

كلية الصيدلة
السنة الرابعة

نظري

50

28

Rx13

8/12/2015

RB Pharmac

Anti-cancer Chemotherapeutic agents
(الأخيرة)

د. رشاد مراد

الفارما والصيدلة السريرية

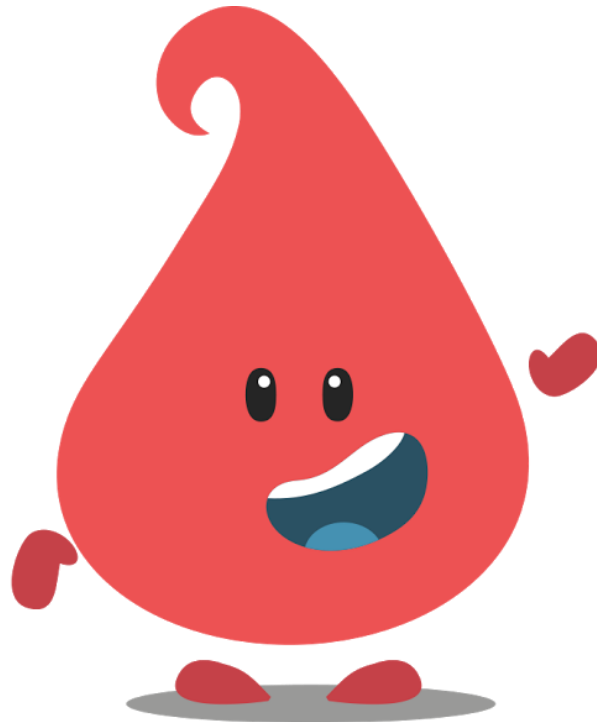
فريق الكليات الحمراء النطوحي

س

السرطان من أكثر الأمراض انتشاراً في وقتنا الحالي وهو عبارة عن انقسام عشوائي وشاذ للخلايا وأهم ما يميز هذا النمو أنه يتم بشكل أسرع من النمو الطبيعي فيسبب كتل وأورام تضغط على الأنسجة المحيطة والأوعية الدموية مسببة ظهور أعراض السرطان والمتمثلة بتعب شبه دائم، خسارة غير مفسرة للوزن، ارتفاع بدرجة الحرارة.

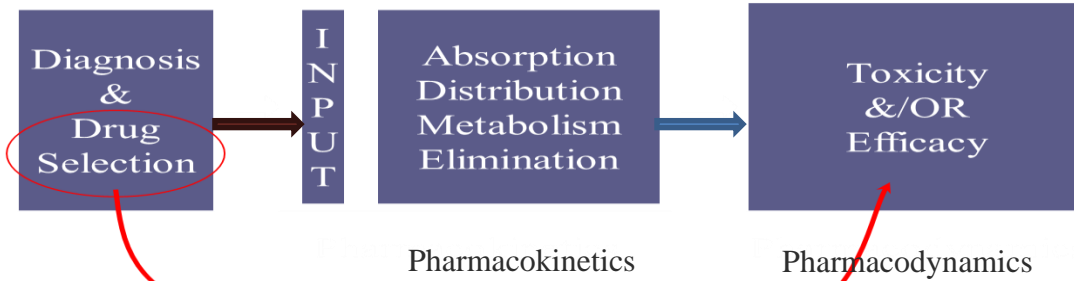
ومن الممكن أن يحصل انخفاض شديد بدرجة حرارة الأطراف بالإضافة إلى تبقعات جلدية كما هو الحال في سرطان الجلد.

للسرطان عدة أنواع منها ما يتم الكشف عنه بمجرد ظهور كتلة شاذة مهما كانت صغيرة في منطقة الورم كما هو الحال في سرطان الدماغ، أما سرطان البنكرياس لا يتم الكشف عنه إلا بعد وصول الورم إلى مراحل متقدمة وتتظاهر الأعراض بألم شديد في البطن.





Clinical Pharmacology of Anti-Cancer Chemotherapeutic Agents: Therapeutic Principles



تأثير الأدوية السريري للعوامل الكيميائية المضادة للسرطان:

أولاً يجب أن نقوم بتشخيص المرض وتحديد حجمه ومعرفة النسيج المصاب.

بعد ذلك نختار الدواء الأنسب ويتم ذلك بالاعتماد على أمرين:

الأول تأثير الجسم على الدواء (Pharmacokinetics).

والثاني تأثير الدواء على الجسم فيما يتعلق بفعاليته أو/و سميته (Pharmacodynamics) ولتأثير الدواء جانبان: علاجي يتعلّق بالفعالية وآخر سمي.

بناءً على ذلك تم تصنيف الأدوية المضادة للسرطان وفقاً لأربعة مجموعات رئيسية:

Therapeutic Endpoints:

- Efficacy without toxicity
 - Human medicine: palliative therapy only
 - Veterinary medicine: palliative therapy probably?
- Efficacy AND toxicity
 - Human and veterinary medicine: aggressive, curative therapy
- Toxicity without efficacy





- Tentative administration
 - You may affect bone marrow ONLY rather than bone marrow AND tumor
- Drug Resistance
 - Reduces tumor response, bone marrow still sensitive
- Neither toxicity nor efficacy

نقاط المعالجة:

- أولاً: فعالية من دون سمية:
 - الأدوية البشرية هي أدوية مسكنة للأعراض فقط.
 - أما الأدوية البيطرية هي أدوية من الممكن أن تكون مسكنة للأعراض وربما لا تكون كذلك.
- تكون المعالجة بمثل هذه الأدوية تلطيفية فقط توقف ظهور الأعراض المزعجة لدى المريض ولكن لا تسبب توقف نمو الورم فلا تكون بمثابة أدوية شافية curative therapy
- ثانياً: الفعالية والسمية معاً:
 - تكون المعالجة في الأدوية البشرية والبيطرية معالجة هجومية وشافية، وتترافق بذلك مع السمية.
- ثالثاً: سمية دون فعالية:
 - هذه الأدوية تكون ذات تأثير سمي على الخلايا السليمة ولا تملك تأثيراً علاجياً على الخلايا السرطانية ولكن الآثار الجانبية للورم مازالت موجودة وتظهر نتيجة سببين:
 - * عند الإعطاء المؤقت من الممكن أن تؤثر على نقي العظام فقط بدلاً من التأثير على نقي العظام والورم الخبيث.
 - * أو عند وجود مقاومة للدواء تنقص استجابة الورم للدواء، ويبقى نقي العظام حساساً ومتأثراً بالدواء أما الورم فلا.
- رابعاً: أدوية لا تملك تأثيراً علاجياً ولا حتى تأثيراً سميّاً.





