



Al-sham Private University

كلية : الصيدلة

مقرر: الأدوية ١

الرمز: PHPP543

مدرس المقرر : الدكتورة رجوة جبيلي

نعمل معاً لتحقيق حلمك <https://www.aspu.edu.sy/>

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة
أدوية الجملة العصبية المركزية (٨)
CNS drugs

د. رجوه جبيلي

٢٠٢٣ - ٢٠٢٤

النقل العصبي في الجهاز العصبي المركزي

الوظيفة الأساسية للخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي تشبه وظيفة الجهاز العصبي الالارادي (المحيطي) حيث يتم نقل المعلومات في كل منها من خلال تحرير النواقل العصبية التي تنتشر عبر الفراغ المشبك لالرتباط بمستقبلات محددة على الخلية بعد المشبكية.

في كلا الجهازين ، يؤدي التعرف على الناقل العصبي بواسطة مستقبلات الخلايا العصبية بعد المشبكية إلى تغيرات داخل الخلايا ، ومع ذلك ، يوجد العديد من الاختلافات الرئيسية بين الخلايا العصبية المحيطية وال الموجودة في الجهاز العصبي المركزي وهي :

- دوائر الجهاز العصبي المركزي أكثر تعقيداً
- عدد المشابك في الجهاز العصبي المركزي أكبر
- على عكس الجهاز المحيطي يحتوي الجهاز العصبي المركزي على شبكات قوية من الخلايا العصبية المثبطة التي تنشط باستمرار في تعديل النقل في الخلايا العصبية.
- يتم التواصل في الجهاز العصبي المركزي من خلال استخدام نوائق عصبية متعددة ، في حين تستخدم الحملة العصبية المحيطية اثنين فقط من النوائق العصبية الأولية هما الأسيتيل كولين والنورادرينالين.

الكمونات المشبكية

SYNAPTIC POTENTIALS

في الجهاز العصبي المركزي ، ترتبط المستقبلات في معظم المشابك بالقنوات الشاردية حيث يؤدي ارتباط الناقل العصبي بمستقبلات الغشاء بعد المشبك إلى فتح سريع للقنوات ولكنه عابر مما يسمح لشوارد معينة داخلاً وخارج غشاء الخلية بالتدفق إلى أدنى درجات التركيز ، التغير الناتج في التركيب الشاردي عبر غشاء الخلايا العصبية يؤدي إلى تغيير كمون ما بعد المشبك وينتج إما إزالة الاستقطاب أو فرط الاستقطاب للغشاء ما بعد المشبك بحسب الشوارد المحددة واتجاه حركتها .

بعض العوامل تنشط أو تحجب المستقبلات ما بعد المشبك ولفهم آليات تأثير الأدوية لا بد من فهم **أسباب** الاضطرابات التنسكية العصبية التي تستجيب للعلاج بالأدوية واستراليجيات معالجتها مثل باركنسون والزهايمر والتصلب اللويحي (Multiple sclerosis MS) والتصلب الجانبي الضموري (Amyotrophic lateral sclerosis ALS).

أ - المسارات المنبهة

يمكن تصنيف النواقل العصبية على أنها **إما منبهة أو مثبطة** ، تحفيز التنبية في الخلايا العصبية يسبب حركة الشوارد التي تؤدي إلى إزالة الاستقطاب من الغشاء بعد **المشكى** ، تسبب الخلية العصبية المنبهة تحرر جزيئات الناقل العصبي ، مثل **الجلوتامات أو الأسيتيل كولين** ، والتي ترتبط بالمستقبلات على غشاء الخلية بعد المشكى مما يسبب **زيادة عابرة في نفاذية شوارد الصوديوم** .

ب - مسارات التثبيط

يسبب تحفيز الخلايا العصبية المثبطة حركة الشوارد مما يؤدي إلى فرط استقطاب الغشاء بعد المشبك ويطلق ناقل عصبي مثل حمض أمينوبوتيريك (GABA) أو الجليسين يرتبط بالمستقبلات الموجودة على غشاء الخلية بعد المشبك ويسبب زيادة عابرة في نفوذية شوارد معينة ، مثل بوتاسيوم وكلوريد مما يسبب فرط استقطاب ضعيف.

ج - المسارات المشتركة المنبهة EPSP والمثبتة IPSP

تلقى معظم الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي مدخلات منبهة EPSP ومثبتة IPSP وهذا قد تعلم عدة أنواع مختلفة من النوائق العصبية على نفس الخلية العصبية لكن كل منها يرتبط بمستقبله المحدد ويكون الفعل العام مجموع الإجراءات الفردية للنوائق العصبية المختلفة.

