

الأدوية المستخدمة لعلاج النقرس والروماتيزم

المحاضرة ١٠

فارماكولوجي ٣

النقرس Gout

ويُسمى أيضاً بداء الملوك.

وهو عبارة عن متلازمة التهاب مفاصل تنتج عن الاستجابة الالتهابية لترسب بلورات حمض اليوريك (حمض البول) في الأنسجة، وخصوصاً في الكليتين والمفاصل.

بشكل طبيعي يتشكل حمض البول في الجسم ويُطرح.

ترسب بلورات حمض اليوريك في الأنسجة ينتج إما عن:

× زيادة إنتاج حمض البول (over production).

× نقص الإطراح (under excretion).

Stages of Gout

Asymptomatic Gout

- Prior to first attack
- Uric acid in blood causes urate to form crystals



Acute Intermittent Gout

- Attacks begin, lasting 3-10 days
- Causes pain, swelling, stiffness, redness, fatigue, and sometimes fever



Chronic Tophaceous Gout

- Advanced stage
- Urate crystals form hardened lumps, eroding bone and cartilage



verywell

تركيز حمض البول في الدم أكبر من ٧ مغ /دل

Pathogenesis of Gout

Immune Response

Inflammation

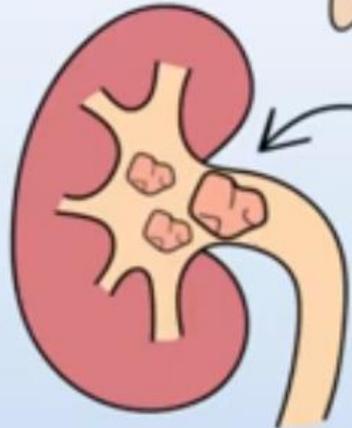
Intense Pain

Bulged, Deformed Joints



Tophi

Gouty Arthritis



Urate stones
in renal pelvis
of kidney

Urate Crystals

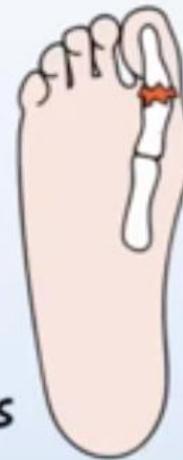


form in the joints of the....

