نبذة عن العقاقير الكيميائية المستخدمة في المعالجات السرطانية

(عقار أدرياميسين Adriamycine)

***يُعد هذا المقال توطئة لسلسلة من المقالات المتتالية التي سوف يتم نشرها في المجلة والتي تدور حول البحث الذي تم اجرائه حول* التأثيرات السمية التي يبديها عقار Adriamycin على النشاط التناسلي عند السيدات المتعالجات بالعقار وكيفية الوقاية منها**



د. أنس طويلة

جامعة الوطنية (مدرس مقرري الخلوية والنسج)

» ABSTRACT «

Adriamycin is considered to be one of the most recently used anti- cancer drugs because of its efficacy in treating many of the cancer tumors beside its low cytotoxic effects on the healthy tissues.

يُعد عقار أدرياميسين Adriamycin من أكثر العقاقير المستعملة حديثاً كعقار مضاد للسرطان لكونه عقاراً ناجحاً في معالجة الكثير من الأورام السرطانية و ذا سمية خلوية Cytotoxic قليلة على الأنسجة الطبيعية

بدأ عصر المعالجة الكيميائية في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 1940م وأثناء الحرب العالمية الثانية باكتشاف عقار الخردل النيتروجيني Nitrogen mustard فقد تبين أن له خواص مضادة للسرطان, وخاصةً ضد سرطان الجهاز اللمفاوي وسرطان الدم عند الإنسان (الليوكيميا), وكانت النتائج الأولية مشجعةً جداً ما فتح الباب أمام بدء عصر جديد للعلاج الكيميائي للسرطان؛ قاد هذا التطور الكبير الذي شهده علم الأورام إلى إنتاج وتطوير العديد من العقاقير المضادة للسرطان والتي تستخدم في علاج الأورام السرطانية إما منفردة أو بالمشاركة مع عقاقير أخرى .

يوجد حاليًا العشرات من الأمراض السرطانية التي تصيب الإنسان والتي يمكن علاجها باستعمال العلاج الكيميائي وحده, أو بجانب العلاج الجراحي أو الإشعاعي، كما ويمكن للمرضى الذين يعانون من أورام لا يمكن استئصالها الاستفادة من المعالجة الكيميائية في إطالة عمر المريض – بإذن الله – و نقص في حجم الورم وغياب الأعراض المزعجة كلياً أو جزئياً ,إلا أن معظم العقاقير التي تستخدم في المعالجة الكيميائية للسرطان لها تأثير سميّ على كل من الأنسجة الطبيعية والورمية على حد سواء, وحتى في أثناء تطبيق الجرعات المثلى, وبالتالي هناك افتقار إلى السمية الانتقائية وعدم قدرة العقار على التمييز بين الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية, مما دفع علماء الأورام إلى التنافس في البحث عن أدوية محددة نوعية للخلايا السرطانية.

من الجدير بالذكر أن الأنسجة الطبيعية سريعة التكاثر هي وللأسف أكثر المناطق عرضة للتأثر بسمية هذه العقاقير الكيميائية مقارنةً مع الأنسجة الأخرى وهي في طور الراحة، ونذكر من هذه الأنسجة سريعة التكاثر: نقي العظام, و القناة المعدية المعوية, والمبايض , والخصى؛ ومن المعلوم كذلك أن سمية العقاقير الكيميائية تكون تراكميّة مع الزمن .

في السـنوات الأخيرة ظهرت العديد من العقاقير المضـادة للسـرطان, ولعل عقار Adriamycin واحدٌ من أهمها, وأكثرها استخداماً في العلاج الكيميائي للأورام السرطانية المختلفة.

1. نبذة عن عقار الأدرياميسين: *Précis about the Adriamycin*

ينتمي عقار أدرياميسـين Adriamycin إلى مركبات الأنثراسـكلينات Anthracyclines التي تتبع مجموعة المضادات الحيوية المضادة للأورام Antitumer antibiotics , وهي تستعمل بصورة كبيرة في معالجة معظم أمراض السرطان فهي من أكثر فئات العقاقير المضـادة للسرطان نجاحاً في علاج السرطانات التي تصـيب الإنسـان باسـتثناء عدد قليل من السرطانات التي لا تستجيب لهذه المجموعة من العقاقير مثل سرطان الكولون, والمستقيم وغيرها, كما لها خواص مضـــادة للعدوى, إلا أنها تُصـــنف وبصـــورة إجمالية من المجموعة التي تعمل على قتل الخلايا التي المتكاثرة مفضـــلة إياها على الخلايا المتواجدة في طور الراحة, لهذا صُـــنّفت هذه المركبات مع العقاقير ذات الســـمية الخلوية Cytotoxic Cells .

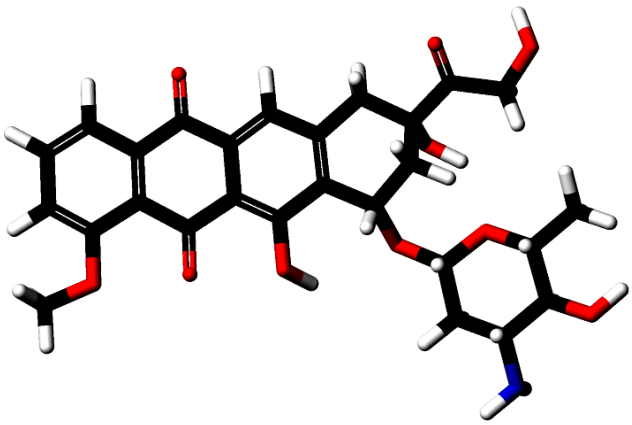
تنتج مركبات الأنثراســـكلينات بشـــكل عام من التخمر اللاهوائي Aerobic fermentation التي تقوم به الكائنات الحية الدقيقة *Streptomyces peucetius* ,وقد قام العالم أركامون Arecamone سنة 1969م بعزل الأدرياميسين (دكسوروبيسين) من فطر *Streptomyces peucetius* var. *caesius* .