Dosing v. P'kinetic End Points

Either:

- $\text{mg/kg } (/m^2) \times \text{interval} \times \text{duration}$

Or:

- peak drug concentration, AUC (concentration x time), time above target concentration, cumulative dose, cumulative AUC
- which one depends on drug.

base choice on clinical trials!

النتائج النهائية للحرائك الدوائية المرتبطة بالجرعة:

أدوية السرطان من الأدوية الخطيرة والتي تملك تأثيرات مزعجة على المريض لذلك عند اختيار الدواء يجب أن يتم تحديد الجرعة بدقة ودراية كافيتين. من طرق تحديد الجرعة:

إما:

- أن يتم تحديد عدد الميليغرامات من المادة الدوائية بالاعتماد على عدة أمور منها وزن المريض مقدراً بالكغ أو طوله مقدراً بالمتر المربع مضروباً بفترة الراحة ما بين الجرعة والجرعة التالية interval ومضروباً أيضاً بمدة المعالجة duration.

أو:

- تبعاً للتركيز الذروي للدواء، أو المنطقة تحت المنحني area under the curve وهي حاصل ضرب الوقت بالتركيز، والوقت فوق التركيز الهدف، الجرعة التراكمية، والمنطقة تحت المنحني التراكمية.
- أي من هذه الطرق تعتمد على الدواء بحد ذاته.

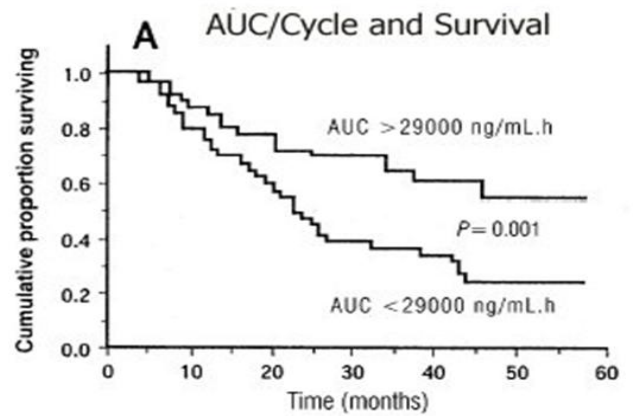
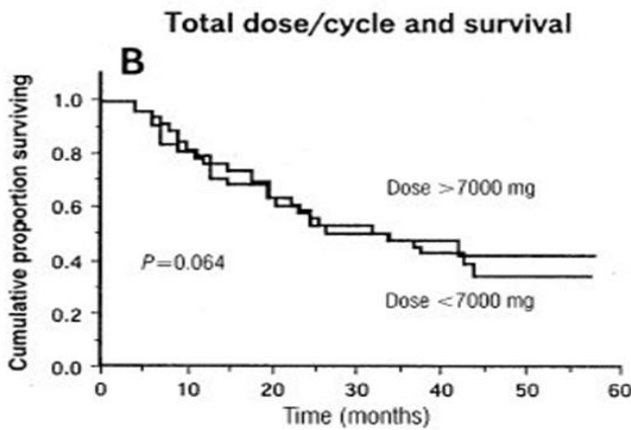
ويتم اختيار الطريقة الأنسب تبعاً للتجارب السريرية.



توضيح:

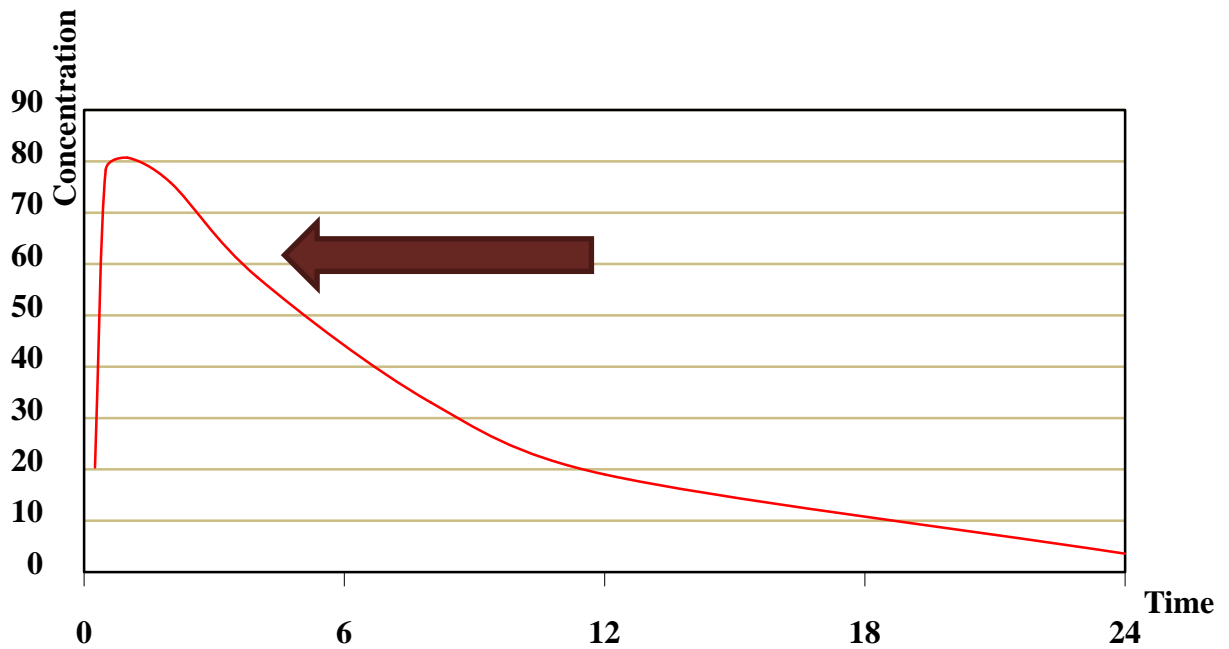
- المنطقة تحت المنحني هي العلاقة بين تركيز الدواء في الدم والوقت، وهي تمثل الفترة التي يتعرض فيها الجسم للدواء.
- التركيز الذروي للدواء: أعلى تركيز يصل إليه الدواء في الدم.
- الوقت فوق التركيز الهدف هو الفترة الزمنية التي يبقى فيها تركيز الدواء في الدم ضمن التركيز العلاجي.
- الجرعة التراكمية هي الجرعة الكلية الناتجة عن التعرض المتكرر للعلاج الكيميائي في نفس المكان من الجسم.
- المنطقة تحت المنحني التراكمية هي العلاقة بين تركيز الدواء في الدم والوقت بشكل تراكمي.

