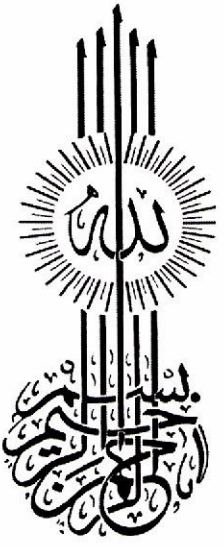
بسم الله الرحمن الرحيم

أدوية أمراض طفيليات المناطق الحارة

تأليـــــف

لارس ل غوستافســـون
بجـــورن بييـــرمـــان
يعقـــوب أدن عبـــدي

ترجمة

الدكتور/ محمد بن سعد الحميد
أستاذ علم الأدوية
كلية الطب - جامعة الملك سعود

النشـــر والمطـــابـــع - جـامـعـة المـلك ســـــعـــود
ص.ب. ٢٤٥٤ -الرياض ١١٤٥١ -المملكة العربية السعودية

ح جامعة الملك سعود ١٤١٨هـ (١٩٩٨م)

هذه ترجمة عربية مصرح بها لكتاب : Handbook of Drugs for Tropical Parasitic Infections.

L. L. Gustafsson, B. Beermann and Y.A. Abdi

© Taylor and Francis (1987).

© Translation Copyright 1998, By: King Saud University.

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر
غوستافسون، لارس ل.
أدوية أمراض طفيليات المناطق الحارة/ لارس ل. غوستافسون، بجورن بييرمان، يعقوب أدن عبدي؛ ترجمة محمد سعد الحميد. الرياض.
٣١٦ص؛ ١٧×٢٤ سم
ردمك ٢-٤٣٠-٠٥-٩٩٦٠ (جلد)
٠-٥٣١-٠٥-٩٩٦٠ (غلاف)
١- نظم المعلومات الإدارية أ- بييرمان، بجورن (م. مشارك)
ب- عبدي، يعقوب أدن (م. مشارك) ج- الحميد، محمد سعد (مترجم)
(د) العنوان
ديوي ٦١٥,٧١ ١٧/٣٢١٦

رقم الإيداع: ١٧/٣٢١٦

حكّمت هذا الكتاب لجنة متخصصة شكّلها المجلس العلمي بالجامعة، وقد وافق المجلس على نشره- بعد اطلاعه على تقارير المحكمين- في اجتماعه الثاني عشر للعام الدراسي ١٤١٥/١٤١٦هـ بتاريخ ١٤/٨/١٤١٥هـ الموافق ١٥/١/١٩٩٥م

مطابع جامعة الملك سعود ١٤١٨هـ

مقدمة المترجم

الحمد لله الذي خلق الإنسان، علمه البيان، والصلاة والسلام على سيدنا محمد خاتم النبيين والمرسلين، وعلى آله وصحبه ومن تبعهم بإحسان إلى يوم الدين.

إسهامًا في إثراء المكتبة العربية بالكتب المتخصصة، فقد قمت بترجمة هذا الكتاب عن أدوية أمراض طفيليات المناطق الحارة، وسيكون له الأثر الكبير لجميع العاملين في المجال الطبي، (باذن الله) وبالأخص أولئك الذين يعملون في مجال علاج العدوى بالطفيليات.

تمت ترجمة هذا الكتاب من اللغة الإنجليزية، لمؤلفين ذوي خبرة طويلة في مجال الأدوية المستخدمة في علاج العدوى بالطفيليات، مما جعلني أفضل نقل خبرة هؤلاء المؤلفين إلى اللغة العربية، ليكون الكتاب في متناول القارىء العربي المتخصص في هذا العلم مما يسهل عليه عناء القراءة بلغة أجنبية.