النوائق العصبية غير موزعة بشكل موحد في الجهاز العصبي المركزي ولكنها تتوضع في مجموعات محددة من الخلايا العصبية والتي قد تتشابك محاورها مع مناطق معينة من الدماغ.

أدوية أمراض التنفس العصبي

Drugs for Neurodegenerative Diseases

مقدمة

تعمل معظم الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي (CNS) عن طريق تغيير بعض مراحل عملية النقل العصبي من خلال التأثير على اصطناع أو تخزين أو تحرير أو إنهاء عمل النواقل العصبية وبشكل خاص التي تشارك في تأثير أدوية الجهاز العصبي المركزي .

الأمراض العصبية

تشمل أمراض التنس العصبي للجهاز العصبي المركزي مرض **باركنسون** ، مرض **الزهايمر** ومرض **التصلب العصبي المتعدد** والتصلب **الجاني الضموري** ، تتميز هذه الأمراض المدمرة من خلال **الفقدان التدريجي للخلايا العصبية** المختارة في مناطق غير مترابطة في الدماغ ، مما يؤدي إلى اضطرابات مميزة في **الحركة** أو **الإدراك** أو كلاهما .

نظرة عامة على مرض باركنسون

ويسمى الشلل الرعاشي وهو اضطراب عصبي متقدم في **حركة العضلات** ، يتميز بالهزات ، **تصلب العضلات** ، **بطء الحركة** (البطء في بدء وتنفيذ الحركات الإرادية) ، وتشوهات الوقف والمشي **postural gait**.

تشمل معظم الحالات أشخاص تزيد أعمارهم عن ٦٥ عام ، من بينهم نسبة الإصابة حوالي ١٪.

الإمراضية :Etiology

سبب مرض باركنسون غير معروف تماماً في
معظم المرضى ويرتبط المرض **بتدمیر الخلايا**
العصبية الدوبامينية في المادة السوداء
انخفاض في **أفعال الدوبامين في الجسم المخاطط**
وهي **جزء من نظام العقد القاعدية** **basal ganglia system** **الذي** **تشارك**
في التحكم في الحركة.

المادة السوداء Substantia nigra جزء من الجهاز خارج الهرمي extrapyramidal وهي مصدر **الخلايا العصبية الدوبامينية** التي تنتهي في نيوسترياتوم neostriatum وتقوم كل خلية عصبية دوبامينرجية بآلاف الاتصالات المشبكية داخل نيوسترياتوم وبالتالي تعدل نشاط عدد كبير من الخلايا،

هذا التحريض الدوّاباميئرجي من المادة السوداء يحفز موضعياً أكثر من الاستجابة لحركات عضلية محددة أو مدخلات حسية ، يبدو أن نظام الدوّابامين يعمل بمتابة منشط ، وتأثير دائم على النشاط الحركي ، وليس المشاركة في حركات معينة.

نيوسترياتوم Neostriatum: عادة يرتبط بالمادة السوداء بواسطة الخلايا العصبية التي تفرز الناقل العصبي المثبط **GABA** في نهاياتها ، بالمقابل ترسل خلايا المادة السوداء الخلايا العصبية إلى نيوسترياتوم ، وتفرز **الدوبارمين المثبط** عند نهايتها.

عادة ما يحافظ هذا المسار المثبط المتبادل على درجة من تثبيط كلا المجالين في مرض باركنسون ، **تدمير** **الخلايا في المادة السوداء** يؤدي إلى تخرّب النهايات **العصبية** التي تفرز الدوبارمين في العصب الجديد.

يتضاعل هذا التأثير المثبت الطبيعي للدوامين على الخلايا العصبية الكولينية في النيوسترياتوم بشكل كبير، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الأسيتيل كولين أو فرط نشاط نسي عن طريق تحفيز الخلايا العصبية و يؤدي هذا إلى تشغيل سلسلة من الإشارات غير الطبيعية و فقدان السيطرة على حركات العضلات.

الشلل الرعاش الثانوي

:Secondary parkinsonism

قد تسبب بعض الأدوية مثل الفينوتريازين والهالوبيريدول ، الذي يكون تأثيرها الدوائي الرئيسي هو حجب مستقبلات الدوبامين في الدماغ أعراض باركنسون (ويسمى أيضاً مرض باركنسون الكاذب) ، لذا يجب أن تستخدم هذه الأدوية بحذر في معالجة المرضى الذين يعانون من مرض باركنسون.

استراتيجية العلاج :

بالإضافة إلى وفرة الخلايا العصبية الدوبامينية المثبطة فإن نيوسترياتوم **Neostriatum** غني أيضاً **بالخلايا العصبية الكولينية المنبهة** التي تعاكس فعل الدوبامين .