Fingers



Toes



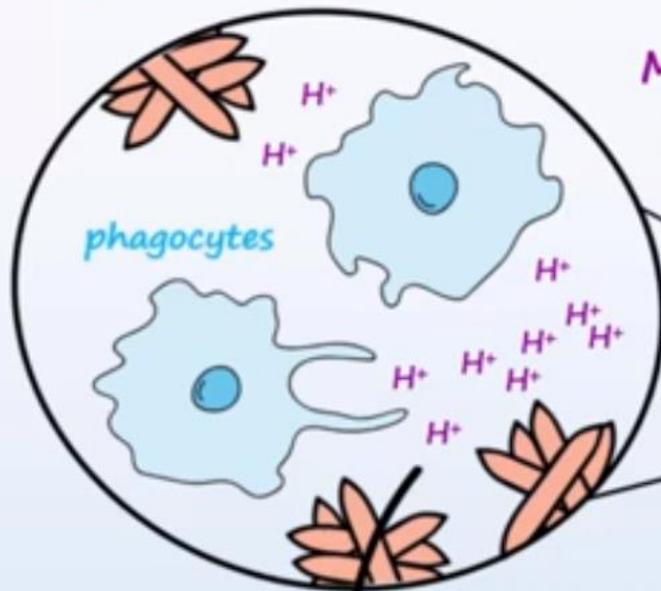
Knees

Elbows

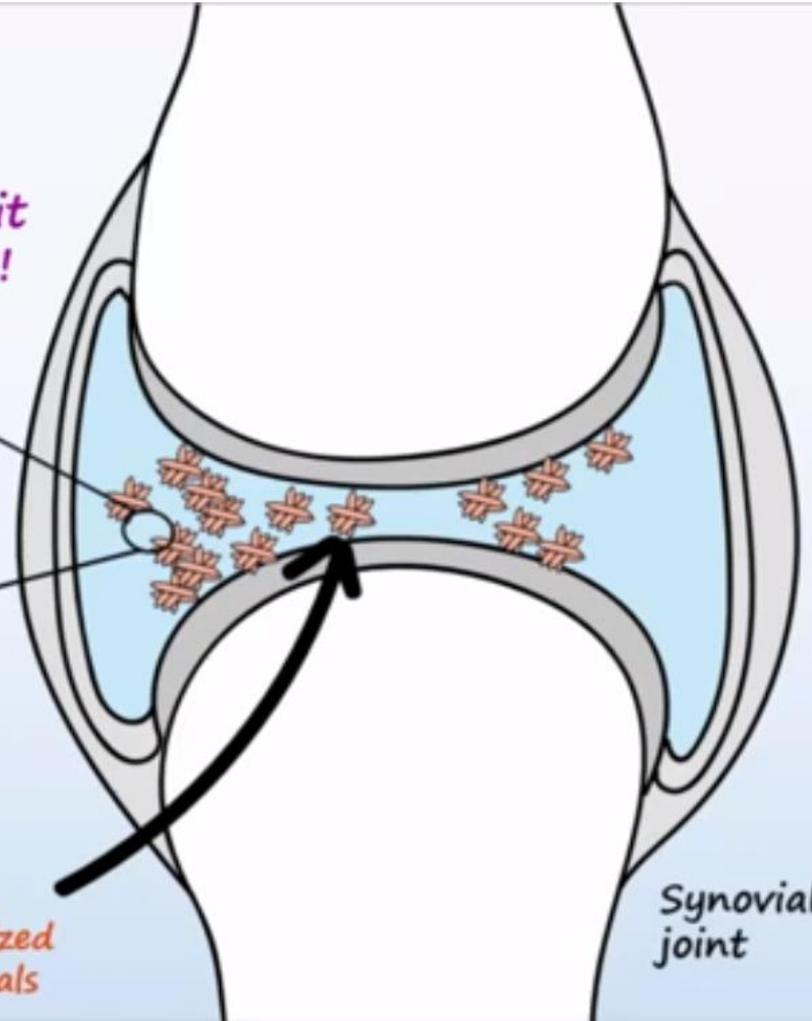


...due to the lower temperature
of the synovial fluid.

Pathogenesis of Gout

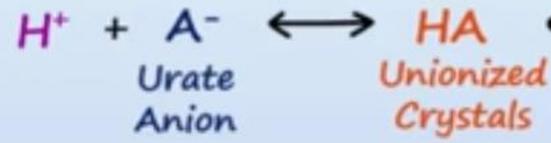


Makes it worse!



Synovial joint

HA is less soluble and forms crystals!



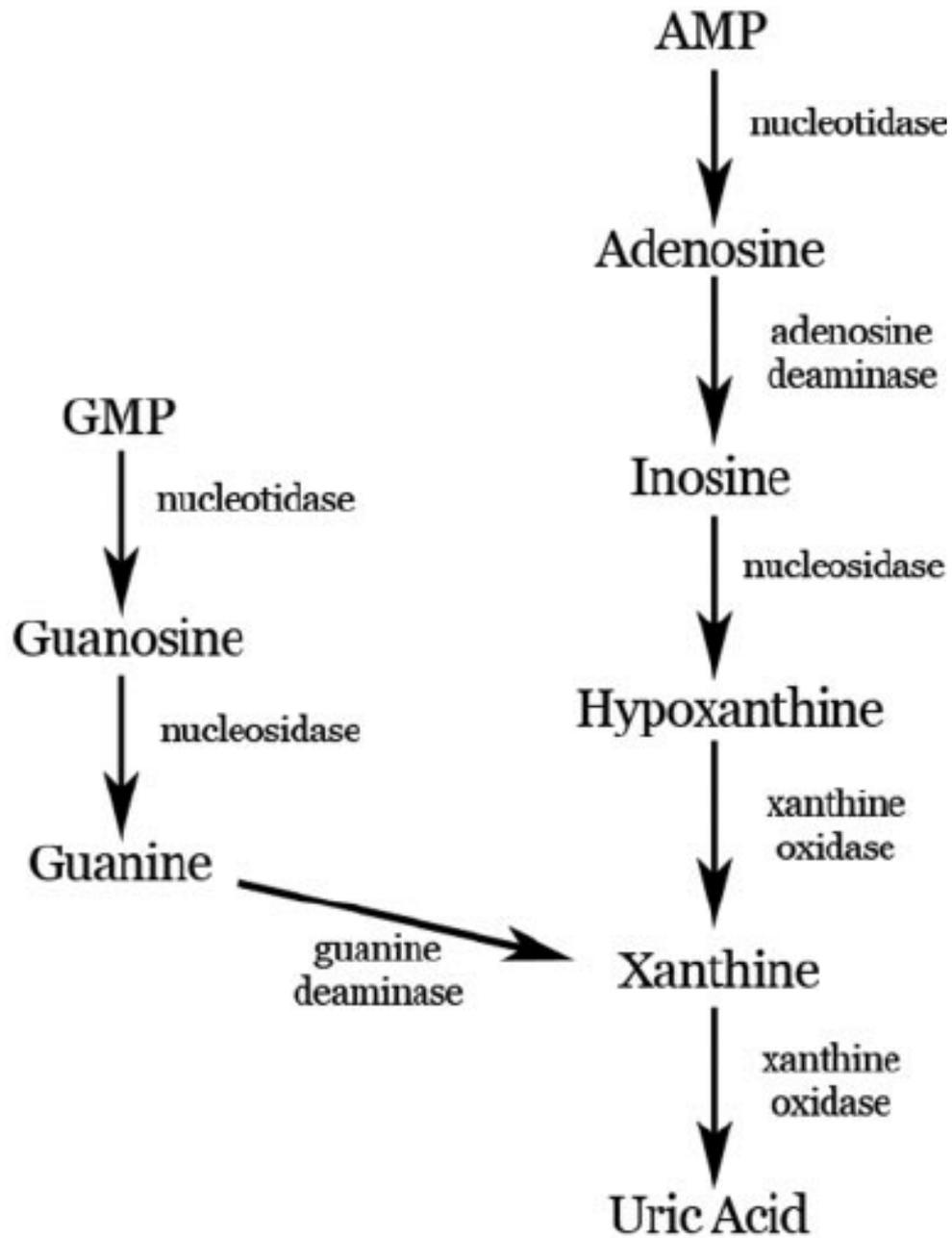
أسباب النقرس:

- ♥ الوجبات الغنيّة بالبورينات (البروتينات: الحيوانية منها أو النباتية مثل اللحوم، البقول، الحمّص..) وهو السبب الرئيسي.
- ♥ فرط تناول الكحول.
- ♥ القصور الكلوي.
- ♥ خلل وراثي.
- ♥ زيادة تركيب البروتينات المترافق مع المعالجة الكيميائية السرطانية مما يؤدي إلى زيادة إنتاج حمض البول (كأثر جانبي للمعالجة، ويُسمى زيادة حمض البول الثانوي).

آلية تشكل حمض البول (اليوريك أسيد):



إن استقلاب اللحوم أو الحموض النووية يؤدي إلى تشكيل البورينات (Purines) ← والتي تتحول بعد ذلك إلى هيبوكزانثين (Hypoxanthine) ← الذي يتحول بدوره إلى الكزانثين (Xanthine) بتأثير أنزيم الكزانثين أوكسيداز Xanthine Oxidase ← ثم وبواسطة نفس الأنزيم (الكزانثين أوكسيداز) يتحول الكزانثين إلى حمض البول الذواب في البلازما وي طرح.



الآلية الإمرضية:

A. ترسب البلورات:

إن ارتفاع نسبة البورينات يؤدي إلى زيادة حمض اليوريك، فيتحول من شكله الذوّاب إلى بلورات بولات الصوديوم في السائل الزليلي للمفاصل. والسبب هو اختلاف درجة الـ pH بين المفصل والدم، حيث تكون:

$$\text{pH (المفصل)} > \text{pH (الدم)}$$

B. بلعمة البلورات:

تبلعم الخلايا الزليلية (الخلايا الموجودة على سطح المفصل) البلورات (لاعتبارها جسماً غريباً) مما يؤدي إلى تهيج المفصل.

وعند عدم قدرة الخلايا الزليلية على استيعاب البلورات وبلعمتها والقضاء

عليها يتم:

C. إفراز الوسائط الالتهابية:

تفرز الخلايا الزليلية الوسائط الالتهابية التالية:

الليكوترين LTB_4 (وهو عامل جذب كيميائي للكريات البيض).

والبروستاغلاندينات PGs.

والإنترلوكين IL-1.

والأنزيمات الحالة للنسج.

D. عملية الدفاع والبلعمة:

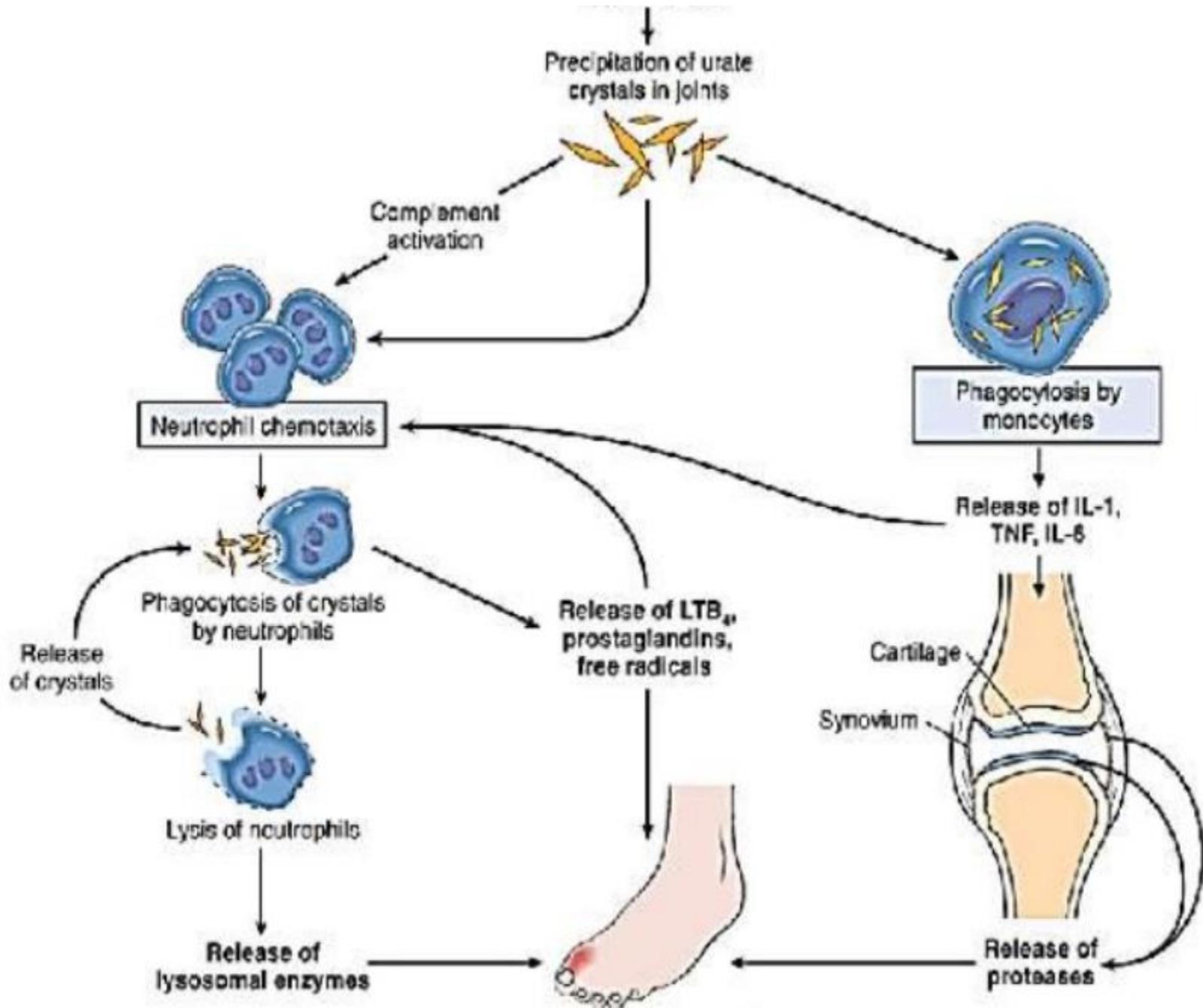
تنجذب الكريات البيض (مفصصة النوى PMN ووحيدة النوى MNP) إلى الفراغ المفصلي لتبدأ عملية بلعمة البلورات، فتتوسع الساحة الالتهابية، وتشتد المعركة