يتواجد عقار أدرياميسين بشكل مركب ذي لون أحمر على هيئة أملاح هيدروكلورايد أدرياميسين, يتوجب حفظه بدرجة حرارة منخفضة (2 – 8) درجة مئوية, وبعيداً عن الضوء منعاً لتأكسده بفعل عامل الضوء لذلك يُفضل حفظه في زجاجات قاتمة اللون.

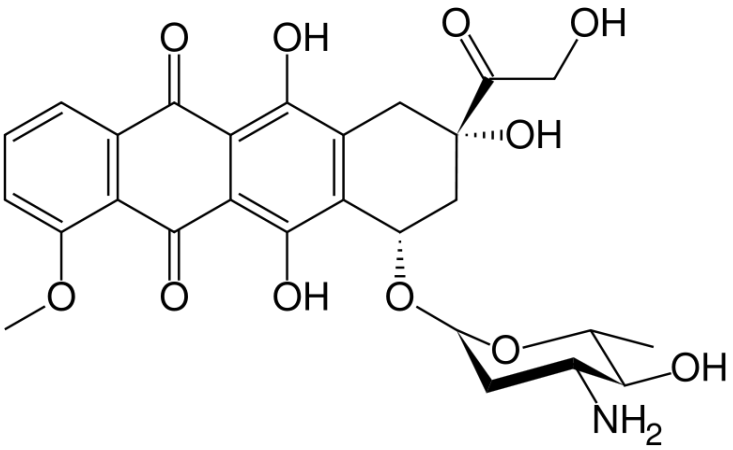


شكل رقم (1) توضح صورة العقار على شكل سائل والذي تم استخدامه في الحقن

يتمتع بصـيغته كيميائية [$C_{27}H_{29}NO_{11}$*HCl], ووزن جزئي [M.W. 579.99] ؛ أما تركيبه الكيميائي فهو من أحد الغلكووزيدات الأمينية الانثراسيكلينية مؤلف من أربع حلقات سداسية مرتبطة بواسطة حزمة غليكوزيدية Glycosidic band بسكر أميني Amine sugar يسمى الداينوسامين.



شكل رقم (2) يوضح البنية الفراغية لعقار Adriamycin



شكل رقم (3) البنية الكيميائية والفراغية لعقار أدرياميسين

2. المقاقير المشابه للأدرياميسين: *Like drugs Adriamycin:*

تم اكتشاف العديد من المضادات الورمية التابعة لمجموعة الأنثراسكلينات وذلك قبل اكتشاف الأدرياميسين, في فرنسا تم عزل أحد المضادات الحيوية من إحدى سلالات الكائنات الحية الدقيقة المسماة *Streptomycen caeroleorubidus*, وأطلق على هذا المركب أسم روبيدوميسين Rubidomycin , كما تم في نفس الوقت تقريباً عزل نفس المركب من سلالات كائنات حية دقيقة تسمى *Streptomycen* peucetius في كل من إيطاليا والاتحاد السوفييتي وقد أطلق عليه اسم داينوميسين Daunomycin وَ روبوميسين Rubomycin على التوالي , ويعرف هذا المركب اليوم باسم داينوروبيسين Daunorubicin .

3. الاستخدامات العلاجية للأدرياميسين: *Therapeutic Uses of Adriamycin:*

يتمتع الأدرياميسين بتطبيقات علاجية كثيرة في علاج أنواع عديدة من السرطانات الخبيثة مثل فصيلة الكارسينوما Carcinomas وتشمل هذه الفصيلة سرطان الثدي, وبطانة الرحم، والمبيض، وعنق الرحم، والخصى, والغدة الدرقية، والرئة, وأورام القصبات bronchogenic carcinoma , والبروستات، والرأس, والعنق, وأورام الكبد, وسرطان المثانة, وأورام الأورمات العصبية neuroblastoma, كما يستخدم في معالجة ورم ويلم William .

كما أنه فعال في علاج الأورام الدموية, بما فيها الليوكيميا الحادة Acute leukemia وأورمات اللمفاويات lymphoblastic وسرطان نقي العظم المتعددMultiple myeloma, ومرض هودجكن Hodgkin’s disease, ولمفويات لاهودجكن المنتشرة Diffuse non-Hodgkin’s lymphoma.

إلا إنه وفي بعض الأورام تستجيب للعقار بشكل ضعيف, والبعض الآخر لا تحصل هناك أي استجابة مثل سرطان القولون والمستقيم وأورام الكلية والبنكرياس والدماغ, وورم القيتامين Melanoma.

