

# علم الأدوية السريري

## المحاضرة الثالثة

# Asthma

## الربو (٢)

د. طلة المليلي

## التيوفللين Theophylline

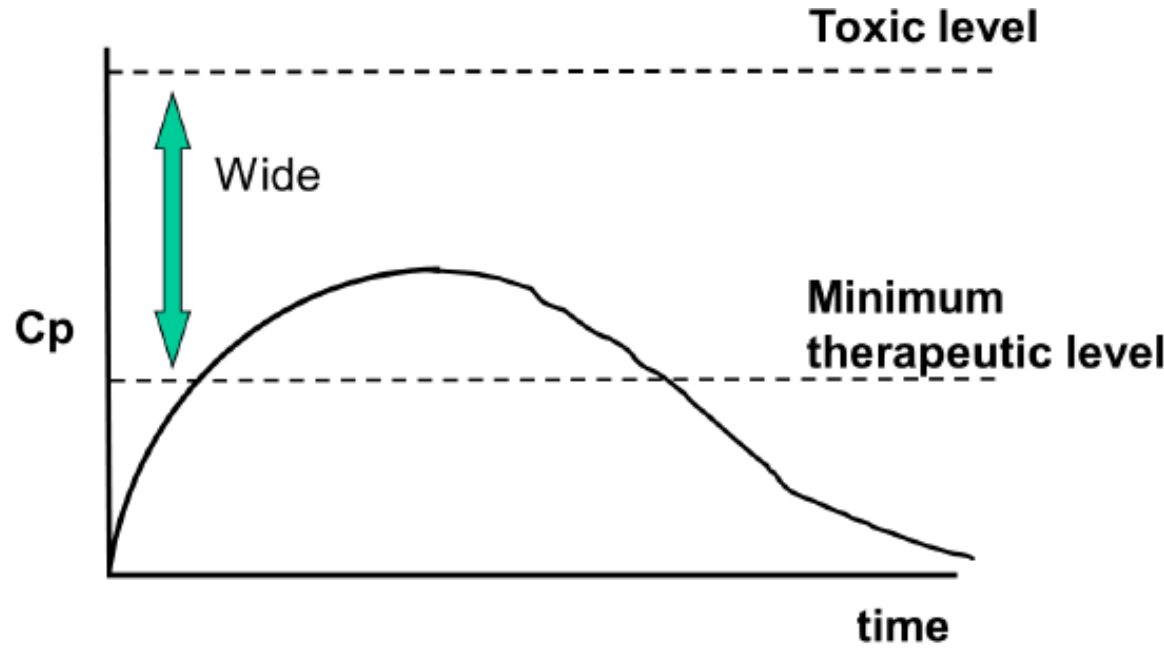
Theophylline has two distinct actions in the airways of patients with reversible obstruction:

- ⊙ smooth muscle relaxation (i.e., bronchodilation)
- ⊙ suppression of the response of the airways to stimuli (i.e., non-bronchodilator prophylactic effects).

التيوفللين من موسّعات القصبات وله تأثيران مميزان ضمن المجاري التنفسية للمرضى المعانين من إعاقة عكوسة لهذه الطرق:

- ⊙ التأثير الأول: استرخاء العضلات الملساء (توسيع القصبات).
- ⊙ التأثير الثاني: يكبح أيّ استجابة في الطرق التنفسية لأيّ منبه (كالمستأرجات والغبار وغيرها) أي يقوم برفع عتبة الاستجابة.

- التيوفيلين مديد التحرر مفيد ليلاً لتهدئة الأعراض الليلية المزعجة
- قد يصبح ضرورياً لدى المرضى غير القادرين على استعمال العلاج الاستنشاقى بشكل فعال
- يملك هامشاً علاجياً ضيقاً narrow therapeutic index: لذا لا نلجأ لاستخدام التيوفيلين كخط علاجي أولي في حالات الربو .So it is not the first line therapy



- إضافة إلى الهامش العلاجي الضيق فيملك التيوفيلين الكثير من التأثيرات الدوائية - Drug-drug interaction.
- وترتبط جرعة الدواء من التيوفيلين بالتدخين ارتباطاً وثيقاً، فينبغي تعديل الجرعة بناءً على وضع المريض هل هو مدخن أم لا؟ وهل يود الإقلاع عن التدخين؟

- لذا يوصف التيوفللين بأنه دواء صعب المراس ويصعب التعامل معه **tricky drug**، وقد يؤدي سوء استعماله إلى الوفاة.
- ومن التأثيرات الجانبية للتيوفللين: غثيان، إسهال، هيجان عصبي، صداع.
- ونؤكد أننا لا نلجأ للتيوفللين أو معدلات الليكوتريئينات أو الستيروئيدات القشرية كخيار أول في علاج الربو، لكثرة التأثيرات الضارة.

- تمنع هذه الأدوية تأثيرات الليكوترينيئات ضمن الجسم.
- تتحرر الليكوترينيئات من الخلايا البدينة، والأسسات، والحمضات.
- ويسبب تحرر الليكوترينيئات تقبض الطرق الهوائية، وإنتاج زائد للمخاط، وتورم والتهاب في الرئتين، وتظهر هذه التأثيرات بالوزيز وقصر التنفس في حالات الربو.
- تصنف معدلات الليكوترينيئات ضمن مجموعتين:

(1) حاجبات مستقبلات الليكوترينيئات والتي تمنع الليكوترينيئات من ارتباطها بمستقبلاتها.

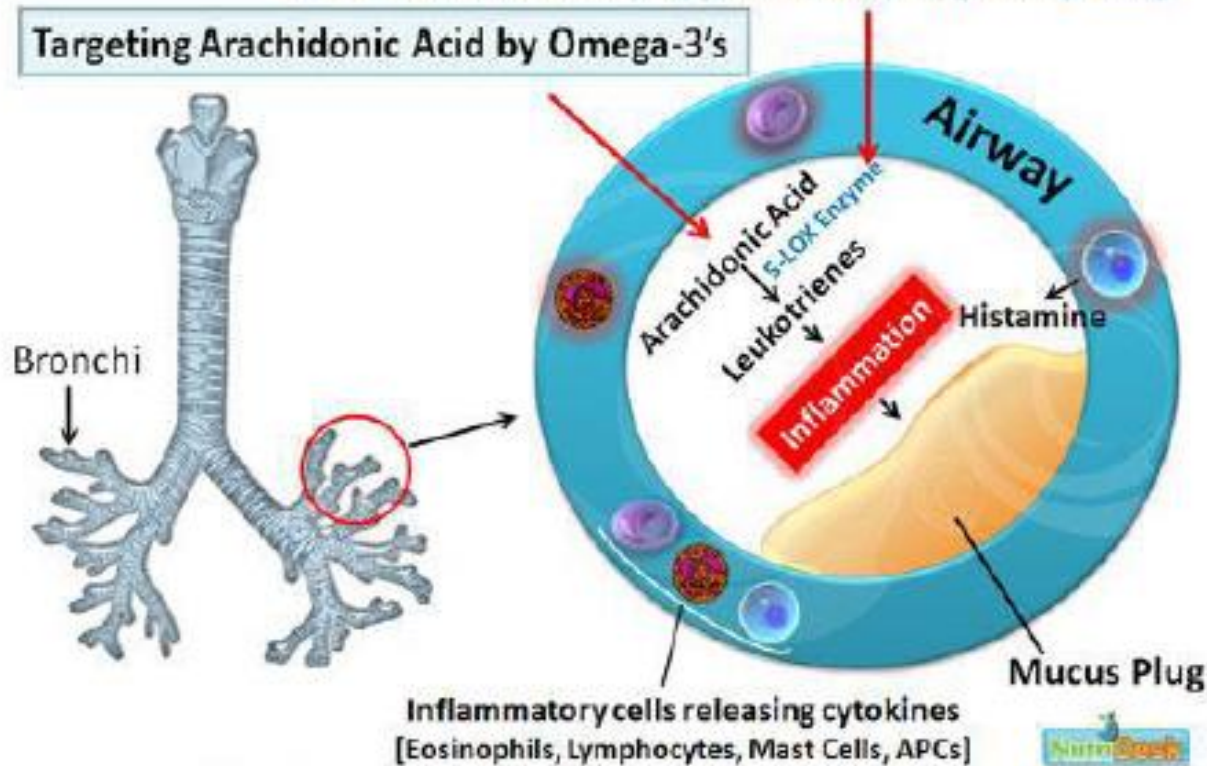
(2) مثبطات اصطناع الليكوترينات وتقوم بذلك عن طريق تثبيط أنزيم 5- ليبو أوكسيجيناز وهو أنزيم ضروري وهام لاصطناعها.

- تستخدم معدلات الليكوترينات لعلاج ومنع الربو المزمن والتهاب الأنف الأرجي.
- عموماً تتم مشاركتها مع ستيروئيدات قشرية مستنشقة ICS للحصول على أفضل النتائج.

