ويسمى 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.

**النقرس Gout**

إن ترسب بلورات حمض اليوريك في الأنسجة ينتج إما عن:

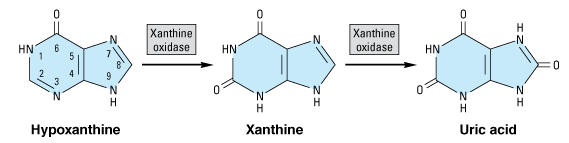
* زيادة الإنتاج over production
* نقص الإطراح under excretion

**أسباب النقرس:**

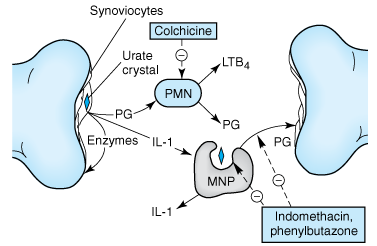
* فرط تناول الكحول.
* الوجبات الغنية بالبروتينات.
* قصور كلوي.
* خلل وراثي.
* زيادة تركيب حمض البول المترافق مع المعالجة

الكيماوية السرطانية.

**آلية تشكل حمض البول ( اليوريك أسيد):**

إن استقلاب اللحوم أو الحموض النووية يؤدي إلى تشكيل البورينات Purins وبعدها تتحول إلى هيبوكزانتين Hypoxanthine الذي بدوره يتحول إلى إكزانتين Xanthine بتأثير أنزيم الكزانتين أوكسيداز, ثم بنفس الأنزيم (الكزانتين أوكسيداز) يتحول إلى حمض البول الذواب في البلازما.

**الآلية المرضية:**

1. ترسب البلورات: إن ارتفاع البورينات يؤدي إلى زيادة حمض اليوريك فتترسب بلورات بولات الصوديوم في السائل الزليلي للمفاصل (حيث الـباهاء pH أقل من الدم).
2. بلعمة البلورات: تبلعم الخلايا الزليلية Synoviocytes البلورات مما يؤدي إلى تهيج المفصل.
3. تفرز الخلايا الزليلية Synoviocytes الوسائط الالتهابية: LTB4 و PGs و IL-1 والأنزيمات الحالة للنسج.
4. تنجذب الكريات البيض (مفصصة النوى PMN و وحيدة النوى MNP) إلى الفراغ المفصلي لتبدأ عملية بلعمة البلورات.
5. تتوسع العملية الالتهابية في الأنسجة الزليلية مؤدية في النهاية لتخرب الأنسجة.

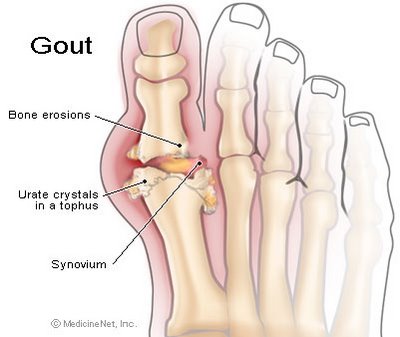
الاستراتيجيات العلاجية:

الكولشيسين **Colchicine**

**آلية التأثير:**

* يرتبط مع التوبولين (بروتين نبيبي دقيق ضروري للانقسام الطبيعي للخلية)، فيسبب إعاقة الانقسام الخلوي وإعاقة حركة الكريات البيض ومنع هجرة العدلات إلى المفصل.
* يثبط تشكل الليكوترين LTB4.

**الاستخدام العلاجي:**

* الكولشيسين نوعي للنقرس و غير فعال في التهابات المفاصل الأخرى.
* حلت NSAIDs محله ما عدا **الأسبيرين** **Aspirin** (لأنه ينافس حمض البول على إعادة الامتصاص من النبيبات الكلوية).
* يستخدم للوقاية من نكس هجمات النقرس.

**الحركية الدوائية:**

* الكولشيسين يؤخذ فموياً ويمتص بسرعة.
* يطرح في البول والبراز دون تغيير.
* يتوفر غالباً متحداً مع البروبينسيد.

**التأثيرات الجانبية:**

* غثيان، إقياء، ألم بطني، إسهال شديد.
* الجرعات الكبيرة تسبب أذية كلوية وكبدية، نزف هضمي.
* المعالجة الطويلة تسبب اعتلال عضلي، فقد المحببات، فقر دم لا مصنع.