وأخيرا أرجو من الله التوفيق والسداد، ، ،

المترجم

تمهيد

Preface

إن الاستخدام الصحيح والآمن للدواء، يتطلب من الواصف معرفة جيدة بالتأثير الدوائي للعقار المستخدم. وفي الوقت الحاضر فإن المعلومات المتوافرة لدى الأطباء عن التأثير الدوائي للعقاقير المستخدمة في علاج العدوى بطفيليات المناطق الحارة قليلة[1]. ويهدف هذا الكتاب إلى ملء هذه الفجوة، وذلك بإعطاء القارىء معلومات عن آلية مفعول الدواء (Mechanism of action)، وحركية الدواء (Pharmacokinetics)، والتجارب السريرية (Clinical trials) والآثار الضارة (Adverse effects) والجرعات المستخدمة لهذه الأدوية.

يعتمد هذا المرجع على معلومات مستقاة من كتب علم الأدوية وطب المناطق الحارة، أو من مقالات منشورة في مجلات علمية حتى نهاية عام ١٩٨٦م. تم الحصول على الجرعة المذكورة لكل دواء مباشرة من شركات الأدوية ولكن تم تقويمها بشكل جيد استناداً إلى المراجع العلمية الحديثة[2,3] والبحوث الأصلية.

وقد تم اختيار تلك المسميات التجارية المذكورة في كتاب مارتن ديل (Martindale)، وكتاب فيدال (Vidal) وهو الكتاب الفرنسي المشابه للمرجع المكتبي للطبيب الأمريكي (American physician's desk reference) أو تلك المنشورة في المراجع الحديثة للأدوية المستخدمة في علاج

الأمراض الطفيلية[٢]. وهذه المصادر مجتمعة مع بعضها تعطي معلومات قيمة لمستحضرات ذات أهمية عالمية.

تم إعداد هذا الكتاب داخل مركز معلومات الأدوية بقسم علم الأدوية الإكلينيكي في مستشفى هدينج الجامعي (Huddinge University Hospital) في مدينة هدينج بالسويد، وبمساعدة كل من الخبراء: اليزابيث تورن كفست (Elisabeth Tornqvist) و بيرجيتا أومان (Birgitta Ohman). كذلك ساعد كل من إنجريد هاسيلبيرج (Ingrid Hasselberg) وكيرستين ستروم (Kerstin Strom) من الشركة الوطنية للصيدليات السويدية (National Corporation of Swedish Pharmacies) في ستوكهولم (Stockholm) في أجزاء متعددة من هذا العمل. قدم بروفيسور مايكل أورم (Michael Orme) مقترحات قيمة على الكتاب. كذلك فإن كلاً من الدكتور لارس إنجارت (Lars Engardt)، والبروفيسور سفن برايتون (Sven Britton)، والدكاترة لارس رومبو (Lars Rombo)، و بير هدمان (Per Hedman)، و قنار الفان (Gunnar Alvan)، وأندرز بجوركمان (Anders Bjorkman)، و أورجان إريكسون (Organ Ericsson) ، و ديفيد أوفوري أدجي (David Ofori Adjei)، والبروفيسور فولك سجو كوفيست (Folke Sjoqvist) علقوا على أجزاء متعددة من الكتاب مما جعلنا نستفيد من خبرتهم ومعرفتهم. وساعدت الدكتورة إيفا جانيسك (Eva Janecek) في المراجعة اللغوية للكتاب. أما فيما يتعلق بالأخطاء التي قد تظهر في الكتاب، فهي مسؤولية المؤلفين فقط. وقد ساعدت السيدة جنيت جرونستين (Jeannette Grunstein) في طباعة وإعادة طباعة الكتاب على مدى عدة سنين.

ساعد السيد جونهيلد لارسون (Gunhild Larson) في تحضير قائمة المراجع للأدوية المتعددة التي تمت مناقشتها. وقد شجع على إنجاز هذا العمل الدعم الذي تم الحصول عليه من سارك (الوكالة السويدية للتعاون البحثي مع الدول النامية)

(Swedish Agency For Research Cooperation with Developing Countries ."SAREC")

المراجع

1. James, D.M. and Gilles, H.M., 1985, Human Antiparasistic Drugs: Pharmacology and Usage (chichester, New York: John Wiley).