### Targeting the LOX Enzyme to fight airway inflammation

*LOX = arachidonate 5-lipoxygenase or 5-lipoxygenase [5-LOX]*

#### Targeting Arachidonic Acid by Omega-3's



يعرف دواء المونتيلوكاست باسم تجاري عالمي {Singulair} ويتوافر بشكل:

مضغوظات فموية **.oral tablets**

حشيرات فموية **.oral granules**

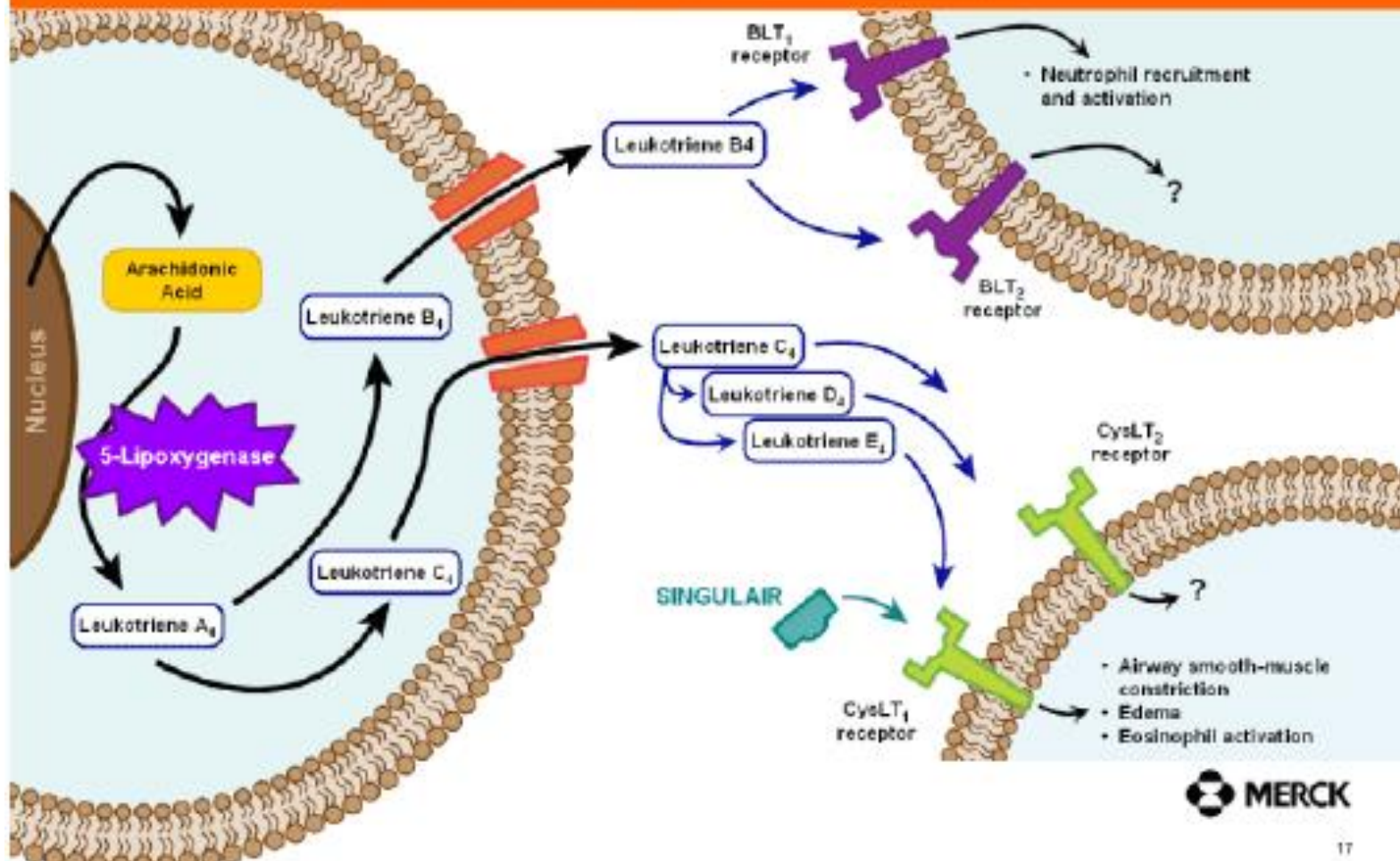
أو أقراص مضغ **.or chewable tablets**

وهو يعمل على حجب مستقبلات الليكوتريئينات و يرتبط بألفة أعلى من الليكوتريئينات وبالتالي يمنع تفعيلها.

Zileuton (trade name Zyflo) is an orally active inhibitor of 5-lipoxygenase, and thus inhibits leukotrienes (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, and LTE<sub>4</sub>) formation, used for the maintenance treatment of asthma.



# 5-Lipoxygenase Inhibition: Targets Pathway Responsible for Production of All Leukotrienes





## ماهي المؤشرات التي تدلّ على وجود نوبة شديدة والتي تستدعي دخول المريض المشفى؟

- اللهاث حتى في وقت الراحة - في غياب الجهد-.
- الانحناء نحو الأمام في محاولة التنفّس (تدلّ هذه الوضعية على وجود هجمة شديدة عند المريض ونقص أكسجة شديد).
- الحديث بكلمات عوضاً عن جمل كاملة لضيق النفس.
- الهياج restlessness
- إذا كان معدل الجريان الأعظمي أقل من 60% من الطبيعي، فمن الواجب التوجّه على الفور إلى المشفى.

## خطوات تدبير الربو عند البالغين

في المرحلة الأولى من الربو والتي تكون عبارة عن ربو خفيف منقطع:  
@ تعطى منبهات الليبتا 2 استنشاقاً عند الحاجة وهي مفرجات سريعة

سالبوتامول و تيربوتالين

## المرحلة الثانية العلاج الوقائي المنتظم:

- ⊙ قد يتطور المرض بعد المرحلة الأولى فيستيقظ المريض من أعراض الربو ليلاً وبالتالي لم يعد يصنّف على أنه ربو خفيف متقطع فلتحقيق ضبط جيد نضيف ستيروئيدات قشرية بجرعة نبدأها من 200 إلى 800 ميكروغرام في اليوم تبعاً لوضع المريض.
- ⊙ إن الجرعة 400 ميكروغرام في اليوم هي جرعة بدء ملائمة لعدد كبير من المرضى.
- ⊙ إذا نبدأ بجرعة ملائمة من الستيروئيدات الاستنشاقية تبعاً لشدة المرض.

هل نتخلى عن المفرجات السريعة في المرحلة الثانية؟

لا وإنما نضيف إليها الستيروئيدات القشرية، فلا يمكننا الاستغناء عنها نهائياً وسنلاحظ أنّ أدوية SABA سترافقنا في كل مرحلة من مراحل المرض لأنها الوحيدة ذات التأثير السريع.

*So in this step we have two medications to control :*

*1-SABA 2-preventer*

فإن لم يستجب المريض للأدوية الموصوفة في المرحلة الثانية نضيف مجموعة دوائية جديدة وهي أدوية LABA أي منبهات بيتا 2 طويلة الأمد ومن هذه الأدوية:

سالميتروول وفورميتيروول.

وبإضافة LABA ينبغي تقييم الضبط الحاصل للربو بعدها:

☉ إن كانت الاستجابة جيدة نبقى أدوية الـ LABA.

☉ أو قد تحصل استفادة من أدوية LABA لكنّها لن تحقق الضبط الكافي لذا نلجأ لـ:

الاستمرار بإعطاء الـ LABA مع زيادة جرعة الستيروئيدات القشرية إلى 800 ميكروغرام في اليوم (إن لم يكن قد وصل المريض إلى هذه الجرعة بالفعل سابقاً).

☉ أما إن لم تحصل استجابة نهائياً لأدوية LABA:

نوقف استخدامها **discontinue with LABA** ونزيد جرعة الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية إلى 800 ميكروغرامات في اليوم.

وإن لم يتحقق الضبط الكافي رغم ذلك نلجأ لإضافة أدوية علاجية أخرى - كحاجبات مستقبلات الليكوتريئين أو التيوفيلين مديد التحرر.

© نزيد الستيروئيدات القشرية ICS إلى 2000 ميكروغرام في اليوم وهي أقصى جرعة ممكنة منها.

© نضيف دواء رابع في حال عدم إضافته سابقاً كحاجبات مستقبلات الليكوترينيئات، تيوفللين مديد التحرر، مضغوطات لمنبهات بيتا 2 (كالسالبوتامول).

نلاحظ أننا في هذه المرحلة بدأنا بإعطاء الـ *SABA* جهازياً فأخذت بشكل مضغوطات وهذا يتناسب مع شدة المرحلة الحاصلة.

فيمكن إضافة المونتيلوكاست أو الزافيرلوكاست - التيوفللين - مضغوطات منبهات بيتا 2.

- ⊙ استخدام أقراص فموية من الستيروئيدات لتعطي تأثير جهازى وهذا آخر ما نلجأ إليه، ونستخدمها يومياً بأخفض جرعة تحقق الضبط الكافي.
- ⊙ في هذه المرحلة أيضاً نحافظ على الجرعة الاستنشاقية من الستيروئيدات وهي 2000 مكغ/اليوم.