Dose vs AUC Target:

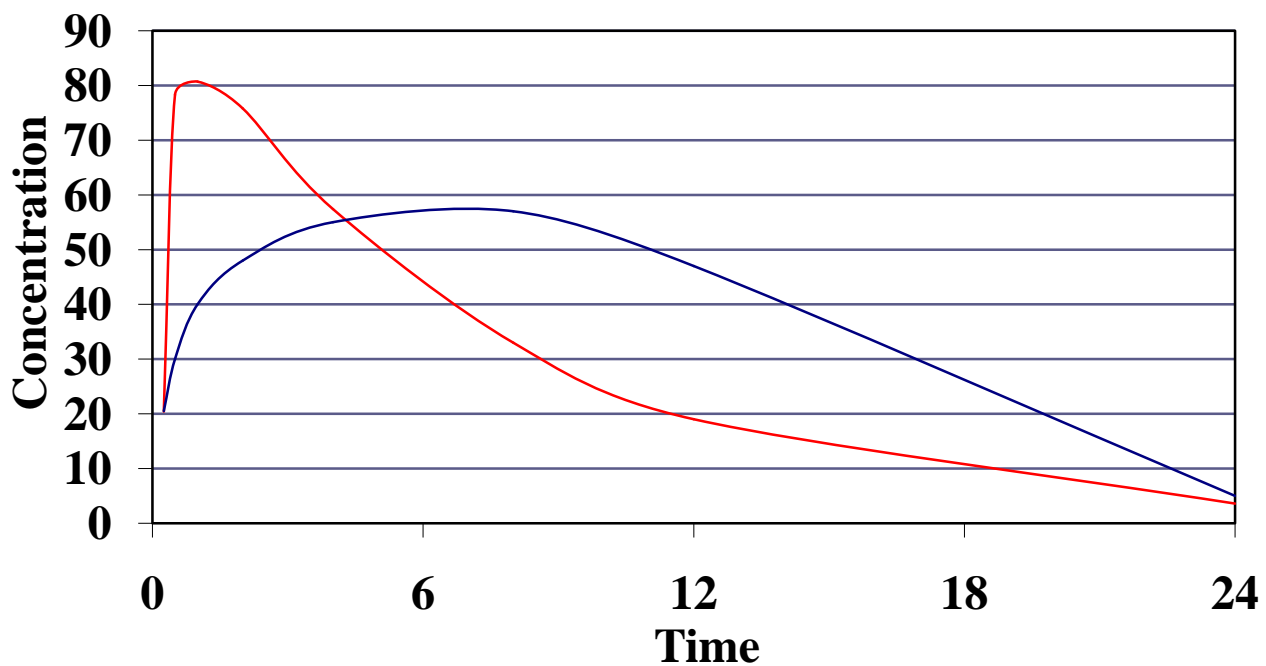


Nagatire Saijo, Chemotherapy: the more the better? Overview, Cancer Chemother Pharmacol (1997) 40 (Suppl): S100–S106

Peak Concentration:

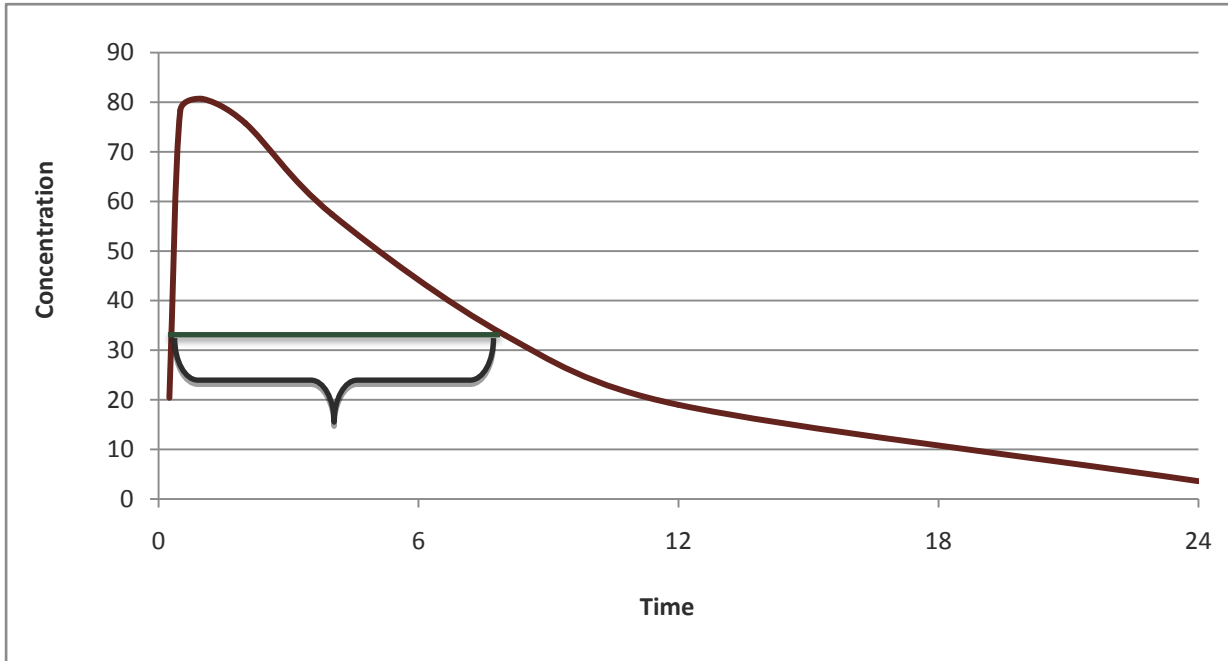


AUC:





Intensity / Time Above:



Absorption:

Oral

- Variable concentration X time profile
- Typical factors affecting oral
 - Presence of food
 - Concurrent disease
- Likely produces a different efficacy / toxicity profile

Intramuscular

- VERY few anti-cancer drugs can be given this way
 - Cytotoxicity associated with tissue damage at injection site
- Used by this route:
 - Hormones (glucocorticoids, leuprolide)
 - L-asparaginase (lower toxicity than IV)





الامتصاص:

الفموي:

- الأدوية الكيميائية التي تؤخذ عن طريق الفم تكون ذات تراكيز مختلفة وتختلف أيضاً في أوقات تواجدها في الجسم.
- العوامل المؤثرة على امتصاص الأدوية الفموية:
 - وجود الطعام
 - وجود أمراض متزامنة مع الإصابة بالسرطان
- الأدوية التي تعطى عن طريق الفم تكون ذات فعالة وسمية مختلفة.
- الأدوية الكيميائية المضادة للسرطان تؤخذ على مراحل، فمثلاً تؤخذ الجرعة كل أسبوعين أو ثلاث أسابيع وذلك حتى نتيح للجسم فترة من الراحة من تأثير هذه الأدوية ومن جهة أخرى حتى تتمكن من التأثير على الخلايا السرطانية بشكل جيد.

الحقن العضلي:

- عدد قليل جداً من الأدوية المضادة للسرطان التي يمكن إعطاؤها بهذا الطريق.
 - وذلك بسبب السمية الخلوية المرتبطة بأذية الأنسجة وتهيجها irritation في موقع الحقن.
- الأدوية التي تستخدم بهذا الطريق:
 - الهرمونات (القشرانيات السكرية، الليوبرولايد)، تستخدم الهرمونات في بعض أنواع السرطان كسرطان الثدي.
 - - أسبارجيناز (سميته الناتجة عن حقنه عضلياً أقل سمية من السمية الناتجة عن إعطائه وريدياً).





Activation:

Hepatic

- e.g. cyclophosphamide, doxorubicin, daunorubicin, others

Intracellular phosphorylation

- e.g. fludarabine

Tissue metabolism with free radical production

- e.g. doxorubicin

التفعيل:

هناك مجموعة من الأدوية تؤخذ على شكل طليعة دوائية pro-drug وتتحول في الجسم إلى الشكل الفعال وتعطي التأثير المطلوب ومن الأمور التي تساعد على التحول إلى شكلها الفعال:

الاستقلاب الكبدي:

- من الأدوية التي تتأثر بهذا الطريق سيكلوفوسفاميد (الذي يستقلب بأنزيمات السيتوكروم P450)، دوكسوروبيسين، دانوروبيسين، وغيرها.

الفسفرة داخل خلوية:

- مثل: فلودارابين.

الاستقلاب النسيجي مع إنتاج للجذور الحرة:

- مثل: دوكسوروبيسين.

إنتاج الجذور الحرة أمر غير مرغوب بحدوثه سواء بالنسبة للخلية السليمة أو بالنسبة للخلية السرطانية.





نلاحظ أن دواء دوكسوروبيسين يتفعل بطريقتين:

- (1) الاستقلاب الكبدي.
- (2) الاستقلاب داخل الأنسجة مع إنتاج للجذور الحرة.

Distribution:

- Most target intra-cellular sites
 - Combination solubility (water:lipid)
- Very few penetrate blood-brain barrier
- Protein binding
 - High protein binding increases interaction potential
 - May or may not limit tissue "penetration"
 - ❖ Consider both plasma and tissue proteins

التوزع:

- معظم المواقع المستهدفة في العلاج الكيميائي هي مواقع داخل خلوية وبالتالي يجب أن يتم الجمع بين انحلالية الدواء في الماء وانحلاليته في الدسم.
- القليل جداً من الأدوية تستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي BBB.
- أما فيما يتعلق بارتباط الدواء مع البروتينات:
 - فإن الارتباط العالي مع البروتينات يؤدي إلى زيادة التداخلات المحتملة.
 - ربما يحد الارتباط مع البروتينات من اختراق الأدوية للنسج وربما لا.
 - ❖ مع الأخذ بعين الاعتبار بروتينات البلازما والأنسجة.

Active Metabolite

- Ifosfamide metabolites cross blood-brain barrier
- Consider local factors
 - Tumor vascularity
 - Tumor may outgrow blood supply
 - Interaction with angiogenesis inhibitors?





- P-glycoprotein cell membrane pump
 - drug efflux pump – (something like antibiotic resistance by bacteria)

المستقلبات الفعالة:

- بعض الأدوية تكون مستقلباتها أكثر فعالية من الدواء ذاته على سبيل المثال:
 - يستطيع المستقلب الفعال لدواء إيفوسفاميد عبور الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي يمكن الاستفادة منه في سرطانات الدماغ والرقبة.
- من الأمور الواجب أخذها بعين الاعتبار عند إعطاء الأدوية الكيميائية هي العوامل المحيطة:
 - التروية الدموية للكتلة الورمية الخبيثة tumor vascularity
 - كما نعلم تحتاج جميع الخلايا إلى الأوكسجين والمواد المغذية للقيام بعملياتها الحيوية من نمو واستقلاب، وتحصل على هذه المواد من الدوران العام والأوعية الدموية.
 - لسبب أو لآخر يمكن أن يحدث خلل في الوعاء الدموي يؤدي إلى إفراز إشارات كيميائية تحرض عملية تولّد أوعية جديدة angiogenesis.
 - في الحالة الطبيعية يوجد توازن بين الإشارات الكيميائية التي تحرض تصنيع الأوعية الدموية وتلك التي تثبطه، هذا التوازن يضبط عملية التصنيع ويتحكم بالأوعية الدموية.
 - ولكن كما هو معروف تنمو الخلايا السرطانية بسرعة كبيرة outgrow وبالتالي تكون بحاجة إلى كمية أكبر من المواد المغذية فتقوم بإفراز تلك الإشارات المحرّضة على تصنيع الأوعية الدموية وتكون هذه الأوعية خاصة بها، إضافة إلى ذلك تقوم بتحريض الخلايا المحيطة والسليمة على إفراز هذه العوامل أيضاً.
 - تم الاستفادة من هذه الخاصية عند إعطاء أدوية مضادة للسرطان وبسبب ارتفاع تركيزها في الدم ستزداد التروية الدموية للخلايا الورمية لوجود الدواء فيها وبالمقابل فإن إعطاء مثبّطات لعملية تولّد الأوعية angiogenesis inhibitors تقلل تركيز الدواء داخل الورم بسبب تناقص تروييته.





