلبي.

الأدوية النوعية

الأدوية النوعية (ناهضات Agonist أو مقلدات $5-HT_{1D}$ و $5-HT_{1B}$)	
Dihydroergotamine – Ergotamine	مشتقات الأرغوت
Sumatriptan – Zolmitriptan – Almotriptan – Naratriptan – Frovatriptan – Eletriptan – Rizatriptan	مركبات التريبان

تدخل هذه الأدوية الطور الأول وتطيله حتى لا يدخل المريض للطور الثاني.

فرضيات آليات التأثير للأدوية النوعية (مشتقات الأرغوت ومركبات التريبتان)

- × **الآلية الأولى بعد المشبك:** التأثير المباشر يؤدي إلى تفعيل مستقبلات $5-HT_{1B}$ ، $5-HT_{1D}$ بالتالي حدوث تقبض وعائي، ومنه العملية منعت حدوث التوسع الوعائي وثبطت النهايات الألمية.
- × **الآلية الثانية قبل المشبك:** إن تفعيل مستقبلات $5-HT_{1B}$ و $5-HT_{1D}$ ما قبل المشبك على النهايات العصبية لمثلث التوائم أدى لتثبيط تحرر الببتيدات العصبية الموسعة للأوعية (المادة P و CGRP).

مركبات التريبتان

الآثار الجانبية لمركبات التريبتان:

نادرة ماعدا الأحداث القلبية الخطيرة التي ترافقت مع استعمال التريبتان مثل:

- × التشنج الوعائي للشريان التاجي.
- × اضطراب نظم بطيني أو أذيني.
- × ضغط غير مضبوط لأن التريبتان يرفع الضغط.
- × احتشاء العضلة القلبية.

لمركبات التريبتان أثر جانبي مكان الاستعمال وكمثال: عند حقن السوماتريبتان تحت الجلد يحدث ألم متوسط، إحساس بالحرق، ولسعة.

الاستعمال الفموي للتريبتان يسبب: تعب، إنهاك، توهج، شعور بالضغط، ألم في الصدر والرقبة، نعاس، دوخة، غثيان.

الحركية الدوائية لمركبات التريبتان:

- فقط السوماتريبتان يعطى فمويًا أو تحت الجلا أو داخل الأنف، أما بقية الأدوية تعطى فمويًا فقط.
- بدء تأثير الدواء المحقون يبدأ بعد 20 دقيقة، أما الفموي يحتاج 1-2 ساعة ونحتاج إلى أخذ أكثر من حبة على فترات لنسيطر على النوبة.
- نصف عمر الإطراح قصير 2 ساعة.
- يشفى الصداع خلال 24-48 ساعة من الجرعة الأولى.



مشتقات الأرغوت

فرضيات آليات التأثير

تمّ ذكرها.

الحركية الدوائية:

- ✓ تتوفر طرطرات الإرغوتامين بشكل مضغوطات، تحاميل، تحت اللسان، استنشاق (لا تعطي وريدياً)
- ✓ غالباً ما تشارك مع الكافئين لتسهيل امتصاص قلويد الإرغوت وغالباً نرى هذا المزيج بشكل تحاميل.
- ✓ الديهيدروإرغوتامين: يعطى فقط وريدياً، وله نفس فعالية السوماتريبتان.

الآثار الجانبية:

- × اضطرابات الجهاز الهضمي:
 - إسهال، غثيان، إقياء ويكون الإقياء ناتج عن تفعيل:
 - مركز الإقياء في الـ CNS.
 - مستقبلات السيروتونين 5-HT₃ في النهايات العصبية المبهمة للجهاز الهضمي.
- × ألم في العضلات.
- × خدر في الأصابع.
- × يسبب الإرغوتامين تقبض الأوعية المحيطية وبالتالي ارتفاع ضغط عبر تنبيه:
 - مستقبلات α .
 - تنبيه مباشر للعضلات الملساء الوعائية.

انتهت المحاضرة