احمرار - توهج - تورم

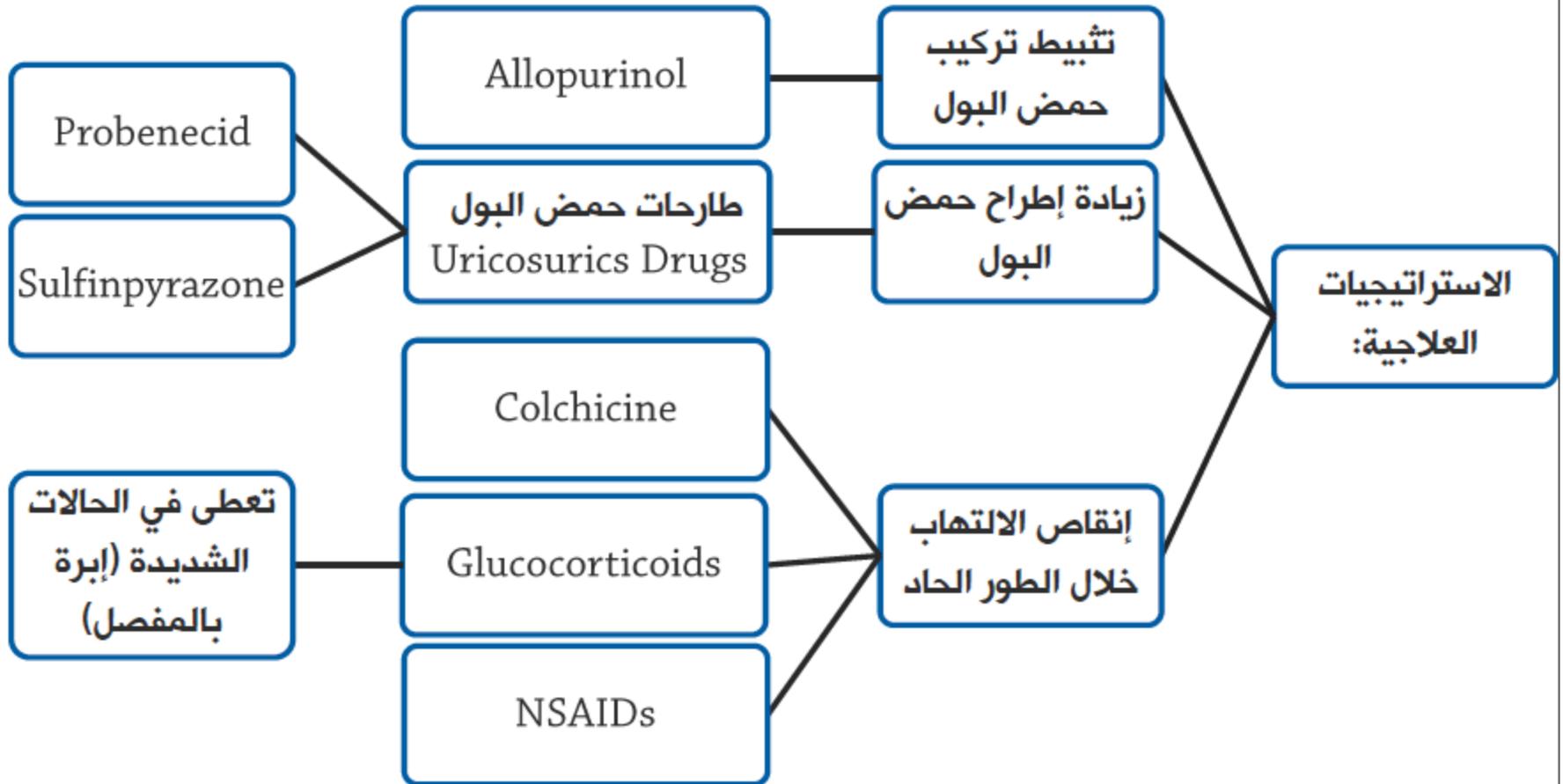
E. تخرب الأنسجة وانتشار الألم:

تتوسع العملية الالتهابية في الأنسجة الزليلية مؤدية في النهاية لتخرب الأنسجة.

