

## أدوية الحساسية

### فرط التحسس الدوائي Drug Hypersensitivity

إن جميع المركبات الدوائية بدون استثناء هي عوامل Allergens محدثة للتفاعل التحسسي Allergic Reaction وذلك على اعتبارها مواد أجنبية غريبة عن طبيعة البناء الفيزيولوجي الحيوي لكافة خلايا الجسم. إن هذه المواد تعرف الآن بالمؤرجات Allergens بينما كانت سابقاً تعرف بالمستضدات Antigen. إن سبب التفاعل التحسسي هو تحرر الهيستامين Histamine من الخلايا البدينة Mast Cells (المنتشرة في جميع أنحاء الجسم، حيثما يتواجد النسيج الضام) نتيجة التفاعل بين المؤرجات "المستضدات" مع الأضداد. **تعريف التفاعل التحسسي:**

هو التفاعل بين المستضدات والأضداد في الجسم فيحدث مركب معقد Antigen- Antibody Complex.

$Antigen + Antibody = Antigen Antibody Complex$  يسبب تحرر الهيستامين

إن كلمة مستضد Antigen لها دلالة أوسع من المعنى الأرجي لأن المستضدات لها علاقة بالتفاعل الالتهابي Inflammatory Process إضافة إلى التفاعلات التحسسية.

أما كلمة مؤرج Allergen فهو كل عامل غريب عن الجسم يمكن أن يحدث فيه تفاعلاً تحسسياً فقط. وبالتالي يمكننا القول:

**قاعدة:** كل مؤرج هو مستضد وليس العكس، فكل مستضد قد لا يكون مؤرجاً.

Every Allergen is an Antigen but not every Antigen is Allergen

فمصطلح المستضد أوسع وأشمل، لكن حديثاً الأكثر استعمالاً هو مصطلح المؤرج.

**تعريف ظاهرة التحسس الدوائي:**

هي تلك الظاهرة التي يتم فيها تفاعل العامل المؤرج مع ما ينتجه الجسم من أضداد مناعية نتيجة التفاعل التحسسي يتحرر الهيستامين من الخلايا البدينة.

## أنواع المؤرجات (أو المستضدات أو المحسسات):

- (1) المركبات الكيماوية بالتماس.
- (2) أي مركب دوائي.
- (3) بعض الأغذية كالبيض المقلي أو السمك أو حتى الفريز أو حتى الشوكولا عند بعض الأشخاص.
- (4) الروائح العطرية.
- (5) روائح المشتقات البترولية (بنزين، مازوت).
- (6) غبار الطلع pollens (وخاصة في فصل الربيع).
- (7) لدغ الحشرات (نحل، دبور، برغش، بعوض) ولدغ الأفاعي والعقارب.
- (8) البرد الشديد: يسبب عضة الصقيع frostbite إذ يتحسس الإنسان ويتورم بسبب تحرر الهيستامين.

## تعريف الصدمة التأقية Anaphylactic Shock:

هي حالة فورية آنية تحسسية عند بعض الأشخاص لدى حقن أو دخول أحد العوامل المؤرجة يمكن أن تؤدي بحياة صاحبها بنسبة 1/10.000 - 1/20.000 مثل الصدمة تجاه

✓ البنسلين G

✓ مركبات التتراسكلين

✓ السلفوناميدات.

✓ الأتروبين والساليسيلات.

✓ الكودئين والمورفين.

✓ خافضات الضغط.

## وتتظاهر أعراض الصدمة بـ:

- (1) هبوط شديد في الضغط الشرياني.
- (2) تضيق القصبات وضيق نفس و زرقة.
- (3) شرى و اندفاعات جلدية.
- (4) تورم الأطراف والوجه وتشكل الوذمات.

## تعريف الاستعداد الذاتي:

هو حالة استعداد ذاتي لبعض الأشخاص تجاه بعض المؤرجات بسبب وجود خلايا بدنية محسنة أصلاً ويمكن أن تكون ظاهرة التحسُّس فورية (عن طريق الحقن، أو التناول عن طريق الفم) أو متأخرة لعدة ساعات أو أيام، وبالتالي يجب متابعة المريض ومراقبته.

اعتقاد خاطئ عند الناس: أن الدواء الذي يُؤخذ حقناً فقط هو الذي يُسبب التحسُّس. فجميع الأشكال الصيدلانية التي يتم إدخالها عبر طرق الإدخال المختلفة يمكن أن تُسبب فرط تحسس دوائي. لدى حدوث التحسس نوقف الدواء مباشرةً وندرس سبب التحسس ونعالجه ثم نعالج المرض بدواءٍ آخر مع المراقبة.