- ⊙ إن حصلنا على ضبط كاف نقوم بخفض الجرعة الفموية تدريجياً.
- ⊙ فمن الواجب الانتباه إلى عدم إيقاف الستيروئيدات بشكل غير ملائم Improperly ومفاجئ بل ينبغي الحفاظ على مستوى معين من الستيروئيدات ضمن الجسم منعاً لحدوث الالتهابات. So we should not withdraw or stop CS abruptly.
- ⊙ إن لم تنفع كل هذه الوسائل ينبغي إحالة المريض للطبيب المختص.

لا يمكن استخدام الستيروئيدات القشرية الفموية مدى الحياة ونكتفي بتحقيق ضبط كافٍ ثم نعود بشكل تدريجي للمراحل السابقة.

## خطوات تدبير الربو عند الأطفال من ٥-١٢ سنة

- إن كان المريض طفلاً بعمر 5-12 سنة، ما الطريقة المثلى للتعامل مع مرضه؟
- إن التأثيرات الضارة للستيروئيدات القشرية عند الأطفال هي نفسها التأثيرات عند البالغين إضافة إلى تثبيط النمو لديهم .
- نتبع نفس الخطوات في معالجة البالغين:

ففي المرحلة الأولى الربو الخفيف المتقطع:

⊗ تعطى منبهات الليبتا 2 استنشاقاً عند الحاجة وهي مفرجات سريعة:

السالبوتامول والتيربوتالين.

المرحلة الثانية العلاج الوقائي المنتظم:

⊗ نضيف ستيروئيدات قشرية بجرعة نبدأها من 200 إلى 400 ميكروغرام في اليوم تبعاً لوضع المريض أو غيرها من أدوية الوقاية في حال تعذر استخدام الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية لخطورتها.

⊗ إن الجرعة 200 ميكروغرام في اليوم هي جرعة بدء ملائمة لعدد كبير من المرضى.

⊗ إذا نبدأ بجرعة ملائمة من الستيروئيدات الاستنشاقية تبعاً لشدة المرض.



## المرحلة الثالثة البدء بعملية الإضافة للعلاج:

- ⊕ تضاف أدوية LABA أي منبهات بيتا 2 طويلة الأمد.
- ⊕ وبإضافة LABA ينبغي تقييم الضبط الحاصل للربو بعدها:
- ⊕ إن كانت الاستجابة جيدة نستمر بإعطاء أدوية الـ LABA.
- ⊕ أو قد نحصل على فائدة من أدوية LABA لكنها لن تحقق الضبط الكافي لذا نلجأ إلى:  
الاستمرار بإعطاء الـ LABA مع زيادة جرعة الستيروئيدات القشرية إلى 400 ميكروغرام في اليوم (إن لم يكن قد وصل المريض إلى هذه الجرعة بالفعل سابقاً).
- ⊕ أما إن لم تحصل استجابة نهائياً لأدوية LABA:  
نوقف استخدامها ونزيد جرعة الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية إلى 400 ميكروغرامات في اليوم.
- وإن لم يتحقق الضبط الكافي رغم ذلك نلجأ لإضافة أدوية علاجية أخرى كحاجبات مستقبلات الليكوتريئين أو التيوفيلين مديد التحرر.

المرحلة الرابعة ضعف الضبط المستمر:

© تتم زيادة جرعة الستيروئيدات القشرية إلى 800 ميكروغرامات في اليوم.

المرحلة الخامسة استخدام دائم أو متكرر للستيروئيدات الفموية:

© استخدام ستيروئيدات فموية لتعطي تأثير جهازى وهذا آخر ما نلجأ إليه، ونستخدمها يومياً بأخفض جرعة تحقق الضبط الكافي.

© في هذه المرحلة أيضاً نحافظ على الجرعة القصوى الاستنشاقية من الستيروئيدات وهي 800 مكغ/اليوم.

© وإن لم تحصل الاستجابة تتم إحالة الطفل إلى أخصائي في الجهاز التنفسي في طب الأطفال.

📖 إن الخطة العلاجية لم تختلف بين البالغين والأطفال وإنما قمنا بتعديل الجرعات الدوائية فقط.

## خطوات تدبير الربو عند الأطفال الأقل من ٥ سنوات

يكون استخدام الستيروئيدات القشريّة عند هؤلاء الأطفال شبه ممنوع، والأمر الآخر أن هذا العمر يترافق غالباً مع الإصابات الفيروسية الكثيرة، وقد تكون هذه الإصابات بحدّ ذاتها مسببة للربو.

يتضمّن العلاج أربع خطوات كالتالي:

المرحلة الأولى ربو خفيف ومتقطع:

⊗ استخدام منبهات بيتا 2 الاستنشاقية عند الضرورة.

📖 وتكون الطريقة المفضّلة في الإعطاء لأطفال في هذا العمر هو جهاز الإرداذ Nebulizer لصعوبة استخدام المنشقة وما تتطلبه من تناسق coordination بين الشهيق وإعطاء الدواء.

المرحلة الثانية العلاج المنتظم (الوقائي):

⊗ يضاف إلى العلاج ستيروئيدات قشريّة استنشاقية بجرعة 200-400 ميكروغرامات في اليوم.

⊗ أو يمكن أن نلجأ لاستخدام حاجبات مستقبلات الليكوتريئين وذلك إن تعدّر استخدام الستيروئيدات القشريّة.

⊗ نبدأ بجرعة ستيروئيدات قشريّة متناسبة مع شدة المرض الحالي.

### المرحلة الثالثة البدء بإضافات على العلاج:

- ② إن كان الطفل ممن يستخدم الستيروئيدات القشرية بجرعة 200-400 مكغ/يوم يباشر بإضافة حاجبات مستقبلات الليكوتريئين إن لم يلجأ لذلك في المرحلة الثانية.
- ② وبالعكس فإن استخدم الطفل حاجبات مستقبلات الليكوتريئين وحدها في المرحلة الثانية تتم إضافة الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية بجرعة 200 -400 مكغ في اليوم في هذه المرحلة.
- ② عند الأطفال تحت الثانية من العمر يصعب التيقن من قدرة المرحلة الثالثة على تدبير المرض وحدها، فتجاوزها بالانتقال على الفور للمرحلة الرابعة.

### المرحلة الرابعة ضعف الضبط المستمر:

- ② تتم الإحالة إلى طبيب أخصائي في الجهاز التنفسي عند الأطفال.

## لتحقيق ضبط للربو:

1) تجنّب العوامل المؤدّية لحدوث النوبة.

2) استخدام منبهات بيتا 2 سريعة التأثير عند الحاجة.

3) استخدام ستيروئيدات قشريّة استنشاقية ICS أو حاجبات مستقبلات الليكوترئين LTRA.

4) المشاركة بين ICS و LABA أو بين ICS و LTRA.

5) بريدنيزولون فموي

لا يمكن الاستمرار في استخدام الستيروئيدات القشريّة طيلة الحياة نظراً لتأثيراتها الضارّة وأقصى مدة يمكن الاستمرار باستخدامها حوالي 3 أشهر.

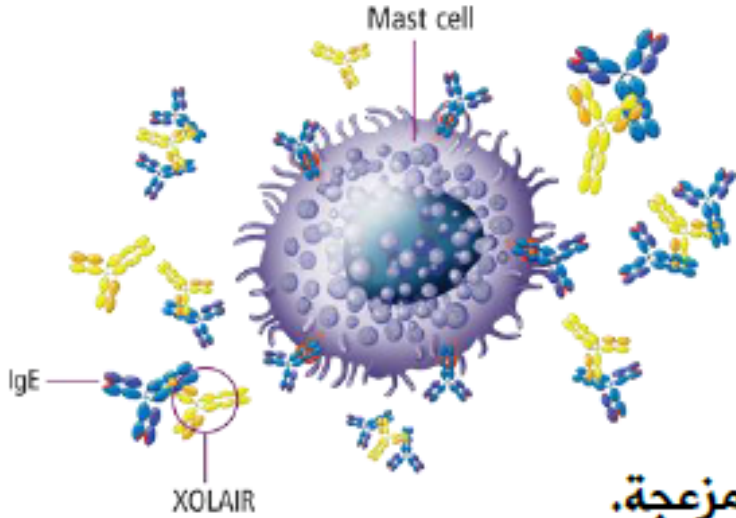
إن قمنا باتباع الخطوات الخمس السابقة في علاج البالغين أو الأطفال وبعد إعطاء الستيروئيدات القشريّة CS ولم يتحقّق رغم ذلك ضبط كاف للربو، إلّا ما نلجأ؟

عند استنفاد كافّة الخيارات والوصول إلى طريق مسدود dead end نلجأ للحل المتمثّل بدواء

باهظ الثمن للغاية وهو عبارة عن مضاد غلوبولين مناعي IgE (Anti IgE antibody)

يُدعى Xolair واسمه العلمي Omalizumab.