Hyperuremia



الاستراتيجيات العلاجية:



الكولشيسين Colchicine

آلية التأثير:

تخصُّصي بالحالة الالتهابية، وليس له علاقة بحمض البول.
يعمل ب 3 آليات:

- يرتبط مع التوبولين tubulin، فيمنعه من عمله، ويسبب إعاقة الانقسام الخلوي من خلال ارتباطه مع المغازل الانقسامية.
- يعيق حركة الكريات البيض، ويمنع هجرة العدلات إلى المفصل.
- يثبِّط تشكل الليكوترين LTB_4 (عامل الجذب الكيميائي).

الاستخدام العلاجي:

الكولشيسين نوعي للنقرس، وغير فعّال في التهابات المفاصل الأخرى.

يستخدم للوقاية من نكس هجمات النقرس.

حلت مجموعة الـ NSAIDs محلّه ما عدا الأسبيرين Aspirin.

الأسبرين مضاد استقلاب لمرضى النقرس

لأنه ينافس حمض البول على إعادة الامتصاص في النُيب البعيد في الكلية (حيث أن كلاهما حمض عضوي) فيُطرح الأسبرين، ويعود حمض البول للدم.

الحركية الدوائية:

يُؤخذ فمويًا،
ويُمتص بسرعة

يتوفر غالباً
متحداً مع
البروبنسييد

يُطرح في
البول والبراز
دون تغيير

التأثيرات الجانبية:

غثيان، إقياء، ألم بطني، إسهال شديد.

الجرعات الكبيرة منه تسبب أذية كلوية وكبدية، ونزف هضمي.

المعالجة الطويلة تسبب اعتلالاً عضلياً، فقداً للمحبيبات، وفقر دم لا مصنع.

الاستخدام العلاجي:

لمعالجة فرط حمض البول في الدم في الحالات المزمنة. 
لمعالجة فرط حمض البول في الدم في الحالات الثانوية الأخرى، كما في المعالجة 
الكيميائية للسرطان، حيث يحدث إنتاج كميات كبيرة من البورينات (يُعطى
لمريض السرطان إضافة للمعالجة الكيميائية دواء الألوبورينول لمنع تشكل
حمض البول).

 غير فعال في الهجمة الحادة.

ما سبب كون الألوبورينول غير فعال في الهجمة الحادة؟!

لأن الهجمة الحادة ناتجة عن حمض البول المتشكّل مسبقاً، بينما يكون تأثير
الألوبورينول منع تشكل حمض البول لاحقاً، ولذلك يُستخدم في الحالات
المزمنة لا الحادة.

استخدامه وقائي

- يُمتص فمويًا بشكل كامل.
- يُعطى جرعة واحدة يوميًا 300 mg أو ثلاث جرعات 100 mg بعد الطعام.
- يُطرح في البول والبراز.
- يُستقلب في الكبد إلى مستقلبه الفعال Oxypurinol (ويُسمى أيضاً الـ Alloxanthine) والذي يكون نصف عمره 20 ساعة، وهو أقوى من الألوبورينول.
- بينما نصف عمر الألوبورينول في المصورة قصير ويعادل 2 ساعة.

التأثيرات الجانبية:

- اضطرابات هضمية خاصة إسهال.
- فرط حساسية.
- الهجمات نقرسية حادة خلال الأسابيع الأولى من بدء المعالجة، والسبب:

وجود حمض البول (المتشكل مسبقاً) قبل بدء تأثير الدواء) والذي يسبب هذه الهجمات في بداية الاستعمال.

لذلك لمعالجة النقرس:



التداخلات الدوائية:

يُثبِّط استقلاب المركب 6-مركبتوبورين Mercaptopurine (مضاد للسرطان) ومركب الأزيثوبرين Azathioprine (مثبِّط مناعي)، وبالتالي يزداد تركيزهما ويزداد حمض البول (أثر جانبي لهذه الأدوية).

يزيد من تأثير الوارفارين والـ Cyclophosphamide.

مدرات أو طارحات حمض البول Uricosurics

وهي حموض عضوية ضعيفة تتنافس مع حمض البول على عملية الإطراح في الكلية.

آلية التأثير:

تثبيط عود امتصاص حمض البول في الأنبوب القريب،
بالتالي زيادة إطراحه.