## اختبار التحسُّس:

يجب أن نُجري اختبار التحسُّس قبل إعطاء أي دواء؛

- نسأل المريض إذا كان يتحسس من المركب الدوائي أم لا، والجواب هنا يكون:
  - إما: نعم، وعندها يتعد الطبيب عن وصف ذلك المركب.
  - أو لا: فيصِف له المركب.
  - أو لا أدري: فنقوم بإجراء اختبار التحسُّس وذلك بحقن جرعة ضئيلة ممدّدة من ذلك المركب داخل الأدمة والانتظار لمدة (15 - 30) دقيقة، أو تطبيق قطرة عينية أو مرهم جلدي من الدواء وننتظر.
- فإذا كان الاختبار إيجابياً (المريض يتحسس للمركب) تظهر عند المريض استجابة لويس الثلاثية

## Lewis's Triple Response ومظاهرها:

- (1) نقطة حمراء في المركز لإيضاحها يُفضَّل استخدام المكبر.
- (2) هالة متوهجة لامعة تُحيط بالنقطة الحمراء. سببها توسُّع الأوعية الشعرية حول نقطة الحقن داخل الأدمة.
- (3) تُشكِّل القرص الودمي (انتباج وتورم الجلد) حول الهالة بسبب زيادة النفوذية الناتجة عن تحرُّر الهيستامين. وعند ذلك ترتفع الحرارة مكان الحقن ويبدأ المريض بحكّ ذلك المكان.

أما إذا لم تظهر الاستجابة فالاختبار سلبي ويمكن إعطاء المريض ذلك الدواء.  
ملاحظة هامة: فحتى نضمن الحقن داخل الأدمة نحقن بعمق 1 ملم، أما الحقن تحت الجلد فيحتاج لإدخال رأس الإبرة بعمق 2,2 ملم.

ان تحرر الهيستامين من الخلايا البدنية التي تحوي حبيبات مدخرة للهيستامين، يؤدي إلى:

- (1) توسيع الأوعية الدموية.
- (2) انخفاض الضغط الشرياني (يؤدي بفعل انعكاسي إلى تسارع القلب).
- (3) ضيق النفس، زرقة، وسعال تشنجي.
- (4) ضخامة العقد اللمفية.
- (5) ارتفاع حرارة موضعية.
- (6) آلام عضلية.
- (7) تشكُّل وذمات إما موضعية أو عامة.
- (8) احمرار ملتحمة العين.
- (9) سيلان أنفي. وحكة وشرى.

ملاحظة هامة: إن الخلايا البدنية لا تحوي فقط الهيستامين وإنما تحوي أيضاً السيروتونين والبراديكينين.

### علاقة التفاعل التحسسي بالجهاز المناعي:

- يوجد علاقة وثيقة بين التفاعل التحسسي والجهاز المناعي.
- وتبين أن دخول أحد العوامل المؤرجة لداخل الجسم يحفز مباشرةً الخلايا اللمفاوية B-lymphocytes المسؤولة عن المناعة الخلطية humoral immunity على إنتاج الأضداد التي تتفاعل مع المؤرج (أو المستضد) وتحرر الهيستامين.
- هذا وقد تبين أن البناء الكيماوي للأضداد هو الغلوبولينات المناعية (Ig) Immunoglobulins.
- هناك تليل آخر: قدم العالم لاندشتاير أن بعض المركبات الدوائية ذات الوزن الجزيئي المنخفض يمكن أن تقترن بحامل بروتيني وتشكل ما يسمى بالنواشب (جمع ناشبة Hapten) وهي تقوم بوظيفة المستضد.

مثال: مادة DNP (Di nitro phenyl) داي نتروفينيل:

- لا يمكنها التفاعل مع المستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية.

- ولا تصنع أي تفاعل تحسسي إلا إذا اقترنت بحامل بروتيني Protein Carrier على التفاعل مع المستضد.

إذًا.. شرط التفاعل التحسسي للـ DNP هو ارتباطها مع الحامل البروتيني.

### أنواع الغلوبولينات المناعية:

أمكن التعرف على خمسة أنواع من الغلوبولينات المناعية Ig استناداً لتسمية السلاسل الثقيلة فيها وهي:

IgG: السلسلة الثقيلة من نوع (Gamma) .

IgM: السلسلة الثقيلة من نوع (Mue) .

IgD: السلسلة الثقيلة من نوع (Delta) .

IgA: السلسلة الثقيلة من نوع (Alpha) .

IgE: السلسلة الثقيلة من نوع (Epsilon) [مسؤول عن التفاعل التحسسي].

### مراحل التفاعل التحسسي:

#### المرحلة الأولى:

✓ تقوم المستضدات (كيماويات، سمك، عطور) بعد دخولها للجسم بتحفيز الخلايا اللمفاوية البائية لإنتاج

الأضداد IgE.

✓ هذه الأضداد (الغلوبولينات المناعية من نوع IgE) تتحد مع الغلاف الخلوي للخلية البدينة بحيث تنغرس