ويمكن مراجعة الجدول التالي لمعرفة مدى قدرة العقار على العلاج والفترة الزمنية اللازمة لحصول الشفاء

	نوع الورم	معدل الاستشفاء (%)	متوسط الفترة الزمنية للعلاج (بالأشهر)	الخط الأول في العلاج الكيميائي
استجابة كاملة للعلاج بعقار أدرياميسين	سرطان الثدي	35	3-6	√
	سرطان المبيض	38	3-6	?
	سرطان الرئة	30	3	?
	ساركوما	30	4	√
	أورام وليم	66	4	√
	سرطان المثانة	28	4-6	?
	الأورام الأورومات العصبية	41	4	√
	أمراض هودجكن	36	4-6	?
	لمفَوِيَّات لا هودجكين	40	4-6	√
	لوكيميا حاد (ابيضاض الدم)	35	3	?
	ورم كبيدي	32	4-6	√
	سرطان الغدة الدرقية	30	6-10	√
استجابة محدودة للعلاج بعقار أدرياميسين	سرطان المعدة	30	2-4	√?
	سرطان عنق الرحم	32	2-6	?
	سرطان الرأس والعنق	20	2-4	
	سرطان الخصية	19	3-6	
	سرطان نخاع العظم المتعدد	33	3	√?
	سرطان بطانة الرحم	36	4-6	
عدم حصول استجابة بالمعالجة بعقار أدرياميسين	سرطان الكولون			
	سرطان البنكرياس			
	أورام الكلى			
	أورام القيتاميني			
	أورام الدماغ			

الجدول رقم (1) يبين مدى قدرة عقار الأدرياميسين على احادث التعافي والمدة الزمنية اللازمة لحدوث التعافي ونسبة الاستشفاء

ويمكن أيضاً استخدام هذا العقار ضمن مجموعة ثلاثية مكونة الميتوميسين سي Mytomycin-C والأدرياميسين Adriamycin والسيكلوفوسفميد Cyclophosphamide لإحداث التأثير الأعظمي لعلاج المرحلة الثالثة والخامسة من سرطان المبيض.

آلية عمل عقار أدرياميسين: Mode Action Of Adriamycin :

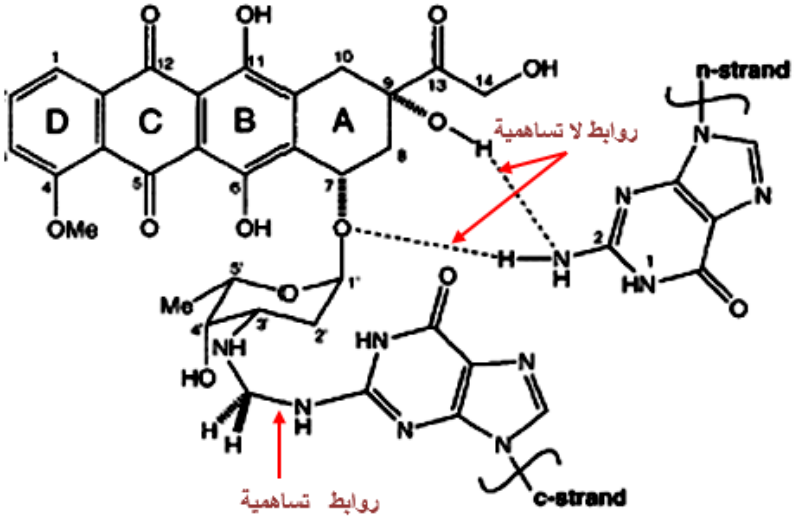
أوضحت الدراسات التي أجريت على العقار Adriamycin أن له تأثيراً سميّاً على كلا الخلايا الورمية والخلايا الطبيعية على حد سواء و حتى أثناء تطبيق الجرعات المثلى إلا أن آلية السمية التي يقوم بها العقار لم تُعرف بشكل دقيق حتى الآن وهي في محل جدل منذ وقت طويل . وهناك العديد من الآليات المقترحة التي يُعتقد أنها مسؤولة عن التأثير السمي الخلوي الذي يحدثه العقار.

وتشمل هذه الآليات :

a) **التداخل مع الحمض النووي DNA:** وهناك عدة احتمالات نذكر منها ما يلي:

الاحتمال الأول : يعمل عقار أدرياميسين على تكوين مركبات أساسية حرة ناتجة عن اختزال العقار والتي تتسبب في حدوث تدمير شريطي DNA, كما يرتبط العقار وبشكل غير متخصص مع الأزواج والقواعد الآزوتية المساهمة في تكوين النكلوزيدات Nucleosides لشريطي الـــDNA وذلك عن طريق تشكيل روابط تساهمية Covalent (رابطة متيلية Methylene linkage بين ذرة الآزوت الثالثة 3N لعقار ةالأساس الآزوتي الغوانيني– Guanine ، وروابط لا تساهمية Noncovalent bonding بين القواعد الآزوتية للعقار ذرة الآزوت الثانية 2N وبين الأساس الآزوتي الغوانيني العقار مشكلة بذلك رابطة من مشتقات الفورمالدهيد) مما يسبب في تثبيط العدد كبير من الجينات.