2. Drugs for parasitic infections. Med. Lett. Drugs Ther., 1986, 28, 9-18.

3. Maegraith, B., 1984, Adams & Maegraith: Clinical Tropical Diseases, 8th ed. (Oxford: Blackwell Scientific Publications).

4. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28th ed. (London: The Pharmaceutical Press), 1982.

المحتويات

الصفحة

مقدمة المترجم ..... هـ
تمهيد ..... ز
المختصرات ..... س
المقدمة ..... ف
الأدوية التي ينصح باستخدامها ١
البندازول ١١
أموديا كوين ١٧
مركبات الأنتيمون ٢٥
هيدروكسي نافثوات البيفنيوم ٣١
بيثيونول ٣٥
كلوروكوين ٣٩
دابسون ٥٣
ديهيدروامتين ٦١
ثنائي إيثيل كاربامازين ٦٧
دايلوكسانيد ٧٧
هيكانثون ٨١
آيفرمكتين ٨٧

ل

الصفحة

ليفاميسول ٩٥
مبندازول ١٠١
مفلوكوين ١٠٧
انتيمونات المجلومين ١١٥
ملارسوبرول ١٢١
مباكرين (كويناكرين) ١٢٩
متريفونات ١٣٥
مترونيدازول ١٤١
نيكلوزاميد ١٤٩
نيفيورتيموكس ١٥٣
نيريدازول ١٥٩
أوكسامنيكوين ١٦٥
بنتامدين ١٧١
بيبرازين ١٧٩
برازيكوانتل ١٨٧
بريماكوين ١٩٥
بروجوانيل ٢٠١
بيرانتل ٢٠٧
بيريمثامين ٢١١
باموات البيرفينيوم (باموات الفيبرينيوم) ٢٢١
كنهاسو ومشتقاته ٢٢٥
كوينين ٢٢٩
جلوكونات الصوديوم والأنتيمون ٢٣٩
سلفادوكسين ٢٤٥

سورامين ٢٥١
تتراسيكليـــن ٢٥٧
ثيابنـــدازول ٢٦٣
تينيـــدازول ٢٦٩
تريبارساميـد ٢٧٣
ثبت المصطلحات العلمية ٢٧٧
عربي/ انجليزي ٢٧٧
انجليزي/ عربي ٢٩٧

المختصرات
Abbreuiations

BBB Blood Brain Barrier	الحائل الدموي الدماغي
CNS Central Nervous System	الجهاز العصبي المركزي
CSF Cerebrospinal Fluid	سائل مخي نخاعي
DNA Deoxyribonucleic Acid	الحمض النووي الديوكسي ريبوزي
ECG Electrocardiogram	مخطط كهربائية القلب
G - 6PD Glucose - 6 - Phosphate Dehydrogenase	جلوكوز ٦ فوسفات ديهيدروجيناز
GABA Gamma - Aminobutyric Acid	حمض جاما – أمينوبيوتريك
GC Gas Chromatograpy	الاستشراب الغازي
HPLC High Performance Liquid Chromatography	الاستشراب السائل ذو الكفاءة العالية
i.m Intramuscular	في العضل
i.v Intravenous	في الوريد
LD50 Dose Lethal to 50% of a Group	الجرعة المميتة ل ٥٠٪ من مجموعة ما
MS Mass Spectrometry	مطياف الكتلة
MW Molecular Weight	الوزن الجزئي
RNA Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبوزي
Sb Antimony	الأنتيمون
SMON Sub-Acute Myelo-Optic Neuropathy	الاعتلال العصبي النخاعي العيني تحت الحاد
WHO World Health Organization	منظمة الصحة العالمية