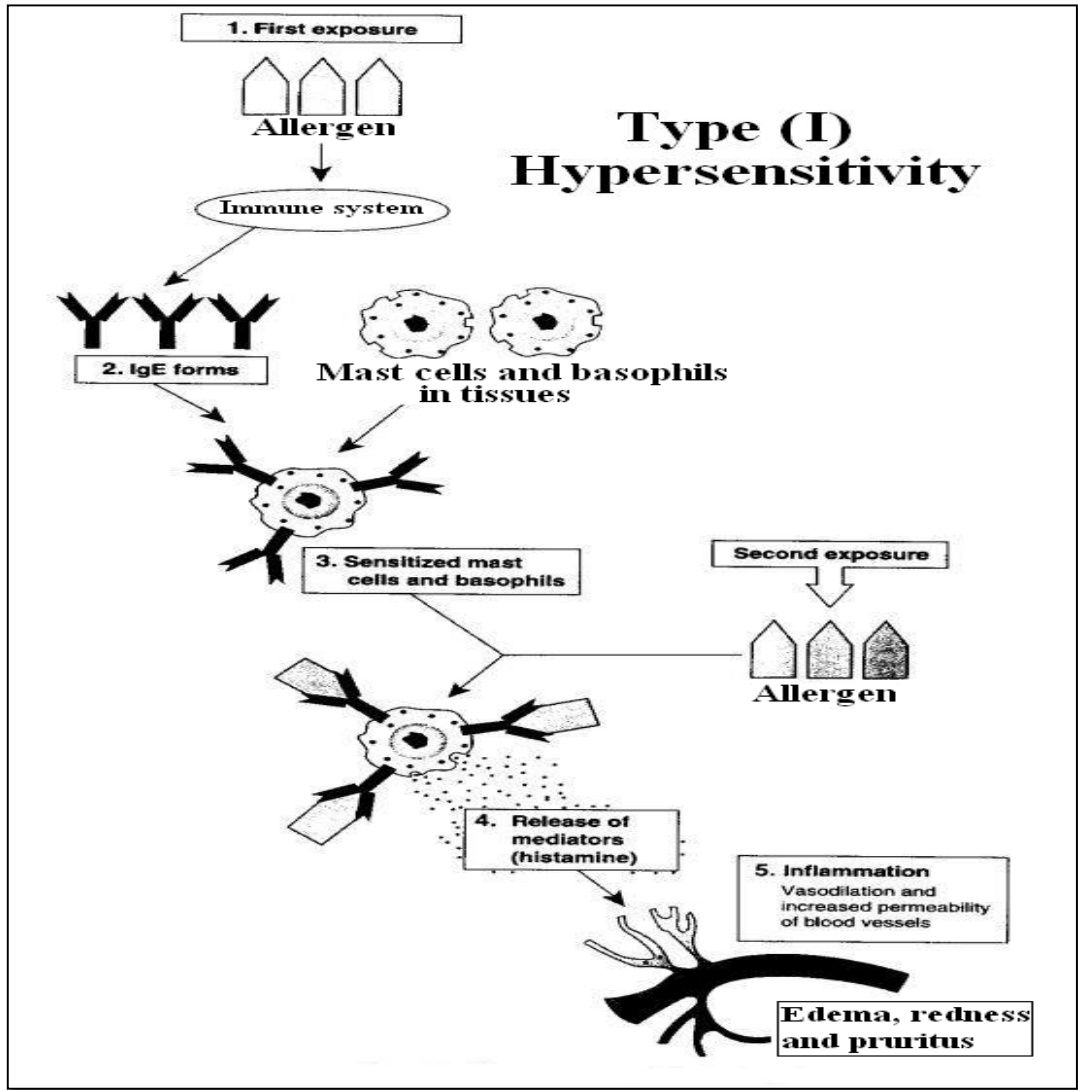
المسافة المستقيمة داخل المستقبلات الخاصة بها في جدار الخلية البدينة وتبقى الشعب العلوية مؤهبة

لاستقبال المؤرجات، وبذلك تتحول الخلايا البدينة غير المحسّسة non-sensitized mast cells

(الموجودة في الحالة الطبيعية) إلى خلايا بدينة محسّسة sensitized mast cells، أما الشعب العلوية

فتكون مؤهبة للتفاعل مع المستضدات.

ملاحظة: وجد أن بعض الأشخاص وفي الحالة الطبيعية لديهم خلايا بدينة محسسة أصلاً Originally sensitized Mast cells منذ الولادة (وراثياً) ، وهي تختلف عن الخلايا البدينة غير المحسسة بوجود انغراس للساق المستقيمة السفلية F.C لاثنين على الأقل من الغلوبولينات المناعية وتكون مؤهبة لاستقبال المؤرجات.



المرحلة الثانية:

✓ يتم اتحاد المؤرجات (المستضدات) مع الشعب العلوية من الغلوبولينات IgE المنغرس في الخلايا البدينة وبالتالي تتحول لخلايا بدينة محسسة مرتبطة مع المؤرجات لتبدأ عملية تجزؤ الحبيبات المدخّرة للهستامين، وهنا تنتهي المرحلة الثانية.

**ملاحظة:** إن تمام التفاعل وتمزق الخلايا البدينة وتجزؤ الحبيبات المدخرة للهستامين يتطلب وجود مجموعة من الإنزيمات تدعى المتممات Compliments وهي خمس متممات من C1 وحتى C5 وذلك بتفاعل تسلسلي بشكل شلال حيث تقوم C1 بتنبيه C2 التي تنبه C3 والتي بنفس الآلية تنبه C4 فتقوم C4 بتنبيه C5 .