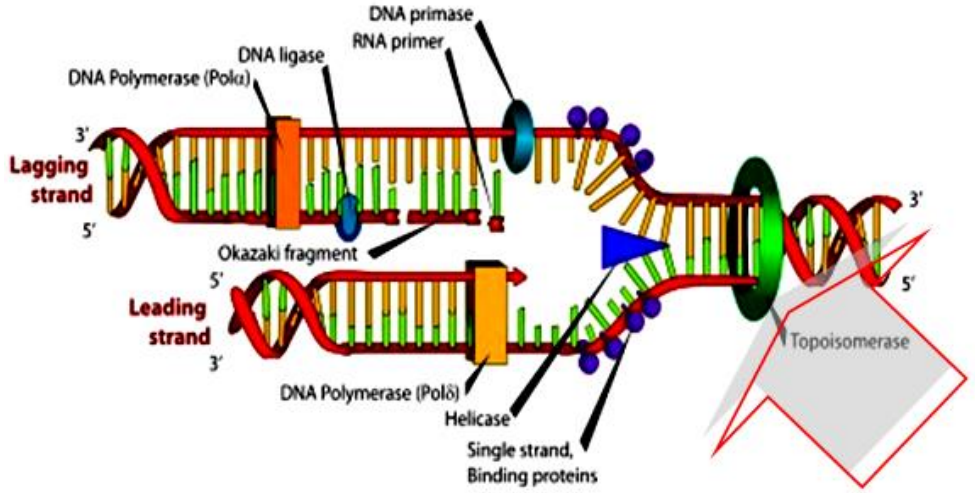
كما لاحظ جارنر و مارتن Garner and Martin أن تأثير العقار هو أكثر حساسية للـ RNA من DNA الذي يعمل على ألكلته , وإحداث روابط عرضية Cross linking في جزيئات الـDNA.



شكل رقم (4) يوضح كيفية ارتباط عقار Adriamycin مع DNA بروابط تساهمية ولا تساهمية

الاحتمال الثاني: هو **تثبيط إنزيم Topoisomerasa II** ويسـمى عند بدائيات النوى بإنزيم DNA Gyras الذي يلعب دورًا في عملية تضاعف الحمض النووي DNA للخلية المراد لها الانقسام الخيطي Mitosis؛ إذ أن لحدوث عملية التضاعف لابد من تغيرات شكلية Morphology للحمض النووي المتضاعف من هذه التغيرات عملية الدوران العكسي لفك شريطي الـDNA المتحلزن ليتسنى نسخه, وهنا يأتي أهمية عمل إنزيم **Topoisomerasa II** بفك التحلزن ومنع شريطي الحمض النووي DNA من أن تتحلزنا مرةً أخرى ريثما يتم استكمال تضاعف كامل الـ DNA, حيث يستطيع أن يُحدث و يُزيل 100لفة بالدقيقة الواحدة, وأهم ما يتميز به هذا الإنزيم أنه يوجد بشـكل كبير في الخلايا النشـطة كثيرة الانقسام كالخلايا الجلدية والخلايا السرطانية (في طور الانقسام DNA),بينما يقل في الخلايا غير النشطة.

وبعد التضاعف يعمل الإنزيم أيضاً على إعادة لحم الشقوق بين خيطي الـDNA بإعادة تشكيل الروابط الهيدروجينية بين الأسس الآزوتية المتقابلة وإعادة الحلزنة الـDNA .



شكل رقم (5) يوضح عمل الإنزيم TopoisomeraseII في سلسلتي DNA قيد التضاعف

دلت التقنيات الحيوية أنه يمكن تثبيط عمل هذا الإنزيم بوساطة استخدام مضادات حيوية مثل Novobiocine، وعقار أدرياميسـين Adriamycin أو الدكسـوروبيسـين الذي يعمل على إدخال نفسـه في الحمض النووي DNA بعد قيام إنزيم Topoisomerase II بفك الارتباط والتحلزن بين شريطي الـDNA, ثم يتحد العقار مع الـDNA بالروابط التسـاهمية واللاتسـاهمية مما يُحَيِّد مركب DNA-topoisomerase II complex, مؤدياً إلى عدم تعرف الإنزيم مرة أخرى على الحمض النووي نتيجة تغير في تركيبه المرفولوجي وبهذا لا يتمكن الإنزيم من إعادة حلزنة ولحم شـريطي الـDNA فيبقيان دون التحام مانعاً بذلك اكتمال الانقسام الخلوي, الأمر الذي يتسبب في حدوث الموت المبرمج للخلية Apoptotic Cell Death .

b) الارتباط بالأغشية الخلوية Binding to cell membranes

يعمل الأدرياميسـين على تغير في آلية عمليات النقل الخلوية وخاصـة المرتبطة بتنشـيط الفوسـفاتيديلينوسـيتول Phosphatidylinositol activation , إذ يؤدي هذا التغير إلى اختلال في تركيز أيونات الصوديوم والكالسيوم في ألياف العضلة القلبية مما يحدث السمية القلبية, كما يعمل على تغيّر في تركيب الغشاء البلازمي وذلك من خلال إرباك بنية الأغشـية الدهنية المفسـفرة Membrane phospholipids بدخول العقار ما بين الرأس القطبي (جذر الفوسـفات)

والذيول غير القطبية (الأحماض الدسمة) فاصلاً إياها عن بعضها البعض مما يؤثر على تركيب الغشاء بكامله, أو تفاعل الجذور الحرة مثل H_2O_2 مع الدهون وبالتالي يؤدي إلى عدم ثبات الغشاء البلازمي.

c) تكوين الجذور الأوكسجينية الأساسية من خلال فوق أكْسَدَةُ الدهون: Generation of oxygen radicals through lipid peroxidation :

حيث يعمل إنزيم Cytochrome P-450 reductase (وهو إنزيم يوجد في الأغلفة النووية للخلايا الحية) على تحفيز عملية اختزال مجموعة الأنثراسيكلينات (أدرياميسين) إلى مركبات أساسية حرة والتي بدورها تَخْتزل الأوكسجين الجزيئي O_2 ليعطي أيونات فوق الأوكسيد Superoxide ions, وفوق أوكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide وهي بمثابة جذور حرة, أو عن طريق تفاعل العقار مع (Fe^{3+}) مما ينتج مركب (Iron-doxorubicin complex) الذي يدخل في سلسلة من تفاعلات الأكسدة والاختزال ينتج عنها مركبات فوق أكسيد الهيدروجين وهي أيضاً بمثابة جذور حرة تتسبب في حدوث انشقاق في أحد شريطي DNA.