الألوبورينول **Allopurinol**

**آلية تأثيره:**

* يثبط أنزيم الكزانتين أوكسيداز تثبيطاً تنافسياً بالتالي ينقص اصطناع حمض البول مؤديا إلى نقص تركيزه في النسج (بلازما+بول).
* بينما يزيد من تركيز طلائعه: الهيبوكزانتين و الكزانتين الأكثر انحلالاً في الماء لتصبح أقل قابلية للترسيب.

**الاستخدام العلاجي:**

* لمعالجة فرط حمض البول في الدم في الحالات المزمنة.
* لمعالجة فرط حمض البول في الدم في الحالات الثانوية الأخرى كما في المعالجة الكيمياوية للسرطان حيث يحدث إنتاج كميات كبيرة من البورينات.
* غير فعال في الهجمة الحادة.

**يوضح المخطط التالي آلية تأثير الألوبورينول:**

Allopurinol

Alloxanthine

Xanthine Oxidase

Xanthine Oxidase

Hypoxanthine

Xanthine

Uric Acid

Xanthine Oxidase

**الحركية الدوائية:**

* يمتص فموياً بشكل كامل و يعطى جرعة واحدة يومياً (إما 100mg أو 300mg بعد الطعام).
* يطرح في البول والبراز.
* يستقلب في الكبد إلى مستقلبه الفعال Oxypurinol أو Alloxanthine وأنصاف أعمارها 20 ساعة.
* بينما نصف عمر الألوبوينول في المصورة قصير و يعادل 2 ساعة.

**التأثيرات الجانبية:**

* اضطرابات هضمية خاصة إسهال.
* فرط حساسية.
* هجمات نقرسية حادة خلال الأسابيع الأولى من بدء المعالجة.

**التداخلات الدوائية:**

* يتداخل مع استقلاب المركب: 6 مركبتوبورين (مضاد للسرطان) + أزيثوبرين (مثبط مناعي).
* يزيد من تأثير الوارفارين و Cyclophosphamide.

مدرات أو طارحات حمض البول **Uricosurics**

البروبينسيد **Probenecid** - سلفين بيرازون **Sulfinpyrazone**

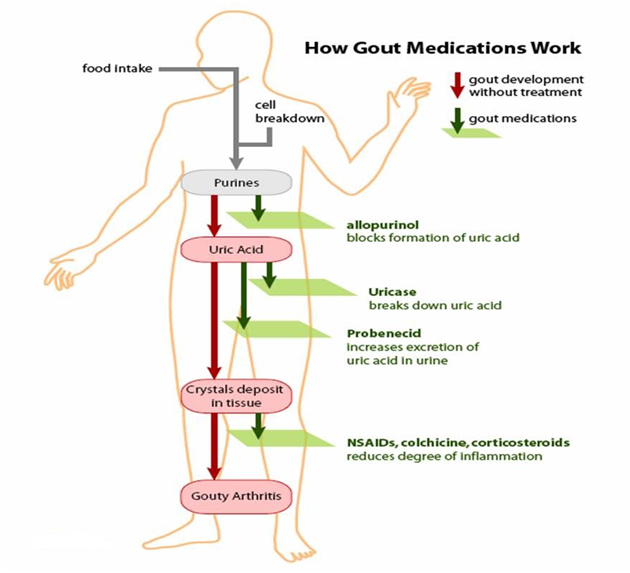
وهي حموض عضوية ضعيفة تتنافس مع حمض البول.

**آلية التأثير:**

تثبيط عود امتصاصه في الأنبوب القريب بالتالي زيادة إطراحه.

* البروبينسيد مثبط عام للإفراز الأنبوبي للحموض الضعيفة بما فيها الأدوية التالية: البنسيلين، النابروكسين، الكيتوبروفين، الأندوميتاسين.
* السلفين بيرازون له تأثير آخر مضاد للصفيحات.

**المخطط التالي يلخص الطرق العلاجية المتبعة لعلاج النقرس في مراحل مختلفة:**



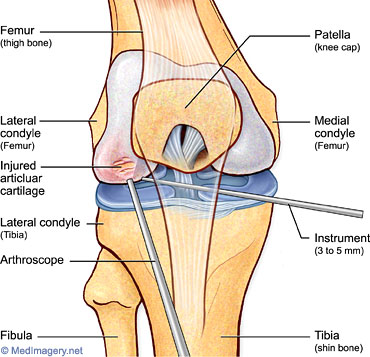
الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

**Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (****DMARDs)**

التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis: هو اضطراب مناعة ذاتية مجهولة السبب (الجسم يهاجم نفسه).