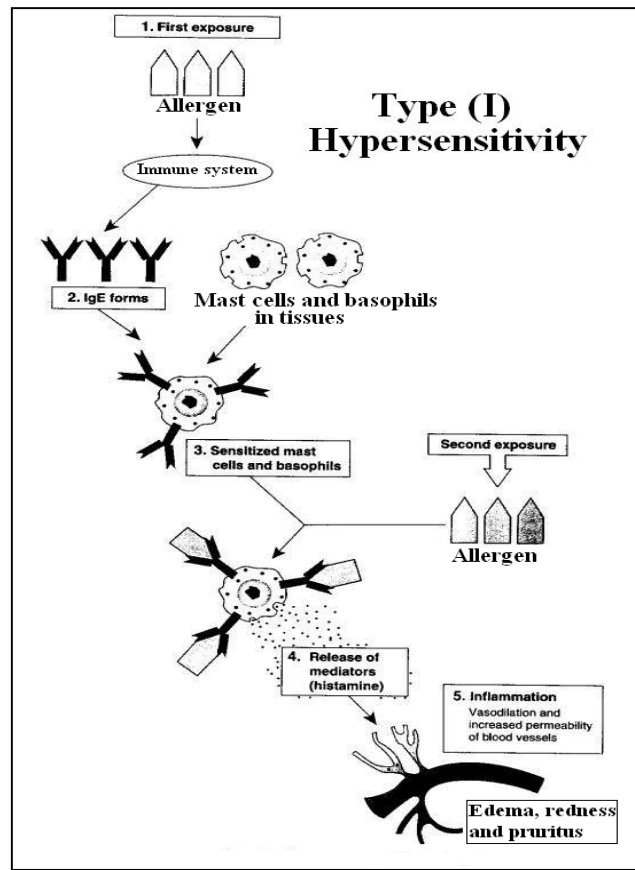
### المرحلة الثالثة:

تبدأ من تجزؤ الحبيبات المدخرة وتمزق الغلاف الخلوي للخلايا البدينة وبالتالي تحرر الهستامين الذي يصل عبر الدوران إلى مستقبلات خاصة به هي مستقبلات الهستامين H1 الموجودة في جميع أنحاء الجسم (عدا الغشاء المخاطي للمعدة والعفج) ليحدث التفاعل التحسسي وتظهر أعراضه، إذ يقوم الهستامين بزيادة النفوذية الشديدة ويوسع الأوعية وبالتالي ترتفع درجة الحرارة الموضعية والعامية ويسبب الحكة وهبوط الضغط الشرياني، كما يضيق القصبات فيسبب زرقة وضيق نفس (زلة تنفسية) كما يحدث ضخامة في العقد اللمفاوية وسيلاناً أنفياً ودمعياً واحمرار الملتحمة، آلام مفصلية...

يمكن تصنيف الأرجية عامةً لأربعة أنماط من فرط التحسس **Hypersensitivity** وقد تُثير الأدوية تفاعلاً من جميع الأنماط :

(a) تفاعلات النمط I (النمط العاجل أو التأقي **Immediate or anaphylactic type**)

يُسبب الدواء تشكيل أضداد الغلوبولين المناعي (Ig E) المحسّس للنسيج والذي يجري تثبيته على الخلايا البدنية mast cells (تتركز في الجلد، القصبات ومخاطية السبيل المعدي المعوي) أو الكريات البيض Leukocytes. عند الإعطاء اللاحق يتفاعل المؤرّج مع هذه الأضداد مفعلاً الخلية دون تحريبها ومُسبباً إطلاق المواد الفعالة فارماكولوجياً مثل الهيستامين H، البروستاغلاندينات PGs، الليكوترينات LTs، فتحدث تأثيرات مثل الشرى والصدمة التأقية والربو. وتنشأ الأرجية خلال دقائق وتدوم لمدة 1 – 2 ساعة.