- لكن يعتمد الطب الحديث على هذه الآلية لتسبب نقص التروية الدموية ضمن الورم ونقص وارده من الأوكسجين والمواد المغذية وبالتالي القضاء على السرطان ☺.
- إنَّ الغليكوبروتين P هو بروتين غشائي يعمل كمضخة تقوم بإخراج الدواء إلى خارج الخلية السرطانية مما يقلل تركيز المادة الدوائية داخلها (بآلية مشابهة لمقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية).

Elimination:

- Hepatic Metabolism: P450 metabolism
- Catabolism (especially anti-metabolites)
 - Normal degradation pathways for amino acids etc. to carbon dioxide and water
- Hydrolysis
- Renal elimination unchanged

الإطراح:

بعد الحصول على التأثير الدوائي المطلوب يجب التخلص من المادة الدوائية بإحدى طرق الإطراح:

- الاستقلاب الكبدي وذلك بأنزيمات السيتوكروم P450.
- عمليات الهدم catabolism (خاصة بالنسبة للأدوية المضادة للمستقلبات anti-metabolites)
 - كطريق التقويض الطبيعي للحموض الأمينية والتي تتدرك إلى الماء وثاني أوكسيد الكربون.
- الحممة.
- أو تطرح كلويًا دون تغيير.

وبالتالي عند اختيار الدواء ننظر إلى طريقة إطراره خاصة فيما يتعلق بمرضى القصور الكلبي أو الكلوي.





Dosing Chemotherapeutics

What are we really doing in veterinary patients?

- Critiquing dose regimes with more emphasis on toxicity than efficacy, So we're dosing for palliation in most cases?
- Specifics of the approach to dosing become more important as the therapy becomes more aggressive.
- We should formulate clear and specific therapeutic goals
- Body surface area
- mg/kg
- Total dose
- Dose to pharmacokinetic target
 - AUC, Peak, etc.
 - Therapeutic monitoring laboratory capability required.
- Traditional dosing on Body Surface Area
 - Correlates with metabolic rate, volume of distribution
 - Correlation with tissue concentrations? (Efficacy and toxicity)
 - Extrapolated (with enthusiasm from human dose recommendations)
 - Probably correct for SOME but not ALL protocols

الجرعات للعلاج الكيميائي:

ماذا نفعل بالنسبة للحيوانات المصابة بالسرطان؟

- انتقاد أنظمة الجرعة مع التأكيد على أنها تسبب السمية أكثر من الفعالية.
 - ولذلك ففي معظم الحالات نقوم بتخفيف الألم palliation.





- تصبح تفاصيل النهج المتبع في أنظمة الجرعات أكثر أهمية وذلك عندما تصبح المعالجة هجومية خوفاً من السمية.
- يجب علينا وضع أهداف علاجية واضحة ومحددة.
- يتم تحديد الجرعة بالاعتماد على عدة طرق منها:
 - (1) مساحة سطح الجسم.
 - (2) ملغ/كغ .
 - (3) الجرعة الكلية.
 - (4) الجرعة حسب الحرائك الدوائية المطلوبة.
- وذلك بالأخذ بعين الاعتبار لمخطط المنطقة تحت المنحني، والتركيز الذروي للدواء، الخ.
- وإنّ المناظرة العلاجية المخبرية للوصول للكفاءة هي أمر مطلوب.
- الجرعة التقليدية من الأدوية المضادة للسرطان تعتمد على مساحة سطح الجسم:
 - ترتبط الجرعة مع معدل الاستقلاب وحجم التوزع.
 - وترتبط أيضاً مع التراكيز في الأنسجة (الفعالية والسمية)
 - يجب أن تكون قابلة للاستقرار (أي موافقة للتوصيات الجرعية بالنسبة للإنسان).
 - بعد القيام بتحديد الجرعة ننظر إلى البروتوكول العلاجي فقد تكون صحيحة أو مخالفة لبروتوكولات أخرى.





Body Surface Area

Dogs
$$\frac{10 \times (bw \text{ in grams})^{2/3}}{10,000}$$

Cats
$$\frac{10.1 \times (bw \text{ in grams})^{2/3}}{10,000}$$

These are approximations.

Man/Woman – 5 formulas, all include height, some gender, some age...