**الوسائط الكيميائية المشاركة في الالتهاب:**

* الهيستامين - السيروتونين.
* البروستانوئيدات PGI2- PGE2.
* السيتوكينات ومنها الأنترلوكينات IL-6 وIL-1 وTNF-α (العامل المنخر للورم) و  
  IL-8

**الآلية الإمراضية:**

* تهاجم بروتينات المفصل الطبيعية المفاصل.
* يتبعه دخول للبلاعم والخلايا اللمفية.
* تتحرر في السائل الزليلي: السيتوكينات TNF-α , IL-1 و PGE2. (يتكون المفصل من اجتماع عظمين يفصل بينهما الغضروف الحاوي على السائل الزلالي).
* يلي ذلك تحريض للخلايا الزليلية على التكاثر واصطناع أنزيم الكولاجيناز.
* وفي النهاية يحدث التهاب الأغشية المفصلية + تخرب للغضروف + التحريض على ارتشاف العظم.
* **الأدوية الروماتويدية المضادة** **Antirheumatoid Drugs :**
* تملك تأثيرات مضادة للالتهاب في العديد من أمراض النسيج الضام.
* تبطئ سير المرض أي تمنع تطوره فهي تحد من حدوث التخرب المفصلي (لم يشاهد هذا التأثير في الـNSAIDs ).
* بطيئة التأثير حيث تحتاج من 6 أسابيع إلى 6 أشهر حتى تظهر فوائدها.
* الآن سنتكلم عن أهم الأدوية المضادة للروماتيزم.

الميتوتريكسات **Methotrexate**

* أدوية تستخدم لوحدها أو بالمشاركة مع دواء آخر.
* تبطئ ظهور تآكلات جديدة في المفاصل المصابة.
* الإستجابة بعد 6-3 أسابيع من بدء المعالجة.
* تعتبر بمثابة مثبطات مناعية.
* تستعمل في حال التهاب المفاصل الرثواني الشديد و التهاب المفاصل الصدفي.
* التأثيرات الجانبية تتضمن: التقرح المخاطي، الغثيان، تشمع الكبد.

الكلوروكين والهيدروكسي كلوروكين  
**Chloroquine and Hydroxychloroquine**

* وهي أدوية تستعمل بشكل رئيسي في علاج الملاريا وبشكل ثانوي في التهاب المفاصل الرثياني.
* تستعمل بالمشاركة مع NSAIDs.
* الاستجابة تكون بعد 6 – 3 أسابيع من بدء المعالجة.
* لها آثار جانبية خطيرة لذلك استخدامها محدود.

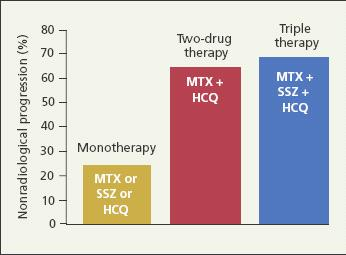
البنسيلامين د **D-Penicillamin**

* مماثل للحمض الأميني السيستئين.
* يستخدم بشكل رئيسي كعامل خلاب في معالجة التسمم بالمعادن الثقيلة.
* التأثيرات الجانبية تتضمن: القهم(فقدان الشهية)، غثيان، حمى، بيلة بروتينينة ، حكة، التهاب فم.

أملاح الذهب **Gold Salt**

* أشهر أملاح الذهب المستخدمة هي: Aurothioglucose وgold sodium thiomalate.
* قل استخدامها بسبب الحاجة للمراقبة الدقيقة, سميتها الشديدة و كلفتها العالية.
* الآلية: تثبط عملية البلعمة التي تقوم بها الكريات البيض.
* تعطى حقناً عضلياً.
* نصف عمرها طويل: 7 أيام.
* التأثيرات الجانبية: حكة، قرحات فموية، التهاب كبدي ودماغي.

السلفاسالازين **Sulfasalazine**

* يخفف من التهاب المفاصل الرثياني ويستعمل في التهاب القولون القرحي.
* يعمل على تنظيف المستقلبات السامة الأوكسجينية التي تنتجها العدلات.
* **التأثيرات الجانبية:**اضطراب الجهاز الهضمي، صداع، يقلل من امتصاص حمض الفوليك (أي يؤدي لحدوث فقر دم).