5. فعالية عقار أدرياميسين :

تزداد قدرة العقار على اتلاف الخلايا Cytotoxicity السرطانية من خلال ارتباطها بجزيء سكر حر Free Saccharides إضافي من تواجد داخل الخلية؛ فقد أشارت الدراسة إلى أن فعالية العقار Adriamycin في إتلاف الورم Tumoricidal تكون أكثر فعالية في الخلايا الكبدية من نوع Hep G2 cells مما هى عليه في خلايا الرئة KNS أو خلايا المعدة من نوع AZ 521 cell, نظراً لوجود مستقبلات (PVLA) على سطح الخلية الكبدية Hep G2 cells والتي تحتوي على سكر الحليب Galactose-lectin الذي يتحد مع العقار مما يقوي من سمية Cytotoxicities العقار.

لذلك يمكن زيادة قدرة العقار في إتلاف الأورام عن طريق دمج العقار مع جزيئات أخرى من السكر الأميني مثل (Mannosamine, Galactosamine, glucosamine).

ويجب التنويه عدم عند مشاركة عقار Adriamycin مع مستحضرات صيدلانية أخرى غير مدروسة مسبقاً قد يؤدي إلى اتحاد العقار مع المستحضر الآخر فيحدث ترسب للعقار مما يضعف كفاءته المضادة للورم, وزيادة سميته على الخلايا السليمة, ومن هذه المستحضرات الصيدلانية التي يجب ألا تتشارك مع عقار Adriamycin الهيبارين, الأمينوفيلين, السيكلوسبورين, الدكساميثازون, الديازيام, الفوروسيمايد, الستربتوزوسين.

6. كمية جرعة أدرياميسين وطريقة تعاطيها: *Dose& Route of Administration:*

تبلغ الجرعة في الشخص البالغ الطبيعي $60\text{-}75mg/m^2$ كجرعة مفردة تعطى كل 15 إلى 21 يوماً كجرعة مفردة, حيث تقدر كمية الجرعة اعتماداً على الوزن أو على مساحة سطح الجسم.

أمّا ما يتعلق بطريقة إعطاء الجرعة فقد أثبتت التجارب أنه من غير المناسب إعطاء العقار عن طريق السبيل الفموي oral administration حيث لا يمتص منه سوى أقل من 5% فقط , إذ يتم تثبيطه في القنوات الهضمية,

ومن الأفضـــل إعطاؤه عن طريق الســـبيل الوريدي Intravenous administration رغم وجود بعض المحاذير من هذا الســبيل, وتكمن هذه المخاطر في ارتباطه وبشـكل سـريع ببروتينات البلازما والأنسـجة مما يقلل من نفوذيته داخل الخلايا, ومع ذلك يفضـل أن يتم إعطاؤه عن طريق وريد كبير ليتسـنى مرور الدواء دون مقاومة وبسـرعة جريان دموية مناسـبة، وإذا رافق الحقن إحسـاس محرق أو لاسـع أو احمرار يجب تغيير موقع الحقن، كما ويجب إعطاء العقار ببطء شديد بعد تمديده بكيس كامل من محلول التسريب الوريدي (السيروم) , مع توخي الحذر من تسرب العقار حول الوريد Perivenous infiltration في أثناء إعطائه مما يؤدي إلى تنخر الخلايا والتهاب النسيج المحيط بها.

كما يمكن أيضًا حقن العقار تحت الغشاء البريتواني ليتسنى تأثر الأعضاء الحيوية بالعقار بشكل غير مباشر وبسوية واحدة, كما يمكن إعطاء العقار مباشرةً في المثانة في حال سرطان المثانة, إلا أنه يُحذر من إعطاء العقار تحت الجلد أو بشكل حقن عضلية مما يتسبب في تنخر وتموّت خلايا الأدمة أو الخلايا العضلية.

7. التأثيرات السمية الجانبية لعقار أدرياميسين: *Side effect of Adriamycin:*

❖ السمية العامة لعقار أدرياميسين:

بالرغم من أن العقار يتمتع بتطبيقات علاجية واسعة في العديد من الأنواع السرطانية, إلا أنه يمتلك آثاراً جانبية كبقية العقاقير الكيميائية, وتظهر هذه الآثار:

على هيئة **أعراض مؤقتة** مثل الغثيان والقيء (وذلك بعد تعاطي الجرعة بـــــ 3–6 ســاعات) وفقدانٍ للشــعر وتستمر هذه الأعراض من أسبوع إلى أسبوعين من بعد تعاطي الجرعة , كما يحدث نقصٍ في الوزن, وفقدانِ الشـهية حيث تدوم من 24 ســـاعة إلى عدة أيام من بعد تعاطي الجرعة. ومن آثاره الجانبية المؤقتةِ أيضـــاً وجود تقرحات في الأغشية المخاطية تؤدي إلى الشعور بالحرقة كما في الفم والمريء واللسان واللثة مؤديةً بذلك إلى عسرٌ في البلع, كما تصل تقرحات الأغشية المخاطية أيضاً إلى المهبل والمستقيم وتستمر من 5 أيام إلى 10 أيام ثم تزول, وقد يحدث عند بعض المتعاطين للعقار بول مدمى يستمر من يوم إلى يومين من بعد المعالجة بالعقار, وكذلك يجد المتعاطي صـعوبة في التبول وتردداً في الرغبة بالتبول وهي ناتجة عن التهابات في المثانة, والمجاري البولية .