البروبيينسيد

Probenecid

السلفين بيرازون

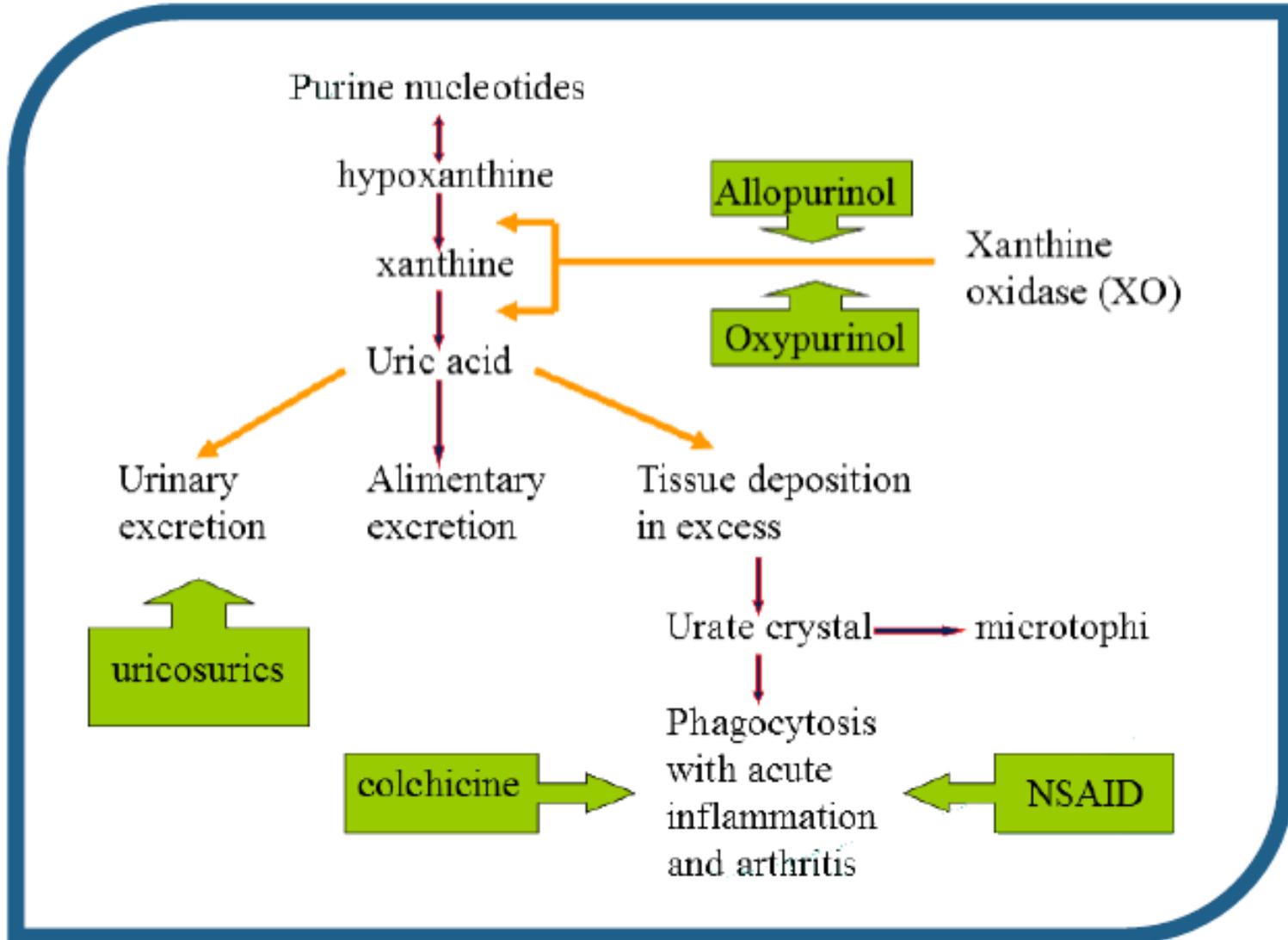
Sulfinpyrazone

البروبينسيد مثبًط عام للإفراز الأنبوبي للحموض العضوية الضعيفة، بما فيها الأدوية التالية: البنسيلين، النابروكسين، الكيتوبروفين، الأندوميتاسين، أي أنه يؤدي إلى عودة هذه الأدوية للدوران، وبالتالي يجب الانتباه لجرعة هذه الأدوية عند مشاركتها مع البروبينسيد.

وقد تم الاستفادة من هذه الخاصية بمشاركة البروبينسيد مع البنسلين، مما يؤدي إلى عودة البنسلين للدوران، وبالتالي عدم الحاجة لإعطاء جرعة عالية.

السلفين بيرازون له تأثير آخر مضاد للصفائح (تأثير مميع).

يلخص المخطط التالي آلية تشكل حمض البول وأماكن تأثير كل من الأدوية السابقة:
 يتشكل حمض البول ابتداءً من البورينات وبتوسط أنزيم الكزانثين أوكسيداز.



طارحات حمض البول

تعمل طارحات حمض البول على تثبيط عود امتصاص حمض البول، وبالتالي إطراحه

البروبيسيديد مثبط عام للإفراز الأنبوبي للحموض الضعيفة بما فيها الأدوية التالية: البنسيلين، النابروكسين، الكيتوبروفين، الأندوميتاسين.

السلفين بيرازون له تأثير آخر مضاد للصفحات.