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.
* غالبا ما تصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة 2/3.
* عند ثلثي المرضى نجد قصة شقيقة عائلية.

**محرضات الشقيقة**

* الشدة النفسية (Stress)
* التحسس الغذائي (الأطعمة، الحمية، النبيذ، البيرة، المكسرات، المحار)
* التبدلات الهرمونية (البلوغ، الدورة الطمثية)

|  |  |
| --- | --- |
| * الضجيج | * التدخين |
| * الروائح القوية | * انسحاب الكافيين |
| * الأضواء | * الموسعات الوعائية |
| * التهاب الرأس والرقبة | * الأدوية |

**أنماط الشقيقة**

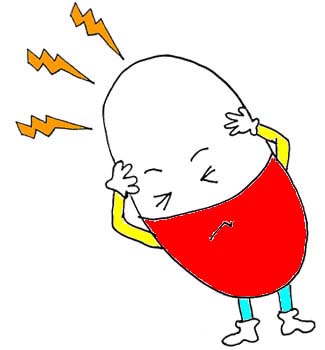
* شقيقة بدون نسمة ودعيت سابقاً بالشقيقة الشائعة Common migraine.
* شقيقة مع نسمة و دعيت سابقاً بالشقيقة التقليدية Classic migraine.

الفكرة هنا أن النسمة Aura تعني إنذار بالتالي الشقيقة دون نسمة تكون فجائية أما الثانية فيسبقها إنذار أو أعراض مختلفة.

أولاً: الشقيقة بدون نسمة

* الصداع يكون أحادي الجانب، شديد ونابض. (أحادي الجانب يعني صداع نصفي وهو الاسم الثاني للشقيقة والحقيقة أن الشقيقة بنوعيها تتميز به).
* تدوم النوبة عدة ساعات أو أيام (72 ساعة).
* يتفاقم الصداع أثناء النشاط الفيزيائي.
* تترافق النوبة بغثيان وإقياء، شحوب، تعب، احمرار الوجه، تغير العاطفة والمزاج، عدم تحمل الضجة (رهاب الصوت) والضوء (رهاب الضوء).
* عادة ما تحدث عند 85% من المرضى وهي الشقيقة الشائعة.

ثانياً: الشقيقة مع نسمة

* تتميز كما قلنا بوجود الإنذار.
* يسبق الصداع أعراض عصبية تدعى النسمة قد تكون بصرية أو سمعية أو تسبب اضطرابات حركية أو كلامية.
* تحدث الأعراض البادرية قبل الصداع بـ40-20 دقيقة.
* تحدث عند 10% من المرضى.
* تفسر مرحلة النسمة فيزيولوجياً باضطرابات كهربائية دماغية قشرية.

**من المهم جدا أن يؤخذ دواء الشقيقة في بداية النوبة قبل تطور الأعراض لأن المعالجة بعدها تصبح صعبة جداً ...** ☹

**أطوار الشقيقة**

***الطور الأول****:*

* يتميز بتقبض الأوعية الدموية داخل القحف أي نقص تروية.
* يساهم في هذه المرحلة ما يلي:
* تحرر السيرتونين من الجهاز العصبي المركزي و من الصفيحات في الدوران.
* السيرتونين يعتبر مقبض وعائي بتأثيره على المستقبل 5-HT1D (الأكثر توافرا) و 5-HT2.

***الطور الثاني:***

* أطول من الأول ويعتبر الطور الأهم.
* يتميز بتوسع الأوعية الشريانية الدماغية داخل وخارج القحف ناتج عن تنبيه مراكز عصبية في جذع الدماغ وهذا بدوره أدى لتحرير الببتيدات العصبية (مثل المادة P والببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين CGRP), التي تحث على توسع الأوعية المعصبة بفروع عصب مثلث التوائم مما قد يؤدي في مابعد إلى التهاب هذه الأوعية بالتالي تنبيه الألياف الحسية المستقبلة للألم لهذه الأعصاب وانتقال للألم.

**علاج الشقيقة**

* **الأدوية الوقائية**: تعمل على منع الطور الأول أي طور التقلص وهي مضادات 5-HT2.
* **الأدوية المجهضة للشقيقة**: تعمل على عكس طور توسع الأوعية(الثاني) أي إزالة الألم والالتهاب وهي ناهضات(مقلدات) 5-HT1D و5-HT1B.