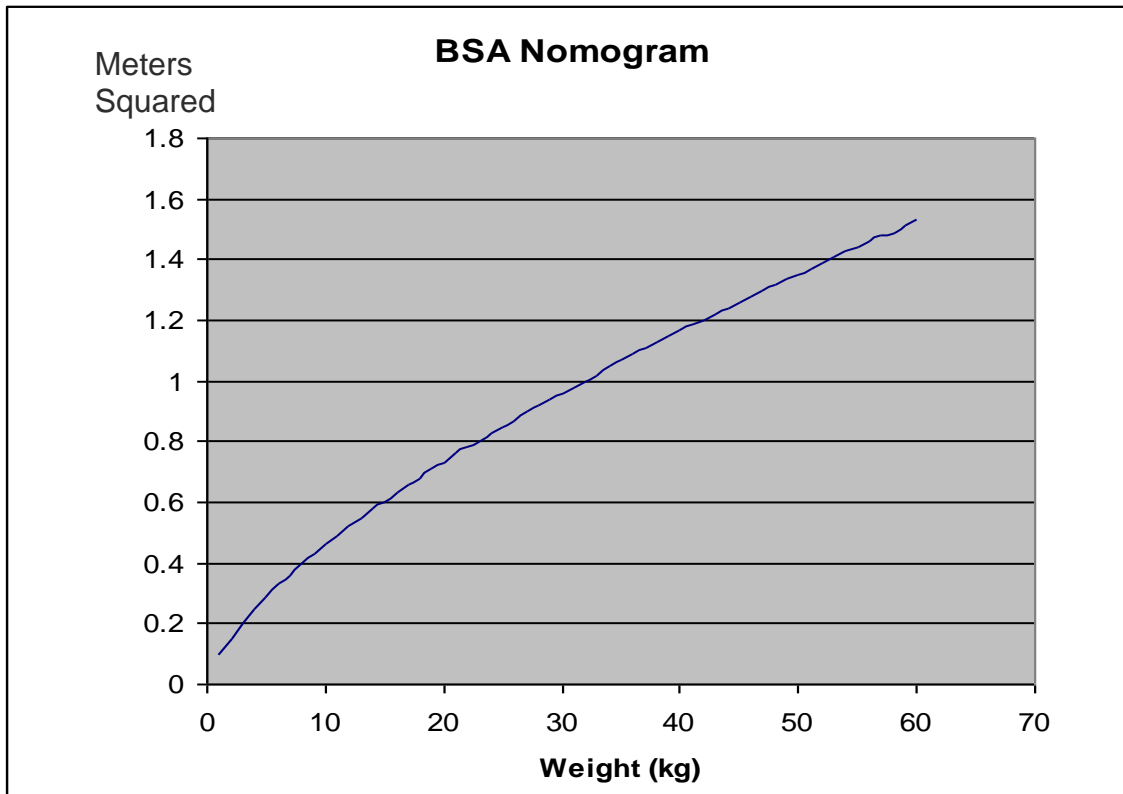
مساحة سطح الجسم:

القطط:
$$\frac{10.1 \times (\text{وزن الجسم بالغرام})^{2/3}}{10,000}$$

الكلاب:
$$\frac{10 \times (\text{وزن الجسم بالغرام})^{2/3}}{10,000}$$

وهذا مجرد تقريب.

وهناك تفاوت بين المرأة/الرجل، الطول، الجنس، العمر.



يوضح الشكل
العلاقة بين زيادة
الوزن ومساحة
سطح الجسم.





Arrington et al. AJVR 55(11) 1587-92

- 30 mg/M² Adriamycin
 - Dogs <10 kg received more than 1.5 mg/kg
(Increased incidence of toxicity)
 - Dogs >10 kg received less than 1.0 mg/kg
- Study did not evaluate differential efficacy
- Potential for breed-related differences in toxicity
- This sort of study ->
 - alter BSA formulas?
 - Switch to mg/kg dosing?

حسب مرجع Arrington فإن:

- الجرعة القياسية لأدرياميسين (الاسم التجاري للدوكسوروبيسين) هي 30 ملغ لكل 1 م² من مساحة سطح الجسم، فمثلاً:
 - إذا كان وزن الكلب أقل من 10 كغ وتم إعطاؤه أكثر من 1.5 ملغ لكل كغ، فنلاحظ زيادة حدوث السمية.
 - وبالنسبة لوزن كلب أكثر من 10 كغ وتم إعطاؤه أقل من 1 ملغ لكل كغ.
- لم تظهر الدراسات أي اختلاف بالفعالية الدوائية.
- وبالتالي السلالات هي التي تلعب دوراً في الاختلافات في السمية الدوائية.
- كل ما سبق كان نموذجاً بسيطاً عن كيفية تحديد الجرعة اعتماداً على مساحة سطح الجسم، فهل ينبغي:
 - تغيير صيغة مساحة سطح الجسم؟
 - أم تغير المداواة إلى تحديد عدد الميغرامات المطلوبة من المادة الدوائية لكل كغ من وزن المريض؟





Oral Chemotherapy

Widely used in Veterinary Chemotherapy

- Concerns for patient "discomfort"
- Infrequent use of "indwelling" lines
- Palliation is primary goal
 - High peak concentrations or large AUC are not a concern
 - Dosing control is not as critical

العلاج الكيماوي الفموي

لم تستخدم الأدوية الكيميائية الفموية بشكل واسع في المعالجة البشرية وإنما استخدمت بشكل كبير في المعالجة البيطرية.

- هناك مخاوف من انزعاج الحيوانات نتيجة لهذا الإعطاء.
- استخدامها نادر كخطوط علاجية مزروعة ضمن الجسم.
- الهدف الرئيسي للعلاج هو العلاج التلطيفي.
 - التركيز الذروي الأعظمي للدواء والمساحة تحت المنحني الواسعة لم تكن ذات أهمية.
 - إضافة إلى أن السيطرة على الجرعات ليست حدية كما يجب.

Alkylating Agents

cyclophosphamide (Cytosan)

- Excellent absorption characteristics
- Most widely used (therefore most experience)
- Oncology, immunology uses

melphalon (Alkeran), busulfan (Myleran) procarbazine (Mutalan)





من الأدوية المضاد للسرطان الكيميائية والتي تعطى فمويًا:

الأدوية المؤلكلة:

هي أدوية تقوم بإعطاء جذر ألكيلي متيلي، وعلى وجه التحديد ترتبط هذه المركبات إلى DNA وبالتالي تثبط تضاعفه وتمنع الانقسام الخلوي العشوائي للخلايا السرطانية ومن أمثلتها:

سيكلوفوسفاميد (سيتوكسان):

- يتمتع بخواص امتصاص ممتازة خضع للعديد من الدراسات فاستخدم بشكل واسع في علم الأورام وعلم المناعة.