الألوبورينول

ييثبط أنزيم الكزانئين أوكسيداز وبالتالي يمنع تشكل حمض البول.

لمعالجة فرط حمض البول في الدم في الحالات المزمنة وغير فعال في الهجمة الحادة.

عمره النصفي ساعتين.
العمر النصفي لمستقلبه الفعال 20 Oxypurinol ساعة.

يسبب هجمات نقرسية حادة خلال الأسابيع الأولى من بدء المعالجة.

الكولشييسين

يعمل على تخفيف الحالة الالتهابية في المفاصل

تخصصي بالحالة الالتهابية وليس له علاقة بحمض البول.

نوعي للنقرس وغير فعال في التهابات المفاصل الأخرى.

الأسبرين مضاد استطباب لمرضى النقرس.

الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)

التهاب المفاصل الروماتيدي (الرتثوي):

اضطراب مناعة ذاتية مجهول السبب .

الوسائط الكيميائية المشاركة في عملية الالتهاب★

1- الهيستامين + السيروتونين.

2- البروستانويدات $PGE_2 - PGI_2$.

3- السيتوكينات والإنترلوكينات $TNF-\alpha, IL-1, IL-6, IL-8$.

4- البراديكنين.

الآلية المرضية:

العرض عبارة عن خلل في المناعة الذاتية، أي أن بروتينات المفصل الطبيعي تهاجم المفصل، فتبدأ عمليات الدفاع:

1. دخول الكريات البيض (البلاعم) والخلايا اللمفاوية .
2. يتم تحريض الخلايا الزليلية الموجودة على سطح المفصل على التكاثر (لتساعد في العملية الالتهابية)، ويتم اصطناع أنزيم الكولجينايز Collagenase.
3. ينتهي بـ:

× التهاب الأغشية المفصليّة.

× تخرب الغضروف (تأكله).

× التحريض على ارتشاف العظم.

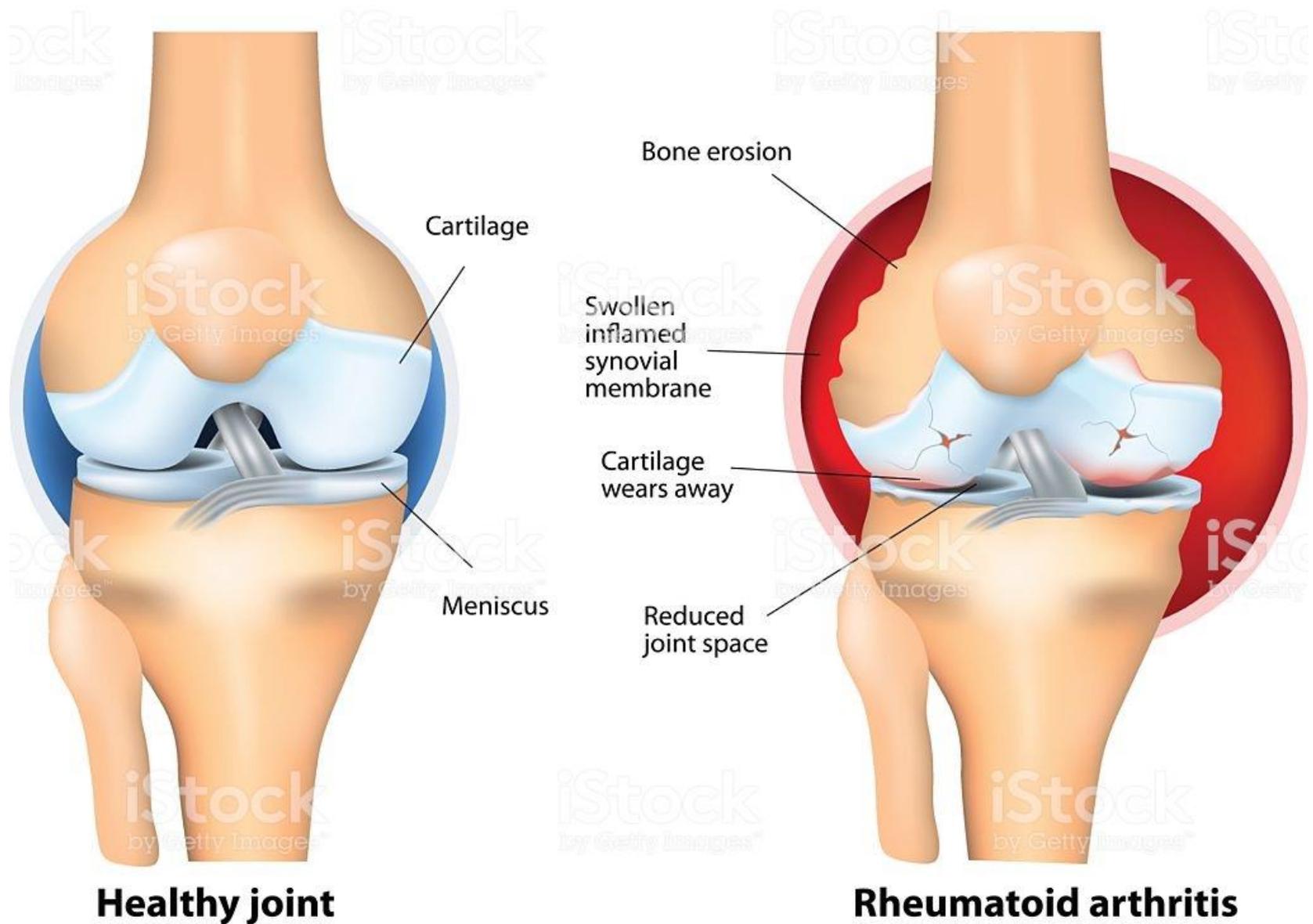
المفصل الطبيعي:

نلاحظ وجود كبسول (محفظة) تحوي السائل الزليلي، وتعمل على حماية المفصل.