يعكس العديد من أعراض مرض باركنسون عدم التوازن بين التنشيط الكولينيرجي للخلايا العصبية وتناقض عدد الخلايا العصبية الدوبامينية المثبطة بشكل كبير .

يهدف العلاج **إلى استعادة (ترميم) الدوبامين** في العقد القاعدية ومحاكسة التأثير المنبه للخلايا العصبية الكولينيرجية ، وبالتالي إعادة تحقيق التوازن الصحيح للدوبامين / الأسيتيل كولين .

الأدوية المستخدمة في معالجة مرض باركنسون :
تهدف العديد من الأدوية المتوفرة حالياً **إلى الحفاظ على مستويات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي ثابتة** قدر الإمكان وتتوفر هذه الأدوية راحة مؤقتة من أعراض الاضطراب ، لكنها لا توقف أو تعكس تنكس الخلايا العصبية الناتجة عن المرض .

أدوية المضادة لداء باركنسون

ANTI-PARKINSON DRUGS

Pramipexole

Procyclidine

Rasagiline

Ropinirole

Rotigotine

Selegiline (Deprenyl)

Tolcapone

Trihexyphenidyl

Amantadine

Apomorphine

Benztropine

Biperiden

Bromocriptine

Carbidopa

Entacapone

Levodopa(w/Carbidopa)

أ. ليفوودوبا Levodopa وكاربيدوبا :carbidopa

طبيعة استقلالية للدوبامين يعيد النقل العصبي الدوباميني في **neostriatum** من **خلال تعزيز اصطناع الدوبامين في الخلايا العصبية الحية** **للمادة السوداء** في المرض المبكر، وعدد الخلايا العصبية الدوبامينية المتبقية في المادة السوداء (عادة حوالي ٢٠٪ من الطبيعي) كافٍ لتحويل **ليفوودوبا** إلى دوبامين.

وبالتالي تكون الاستجابة العلاجية لليفودوبا ثابتة و في المرضى الجدد ونادراً ما يشكو المريض من أن تلاشى تأثيرات الدواء.

مع مرور الوقت ، يتناقص عدد الخلايا العصبية ويقل عدد الخلايا القادره على تحويل ليفودوبا الذي يتم تناوله إلى دوبامين وبالتالي ، يحدث تأرجح في الضبط الحركي حيث يؤدي ليفودوبا إلى ارتياح من الأعراض ويستمر الارتياح فقط أثناء وجوده في الجسم.

كما يمكن تحسين تأثيرات ليفو دوبا على الجهاز العصبي المركزي بشكل كبير عن طريق مشاركته مع كاربيدوبا carbidopa وهو من مثبطات أنزيم الدوبامين ديكاربوكسيلاز dopamine التي لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي .

آلية التأثير :

لا يعبر الدوبامين الحاجز الدموي الدماغي لكن يتم نقل **الطليعة** المباشرة له **ليفودوبا** بالنقل الفعال في الجهاز العصبي المركزي ثم تحويلها إلى الدوبامين، يجب إعطاء **ليفودوبا** مع **كاربيدوبا** لأنه بدون **كاربيدوبا** يسبب **الغثيان والقيء** و**عدم انتظام ضربات القلب** و**انخفاض ضغط الدم**.

ب. كاربيدو با **Carbidopa** : مثبط أنزيم الدوبامين ديكاربوكسيلاز ، وبالتالي يقلل من استقلاب ليفودوبا المحيطي و يزيد من توافر ليفودوبا للجهاز العصبي المركزي إضافة إلى أن كاربيدو با carbidopa يخفض من جرعة ليفودوبا التي يحتاجها أربعة إلى خمسة أضعاف ، وبالتالي يقلل من شدة التأثيرات الجانبية الناتجة عن تشكل الدوبامين محيطياً.

الاستخدامات العلاجية :

ليفودو با بالمشاركة مع كاربيدو با هو دواء فعال لعلاج مرض باركنسون يقلل من الصلابة والرعشة وأعراض الشلل الرعاشي الأخرى في ما يقرب من ثلثي المرضى المصابين بمرض باركنسون، كما يقلل بشكل كبير من شدة الأعراض في السنوات القليلة الأولى من العلاج ، يواجه المرضى عادة انخفاض الاستجابة خلال السنة الثالثة إلى الخامسة من العلاج.

يؤخذ ليفودوبا على معدة فارغة ، عادة ٣٠ دقيقة قبل الوجبة ويجب أن يكون إيقاف من الدواء تدريجياً.

التأثيرات الجانبية :

المحيطية : فقدان الشهية والغثيان والقيء وتسريع القلب وانقباضات البطين قد يحدث انخفاض ضغط دم أيضاً كما يسبب توسيع حدقة العين ، يمكن أن يتحول لون اللعاب والبول إلى **اللون البني** بسبب صبغة الميلانين الناتجة من أكسدة الكاتيكولامين .