ميلفالون (ألكيران)، بوسولفان (ميليران)، بروكاربازين (ميوتلان)

Antimetabolites

capecitabine (Xeloda)

- Oral pro-drug version of fluorouracil

Mercaptopurine (Purinethiol)

- Variable and incomplete absorption

الأدوية المضادة للمستقلبات:

هذه الأدوية تكون مشابهة بنيوياً لمركبات طبيعية موجودة داخل الخلايا وتتداخل مع الأسس النكليوتيدية البيورينية والبيريميدينية إما من خلال تثبيط اصطناعها أو التنافس معها على الأنزيمات المسؤولة عن اصطناعها، ومن هذه الأدوية:





الكابيسيتابين (كزيلودا):

هو عبارة عن طليعة دواء تعطى فمويًا تتحول إلى مركب 5-فلورويوراسيل.

توضيح: هذا المركب مضاهي بيريميديني يحوي على ذرة فلور على الكربون رقم 5، وجود ذرة الفلور يمنع تحول *deoxyuridylic acid* إلى *thymidylic acid*، فيحرم الخلية من التيميدين وهو أحد أهم مصادر اصطناع الدنا.

الأنزيم الذي يقوم بتثبيطه مركب 5-فلورويوراسيل هو أنزيم *thymidylate synthase*.

مركبتوبيورين (بيورينثيول):

يكون امتصاص هذا المركب متغير وغير كامل.

توضيح: يوجد داخل الخلايا أنزيم يسمى فوسفوريبوزيل بيروفوسفات أميدوترانسفيراز ترتبط به البيورينات لتكمل مسيرها في اصطناع الدنا ولكن ارتباط ميركبتوبيورين بهذا الأنزيم يثبطه ويبطل فعاليته مما يوقف الخلايا السرطانية عن الانقسام والتكاثر.

Hormonal Oncologies

Tamoxifen

Mitosis Inhibitors

Etoposide (VP16, Vepesed)

- Variable dose-dependent oral bioavailability

Others

Hydroxurea (Well absorbed)





الأدوية الهرمونية المستخدمة في علاج الأورام:

كما نعلم أن الهرمونات تتحكم بعدة عمليات خلوية منها الترميز الجيني والانقسام الخلوي وما إلى ذلك وبالتالي من خلال التحكم بسويات هرمونية معينة نستطيع أن نتحكم بمثل هذه العمليات.

التاموكسيفين:

هذا الدواء عبارة عن مناهض أستروجيني estrogen antagonist

مثبطات الانقسام الفتيلي:

الإيتوبوسيد (VP16 – فيبيسيد).

توافر حيوي فموي معتمد على الجرعة المتعددة.

أدوية أخرى:

الهيدروكسيوريا (وهو جيد الامتصاص).

IM Chemotherapy

asparaginase (Elspar)

IM is thought to produce fewer allergic reactions

Not confirmed with large number of cases

leuprolide (Lupron)

Short acting GnRH Agonist





العلاج الكيميائي عن طريق الحقن العضلي:

أسبارجيناز (إسبار)

يعطى بالحقن العضلي فيسبب تفاعلات أرجية قليلة.

لكن هذا غير مؤكد دائماً في عدد كبير من الحالات.

ليوبروليد (لوبرون)

مقلد قصير التأثير للهرمون GnRH.

يفرز هذا الهرمون من الوطاء ويرتبط بمستقبلاته على النخامى الأمامية ويحفزها على إفراز LH والذي يحرض الخصيتين على إفراز التستوستيرون وعلى إفراز FSH والذي يحرض على إفراز الإستروجين، عند إعطاء ليوبروليد سيرتبط بمستقبلات GnRH ويحرضها على إفراز LH, FSH, وبآلية التلقيم الراجع السلبي سيتوقف إفراز الهرمونات وبالتالي التحكم بانقسام وتمايز الخلايا السرطانية في الأعضاء الجنسية.

GnRH : gonadotropin-releasing hormone

إن كل من LH, FSH يقوم بتنظيم اصطناع الهرمونات الستيرويدية الجنسية ويساهمان بالتنسيق مع عوامل وهرمونات أخرى بتطور الخلايا الجنسية.





Intravenous Chemotherapy

Why?

- Drugs, and sometimes vehicles, too irritating (cytotoxic) by other routes
- Produce high peak concentration
- OPPORTUNITY to exert extreme control over plasma concentrations.

المعالجة الكيميائية بالحقن الوريدي:

- إنّ الأدوية وبعض حوامل الأدوية تكون شديدة التخريش (شديدة السمية) بالطرق الأخرى، فيفضل إعطاؤها وريدياً.
- وهي من الطرق المحبذة لأنها تعطي تركيز ذروي مرتفع، وتمارس ضبطاً شديداً لتراكيز الدواء في البلازما، وسميتها الخلوية تكون أقل بالمقارنة مع الطرق الأخرى، ومن الأدوية التي تعطى بهذه الطريقة دواء جيمستابين.

Gemcitabine

Controlled intravenous infusion:

- Metabolism to active compounds may be saturable
 - Rates of administration that saturate conversion rate waste drug
 - e.g., Un-converted gemcitabine is eliminated in the urine.
- Rates of administration exceeding conversion produce less activity per milligram of drug.
 - 10 mg given slowly → '10 mg of activity'
 - 10 mg given rapidly → '8 mg of activity'





جيمستابين:

- يعطى بالتسريب الوريدي.
- يستقلب إلى مركبات فعالة من الممكن أن تنتهي بإشباع طريق الاستقلاب.
 - وإذا ما أشبع طريق الاستقلاب فسيكون الدواء المعطى بلا جدوى.
 - الجيمستابين غير المحول سيطرح عن طريق البول.
 - تجاوز طريق الإعطاء يحقق فعالية أقل لكل ملغ من الدواء.
- إن معدل الإعطاء المتجاوز لمعدل التحويل سيولد فعالية أقل لكل ميلي غرام من الدواء.
- فمن المهم عند إعطاء الأدوية الكيميائية بالتسريب الوريدي أن تكون بشكل بطيء جداً لأن إعطاء:
 - 10 ملغ من الدواء بشكل بطيء تعطي فعالية 10 ملغ كاملةً.
 - 10 ملغ من الدواء تعطي بشكل سريع تسبب فعالية 8 ملغ من الدواء فقط، فالإعطاء السريع يؤدي إلى هدر جزء من المادة ويمكن أن يخرب الخلايا أثناء دخوله.