المفصل المرضي:

متآكل بسبب مهاجمته من قبل الخلايا المناعية.

RHEUMATOID ARTHRITIS



Anti-Rheumatic Drugs

ملاحظة: هذه الأدوية معدلة للمرض لكنها ليست شافية، أي ان المريض سيستمر بتناولها مدى الحياة.

- تملك تأثيرات مضادة للالتهاب في العديد من أمراض النسيج الضام.
- تُبطئ سير المرض ← تمنع حدوث التخرب المفصلي.
- بطيئة التأثير، تحتاج 6 أسابيع إلى 6 أشهر حتى تظهر فوائدها.

1. الميتوتريكسات Methotrexate:

دواء لمعالجة السرطان.

- يُستخدَم لوحده أو بالمشاركة مع دواء آخر.
- يُبطئ ظهور تآكلات جديدة في المفاصل المصابة.
- الاستجابة بعد 3-6 أسابيع من بدء المعالجة.
- مثبط مناعي يُنقص عدد الخلايا المناعية المتوقفة للمحافظة على الاستجابة الالتهابية.
- يُستخدَم لعلاج: التهاب المفصل الرثواني الشديد، التهاب المفاصل الصدفي.
- الجرعة المطلوبة لمعالجة المفاصل أقل بكثير من جرعة معالجة السرطان، حيث تكون جرعة واحدة أسبوعياً.

2. سلفاسالازين Sulfasalazine:

مركز عمله في الأمعاء.

- يخفف التهاب المفاصل الرثياني، ويُستعمل في التهاب القولون القرصي.
- يعمل على تنظيف المستقلبات السامة الأوكسجينية التي تنتجها العدلات.
- امتصاصه ضعيف، حيث يُمتص 15% منه في الأمعاء الدقيقة.
- يُشطر في القولون بواسطة الفلورا المعوية مُنتجاً:

Sulfapyridine + Mesalazine

- يُمتص 80% من Sulfapyridine ويخضع لاستقلاب شديد.

Chloroquine & Hydroxychloroquine

- ✓ أصله نباتي من لحاء شجر الكينا.
- ✓ تُستعمل في علاج الملاريا، والتهاب المفاصل الرثياني.
- ✓ تُستعمل بالمشاركة مع الـ NSAIDs.

- ✓ يتدخل بفعالية الخلايا للمفاوية
- ✓ يُنقص الانجذاب الكيميائي للكريات البيض
- ✓ يثبّت الأغشية الليزوزومية، يتدخل بتركيب DNA و RNA
- ✓ يلتقط الجذور الحرة.

✓ الاستجابة بعد 3-6 أسابيع من بدء المعالجة.

4. دي بنسيلامين D-Penicillamine:

عامل خُلاب (نَشَابَة).

- مماثل للحمض الأميني السيستين.
- يُستخدَم كعامل خُلاب في معالجة التسمُّم بالمعادن الثقيلة.
- يمتلك تأثيرات مضادة للالتهاب شبيهة للهيدروكسي كلوركين.
- يقلل من فعالية اللمفاويات التائية، البالعات وIL-1

5. أملاح الذهب Gold salts:

لم تعد تستعمل بسبب الحاجة للمراقبة الدقيقة وارتفاع سعرها، كما أنها تسبب مشاكل هضمية .

Gold sodium Thiomalate + Aurothioglucose.

- تثبط عملية البلعمة التي تقوم بها الكريات البيض متعددة النوى PMN
- كما أنها تكبت فعالية الأنزيمات الحالة للليزوزومية.
- تُعطى حقناً عضلياً.
- نصف عمرها 7 أيام.



الأثار الجانبية

التقرُّح المخاطي
الغثيان
تشمُّع الكبد

الميتوتريكسات
Methotrexate

اضطراب الجهاز الهضمي
صداع
يقلُّ من امتصاص حمض الفوليك

سلفاسالازين
Sulfasalazine

ممكن أن يلحق الأذى بشبكية العين لدى تناوله بشكل مستمر.
ويتمثل هذا الأذى في ضبابية الرؤية، التي قد تتفاقم أحيانا إلى حد العمى

الكلوروكين والهيدروكسي
كلوروكين

القهم - الغثيان - الحمى - بيلة بروتينية -
حكة - التهاب الفم

دي بنسيلامين
D-Penicillamine

حكة - قرحات فموية - التهاب كبدي - بيلة

أملاح الذهب Gold salts