المركزية: هلوسة بصرية وسمعية وقد تحدث حركات لا إرادية (خلل الحركة) كما يمكن أيضاً أن يسبب **تغيرات في المزاج mood changes** واكتئاب **.anxiety depression** وذهان **psychosis** وقلق **depression**

التدخلات الدوائية : يقلل فيتامين بيريدوكسين (ب 6) من فعاليته ، ويمكن أن تحدث أزمة ارتفاع ضغط الدم في حال تناول مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين **MAOIs** غير الانتقائية معه مثل فينيازين **phenelzine**، كما يجب مراقبة مرضي القلب بعناية من خطر حدوث اضطراب النظم .

سيليجيلين Selegiline (ويسمى ديبرينيل deprenyl): يثبت بشكل انتقائي أنزيم وكسيداز أحادي الأمين MAO من النوع B (يستقلب الدوبامين) بجرعات منخفضة إلى معتدلة ، ولا يثبت MAO من النوع A (يستقلب النورينافرين والسيروتونين) ما لم يعطى بجرعات أكبر من المعتاد حيث يفقد انتقائيته ، يزيد السيليجيلين من مستويات الدوبامين في الدماغ عن طريق تقليل استقلاب الدوبامين عندما يؤخذ سيليجيلين مع ليفودوبا يتم تعزيز ليفودوبا ويقلل بشكل كبير من الجرعات الموصى بها ، على عكس مثبطات MAO غير الاصطفائية .

يمكن أن تسبب جرّعات السيليجيلين الموصى بها أزمات ارتفاع ضغط الدم لكنه **يفقد اصطفائه** بجرّعات **عالية** ، وهناك خطر شديد **لحدوث ارتفاع ضغط الدم** ، يتم استقلاب السيليجيلين إلى **الميتامفيتامين و الأمفيتامين** ذات الخصائص **المنشطة** تصل إلى الأرق عندما يتم إعطاء الدواء في **بعد الظهر**.

راساجيلين Rasagiline مثبط انتقائي غير عكوس لأنزيم MAO من النوع B في الدماغ ، ذو فعالية تعادل **خمسة أضعاف** فعالية السيليجيلين و على عكس سيليجيلين ، فإن راساجيلين لا يتم استقلابه إلى مادة شبيهة بالأمفيتامين.

مثبطات الكاتيكول - O ميثيل ترانسفيراز

: Catechol-O-methyltransferase inhibitors

إنتاكابون Entacapone و تولكابون

يثبطان بشكل انتقائي و عكسي tolcapone

أنزيم COMT مما يؤدي إلى انخفاض تركيزات البلازما من ٣ - O ميثيل دوبا و زيادة الامتصاص المركزي ليفودوبا و تراكيز أكبر من الدوبامين في الدماغ ، يقلل هذين العاملين من ظاهرة انخفاض الاستجابة أو ما يسمى "wearing-off" التي تظهر عند المرضى الذين يستخدمون ليفودوبا -

التأثيرات الضارة : إسهال ، انخفاض ضغط الدم الوضعي والغثيان وفقدان الشهية وخلل الحركة والهلوسة واضطرابات النوم ومن التأثيرات الأكثر خطورة تفاقم تنخر الكبد الذي يرتبط باستخدام التولكابون لذلك ، ينبغي أن تتم مراقبة وظائف الكبد ذات الصلة ، لا تظهر هذه السمية عند استعمال إنتاكابون Entacapone الذي حل إلى حد كبير محل التولكابون.

منشطات مستقبلات الدوبامين

:Dopamine receptor agonists

وتشمل بروموكريبتين bromocriptine وروبيرينول ropinirole وابراميبكسول apomorphine وروتينغوتين rotigotine وأحدث دواء أبومورفين apomorphine وهي ذات مدة تأثير أطول من ليفودوبا ليفودوبا تكون فعالة في المرضى الذين يظهرون تقلبات في الاستجابة لليفودوبا ، يقلل العلاج الأولي بهذه الأدوية من خطر الإصابة بخلل الحركة والتقابلات الحركية الذي يحدث مع تناول ليفودوبا.

بروموكريبتين ، إبراميبيكسول ، روبينيرول
فعالة في المرضي داء باركنسون المعقد بسبب
التضليلات الحركية وخلل الحركة ومع ذلك ، فإن
هذه الأدوية غير فعالة في المرضي الذين لم
يستجيبوا لليفوودوبا ، الأبومورفين مادة منشطة
للهومبامين قابلة للحقن تستخدم في المراحل
الشديدة والمتقدمة من المرض كمكملة للأدوية
الفموية لكن آثارها الجانبية الشديدة تحد من
فوائد منشطات الهومبامين .