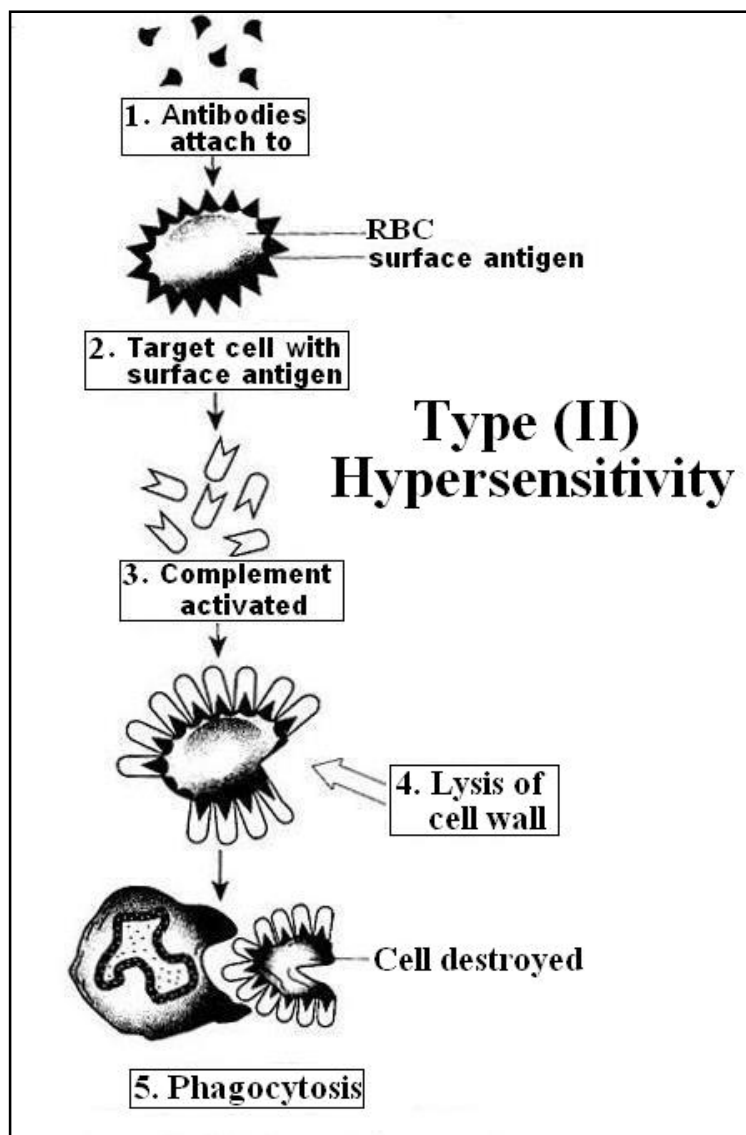




**(b) تفاعلات النمط II (النمط السام للخلايا المعتمد على الضد Antibody dependent toxicity cell type)**

يتحد الدواء أو المستقلب مع بروتين في الجسم بحيث لا يميز الجسم هذا البروتين ويتفاعل معه على أنه بروتين غريب ويُشكل أضداداً ( Ig M و Ig G ) تتحد مع المستضد وتنشط المتممة Complement التي تضر بالخلايا.

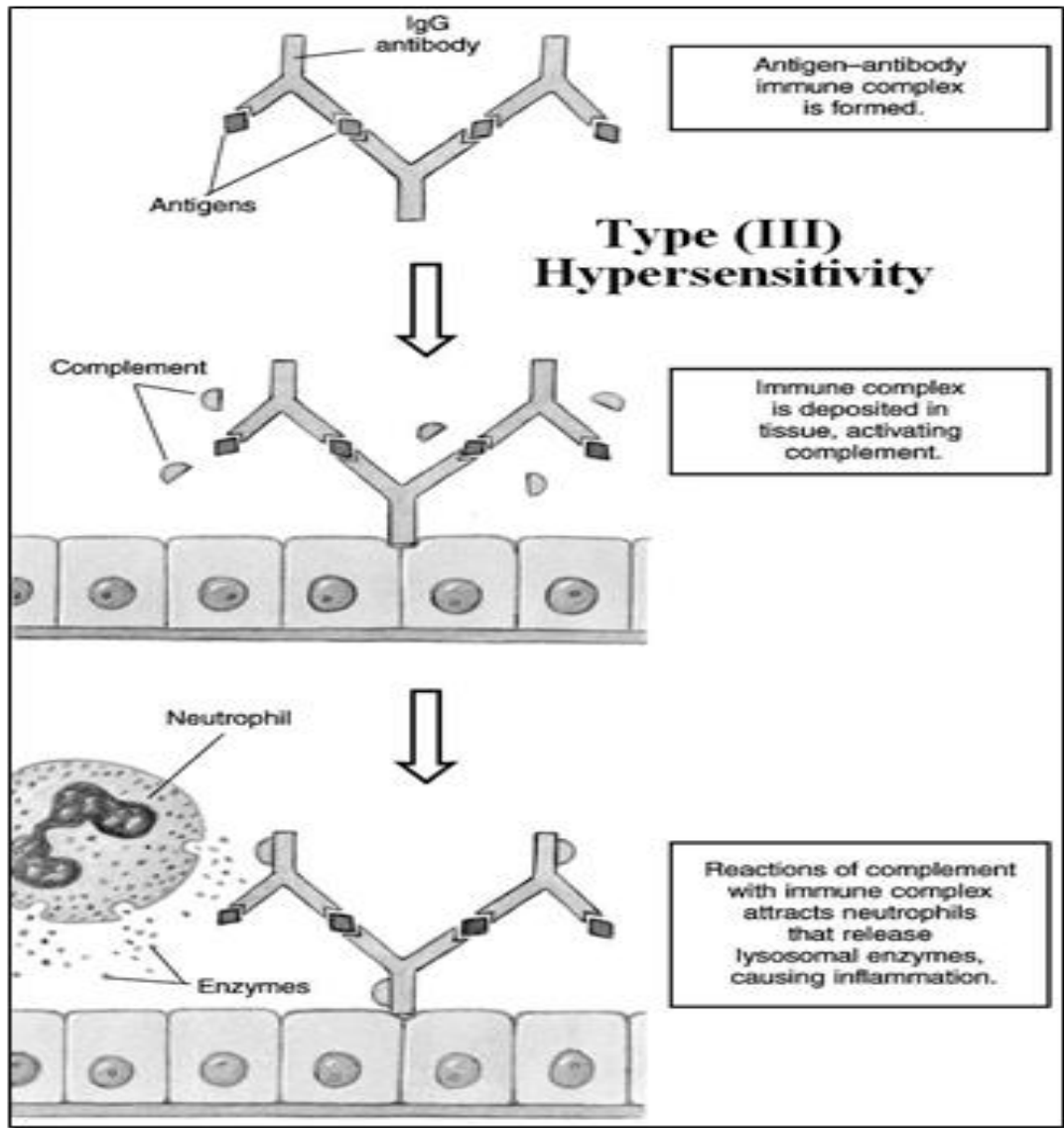
مثال : يُعرض البنسيلين أو المتيل دوبا فقر الدم الانحلالي Hemolytic anemia .