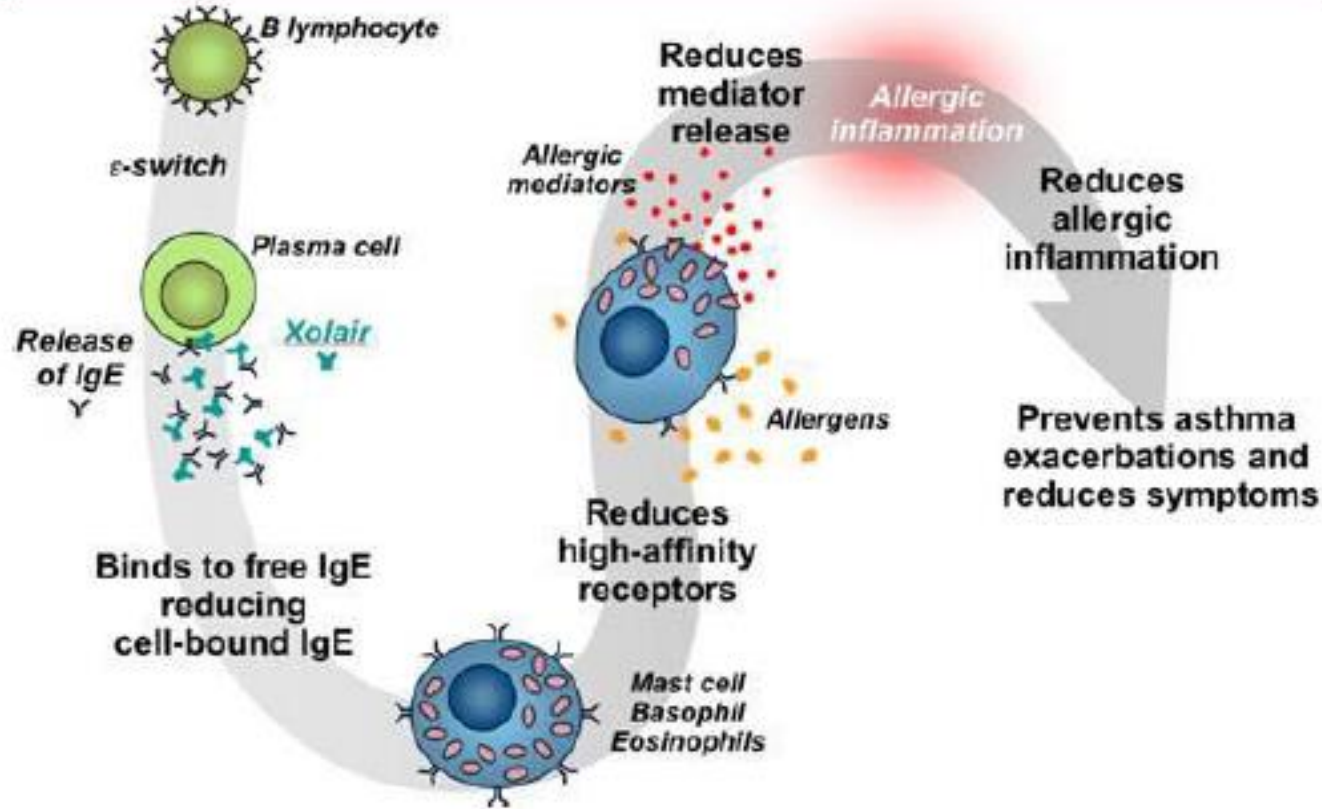
## ما مبدأ هذا الدواء؟



- كما تعلمنا سابقاً إن IgE هو المسؤول عن كافة المشاكل التي تسبب الربو. وحتى يعطي الضد IgE تأثيره ينبغي أن يرتبط بمستقبلاته الموجودة على الخلايا البدينة.
- فإن استطعنا اكتشاف دواء قادر على إلغاء ارتباط الضد IgE بمستقبله نتجنب بذلك كل التأثيرات المزعجة.
- يكون الدواء عبارة عن ضد أيضاً IgG قادر على الارتباط بال ضد IgE مما يمنع من الارتباط بمستقبله على الخلايا البدينة.



## آلية عمله:



- يطلق على هذه المعالجة بالمعالجات الضدية وحيدة النسيلة **Monoclonal antibodies**.
- تشير اللاحقة **mab** في نهاية اسم الدواء على أنه من الأضداد وحيدة النسيلة **Monoclonal antibodies**.



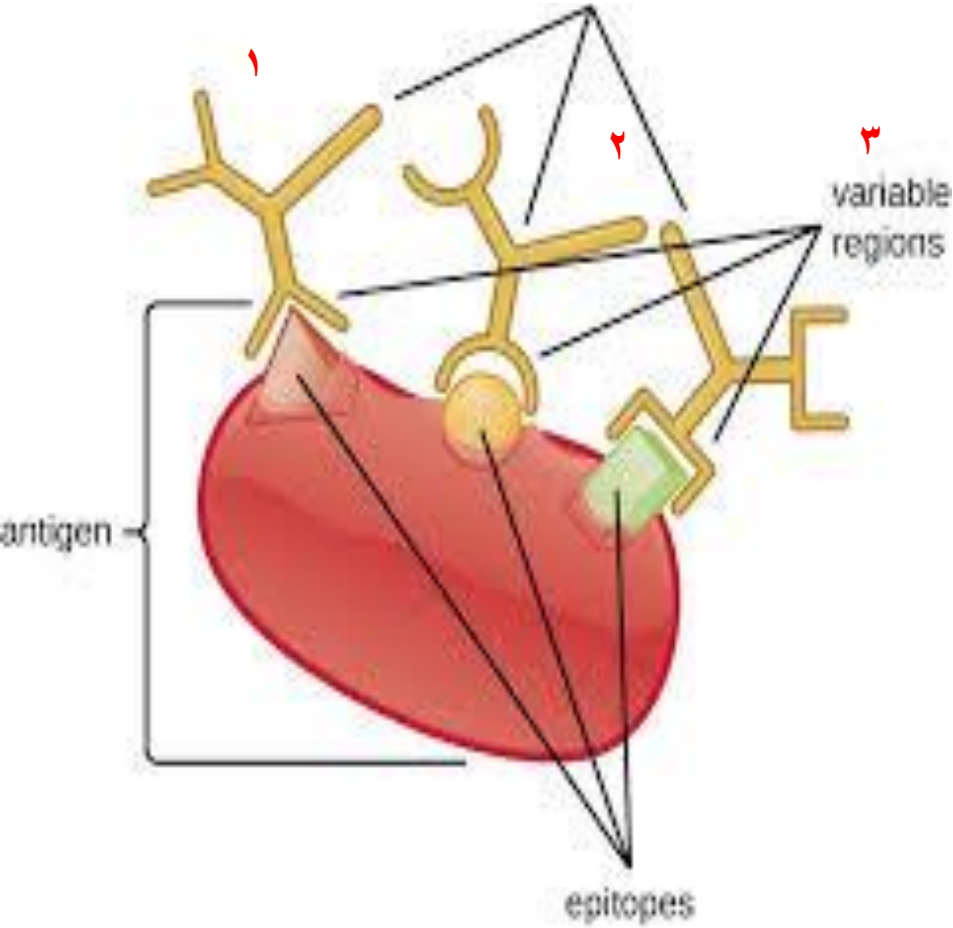
## كيف تم الحصول على هذا الدواء، وماذا يقصد بالأضداد وحيدة النسيلة؟

- عند إصابة فأر تجريبية بخمج وسيطرة الجراثيم عنده فسيكون أحد ردود الفعل المناعي هو تشكيل الأضداد ضد هذا الجرثوم، والجرثوم كائن متعدد المستضدات multi antigens فلن يتشكل ضد واحد تجاهه وإنما مجموعة من الأضداد.
- وفي حديثنا عن الخلايا البائية سابقاً ذكرنا وجود خلايا بائية ساذجة naïve تكون متأهبة لدخول أي مستضد لتباشر التكاثر proliferation وتنضج لخلايا بلاسمية Plasma cell قادرة على إنتاج أضداد شديدة النوعية very specific للمستضد الداخل.
- وبما أن الجرثوم متعدد المستضدات فكل خلية بائية ساذجة naïve ستتكاثر وتنتج أضداد تجاه كل مستضد على حدة.

- ونطلق على رد فعل الفأر تجاه الجرثوم برد الفعل بالاستجابة متعددة النسائل polyclonal ويقصد بالنسائل الخلايا البائية أما تعدد النسائل أي أن الخلايا البائية ستتكاثر وتنتج أضداد تجاه كل مستضد وحده وإن فحصنا مصل الفأر سنجد إنتاجاً كثيفاً لأضداد متنوعة حسب تنوع المستضدات.
- إن هذه الآلية مفيدة للمناعة البشرية أيضاً لمنع سيطرة أي مستضد والقضاء عليه بكافة الوسائل الممكنة.
- لكن إن أردنا ضدّاً لـ IgE على وجه التحديد ليستهدفه في المنطقة FC ويمنع ارتباطه بالمستقبل.
- أو إن كان لدينا فرضاً مستقبلياً له علاقة بالسرطان ونحتاج لضد يرتبط بهذا المستقبل على وجه التحديد ويمنعه من القيام بأي فعل فما من داع لأضداد متعددة النسائل وإنما لأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal قادرة على الارتباط بالهدف المطلوب فقط.