البروموكريبتين **Bromocriptine**: يشبه تأثيرات levodopa، باستثناء الهلوسة والارتباك والهذيان والغثيان وانخفاض ضغط الدم الانتصابي أكثر شيئاً، في حين أن خلل الحركة يكون أقل وضوحاً.

في حالة الأمراض النفسية، قد يتسبب في حدوث تفاقم الحالة العقلية، كما يجب استخدامه بحذر عند المرضى الذين يعانون من قصة مرضية احتشاء عضلة القلب أو أمراض الأوعية الدموية وقد يتسبب البروموكريبتين **تليف رئوي وخلفي للصفاق**.

أبومورفين Apomorphine براميبيسول ropinirole روبينيرول pramipexole روتيجوتين :rotigotine

هي **منشطات الدوبامين** التي تمت الموافقة عليها لعلاج مرض باركنسون يتم تناول براميبيسول ورافيبرول الفعالة عن طريق الفم ، بينما يتوفّر الأبومورفين بشكل حقن والروتيجوتين عبر الجلد ، يستخدم أبومورفين **لإيقاف ظاهرة نقص الحركة في مرض باركنسون** المتقدّم ويستخدم روتيجوتين لصاقّة عبر الجلد مرتّة واحدة يومياً تعمل هذه العوامل على تخفيف عجز الحركة عند مرضى الذين لم يتناولوا ليفودوبا مطلقاً وكذلك في المرضى الذين تقدّم المرض لديهم ويُعالجون بليفودوبا.

قد تؤخر منشطات الدوبامين الحاجة إلى استخدام ليفودوبا في وقت مبكر من مرض باركنسون وقد يقلل من جرعة ليفودوبا في مرض باركنسون المتقدم ، هذه العوامل على عكس مشتقات الإرغوتامين لا تؤدي إلى تفاقم اضطرابات الأوعية الدموية المحيطية أو تأليف . fibrosis

من أكثر الآثار الجانبية المزعجة لهذه الأدوية غثيان وهلوسة وأرق ودوار وإمساك وانخفاض ضغط الدم الانصابي orthostatic، ولكن خلل الحركة يكون أقل شيوعاً من ليفودوبا ، يفرز براميبسول بشكل رئيسي دون تغيير في البول ، **ويلزم تعديل الجرعة في القصور الكلوي** كما يثبت السيميتيدين إفراز الأنابيب الكلوي للقلويات العضوية وقد يزيد بشكل كبير من نصف عمر براميبسول.

قد تثبط المضادات الحيوية كالفلوروكينولون استقلاب الروبينيرول ropinirole مما يتطلب تعديل الجرعة.

أمانتادين : Amantadine

تم اكتشاف تأثير مضاد لمرض باركنسون بالصدفة لعقار أمانتادين المضاد للفيروسات المستخدم لعلاج الإنفلونزا

حيث يوجد له تأثيرات عديدة على عدد من النواقل

العصبية المشاركة في مرض باركنسون والتي تشمل

زيادة تحرر الدوبامين وحجب المستقبلات الكوليnergية ،

وتنبيط أحد أنماط مستقبلات الغلوتامات - N-methyl D-

aspartate (NMDA) ولا يؤثر أمانتادين إذا كان

تحرر الدوبامين قد تم بالحد الأقصى و هو أقل فعالية من

ليفودوبا ويسبب تحمل tolerance بسهولة أكبر.

الأثار الجانبية للأماناتادين قليلة ومنها الأرق والهياج والارتباك والهلوسة وانخفاض ضغط الدم الانصابي واحتباس البول وقد تحدث الوذمة المحيطية وجفاف الفم أيضاً ، وقد يسبب تحرير يضر الذهان السمي الحاد acute toxic psychosis بجرعات عالية .

العوامل المضادة للمسكارين Antimuscarinic agents

و هي أقل فعالية بكثير من ليفودوبا وتلعب دور مساعد فقط في العلاج المضاد للشلل الرعاشي و منها بنزتروبين benztropine و تريهكسيفينيديل trihexyphenidyl و بروسيكلیدين procyclidine و بيبيریدين biperiden و تأثيراتها متشابهة ، رغم أن بعض الأفراد قد يستجيبون بشكل أفضل لعقار واحد منها.