## (c) تفاعلات النمط III (النمط المتواسط بالمعقد المناعي Immune complex (mediate type

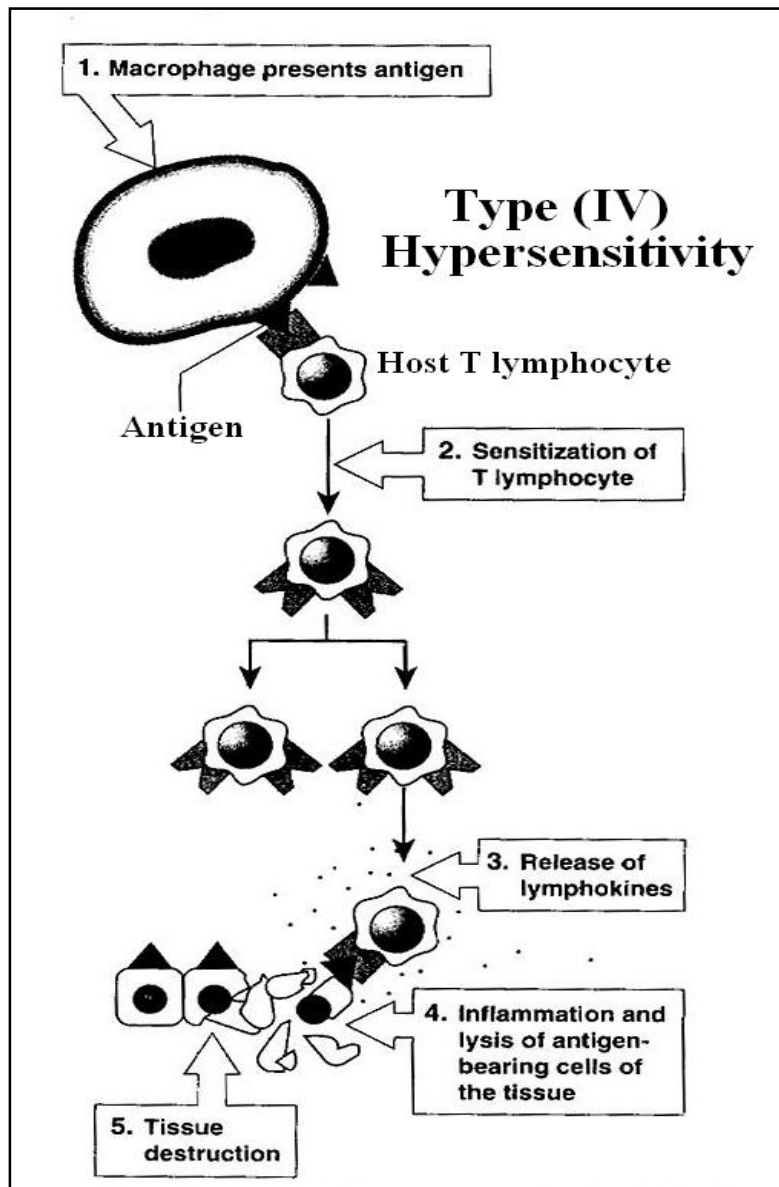
يُشكل الضد والمستضد معقدات ضخمة ويُفَعِّلُ المتممة، يجري الإضرار بالأوعية الدموية الصغيرة. تبتلع الكريات البيض المنجذبة إلى مقر التفاعل المعقدات المناعية وتُنشِط مواد فعالة فارماكولوجياً (متضمنة أنزيمات الجسيمات الحالة Lysosomal Enzymes) وبإدانة العملية الالتهابية.