أجسام مضادة مختلفة من نساء مختلفة لنفس المستضد  
لكن كل واحد منها يستهدف epitope معين

الأجسام المضادة عديدة النسيلة:



مثال لتوضيح محددات مولدات الضد epitopes الموجودة  
على سطح المستضد antigen

• عبارة عن مجموعة من الغلوبولينات المناعية (antibody)، يتولد كل منها من خط خلايا لمفاوية بائية (نسيلة نتجت من خلية أم) مختلف عن الآخر.

• هذه الأجسام المضادة من كل نسيلة خلوية تستهدف محدد مولد ضد معين (حواتم) ومختلف عن محدد مولد الضد للنسائل الأخرى، وتمتلك مواقع ارتباط مختلفة، على سطح مستضد واحد antigen.

• إن إنتاج الأجسام المضادة من أكثر من نسيلة خلوية واستهداف أكثر من نوع لمحددات مولد الضد الموجودة على نفس المستضد هو ما يميز الأجسام المضادة العديدة النسيلة من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

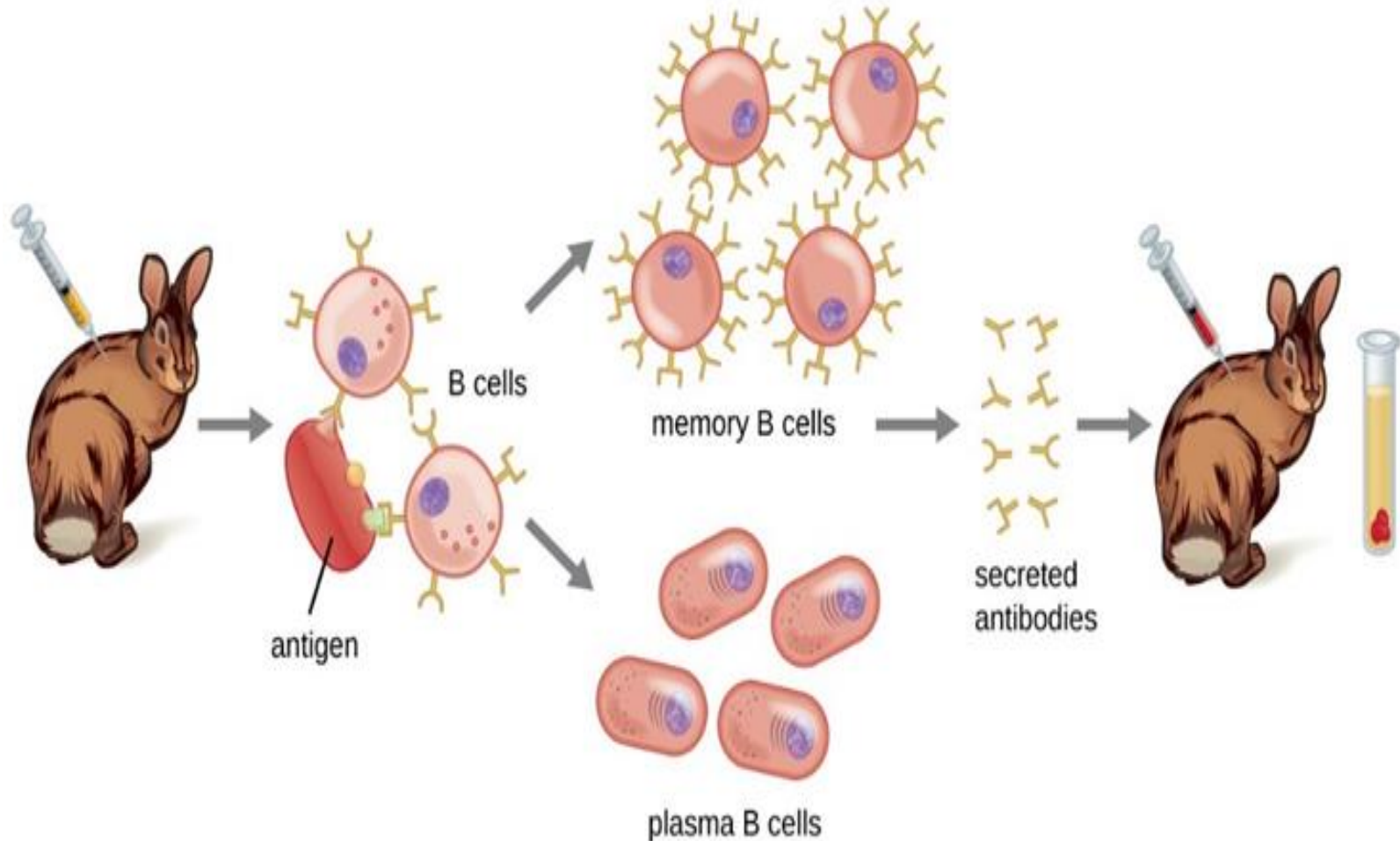
# طريقة تحضير الأجسام المضادة متعددة النسيلة

1 Inject antigen into rabbit.

2 Antigen activates B cells.

3 Plasma B cells produce polyclonal antibodies.

4 Obtain antiserum from rabbit containing polyclonal antibodies.



## والآن كيف نحصل على هذه الأضداد وحيدة النسيلة؟

هناك عدة طرق لذلك:

- ① إما بعزل وتنقية نوع واحد من الأضداد من بين جميع الأضداد متعددة النسيلة.
- ② أو نقوم بحضن المستضد المحدد ضمن الفأر فنحصل على أضداد ضد هذا المستضد فقط، وأيضاً نكون بذلك قد حصلنا على أضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies .

إن كل الأدوية التي تنتهي باللاحقة mab هي عبارة عن أضداد وحيدة النسيلة **ومن الواجب الانتباه لذلك لعدم ارتكاب الخطأ بإعطاء هذا الدواء فمويّاً** لأن الضد كما نعلم عبارة عن بروتين وإن أعطي بشكل فموي سيهضم في الأمعاء ويطرح ولم تتحقق الفائدة إطلاقاً.

- ① إن هذه المعالجات تواجه صعوبة كبيرة للحصول على كميات كبيرة من الفئران لمعالجة مختلف الأشخاص ذوي أمراض الربو والتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis وغيرها، فالفأر ليس مصنع كبير لإنتاج أضداد كثيرة كالأحصنة والأرانب.

⊙ عزل عالمان خلية بائية ناضجة plasma cell تنتج الضد وحيد النسيلة المطلوب ووضعت في وسط مغد في الزجاج in vitro وقاموا بجمع الأضداد التي تنتجها هذه الخلية كل فترة فحصلوا على أضداد كبيرة لكن الأمر الذي أدى إلى فشل هذه الطريقة أن الخلية البائية بعد إنتاج الأضداد لفترة محددة تصبح خلية كهلة غير قادرة على إنتاج المزيد.

⊙ تابع العالمان المحاولة لاكتشاف طريقة أخرى للحصول على أضداد بكميات أكبر، فأخذت الخلية البائية ودمجت مع خلية سرطانية فكانت النتيجة إنتاج خلية هجينة hybridoma cell.

⊙ إن هذه الخلية اكتسبت صفة إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة من الخلية البائية وصفة الخلود من الخلية السرطانية والقدرة على التكاثر دوماً.



# الأجسام المضادة وحيدة النسيلة باستخدام تقانة الـ hybridoma

تقانة الورم الهجين (Hybridoma technology):

يتم فيها حقن حيوان التجربة بالمستضد (عادة الفئران) ثم عزل لمفاويات الطحال ودمجها في الزجاج *in vitro* مع خلايا ورمية لمفاوية فأرية (خلايا نخاع ورمية myeloma cells)، لتعطي خلايا قادرة على الانقسام إلى أجل غير مسمى في المزرعة.

بعض هذه الخلايا الورمية الهجينة يقوم بالتعبير عن أجسام مضادة على سطحه ضد المستضد.

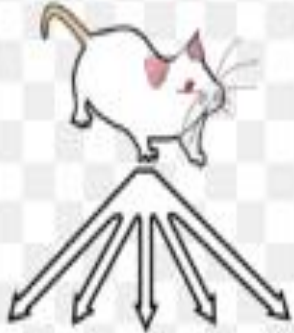
وبالتالي يمكن عزل هذه الخلايا باستخدام معايير مناعية و *immunoassays* وإجراءات الكلونة الخلوية *cloning* لاستنساخ الخلايا المهجنة (النسيلة) القادرة على إنتاج أجسام مضادة لـ *epitope* معين.