ينتج عن حجب النقل الكوليزي تأثيرات تشبه زيادة نقل الدوبامين ، لأنه يساعد على تصحيح الخلل في نسبة الدوبامين / أستيل كولين فيمكن لهذه العوامل إحداث تغيرات في المزاج و جفاف في الفم والإمساك ، ومشاكل بصرية وصفية كالتي تنتج عن حاصرات المسكارين والتأثير على الحركة الحوية للجهاز الهضمي وتعتبر مضاد استطباب عند المرضى الذين يعانون من الجلوكوما وتضخم البروستات أو تضيق البواب pyloric stenosis .

الأدوية المستخدمة في مرض الزهايمر

DRUGS USED IN ALZHEIMER'S DISEASE

للخرف من نوع الزهايمر **ثلاث سمات مميزة** :

- ١) تراكم لويحات الشيخوخة (تراكمات بيتا اميلويد) ،
- ٢) تشكيل العديد من التشابكات الليفية العصبية ، و neurofibrillary tangles
- ٣) فقدان الخلايا العصبية الفشرية ، الخلايا العصبية الكوليnergية بشكل خاص.

تهدف العلاجات الحالية إلى إما تحسين انتقال الكولييرجي داخل الجهاز العصبي المركزي أو منع التسمم بالإثارة الإجراءات الناتجة عن التحفيز المفرط لمستقبلات الغلوتامات NMDA في مناطق مختارة من الدماغ ، التدخل الدوائي لمرض الزهايمر **ملطف فقط** ويوفر فائدة متواضعة قصيرة الأجل ، ولا أحد من العوامل العلاجية المتاحة يبدل من عملية التنسك العصبي الأساسي . neurodegenerative

الأدوية المعالجة لمرض الزهايمر

ANTI-ALZHEIMER DRUGS

مثبطات أنزيم أستيل كوليستراز العكوسية
ومنها :

Donepezil

Galantamine

Rivastigmine

مضادات مستقبلات NMDAM و منها:

Memantine

مثبطات أستيل كوليستراز

:Acetylcholinesterase inhibitors

ربطت العديد من الدراسات فقدان التدريجي للخلايا العصبية الكوليnergية والخلل في النقل الكوليزي داخل القشرة مع فقدان الذاكرة الذي هو سمة مميزة لأعراض مرض ألزهايمر، ويفترض أن تثبيط إنزيم أستيل كوليستراز (AChE) داخل الجهاز العصبي المركزي سيعمل على تحسين النقل الكوليزي ، على الأقل في تلك الخلايا العصبية التي لا تزال تعمل .

مضادات مستقبلات NMDA receptor antagonist NMDA

يبدو أن **تحفيز مستقبلات الغلوتامات** في الجهاز العصبي المركزي أمر بالغ الأهمية لتكوين ذكريات معينة ومع ذلك فإن المبالغة في تحفيز مستقبلات الغلوتامات وخاصة من النوع NMDA، قد يؤدي إلى **التأثيرات السامة لتنبيه الخلايا العصبية excitotoxic** حيث يسبب فتح أحد القنوات الشاردية التي تسمح لشوارد الكالسيوم بدخول الخلية العصبية ويمكن لـ Ca^{2+} الزائدة داخل الخلايا تنشيط عدد من العمليات التي تؤدي في النهاية إلى إتلاف الخلايا العصبية والذي يقترح كآلية لعمليات التنسك العصبي أو موت الخلايا المبرمج (apoptotic).

ميمانتين Memantine هو من مضادات مستقبلات NMDA يوصف لمرض الزهايمر المعتدل إلى الشديد وهو يعمل عن طريق تثبيط مستقبلات NMDA والحد من تدفق Ca^{2+} في الخلايا العصبية ، بحيث لا يتم الوصول إلى المستويات السامة منه داخل الخلايا.

من مضادات مستقبلات NMDA ميمانتين Memantine يوصف لمرض الزهايمر المعتمد إلى الشديد وهو يعمل عن طريق تثبيط مستقبلات NMDA والحد من تدفق Ca^{2+} في الخلايا العصبية ، بحيث لا يتم الوصول إلى المستويات السامة منه داخل الخلايا.

ميمانتين جيد التحمل ، مع القليل من التأثيرات الضارة التي تعتمد على الجرعة مثل التشوش والانفعالات والقلق لا يمكن تمييزها عن أعراض مرض الزهايمر ، غالباً ما يتم إعطاؤه بالمشاركة مع مثبطات أنزيم أستيل كولينستراز بسبب آلية عملها المختلفة وتأثيراتها المحتملة على الأعصاب .