**نستنتج أن الشقيقة عبارة عن تقبض وعائي ثم توسع وعائي مع ألم.**

أهم الأدوية المستعملة لعلاج مرض الشقيقة:

|  |  |
| --- | --- |
| **الأدوية الوقائية** | |
| **NSAIDs** | Aspirin – Ibuprofen – Paracetasmol |
| **حاجبات السيروتونين  5-HT2** | Pizotifen – Methyl Sergide – Cyproheptadine – Ketanserine – Ketotifen – Dihydroergotamine |
| **حاجبات β** | Propanolol – Metoprolol – Timolol – Nadol حاصرات بيتا تثبط التوسع الوعائي الناتج عن الكاتيكول أمينات في الأوعية الدماغية بالتالي تنقص عدد وشدة النوبات. |
| **حاصرات قنوات الكالسيوم** | Verapmil |
| **مضادات الاكتئاب** | Amitriptyline – Fluoxetine – Phenelzine |
| **مضادات الاختلاج** | Sodium valproate |
| **الأدوية النوعية  (ناهضات Agonist أو مقلدات 5-HT1D و5-HT1B)** | |
| **مشتقات الأرغوت** | Dihdroergotamin – Ergotamine |
| **مركبات التريبتان** | Sumatriptan – Zolmitriptan – Almotriptan – Naratriptan – Frovatriptan – Eletriptan - Rizatriptan |

**فرضيات آليات التأثير**

* **الآلية الأولى:** التأثير المباشر يؤدي إلى تفعيل مستقبلات 5-HT1B، 5HT1D بالتالي حدوث تقبض وعائي، ومنه العملية منعت حدوث التوسع الوعائي وثبطت النهايات الألمية أي باختصار منعت حدوث الطور الثاني.
* **الآلية الثانية:** إن تفعيل مستقبلات 5-HT1B و 5-HT1D 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 بطيني أو أذيني، احتشاء العضلة القلبية، ضغط غير مضبوط لأن التريبتان يرفع الضغط.
* لمركبات التربتان أثر جانبي مكان الاستعمال وكمثال: عند حقن السوماتريبتان تحت الجلد يحدث ألم متوسط، إحساس بالحرق، لسعة.
* الاستعمال الفموي للتريبتان يسبب: تعب، إنهاك، توهج، شعور بالضغط، ألم في الصدر والرقبة، نعاس، دوخة، غثيان.

***الحركية الدوائية لمركبات التريبتان:***

* فقط **السوماتريبتان** يعطى فموياً أو تحت الجلد أو داخل الأنف.
* أما بقية الأدوية تعطى فموياً فقط.
* بدء تأثير الدواء المحقون يبدأ بعد 20 دقيقة، أما الفموي يحتاج 2-1 ساعة.
* نصف عمر الإطراح قصير 2 ساعة.
* يشفى الصداع خلال 48-24 ساعة من الجرعة الأولى.

قلويدات الأرغوت

***الحركية الدوائية لقلويدات الإرغوت:***

* تتوفر طرطرات الإرغوتامين بشكل مضغوطات، تحاميل، تحت اللسان، استنشاق **(لايعطى وريدياً)**
* غالباً ما تشارك مع الكافئين لتسهيل امتصاص قلويد الإرغوت.
* الديهيدروإرغوتامين: يعطى فقط وريدياً، وله نفس فعالية السوماتريبتان.

***الآثار الجانبية لقلويدات الإرغوت:***

* اضطرابات الجهاز الهضمي: إسهال، غثيان، إقياء ناتج عن تفعيل مركز الإقياء في الـCNS و مستقبلات السيروتونين في الجهاز الهضمي.
* ألم في العضلات، خدر في الأصابع.
* يسبب الإرغوتامين تقبض الأوعية المحيطية عبر تنبيه مستقبلات α و تنبيه مباشر للعضلات الملساء الوعائية.

الميتيل سيرجيد

* الآلية: يحجب مستقبلات 5-HT2C و 5-HT2A.
* يثبط تقلص الأوعية.
* يثبط التأثير الرافع للضغط للسيروتونين.
* يثبط تأثيرات السيروتونين على العضلات الملساء.
* يسبب اضطرابات هضمية.
* يستخدم للمعالجة الوقائية.
* **له آثار جانبية خطيرة:**تليف خلف البريتوان و تليف الجَنب و تليف الصمام القلبي وبالتالي استخدامه قليل.

***Done by: Amira – Eyad***