في النهاية، يتم تجميد النسيلة الأكثر إنتاجا تحت درجات حرارة منخفضة لجعلها ثابتة لسنوات عدة.

تسمح هذه الطريقة بإنتاج أجسام مضادة وحيدة النسيلة نقية موجهة ضد عدد غير محدود من مستضدات وناشبات

(haptens)

Mouse challenged with antigen



Spleen Cells

Myeloma Cells

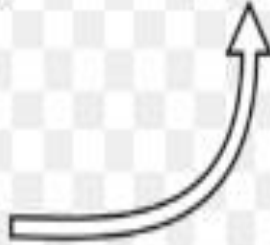
خلايا نخاع ورمية

Fusion

Hybridomas

Culture in HAT Medium  
Select for positive cells

Harvest monoclonal  
antibodies



لمفاويات الطحال



## Polyclonal antibody



## Monoclonal antibody



- ② إنَّ الضد IgE هو مركَّب متعدّد المستضدات ولنمنع ارتباطه بالمستقبلات يجب استهداف المنطقة Fc منه فهي المسؤولة عن الارتباط بالخلايا البدينة وتحرّر محتوياتها.
- ② ونحن بحاجة إلى ضدّ يرتبط مع هذه المنطقة وكان هذا الضدّ من نوع IgG وحيد النسيلة خاص بالمنطقة Fc للضد IgE، وعندما تمّ حقن الضد IgG ضمن الجسم البشري اصطدمنا بمشكلة أخرى وهي تشكيل أضداد ضد هذا الضد! **فما السبب؟**
- ② بما أنّ الضد IgG فأري فسيقوم الجسم بمهاجمته ويعتبره غريباً عنه فلا يمكن حقنه إلّا لمرة واحدة فقط (فأصبح شبيهاً باللقاح)، **فكيف نتغلّب على هذه المشكلة؟**
- ② تمّ بطريقة التآشيب للدنا التعديل على الخلايا البائية الفأريّة (الخلية الهجينة) بإدخال دنا بشري إليها بحيث تصبح منتجة لأضداد فأريّة لكن المنطقة Fc بشريّة.

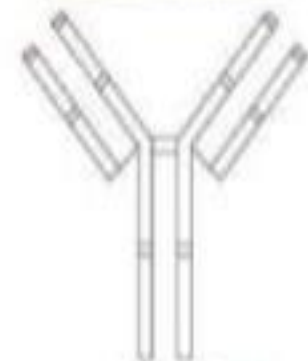
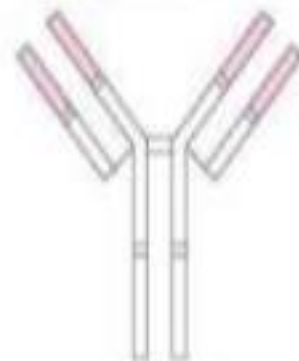
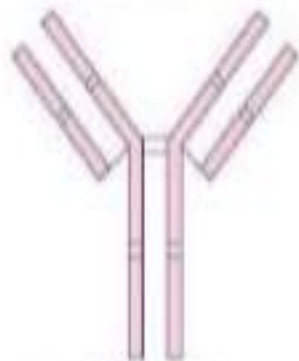
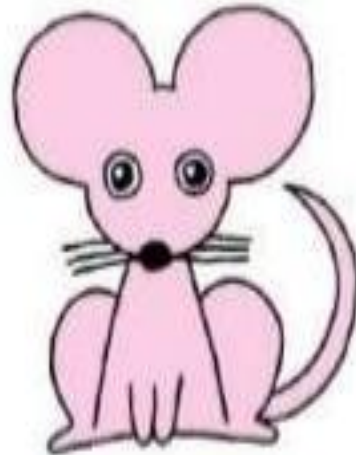
- ② دعيت هذه الأضداد **بالأضداد وحيدة النسيلة الخيمريّة chimeric** نسبةً إلى الخيمر وهو مخلوق أسطوري له رأس أسد وجسم شاه وذنوب أفعى، ودعيت الأضداد بالخيمريّة لأنها مزيج من خلايا بائيّة بشريّة وفأريّة.
- ② إنَّ اللاحقة Xi المضافة قبل لاحقة mab في الاسم العلميّ للدواء تشير إلى أنّ الأضداد وحيدة النسيلة من النمط الخيميريّ وهذه الأدوية تكون أغلى ثمناً وردّ الفعل المناعي تجاهها حتماً سيكون أقلّ لأنّها تضمّنت جزءاً بشرياً أيضاً.

# Differences in antibodies

Murine antibody

Chimeric antibody

Humanized antibody



Mouse-derived % **100%**

**33%**

**10%**



من الأمثلة على هذه الأدوية دواء infliximab وهو ضد وحيد النسيلة خيمري يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي وهو مرض التهابي ومناعي ذاتي في الوقت ذاته. للأسف فإن بعض الأشخاص على الرغم من هذه التقنية وجد لديهم ردود فعل مناعية تجاه الضد لأنه لا يزال حاوياً على أجزاء فأرية.

ولحل هذه المشكلة تم التعديل على الضد ليكون أقرب بشكل أكبر للضد البشري ولم يترك بالضد أجزاء فأرية إلا المواقع الرابطة للمستضدات ودعيت هذه الأضداد **بالأضداد**

### وحيدة النسيلة المؤنسة 5 Humanized antibody

تم إضافة اللاحقة Zu قبل اللاحقة mab للإشارة على أن الدواء عبارة عن أضداد وحيدة النسيلة مؤنسة (شبيهة بالإنسان).

وبالتقنيات الفائقة توصل العلماء إلى إنتاج أضداد بشرية بالكامل Human antibodiesfully.

إن الدواء المدروس لدينا omalizumab هو مثال عن الأضداد وحيدة النسيلة المؤنسة ولذا فهو باهظ الثمن.

وهو من تصنيع شركة Genentech بالتعاون مع شركة Novartis.

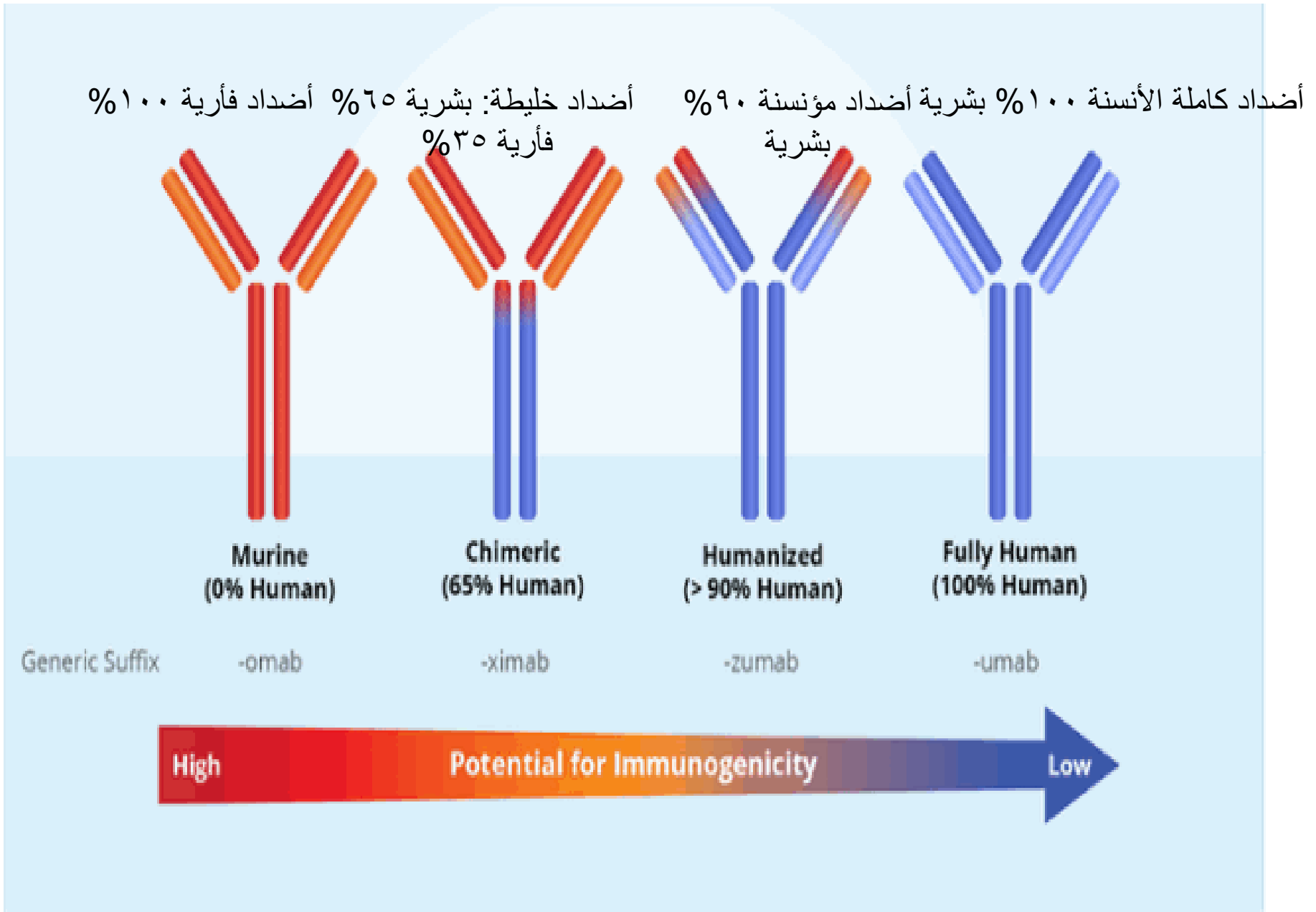
**الخلاصة:** عند تعرّض مريض الربو للمستأرجات تتحوّل الخلايا البائية إلى خلية بلاسمية بعد أن تعرّفت على المستضد فقامت بإنتاج أضداد من نمط IgE بأعداد كبيرة وعند استخدام دواء Xolair ارتبط بهذا الضد مانعاً إياه من الارتباط بالمستقبل الخاص به والموجود على سطح الخلايا البدينة والخلايا الحمضة والخلايا الأسية مما أدى إلى تقليل تحرر الوسائط الالتهابية ما أمكن وبالتالي تقليل أعراض الربو ومنع حدوث نوباته .