الأدوية المستخدمة في التصلب المتعدد

: DRUGS USED IN MULTIPLE SCLEROSIS

التصلب المتعدد هو **مرض مناعي ذاتي التهابي** ومزيل للمايلين Demyelinating متغير بالنسبة للبعض ، قد يتكون مرض التصلب العصبي المتعدد من واحدة أو اثنتين من النوبات العصبية الحادة، في حالات أخرى يكون مزمن وقابل للنكس أو مرض متدرج قد يمتد من ١٠ إلى ٢٠ عام ، تاريخيا تستخدم الستيرويدات القشرية مثل ديساميثازون وبريدنيزون لعلاج التفاقم الحاد للمرض ، كما تم استخدام عوامل العلاج الكيميائي مثل سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide وآزاثيوبرين azathioprine.

العلاجات المعدلة للمرض

:Disease-modifying therapies

تصف الأدوية المعتمدة حالياً لمرض التصلب العصبي المتعدد **لتقليل معدلات الانتكاس أو في بعض الحالات لمنع تراكم الإعاقة** ، الهدف الأكبر من هذه الأدوية هو **تعديل الاستجابة المناعية** من خلال **ثبيط العمليات التهابية** بوساطة خلايا الدم البيضاء مما يؤدي في النهاية إلى تلف غمد المايلين ونقص الاتصال المحوري بين الخلايا أو حدوث اتصال غير صحيح .

مضادات مرض التصلب اللويحي

ANTI-MULTIPLE SCLEROSIS DRUGS

Glatiramer

Azathioprine

Interferon1a

Cyclophosphamide

Interferon1b

Dalfampridine

mitoxantrone

Dexamethasone

Natalizumab

Dimethyl fumarate

Prednisone

Fingolimod

Teriunomide

الإنترفيرون $\beta 1a$ والإنترفيرون $\beta 1b$: وهي معدلات مناعية immunomodulatory تساعد على **تحفيض الاستجابات الالتهابية** التي تؤدي إلى إزالة المايلين من أغلفة المحور العصبي .

قد تشمل الآثار الضارة لهذه الأدوية الاكتئاب ، تفاعلات موقع الحقن الموضعي وزيادة الأنزيم الكبدي وأعراض تشبه الغريب .*flulike*

غلاطيرامير Glatiramer : عبارة عن بولى بيتيد صناعي يشبه بروتين المايدالين ويمكن أن يكون بمثابة شرك decoy لهجوم الخلايا التائية ، يعاني بعض المرضى من رد فعل لاحق للحقن ويشمل ذلك الااحمرار وألم الصدر والقلق والحكمة.

فينغوليمود Fingolimod : هو دواء عن طريق الفم يغير هجرة الخلايا الليمفاوية ، مما يؤدي إلى عدد أقل من الخلايا الليمفاوية في الجهاز العصبي المركزي ، قد يسبب Fingolimod **بطء القلب** من الجرعة الأولى وهو مرتبط مع زيادة خطر الإصابة **بالوذمة البقعية**.

تيريفلۇنومىد Teriflunomide : وهو مثبط
تخالق بيريميدين الذي يؤدي إلى انخفاض تركيز
الخلايا المفاوية النشطة في الجهاز العصبي
المركزي يؤخذ عن طريق الفم ، قد يسبب ارتفاع
أنزيمات الكبد ويجب تجنبه أثناء الحمل.

ثنائي ميثيل فومارات Dimethyl fumarate
هو عامل فموي قد يغير الاستجابة الخلوية للشدة
التأكسدية لتأليل تطور المرض ، الاحمرار والألم
البطني هو أكثر الأحداث الضارة شيوعاً.

ناتاليزوماب: Natalizumab هو من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة يوصف للمرضى الذين فشلوا في علاجات الخط الأول.

ميتوكسانترون: Mitoxantrone: من المواد السامة للخلايا نظير أنثراسيكلين **anthracycline** يقتل الخلايا التائية ويمكن استخدامه لمرض التصلب العصبي المتعدد.

المعالجة العرضية :

يتم استخدام العديد من فئات الأدوية المختلفة للتحكم في **أعراض** مرض التصلب العصبي المتعدد مثل التشنج والإمساك وضعف المثانة والاكتئاب.

دالفامبيريدين Dalfampridine : مثبط لقناة البوتاسيوم الشاردية يؤخذ عن طريق الفم يحسن **سرعات المشي** لدى مرضى التصلب العصبي المتعدد وهو أول دواء معتمد لهذا الاستخدام.

أدوية التصلب الجانبي الضموري AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS drugs

يتميز ALS بالتنكس التدريجي للخلايا العصبية الحركية ، مما يؤدي إلى عدم القدرة على بدء حركة العضلات أو التحكم فيها .

ريلوزول **Riluzole** أحد مضادات مستقبل NMDA، هو الدواء الوحيد حالياً ، يعتقد أنه يعمل عن طريق تثبيط تحرر الغلوتامات وإغلاق قنوات الصوديوم وقد يحسن البقاء **survival time** ويؤخر الحاجة لدعم جهاز التنفس الصناعي في المرضى الذين يعانون من ALS .