كما يمكن أن نلاحظ عند بعض المتعاطين للعقار تزايداً في إدماع العيون lacrimation بالإضـــافة إلى حكة في الأجفان، والشـــعور بالوخز في راحة اليد والقدم وورم في المفاصـــل، كما يؤدي في بعض الأحيان إلى طفح جلدي وفرط تصبغ الجلدي Hyperpigmentation .

من آثاره الجانبية على الجهاز الهضـــمي تثبيطٌ لعمليات التمثيل الغذائي Metabolism, وإتلافٌ في خلايا الأمعاء، مع حدوث إسهالات شديدة . ولتجنب ذلك يفضل تناول مستخلص الأرز أو نبات الجنسنغ مع العقار.

من الآثار الجانبية على الكلى: حدوث التهابات كلوية حادة nephritis Acute nephrotoxic تؤدي في نهاية المطاف إلى فشل كلوي, يسبقها بولة بروتينية, مع ارتفاع نسبة الكرياتينين في المصل, و تصلب الأنسجة الكبيبية Glomerular sclerosis, و ضـمور أنبوبي Tubular atrophy , والتهاب النسـيج الخلالي الليفي Interstitial

fibrosis ,مع ارتشـاح الخلايا اللمفاوية lymphocytes infiltrating بخاصـة الخلايا التائية T cells, ووحيدات النواة Mononuclear cell.

من الآثار الجانبية على الكبد: حدوث تنكس في الخلايا الكبدية تتمثل بانفصال في نويّات الخلايا، وتغيرات في مسـتويات نقل الأحماض الأمينية, وتثبيط تكوين الحمض النووي DNA في الخلايا الكبدية, كما يؤدي العقار إلى تخرب في الكبد لأنه السبيل الأيضـي metabolism للعقار حيث تخرج هذه النواتج عن طريق العصـارة الصـفراوية, لذلك تُذَكرِّ بعض الدراسات بفحص وظائف الكبد قبل التداوي بالعقار للحصول على الجرعة المناسبة, عن طريق إجراء التحاليل التقليدية مثل: (Alkaline phosphatase, Bilirubin, GGT , SGOT, ALT,BSP, AST) ويجب تخفيض الجرعة بنسبة 50% للمرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من البيليروبين Bilirubin, وتُخفَّض أيضاً بنسبة 75% للمرضى الذين يزيد لديهم مستوى البيليروبين عن 3mg/100ml .

من الأعراض الجانبية أيضًـــا على الجهاز الوعائي : تثبيط نقي العظم (Myelosuppression) marrow Bone مما يؤدي إلى فقر الدم، ونقص كريات الدم البيض المعتدلة (قلة البيض) وتعتبر من الظواهر الأكثر شـــيوعاً, وقد تدوم من 10إلى 15 يوماً من بعد المعالجة, ولكنها تختفي قبل 21 يوماً من بدء التعاطي, بالإضـــافة إلى حدوث نزف نتيجة لنقص الصفائح الدموية Thrombocytopenia, أو تثبيط تجمع الصفائح الدموية (لذلك يجب أخذ الحذر عند تنظيف الأسنان عند الأشخاص المعالجين بالعقار), وتسمم الدم septicemia مؤدياً بذلك إلى خمول عصبي.

أما عن العضلة القلبية: تشكل السمية القلبية Cardiotoxicity أكثر الآثار الجانبية خطرًا على المريض المتعاطي بهذا العقار, وهناك عدد من العوامل المشتركة في إحداث السمية القلبية نذكر منها:

1) تأثير الجذور الحرة Free radicals على خيوط الأكتين والميوسين الداخلة في البنية النسيجية لعضلة القلب.
2) تغير في وظائف الغشاء البلازمي للخلية القلبية
3) عامل منع الأكســدة حيث لاحظ العلماء أنه عند إضـــافة العقار إلى قلب الجرذ المعزول فإنه يمنع من أكســدة الـPalmitoylcarnitine(palmitoyl-CoA) وذلك بتثبيط الناقل Carnitine Palmitoyl Transferase I (CPT I), الذي يعمل على إدخال الأحماض الدسمة عبر غشاء المتقدرات Mitochondria membrane ليتم أكسدتها وإنتاج جزيئات الطاقة ATP, كما دلت دراسـات أخرى على أن العقار يمنع أيضًـا من أكسـدة الغليكوز Glucose Oxidation.

وهناك نوعين من السمية القلبية التي يحدثها عقار أدرياميسين :

- سـمية حادة Acute toxicity أو تسـمى ECG alterations وهي تغير في تخطيط الكهربائي للقلب: وتحدث بعد وقت قصـــير من تعاطي العقار, وتتمثل في حدوث اختلاج بطيني Ventricular tachycardia, حيث تنخفض موجة QRS نحو 30% أو تنخفض قيمة LVEF-values إلى ما دون 50% وهذا يعني اعتلالاً في وظيفة العضلة القلبية ولكن لا تشكل هذه الاضطرابات تهديداً حقيقيًا لحياة المريض وهي تشمل 10% من المرضى
- اعتلالات قلبية مزمنة Chronic cardiomyopathy أو تســمى عجزاً قلبياً احتقانياً Congestive heart failure: وتتمثل بظهور قصور قلبي احتقاني, وهي السبب الرئيسي في موت 62% من المرضى المتوفيين.