Dose Form Manipulation

Liposomes

- Drug contained in lipid spheres
 - Essentially artificial liposomal membranes
 - Actively acquired by some cell lines
- Improved therapeutic index
 - Reduced cardiotoxicity
 - Enhanced activity
 - (although certain other toxicities may be enhanced)



Chemoembolization

Arterial infusion of methylcellulose micro-capsules filled with chemotherapeutics

Implantable polymers

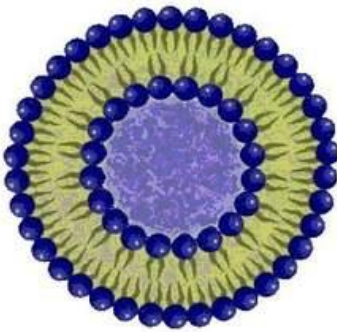
Surgical implantation of biodegradable polymers containing chemotherapeutics

كيفية التلاعب بشكل الدواء الكيميائي:

حالياً يتم التلاعب بالجرعة الدوائية حتى نتمكن من الوصول إلى الهدف المطلوب مع أقل آثار جانبية ممكنة وذلك من خلال:

الليبوزومات (الجسيمات الشحمية):

- وكما نعلم هي عبارة عن جسيمات نانوية يتكون جدارها أساسياً من شحومات فسفورية، (الطور الداخلي محب للماء والطور الخارجي محب للماء أما المنطقة بين هذين الطورين كارهة للماء).



- يوجد الدواء في الطور الدسم.
- إنَّ أساس الأغشية لهذه الليبوزومات صناعي.
- يتم تحسين الفهرس العلاجي من خلال:
 - إنقاص السمية القلبية.
 - تحسين الفعالية.
 - بعض التأثيرات السمية المؤكدة يمكن تحسينها.



الانصمام الكهربائي:

ويلجأ إليه كطريقة لعلاج السرطان بالتسريب الشرياني الحاوي على كبسولات من الميتيل سيللوز والمتضمنة بوليمرات للعلاج الكيميائي القابل للزرع.

زرع البوليميرات:

زرع بوليميرات جراحياً وتكون قابلة للتدرك الحيوي وتحوي على العلاجات الكيميائية.

-انتهت المحاضرة-

أضاف الدكتور رشاد بعض الملاحظات في هذه المحاضرة:

- 👉 تفضل المخدرات من زمرة الأميدات، بسبب الظواهر التحسسية للإسترات.
- 👉 أهم خاصية يجب أن تتوفر في المخدر أن يكون قابلاً للعكس، سواءً في المخدرات العامة أو المخدرات الموضعية.
- 👉 نذكر بما ورد في محاضرة الجهاز العصبي (3) بأن إعطاء المخدر يمر بأربع مراحل:
 - (1) التسكين
 - (2) الهديان
 - (3) التخدير المخصص للإجراء الجراحي
 - (4) الشلل وهي المرحلة التي يجب تجنبها.
- 👉 يعطى المريض في غرفة الإنعاش الكورامين لمنع الوصول إلى حالة الشلل، حيث يزيد من التنفس ومن ضربات القلب.
- 👉 يفضل دوماً عدم حقن المخدر في منطقة ملتهبة والتي تكون ذات وسط حامضي وتعاكس الوسط الطبيعي الموجود في الجسم وهو الأساسي المعتدل، وإن اضطررنا لذلك





نلجأ لما يدعى بالتخدير الناحي Regional anesthesia فيتم تخدير جذع العصب، دون التخدير مباشرة للمنطقة الملتهبة.

- ❖ في التخدير العام يكون المريض غائب بشكل تام عن الوعي، أما بالتخدير الموضعي فيستمر التخدير لوقت محدد، ويسعى الطبيب إطالة هذا الزمن حتى لا يشعر المريض بالألم وذلك باستخدام المقبضات الوعائية المضافة بكمية 18 مكغ إلى المخدر، ومن خلال تقبيض الأوعية في المنطقة المراد تخديرها يتم منع تسرب المادة المخدرة لأنحاء أخرى من الجسم، لكن إن زادت كمية المقبض الوعائي يخشى حينها من تموت المنطقة.
- ❖ إن أي ألم يشعر به المريض أثناء العملية يمكن أن يسبب له إفراز كبير من الأدرينالين بكمية تفوق كمية المقبض الوعائي الموجودة بكثير لذا يجب الحذر بشدة وإعطاء المخدر بشكله الصحيح وبالمكان الصحيح.
- ❖ أما بالنسبة للحوامل فيتم التخدير الموضعي بإضافة المقبض الوعائي بكمية أقل من 18 مكغ منعاً لتقبض عضلات الرحم وذلك بعد انتهاء العملية الجراحية وتسرب المخدر لكافة أنحاء الجسم.





نعتذر عن ورود الأخطاء التالية في محاضرات الدكتور رشاد:

المحاضرة	التصحيح
الثالثة الصفحة 2 في السطر الأول	المسكنات عوضاً عن المنبهات.
الخامسة صفحة 32	العنوان الأول من أشهر أفراد <u>مُثَبِّطات</u> الخميرة
السابعة صفحة 4	(2) مدة بقاءه ضمن <u>المرىء</u> - عند مرضى القلس هناك إنتاج أكثر للحمض وتبقى العصارة المعدية في <u>المرىء</u> .
التاسعة صفحة 10	نبدل بين أدوية مبيضات الغشاء المخاطي للجهاز الهضمي، وأدوية داء المبيضات البيض (كما في ترتيب الصفحة المقابلة 11).
التاسعة صفحة 30	في السطر الثالث من الأسفل نحذف كلمة الرشاشيات.
المحاضرة 11 الصفحة 13	السطر الرابع من الأسفل EEG وليس ECG
المحاضرة 11 صفحة 14	التخطيط الكهربائي للقلب وليس الدماغ





ختاماً نأمل أن نكون قد وفقنا في شرح المحاضرات وترجمتها وتوضيح الغامض منها.

دراسة موفقة لنا ولكم ^_^