المقدمة

تشكل العدوى بالطفيليات (الحيوانات الأولي Protozoa) أو الديدان (Helminthes) خطرا كبيرا على صحة الملايين من البشر في العالم وخاصة في المناطق الحارة وشبه الحارة. وقد قدر عدد المصابين بالبرداء (Malaria) في وقت من الأوقات بنحو ٨٠٠ مليون نسمة، يموت منهم مليون ونصف المليون سنويّا، بينما يموت ٨٠٠ ألف نسمة سنويّا من المرضى المصابين بداء المنشقات (Schistosomiasis) والبالغ عددهم ٢٠٠ مليون نسمة. ويعتقد أن هناك نحو ٨٠٠ مليون نسمة مصابون بالديدان الشصية (الضارية) (Hookworms) وحوالي ٩٠٠ مليون شخص مصابين بداء الصفر (Ascaris). إن هذه الحالة المحزنة سوف لا تتم معالجتها، ما لم تتبع طرق متعددة الجوانب لمكافحة الأمراض الطفيلية مرتكزة على التثقيف الصحي وبرامج تعزيز الصحة العامة ومنع تفشي الأمراض، والحد من انتشار الحشرات الناقلة للمرض والعلاج بالأدوية.

بدأ استخدام الأدوية في علاج العدوى بالطفيليات منذ تاريخ طويل، حيث استخدمت السنكونا في علاج الأمراض الأميبية والبُرداء منذ بداية القرن السابع عشر. وفي بداية هذا القرن استخدم المركب الزرنيخي تريبارساميد للقضاء على داء المثقبيات (Trypanosomiasis) وذلك بعد البحث الذي قام به عالم الكيمياء الألماني إرليخ (Ehrlich) والذي بين أن هناك مواد تشبه الصبغة لها مفعول علاجي. وفي

وقت لاحق أظهرت الدراسات أن السورامين (وهو مركب غير زرنيخي) له قدرة فعالة على التخلص الجذري من الخيطيات البالغة (Adult Filariae) في المرضى المصابين بداء كلابية الذنب المتلوية (Onchocerca Volvulus) ولا يزال الكثير من هذه المركبات يستخدم حتى الآن، ولكن بسبب تقارب جرعتها العلاجية والسمية فقد حد ذلك من استعمالها بشكل واسع.

يتطلب الاستخدام الصحيح للأدوية إعطاء المريض الدواء المناسب بالطريقة المثلى وبالكمية الصحيحة وفي أوقات مثلى ولمدة مناسبة بعد إجراء التشخيص الدقيق. وهذا المعيار من معايير العلاج بالدواء يستدعي معرفة واسعة بالطرق التشخيصية والفسيولوجيا المرضية (Pathophysiology) والمعالجة بالأدوية. ولذلك فإنه يجب استخدام عدد محدود من الأدوية كعلاج معياري (Standard Treatment) للأمراض (على سبيل المثال يفضل وجود قائمة تحوي الأدوية الأساسية) والتي يمكن عن طريقها أن يكتسب الطبيب معرفة تامة عن آلية المفعول (Mode of Action)، وحركية الدواء (Pharmacokinetic) والقيمة الطبية لكل دواء [٤]. وقد تم إدخال العديد من هذه الأدوية المضادة للطفيليات (مثل البنتامدين، والسورامين، والتريبارساميد) خلال العشرينات والثلاثينات من القرن العشرين قبل أن يتم إدخال التقنية الحديثة، لتقويم الأدوية (التجارب السريرية Clinical Trials) وقبل تطوير الطرق التحليلية الدقيقة والحساسة لقياس الأدوية في الجسم الحي. لذلك فإن كثيرا من الأنظمة الدوائية المستخدمة حاليًا لعلاج الأمراض الطفيلية قد اتّبعت عن طريق تجارب خاطئة ليست مبنية على تجارب سريرية، وبالتالي فإنه لم يكن في الإمكان إعطاء معلومات عن بعض هذه الأدوية القديمة في هذا الكتاب.