وبسبب الخطورة العالية للعقار على العضلة القلبية ننصح بإعطاء جرعات مخفضة بمشاركة فيتامين Vitamin E حيث يتحد فيتامين E مع الجذور الحرة مما يحمي القلب من التأثير الســمي على الخلايا القلبية , أو اســتعمال عقار البروبوكول(Probucol(PROP أو الدكستران dextran مع عقار أدرياميسين للوقاية من التهاب العضلة القلب, كما يمكن اســتعمال الأدرياميســين المغلف بالليزوزوم Encapsulatd adriamycin وذلك لتقليل التأثير الســميّ على القلب مقارنةً بالأدرياميسين العادي.

من الأعراض الجانبية على النشاط التناسلي

على الخصى:

يخضع عدد كبير من الرجال للعلاج الكيميائي بعقار أدرياميسين المضاد للسرطان, ونتيجة لذلك يصاب العديد منهم بالعقم, حيث يؤثر العقار على معظم أجزاء الخصــية من تغير في البنية النســيجية للخصــى, إلى احتقان في الأوعية الدموية ورشح في الأنسجة البينية, وانفصال موضعي في الخلايا المبطنة للأنيبيبات عن بعضها البعض كما يؤثر على وزن الخصى, وانخفاض عدد أمهات الأعراس الذكرية (المنسليات الأولية), وعلى عدد النطاف وحركتها مع ظهور أشكال غير طبيعية للنطاف كمنفصلة الذيل وذات الرؤوس مختلة التركيب المورفولوجي مسببا في انخفاض نسبة انغراس Implantation النطاف بالبويضات, كما يقلل في السائل المنوي Oligospermia أو يفقدها Azoospermia, كما يؤدي استمرارية المعالجة مع تقدم الزمن إلى ضمور المناسل وأنسجة الخصية بالكامل.

كذلك يتوضح بالفحص المجهري وجود تغيرات وتشوهات صبغية (طفرات) في بعض صبغيات النطاف مغيراً في بنيتها, وبالتالي حدوث تشوه خَلْقِي Mutagenic للأجنة في حال التزاوج, لكنه من الممكن عودة الشخص إلى الوضع الطبيعي بعد عدة سنوات من توقف العلاج.

على المبايض:

سوف نتحدث بالتفصيل عن هذه الأعراض في المقال الثاني؛ لكن نذكر وبشكل مقتضب أن عقار الأدرياميسين ويخفِّض في أوزان المبايض يخفض من معدل الخصوبة لدى السيدات المتعالجات بهذا العقار من خلال تحلل وتدمير الجريبات المبيضية وبالأخص الجريبات الناضجة منها مما يخفض عدد البويضات الناضجة Mature oocytes, محدثاً بذلك فشل مبيضي (هرموني) مؤدياً إلى ضعف انغراس البويضات الملقحة Zagat فضلاً عن اضطرابات في الدورة الطمثية. ويرفع من نسبة الطفرات المميتة في الخلايا الجنسية الأنثوية.

على الأجنة : ظُهور تشوهات خَلقِيّة في الهيكل العظمي ونقص في الأوزان المكتسبة عند الأجنة المعزولة من الإناث المعالجة بالعقار, فضلاً عن انخفاض معدل النجاة للأجنة, وكما ذكرت الدراسة عبور الـــAdriamycin من خلال حليب الأم مما يؤذي الطفل الرضيع ويخفض من مقدرة جسمه على مقاومة العدوى, لذلك ينصح بعدم تعاطي العقار عند الحامل أو المرضعة **(وسوف نتطرأ على هذا الموضوع بالدراسات النسيجية والهرمونية والميدانية في المقال الثاني).**

8. حركية واستقلاب عقار أدرياميسين: *Metabolism Of Adriamycin*

ينخفض مستوى عقار Adriamycin في الدم إلى 50% بعد ثلاثين دقيقة من تعاطيه, ويستمر وجوده بنسبة لا بأس بها لمدة 20 ساعة بعد التعاطي؛ كما يتم أيضه بالدرجة الأولى في الكبد بشكل أساسي حيث يتحول العقار بعد اختزاله وتميؤ حلقاته إلى أدرياميسنول وعدد من المركبات الغليكونات الناتجة عن حلمأة السكر الأميني Adriamycinol and several aglycons, وتطرح هذه النواتج عن طريق العصارة الصفراوية, كما ويتم إخراج نواتجه الاستقلابية وبكمية قليلة تقدر بحوالي السدس منها عن طريق البول والبراز مما يستدعي إلى تلون البول باللون الأحمر وذلك بعد يومين من بداية التعاطي.