لايستخدم هذا الدواء كخيار أول ولا يعطى بالطريق الفموي بكل تأكيد وإنما حقناً..

أي من هذه الأضداد هو الأكثر توليداً لردّ الفعل المناعي immunogenic في الجسم البشري؟

الأكثر توليداً لردّ الفعل المناعي هو الضدّ الفأري، والأقل هو الضدّ البشري بالكامل.  
"Fullyhuman monoclonal antibodies" لأنه مطابق تماماً للتسلسل البشري.

# الفرق بين أنواع الأجسام المضادة من حيث بنيتها و قدرتها على تحفيز جهاز المناعة عند الإنسان





## من الأدوية المناعية أو الأضداد العلاجية:

**الأبسكسيماب Abciximab** وهو مانع للتكدس الصفحي عن طريق حجب مستقبلات الفيبرينوجين وهو ضدٌ وحيد النسيلة خميري .

- دواء الأبسكسيماب هو من الأضداد العلاجية –أو من الممكن تسميته منتج تقانة حيوية أو حتى من البروتينات المأشوبة-، فهو لا يستهدف الجهاز المناعي مباشرةً.
- و ليس بالضرورة أن تكون جميع البروتينات المأشوبة هدفها الجهاز المناعي وأبسط مثال على ذلك هو الأنسولين.
- وبالتالي فإن العلاج ليس مناعياً رغم كون طريقة المعالجة بالأضداد ويمكن استنتاج ذلك من اسم المركب Abciximab فهو يستهدف البروتينات A,B وهي مستقبلات على سطح الصفائح يستند إليها الفيبرينوجين لتشكل الليفين وكما أن اللاحقة ximab تدل على أنه من الأضداد وحيدة النسيلة الخميرية .

إنّ دواء إنفليكسيماب **Infliximab** لا يستخدم في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي فحسب، فهو مستخدم لداء كرون **Crohn's disease** ويستخدم أيضاً لالتهاب الكولون التقرّحي **Ulcerative colitis**.

## تدبير الربو الحادّ في قسم الحوادث والطوارئ

### A&E Accident and Emergency

عند البالغين:

● لن نتحدّث هنا عن الربو الخفيف لأنّه لن يسبّب دخول المشفى وإنما سنتناول نوبات الربو الحادة التي تمكّن المريض من توصيف شدّتها لفشله في تدبيرها بالأدوية المستخدمة لديه.

- تختلف الإجراءات باختلاف مضيّ الوقت (من 5 دقائق، 15-20 دقيقة، 60 دقيقة، 120 دقيقة) وبعدها يجب اتخاذ القرار إما بخروج المريض من المشفى patient discharge أو قبوله فيها admission في وحدة العناية المركّزة ICU (Intensive care unit).
- أول خطوة يتم اتخاذها عند قدوم المريض إلى المشفى بسورة ربو هي قياس الوظيفة الرئويّة- اعتماداً على الجريان الزفيرى الأعظمي PEF وإشباع الدم الشرياني arterial saturations بالغازات (فحص نسبة الأكسجة بالدم).

---

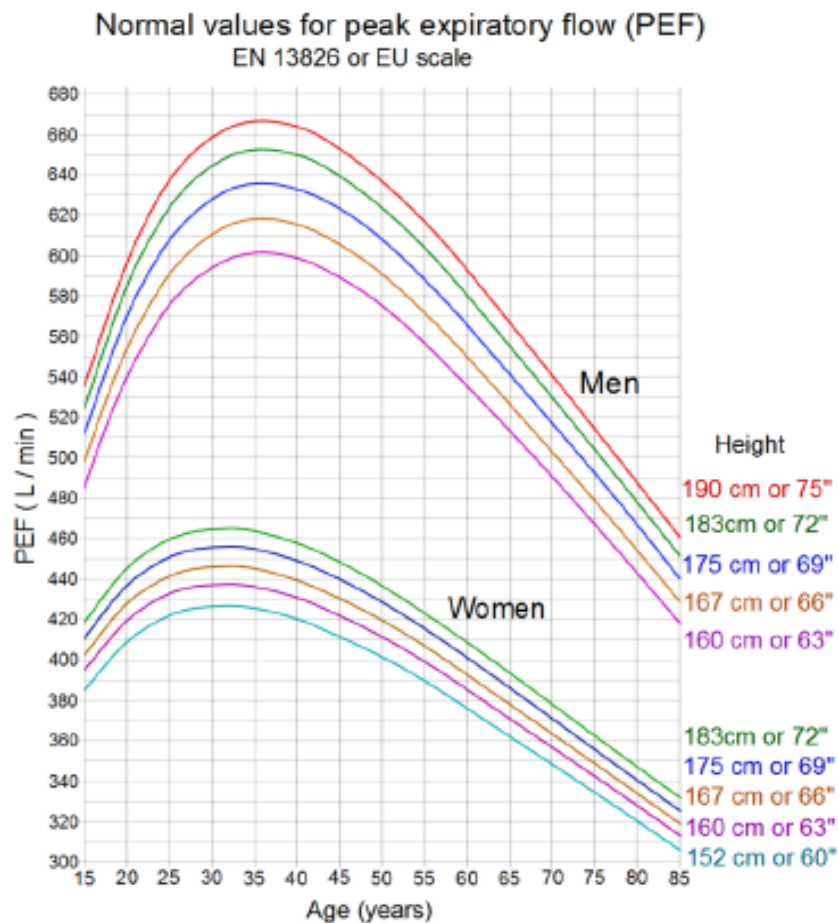
في غرفة الإسعاف يتم تقسيم مرضى الربو إلى ثلاث مجموعات:

- الربو متوسط الشدة Moderate asthma.
- الربو الحاد الشديد Acute severe asthma.
- الربو المهدد للحياة life threatening asthma.

وجميع هذه الحالات توصف بأنها حادة acute بناءً على قيم الجريان الزفيرى الأعظمى PEF:

## أولاً: الربو متوسط الشدة Moderate asthma

1) إن كانت قيمة الجريان الزفيرى الأعظمى أكبر من 50 وحتى 75% فهذه الحالة من أخف الحالات الإسعافية وتعتبر Moderate ولا تستدعي مثل هذه الحالات القلق إلا إن كانت مؤشراً لتدهور أكثر للمرض.



- 2) بعد معرفة قيمة الـ PEF نقيس قيمة إشباع الأوكسجين بالدم الشرياني SpO2 وتكون قيمتها الطبيعية بين 95-100% .
- 3) وفي الربو متوسط الشدة تكون القيمة أكبر أو تساوي 92% (فهي قيمة شبه طبيعية وغير منخفضة انخفاضاً ملحوظاً).
- 4) ونعتمد مباشرة على المنشقة التي تحوي سالبوتامول (ألبوتيرول) وبما أنها مقيسة الجرعة MDI فنعطي مباشرة أربع أضعاف الجرعة، وبناءً على استجابة المريض تعطى جرعتان إضافيتان كل دقيقتين شرط ألا نتجاوز العشر جرعات ويفضّل الإعطاء بالمفساح Spacer لأننا حصرنا الجرعة وأرحنا المريض من عبء استخدام المنشقة inhaler.

ولكن كيف يمكننا أن نوقف الجرعة اعتماداً على الاستجابة؟  
نقوم بقياس الجريان الزفيرى الأعظمى لتتأكد من تحسّن الحالة أم لا، وبالتالي هل سنتابع في إعطاء جرعات إضافية أم نكتفي بالمقدار المعطى.