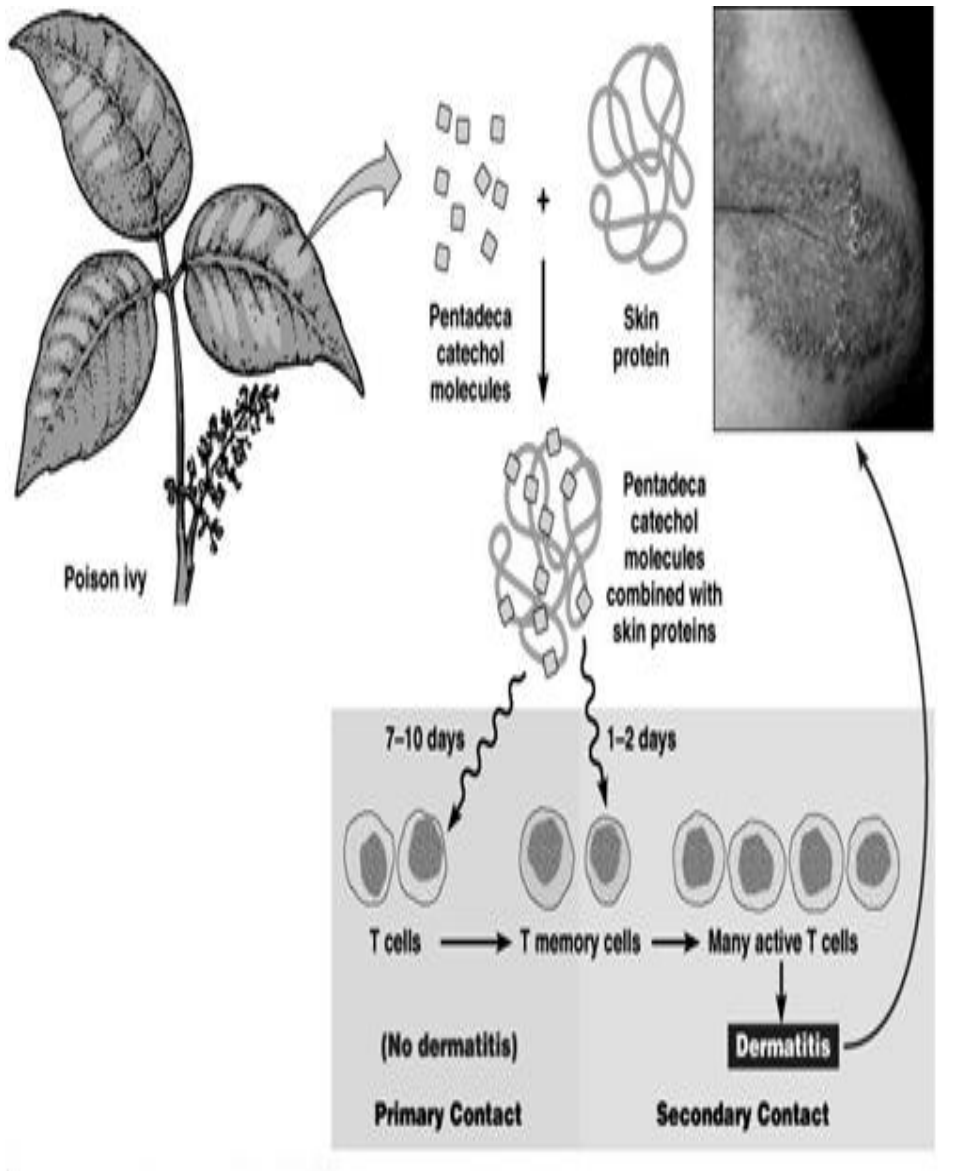
تتضمن هذه التفاعلات : التهاب كبيبات الكلى Globular nephritis، التهاب الوعائي Vasculitis والمرضى الرئوي.



## (d) تفاعلات النمط IV ( النمط المتواسط باللمفاويات Lymphocyte ) (mediate type)

تنشأ مُستقبلات نوعية للمستضد على اللمفاويات T، ويؤدي الإغطاء اللاحق لتفاعل أرجي موضعي أو نسيجي، مثال: التهاب الجلد التماسي Contact dermatitis (ما يُسببه طوق أو ساعة معدنية وخاصة معدن الكروم والنيكل، ويكون مكان التحسس مطابقاً لشكل الساعة أو الطوق....، كذلك حفاظات الأطفال تُعتبر مثلاً على هذه النمط





## علاج التفاعلات التحسسية:

- 1- إيقاف تناول الدواء أو المادة المؤرّجة المسبّبة للتفاعل التحسّسي.
- 2- معالجة التفاعلات التحسسية الناتجة عن المؤرّجات وفق 4 فئات للمعالجة هي:

### الخط الأول: الأدرينالين Adrenaline:

مضاد فيزيولوجي للهستامين، ففي التفاعل التحسسي الخفيف يقوم الأدرينالين بمعاكسة تأثير الهستامين حيث:

الأدرينالين	الهستامين
يرفع الضغط	يخفض الضغط
يضيق الأوعية	يوسع الأوعية
ينقص النفوذية الوعائية الشعرية	يزيد النفوذية الوعائية الشعرية

- ✓ يحضر الأدرينالين بشكل محلول معد للحقن بتركيز 1/1000.
  - ✓ نعطي المريض 0.5 إلى 1 ملغ حقناً تحت الجلد.
  - ✓ أعدت بعض الشركات الدوائية إبراً جاهزة للأدرينالين للإبرة شكل القلم فيها محلول جاهز معد للحقن وذلك للسرعة في علاج الصدمة التأقية.
- ملاحظة: لا يُدعى الأدرينالين من مضادات الهستامين ولكن يُدعى مضاد فيزيولوجي للهستامين.

### الخط الثاني: المركبات الستيرويدية القشرية (أحد مركبات الكورتيزون):

تعتبر هذه المركبات منقذة للحياة ومثالها: الهيدروكورتيزون: سريع التأثير حيث يعطى 100 ملغ حقناً في الوريد عند البالغين.

**ملاحظة:** زجاجة الهيدروكورتيزون مؤلفة من حجتين يفصل بينهما قطعة مطاط، الحجرة العلوية تحوي السائل أما السفلية فتحوي الهيدروكورتيزون. وبالضغط على قطعة المطاط يتسرب السائل إلى الحجرة السفلية ليختلط بالكورتيزون الذي ينحل ليصبح محلولاً معداً للحقن من أجل السرعة وعدم إهدار الوقت، لأن أي ثانية تأخير في علاج الصدمة التأقية قد تسبب الموت.

✓ من المركبات الستيرويدية نذكر: ديكسا ميثازون، تريام سينولون، بردنيزون، بردنيزولون، تحدث هذه المركبات تأثيراً مضاداً للتفاعل التحسسي وفق محورين:

1- تثبط وظيفة اللمفاويات البائية (وبالتالي تثبط المناعة وتشكّل الأضداد).