أهـم المصادر:

1. Borovskaya, T. and Goi'dberg, E. (2000) **Effects of anthracyclines on reproductive function in rats**. Bulletin of Experim. Biol. and Med. 130(11):Pp 572-530.
2. **BERGEY'S MANUAL_OF Systematic Bacteriology** (2005) Volume Two The *Proteobacteria*, Part B The *Gammaproteobacteria* .2se ed, *springer*.USA ,Pp1136
3. Reese,R; Betts. and Bora, R.(2009) **Streptomyces,** Handbook of Antibiotics**.** www.Amazon.co.UK
4. Brenner, G. M. (2000) **Pharmacology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company. U.S.A.
5. Mycek, M. J; Harvey, R. A; Champe, P. C. and Fisher, B. D. (2000) **Lippincott's illustrated reviews: pharmacology**. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. U.S.A.
6. Curreculum, C ; translated by Mendo, W. Kh. and Jonee ,M. (2006): **Internal Medicine ,** sciences kuds; English book 11ed , Arabic book 1st ed ,Syria. Pp 396
7. Subbagh, M . (2007**): Nnational Medical series for independent study ,** sciences kuds; English book 4th ed , Arabic book 1st ed ,Syria. Pp 639
8. Rang, H. P; Dale, M. M. and Ritter, J. M. (2001) **Pharmacology**. Edinburgh: Churchill Livingstone. 4th ed.
9. Reszka, K.J; Mccormick, M.L. and Britigan, B.E. (2003) **Oxidation of Anthracycline Anticancer Agents by the Peroxidase Mimic Microperoxidase 11 and Hydrogen Peroxide**, *Free Radical Biology & Medicine*, 35(1):Pp. 78–93.
10. Katsuro, L; Keisuke; Nobuko; Yuichi ; Tatsuro. And Takashi .(2007) **Cell-type-specific Augmentation of the Tumoricidal Activity of Polymeric Adriamycin Combined with Galactosamine**. *Acta Med. Nagasaki* .(43):Pp. 12-15
11. **ADRIAMYCIN INJECTION** (2007) Pfizer Australia Pty Ltd , Australia. Pp 30. www. www.racgp.org.au/cmi/pfcadrii.pdf
12. **PRODUCT INFORMATION ADRIAMYCIN**.(2007) Pfizer Australia Pty Ltd Version: pfpadrii10107, Australia. Pp 160.
13. Jacoby, H; Wnorowski, G; Sakata, k. and Maeda, H. (2000) **Product safety lab**, East Brunswick, NJ; **Creative Strategy**, Tokyo, Japan; Daiwa Pharm, Tokyo, Japan. Supplement to Gastroenterology April.
14. Kang, J; Lee, y; No, K; Jung, E; Sung, J; Kim, Y. and Nam, s. (2002) **Ginseng intestinal metabolite-I (GIM-I) reduces doxorubicin toxicity in the testis**. Reprod. Toxicol. May 16 (3):Pp. 291-8.
15. Ando, T; Huiling, Wu; Watson, D; Hirano, T; Hirakata, H; Fujishima, M. and John, F. (2001) **Infiltration of Canonical V_4/V_1 _ T Cells in an Adriamycin -Induced Progressive Renal Failure Model**. *The Journal of Immunology by The American Association of Immunologists.* (167):Pp. 3740-3745.

16. Huiling, Wu; Yuan, M W; Yiping, W; Min Hu; Geoff ,Yu ;John F; David, C.H; and Stephen, I. Alexander. (2007) **Depletion of T-Cells Exacerbates Murine Adriamycin Nephropathy**. *Journal of the American Society of Nephrology, February* (28):Pp.1046-6673
17. Young, D. M. (1975) **Pathologic effects of adriamycin** (*NSC-123127) in experimental system. Cancer Chemother. Res*. (6):Pp. 159-175.
18. Rajaprabhu, D; Rajesh, R; Jeyakumar, R; Buddhan, S; Ganesan, B. and Anandan, R. (2007) **Protective effect of Picrorhiza kurroa on antioxidant defense status in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats**. *Journal of Medicinal Plant Research, Academic Journals Vol. November* 1 (4):Pp. 080-085,
19. Chander, B; Bhagat, H. and Prabhakar, H. (2008) **Adriamycin Induced pulseless electrical activity and cardiov ascular collapse during general anesthesia for ventriculo-peritoneal shunt insertion**. *M.E.J. ANESTH. From Department of Neuroanaesthesiology. All India Institute of Medical Sciences, New Delhi,India-*.19(4):Pp. 841-846
20. Tsunenari, I; Kawachi, M; Matsumaru, T. and Katsuki, S. (2000) **Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 10. Testicular toxicity of adriamycin observed 2 and 4 weeks after a single intravenous administration**. *Journal. Toxicol Sci Oct* (25):Pp. 103-15
21. Wallace, H; John, A.T. and Donald, E.G. (2004) **TARGET ORGAN TOXICOLOGY SERIES . CRC Press**. London .(1):Pp. 250.
22. Cetin, M; Ozkul, Y; Unal, A; Eser, B; Ozturk, O; Kutlubsry, R; Er. O and Burakgazi, H. (2000) **The effect of medroxy progesterone acetate on bone marrow and testis during cytotoxic chemotherapy**. Cell Biol. Toxicol. 16 (6): Pp. 385-90.
23. Adachi, T ; Nishimura, T ; Imahre, H. and Yamamura, T. (2000) **Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats Testicular toxicity in male given Adriamycin** . *J. Toxicol Sci Zoo oct.* Pp.95-101
24. AlFfi, M.Y. (2003) Histological and Histochemical changes by doxorubicin in rabbit. Jeddah. Master Thesis. King Abdullaziz University. Pp. 207
25. Mostafa, M; Mima, T; Ohnishi, S. and Mori, K. (2000) S-**allylcysteine ameliorates doxorubicin toxicity in heart and liver in mice**. *Planta Med*.(66):Pp. 148-151.