- 5) قياس PEF وقياس إشباع الدم الشرياني وإعطاء السالبوتامول يتم خلال 5 دقائق وبعد 15-20 دقيقة من استنشاق السالبوتامول يقوم المريض بأخذ قيمة الجريان الزفيرى الأعظمى PEF وهناك احتمالان:
- فإن كانت القيمة أكبر من 75% فالمريض بحالة جيّدة فيبقى المريض بحالة مراقبة ضمن المشفى لمدة ساعتين ويغادر بعدها قسم الإسعاف Patient discharge.
  - أما إن لم تتحسن القيمة بعد هذه المعالجة وكانت القيمة أقل من 75% نعيد استخدام السالبوتامول بجرعة أعلى وهي 5 ملغ اعتماداً على جهاز الإرداذ.

6) ويعطى غالباً السالبتامول مع تيار من غاز الأوكسجين كي يحصل إعادة إشباع للدم الشرياني، ويعطى أيضاً البريدنيزولون فمويًا بجرعة 40-50 - ملغ.

Repeat salbutamol 5 mg via nebulizer.

Give prednisolone 40-50 mg orally.

## ثانياً: النوبة شديدة الحدة **Acute severe asthma**:

تتراوح قيمة الجريان الزفيري الأعظمي في هذه المرحلة بين 33-50٪.

كيف يمكننا تقييم شدة النوبة؟

- 1) الجريان الزفيري الأعظمي أقل من 50٪.
- 2) معدل التنفس سيتزايد ويصبح بقيمة 25 مرة في الدقيقة أو أكثر.
- 3) درجة إشباع الأوكسجين أكبر أو تساوي 92٪.
- 4) النبض أكثر من 110 نبضة/دقيقة فهناك تسرع في ضربات القلب.
- 5) لا يمكن للمريض إتمام جملة في نفس واحد (يتحدث المريض بكلمات منفصلة عوضاً عن جملة واحدة **he speaks in word rather than sentences**)

ما السبب في بقاء درجة إشباع الأوكسجين في قيمتها الطبيعية؟  
لأن الجسم استطاع القيام بالمعاوضة فازدادت ضربات القلب، وبالتالي بقيت القيمة طبيعية.  
تعتبر قيمة درجة إشباع الأوكسجين ذات أهمية كبرى لأنها ستشير إلى وضع النوبة لدى المريض أكانت حادة أم مهددة للحياة كما سنرى.

- 1) لا يمكننا أن نبدأ هنا بجرعات صغيرة من السالبوتامول بواسطة المنشقة MDI بل نبدأ بالسالبوتامول 5 ملغ بواسطة جهاز الإرداذ الحاوي على أوكسجين للحفاظ على الأعضاء النبيلة ومنع نقص الأكسجة.
- 2) إما أن يستجيب المريض للمعالجة وقيمة PEF أعلى من 75٪ وبالتالي يمكن مغادرة المريض بعد ساعتين.
- 3) أو أنه لا يستجيب للمعالجة فنكرر جرعة السالبوتامول ونعطي البريدنيزولون فمويًا ونتبع الخطوات ذاتها التي اتبعت في النوبة متوسطة الشدة.
- 4) وقد تنتقل الحالة هنا إلى حالة مهددة للحياة Life threatening.
- 5) نلاحظ أن الربو مرض شديد الخطورة فعند حدوث النوبة وحتى تحت المعالجة بالسالبوتامول وإعطاء الأوكسجين والبريدنيزولون ومع ذلك فالنوبة هي التي تتغلب، ويسيطر تقبض القصبات.

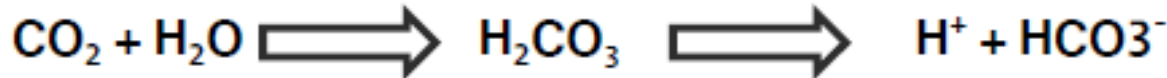


## ثالثاً: الحالة المهددة للحياة Life threatening:

(1) انخفضت قيمة الـ PEF إلى ما دون 30٪، وإن لم نستطع قياسه فهذا يدل على سوء وتدهور حالة المريض (في هذه الحالة ليس بالإمكان قياس PEF لدى جميع المرضى وهذا معلم من معالم سوء الحالة).

(2) درجة إشباع الأوكسجين انخفضت عن 92٪ فبدأ المريض بفقدان الأوكسجة.

(3) تتميز هذه المرحلة بصدر صامت silent chest وبسبب نقص الأوكسجة سيحصل ازرقاق Cyanosis، وضعف القدرة على القيام بجهد كي يتنفس poor respiratory effort فحتى ولو أعطي المريض الأوكسجين فهو غير قادر على زفر ثاني أوكسيد الكربون فيما بعد وسيتراكم في الدم ويتفاعل مع الماء ويعطي حمض الكربون الذي يتفكك إلى شوارد هيدروجين وبيكربونات، وارتفاع شوارد الهيدروجين سيخفض باهاء الدم ولذا يظهر الحمض التنفسي Respiratory acidosis.



وفي هذه المرحلة يدخل المريض بحالة لا نظميّات قلبية، وانخفاض ضغط.

- 4 يكون المريض منهك للغاية Exhaustion وقد يدخل في حالات تغيّر في الوعي altered consciousness بسبب نقص الأكسجة الحاصل ويكون الدماغ أول ما يتأثر به وقد يصل إلى مرحلة تخليط دماغي confusion ويدخل في غيبوبة.
- 5 عند ملاحظة أيّ من أعراض النوبة المهددة للحياة يُستدعى الطبيب الأعلى اختصاصاً senior في وحدة العناية المركّزة ليتخذ الإجراء المناسب.

فما هو التدبير الفوريّ في هذه الحالة؟

- ☞ نسعى لتعويض الأوكسجين بأسرع ما يمكن حتى لا يصل المريض إلى مرحلة الموت الدماغى، حتى نصل إلى درجة إشباع أوكسجين 94-98٪.
- ☞ يُعطى السالبوتامول 5 ملغ بالإضافة إلى الابراتروبيوم وهو مضاد كولينرجي بجرعة 0.5 ملغ عن طريق (Via) جهاز إرذاذ محتو على الأوكسجين.
- ☞ سيتم إعطاء البريدنيزولون 40-50 ملغ فمويّاً أو يعطى الهيدروكورتيزون حقناً وريديّاً بجرعة 100 ملغ.
- ☞ نلاحظ أننا لجأنا إلى معالجة هجومية ومتعددة.

ملاحظة: ينبغي معرفة الستيروئيدات القشريّة التي تُعطى فمويّاً أو حقناً وريديّاً أو استنشاقياً كالفلوتيكازون و البوديزونيد.

وتعتمد طريقة الإعطاء على وضع المريض إن كان قادراً على ابتلاع الدواء فمويّاً.

☉ نقوم بعدها بتحديد النتائج العلاجية Therapeutic outcomes:

نقيس غازات الدم الشرياني ونحدد علامات الشدة الحاصلة marker of severity:  
إن بقي ضغط غاز ثاني أوكسيد الكربون على وضعه في الدم أو ازداد فالحالة سيئة وتكون  
القيم كالتالي:

(PaCO<sub>2</sub> > 4.6 KPa – kilopascal- ; 35 mmHg)

☉ وقد يعاني المريض من نقص أكسجة شديد severe hypoxia:

(PaO<sub>2</sub> < 8kp; 60 mmHg)

☉ وتكون الباهاء منخفضة بسبب ازدياد شوارد الهيدروجين.

☉ فإن أبدى المريض هذه العلامات يكرر جرعة السالبوتامول 5 ملغ بالإضافة إلى

الابراتروبيوم 0.5 ملغ عن طريق جهاز إرذاذ محتو على الأوكسجين وذلك بعد 15 دقيقة.

☉ ونضع في الحسبان الاستمرار بجرعة السالبوتامول 5-10 ملغ بواسطة جهاز الإرذاذ كل ساعة.

إن استخدام السالبوتامول بهذه الجرعات وهذه التكرارية يفسر مأمونيته العالية والنافذة  
العلاجية الواسعة له، فلم نلجأ لإعطاء التيوفيلين بسبب الهامش العلاجي الضيق الذي يملكه.

☉ بالإضافة للسالبوتامول قد يلجأ المريض لسلفات المغنيزيوم وريدياً بجرعة 1.2- 2 غ بعد مرور 20 دقيقة.

تؤثر سلفات المغنيزيوم عن طريق منع تقلص العضلات الملساء، بالإضافة لعملها المهدئ، ويعتبر المغنيزيوم من المتممات الغذائية المتوفرة في الأسواق .

☉ عند إصابة المريض بالحمض يُخشى من فقدان الشوارد وخاصة شوارد البوتاسيوم (فيما يتعلق بالقلب والجهاز العصبي) فينبغي تعويض السوائل والكهرليات.

☉ يستحسن القيام بتصوير الصدر بالأشعة السينية، وإعادة فحص غازات الدم الشريانية  
**arterial blood gas (ABG).**

وإن فشلت كل المحاولات ينبغي قبول Admit المريض في المشفى بشكل دائم، وأن يرافق المريض طبيب أو ممرضة مختصة في كافة الأوقات.