2- تنقص من حالة الارتباط بين المؤرجات والشعب العلوية لمركبات IgE وبالتالي عدم الارتباط وعدم حدوث التفاعل التحسسي.

وقد تستخدم هذه المركبات موضعياً لمعالجة التهاب الجلد والأكزيما وبعض الأمراض الجلدية ومن أهم المشتقات الكورتيزونية المستخدمة موضعياً :

✓ الموميتازون

✓ البيتازون ديبروبيونات

الخط الثالث: مثبتات الخلايا البدنية أو مثبتات تجزؤ الحبيبات المدخرة للهستامين:

(1) صوديوم كروموجلليكات Sodium chromo glycate:

✓ إن صوديوم كروموجلليكات مثبت لتجزؤ الحبيبات المدخرة للهستامين وبالتالي يمكن استخدامه في الوقاية من الهجمة الحادة للربو.

✓ يحضّر بشكل قطرة عينية لمعالجة التهاب الملتحمة التحسسي، وبشكل قطرة أنفية لمعالجة التهاب الأنف التحسسي، كما يحضّر بشكل بخاخ spray للوقاية من الربو.

## الخط الرابع: مضادات مستقبلات الهيستامين H1 (H1 Antagonist):

تقوم هذه الأدوية بضرب حصار حول مستقبلات الهيستامين H1، هذه المركبات ليست مثبطة لاصطناع IgE أو تجزؤ الحبيبات المدخرة للهيستامين ولا تمنع تحرر الهيستامين، وليست مثبطة لتفاعل المؤرجات مع الشعب العلوية لـ IgE، وإنما تقوم فقط بضرب حصار حول مستقبلات H1 (وهو مكان التأثير في مستوى المستقبلات H1) ولها تأثيرات مماثلة للأتروبين.

مركبات الجيل الثاني	مركبات الجيل الأول
Loratidine لوراتيدين	Chlorpheniramine كلورفينيرامين
Desloratidine ديسلوراتيدين	Alememazine أليممازين
Cetirizine سيتريزين	Promethazine بروميثازين
Fexofenadine فيكسوفينادين	Tripolidine تريبروليدين
Levocetirizine ليفوزيتريزين	Dephenhydramine ديفينهيدرامين
	Hedroxizine هيدروكسيزين
	Doxylamine دوكسالامين
	Cyproheptadine سيبروهبتادين
	Dimenhydrinate ديمينهيدرينات

## أهم مضادات الهيستامين

A. **الديسلوراتادين** : هو مستقلب فعال للوراتادين ليس له تأثير على الجملة العصبية المركزية وله قدرة على تثبط انتاج السيستوكينات (IL 4,6,8,13) والخلايا التائية وتحرر الهيستامين المعتمد على ال IgE. والليكوترينات (C4) ويعطى بجرعة وحيدة يوميا 5 ملغ ويمكن إعطائه لمرض الربو ويستخدم للشرى المزمن

B. **اللوراتادين** : يعطى بجرعة 10 ملغ مرة واحدة يوميا يشبه الديسلوراتادين

**الفيكسوفينادين** : يعطى بجرعة 60 ملغ مرتين يوميا أو بجرعة 120 أو 180 ملغ مرة واحدة يوميا وللأطفال فوق الستة الأشهر

**السيبروهبتادين** : يستخدم بشكل كبير كفاتح للشهية ولكن غير مرخص به

**السيناريزين** : يستخدم بشكل كبير لمعالجة الاضطرابات الدوارنية الدهليزية

**الديمهيدرينات** : يستخدم بشكل خاص لمعالجة اقياءات السفر

**الدوكسيلامين** : يشارك مع فيتامين B6 لمعالجة الاقياءات عند الحوامل

**الاننازولين**: وتستخدم في معالجة الاحتقان الأنفي وفي القطورات العينية بالمشاركة مع

النافازولين (مقلدات  $\alpha 1$ ) في حالات التحسس والتهابات الملتحمة التحسسية

**الكلورفينرامين** : يشارك بشكل كبير مع مضادات الاحتقان والبارسيتامول لمعالجة

الرشح

من مضادات الهيستامين التي يمكن استخدامها في معالجة الربو : السيتريزين واللوراتادين

والديسلوراتادين والليفوسيتريزين بينما باقي مضادات الهيستامين تسبب جفاف المفرزات

وتزيد لزوجة القشع وتجعل إخراجها صعب.



## مضادات الهيستامين المستخدمة كمضادة للاقياء:

❖ الديمهدرينات وسيناريزين والسيكليزين والهيدوكسي زين: وهي مضادات هيستامين من الجيل الأول تعبر الـ BBB وتسبب النعاس، و ذات تأثيرات مضادة للموسكارين حيث تكون فعالة خاصة لداء الحركة **Motion sickness** (دوار السفر) وتفيد للقيءات التيهية ( ربما تثبط النقل في الطريق الدهليزي المخي).

## مضادات الهيستامين المستخدمة في الحمل كمضادة للاقياء:

❖ (دوكسي لامين+فيتامين B<sub>6</sub>)، (ميكالوزين+فيتامين B<sub>6</sub>) والسيكليزين