باستخدام طرق تحليلية معينة (مثل الاستشراب السائل ذي الكفاءة العالية (HPLC)، واستشراب الغاز (GC) ومقياس الكتلة الطيفي (Mass spectrometry) والتي أدخلت في الستينات من القرن العشرين، أصبح الآن في الإمكان قياس

الأدوية ومستقلباتها (Metabolites) في العينات الحيوية بدقة عالية. وقد أظهرت هذه الطرق اختلافات كبيرة جدّا في استقلاب وإخراج الأدوية (بسب العوامل الوراثية، والبيئية والكلوية) لمركبات عديدة جعل التحكم في الجرعة لكل من الحالات ضرورياً[٣]. تنطبق هذه الاختلافات في إخراج الدواء على الأدوية المضادة للطفيليات. وإذا أخذت هذه الاختلافات في حركية الدواء في الاعتبار، فإن الخطر من حدوث آثار ضارة لهذه المركبات السامة على المريض يمكن التقليل منها.

قبل وصف الدواء للمريض - يجب على الأقل - إجراء تشخيص مبدئي واختيار دواء ملائم في مستحضر صيدلاني مناسب. ويختلف التوافر الحيوي، (Bioavailability) للأدوية المضادة للطفيليات عند إعطائها عن طريق الفم من مستحضر لآخر، غير أن الدراسات المتخصصة للتوافر الحيوي تفتقر للعديد من هذه المركبات، ومن الأمثلة المعروفة جيدا عن الاختلافات الجوهرية في التوافر الحيوي بين المستحضرات التجارية المتعددة لنفس المركب العلمي، هي تلك التي تم الإبلاغ عنها للفنيتوين، والديجوكسين، والكلورامفنيكول، والتتراسيكلين [٣].

تتوافر الأدوية المضادة للطفيليات على شكل أملاح عدة (على سبيل المثال البيبرازين) ويتبع ذلك اختلافات في كمية العقار الأساسية المعطاة لنفس الجرعة. كما أنه في بعض الجرعات الحسابية المعطاة (على سبيل المثال في حالة الكوينين عند استخدامه لعلاج البرداء)، لم تذكر الكتب بوضوح فيما إذا كانت الجرعة التي ينصح باستخدامها، تعود إلى العقار الأساسي أو إلى ملح معين. وحيث إن الحالة الغذائية قد تختلف بين كل من الكبار والأطفال في المناطق الحارة، فإن الجرعة المعيارية التي ينصح باستخدامها للكبار وتلك التي تعتمد على العمر في حالة الأطفال يمكن أن تؤدي إلى زيادة في الكمية المعطاة من الدواء للمرضى ذوي الوزن المنخفض.

وبجانب الأسباب التي ذكرت أعلاه، فإن هناك ثلاثة مصادر رئيسية للتباين بين المرضى في استجابتهم للدواء، وهي العوامل الاجتماعية، وحركية الدواء

والتأثير الدوائي (Pharmacodynamic). ويقصد بالعوامل الاجتماعية تلك التي تتعلق بعدم الانتظام في تناول الدواء الموصوف طبيّا، وهذه مشكلة معروفة تماماً في المناطق الحارة وإن لم يكن حجمها محدداً. ولذلك فإن الأدوية التي يمكن تعاطيها حسب جدول علاجي مفضل للمريض، (على سبيل المثال كجرعة علاجية واحدة)، يجب أن تعطى أفضلية عندما يكون هناك احتمال حدوث تسمم. أما الأسباب الحركية للاختلاف في الاستجابة للدواء، فإنها يمكن أن تكون على أربعة أنواع وتشمل:

الاختلاف في امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي وانتشار الدواء (Distribution) والاستقلاب، أو الإخراج (إما عن طريق الكلى أو الصفراء). وامتصاص الدواء من الجهاز الهضمي يمكن أن يقل في حالة المرور السريع في الأمعاء، كما يحدث في حالة الإسهال. وهذه الحالة كثيرة الحدوث في المناطق الحارة وشبه الحارة، ويمكن أن تؤثر النتائج المتوقعة من العلاج بالدواء. والأدوية المحبة للدهن (Lipophilic) (مثل البرازيكوانتل، والأوكسامنكوين) يجب أن تتحول عن طريق عملية الاستقلاب إلى مركبات أكثر قطبية (More Polar) قبل أن يكون الإخراج عن طريق الكلى أو الصفراء ممكنًا. وتختلف قدرة الكبد على استقلاب الدواء (على سبيل المثال نشاط أنزيم الكبد Hepatic enzyme activity) باختلاف العوامل المحيطة (مثل التدخين أو العوامل الغذائية) أو الوراثية (مثل إضافة مجموعة الهيدروكسيل Hydroxylation، أو الأستله Acetylation). ولمثل هذه الأدوية، فإن الاختلافات في تركيز الدواء في الدم[٣] بين شخص وآخر قد تصل إلى ٥ - ١٠ أضعاف، وهذه حقيقة طبية يترتب عليها أن بعض المرضى قد لا يتم شفاؤهم، في حين أن البعض الآخر قد يعاني من التأثيرات الضارة للدواء.

إن كثيراً من الأدوية المستخدمة في علاج الأمراض الطفيلية في المناطق الحارة قديمة، وكذلك فإن المعلومات المتوافرة عن إخراج الدواء من الإنسان غالباً محدودة. ويجب أن تؤخذ النتائج المستقاة من التجارب التي تُجرى على الحيوانات بعين الحذر، حيث إن معدل الاستقلاب وطرقه قد يختلف من نوع لآخر[١].

يتم إخراج الأدوية القطبية (Polar drugs) على هيئة غير متغيرة، إما عن طريق الصفراء أو الكلى وتُعدّ الأخيرة أكثر أهمية. وفي حالة المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكلى فإنه يجب تقليل الجرعة المعطاة لهم عند ما يكون المجال الفاصل بين فاعلية الدواء وسميته ضيقًا كما هو الحال في مركبات الأنتيمون ثلاثية التكافؤ. وتتحكم عوامل الترشيح الكلوي (Renal filtration). والإفراز وإعادة امتصاص الدواء في تحديد سرعة إخراج الدواء. كما أن إعادة امتصاص الدواء من النُبيبات الكلوية(Reabsoption) يعتمد على الأس الهيدروجيني (PH) وذلك في حالة الأدوية التي لها اختلاف ملحوظ في درجة التأين في حدود الأس الهيدروجيني للبول. وعلى سبيل المثال، فإن الإخراج الكلوي لثنائي إيثيل كارباميازين يعتمد على الأس الهيدروجيني، حيث يقل إخراجه في البول عندما يكون الوسط قلويّا - كما في الأشخاص الذين يعتمدون في غذائهم كليّا على النباتات - عنه عندما يكون الوسط حمضيّا في الأشخاص الذين يأكلون اللحوم(٢).

وأخيراً هناك اختلافات في الاستجابة للدواء بسبب التأثير الدوائي. وأحد العوامل التي يجب اعتبارها هي نقص أنزيم الجلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجيناز (G-6 PD)، وهذه مشكلة شائعة نسبيّا بين العديد من المجموعات العرقية في المناطق الحارة. فبعض الأدوية (مثل السلفاميدات، والدابسون أو البريماكوين) تؤثر في أغشية كريات الدم الحمر وتحدث تحللاً حاداً فيها (Heamolysis). وتكتسب كثير من الطفيليات التي تسبب الأشكال المتعددة من الأمراض الطفيلية مقاومة لنوع معين من الأدوية. وهذا ينطبق عل البُرداء المنجلية (Falciparum malaria) حيث إن عدم الاستجابة للعلاج بالكلوروكوين، يجعل من الضروري اعتبار مقاومة الطفيليات للدواء سببا لعدم فاعليته، حتى وإن لم يكن معروفا في السابق حدوث مقاومة للدواء في المنطقة.