ANTI-ALS DRUGS

ANTI-ALS DRUGS

Riluzole

Dimethyl fumarate

Teriunomide

ريلوزول هو دواء وقائي للأعصاب يمنع النقل العصبي الجلوتاماتيري glutamatergic في الجهاز العصبي المركزي ، يمنع ريلوزول إطلاق حمض الجلوتاميك من الخلايا العصبية المستنيرة، ومن شرائح الدماغ ، ومن الخلايا العصبية القشرية في الجسم الحي.

من المعتقد أن طريقة عمل ديميتيل فومارات Dimethyl fumarate (DMF) تشمل على مسارات تعتمد على العامل النووي المشتق من الكريات الحمر (Nrf2) ومسارات مستقلة ، مما يؤدي إلى استجابة مناعية مضادة للالتهابات بسبب الخلايا النخاعية من النوع الثاني وتمايز خلايا Th2 و الحماية العصبية.

تيريفلوفونوميد هو عامل معدل جديد للمرض تمت الموافقة عليه مؤخراً لاستخدامه في علاج التصلب المتعدد ، وقد أثبتت **فعاليته السريرية وسلامته** في عدد من **التجارب السريرية الكبيرة ومتعددة المراكز** في المرحلة الثالثة، وهو عامل جذاب يمكن إضافته إلى المجموعة المتنامية من العلاجات المتاحة لمرض التصلب العصبي المتعدد، حيث يتمتع ب特فة تناوله عن طريق الفم. علاوة على ذلك، فإن الخبرة السريرية الحالية مع الدواء الأصلي، ليفلوفونوميد، توفر بيانات سلامة غير مباشرة على المدى الطويل.

مضادات القلق والأدوية المنومة

Anxiolytic and Hypnotic Drugs

تعتبر الاضطرابات التي تشمل القلق من أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً وهو **حالة مزعجة من التوتر أو الخوف أو الاضطراب الجسيدي** (خوف ينشأ إما من مصدر معروف أو غير معروف).

أعراض القلق الشديد تشبه أعراض الخوف (مثل عدم انتظام دقات القلب والعرق والارتجاف والخفقان) ناتج عن التنشيط الودي .

أما نوبات القلق الخفيف فهي تجارب حياة شائعة **ولا تستدعي العلاج** ومع ذلك ، قد يعالج القلق الشديد والمزمن والمنهك بالأدوية المضادة للقلق (تسمى أحياناً مزييلات القلق) و/ أو بعضها شكل من أشكال العلاج النفسي.

بنزوديازيبينات : Benzodiazepines

تستخدم البنزوديازيبينات على نطاق واسع كأدوية مزيلة للقلق كديل للباربيتورات والميروبامات في علاج القلق والأرق لأنها تعتبر أكثر أمان وفعالية ، على الرغم من أن البنزوديازيبينات شائعة الاستخدام ، فهي ليست بالضرورة الخيار الأفضل للقلق anxiety أو الأرق insomnia ، في كثير من الحالات تفضل بعض مضادات الاكتئاب ذات التأثير المزيل للقلق ، كمثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية selective serotonin reuptake inhibitors كما تفضل الأدوية المنومة من غير البنزوديازيبين nonbenzodiazepine ومضادات الهيستامين لمعالجة الأرق

آلية العمل :

أهداف البنزوديازيبينات هي مستقبلات حمض غاما - أمينوبوتيريك acid γ - aminobutyric acid (GABA) وهو الناقل العصبي الرئيسي المتبطن في الجهاز العصبي المركزي تتألف مستقبلات GABA من مجموعة من خمس وحدات فرعية α و β و γ تمتد للغشاء بعد المشبكى لكل وحدة فرعية ، يوجد العديد من **أنواع فرعية** (على سبيل المثال ، هناك ستة أنواع فرعية من الوحدة الفرعية α) و يؤدي ارتباط GABA بمستقبلاته إلى فتح القناة الشاردية المركزية ، مما يسمح شوارد **الكلور** **بالتدفق عبر المسام** و تسبب **فرط استقطاب الخلايا العصبية** و تقلل من **النقل العصبي** عن طريق **تثبيط** تشكيل كمون العمل .

التأثيرات:

تعطي جميع البنزوديازيبينات التأثيرات التالية مع اختلاف شدتها :

١. **تخفيف القلق :** عند الجرعات المنخفضة ، تكون مزيلة للقلق. يُعتقد أنها تقلل من القلق بشكل انتقائي بتعزيز النقال GABAergic في الخلايا العصبية التي تحتوي على الوحدة الفرعية α_2 في مستقبلات GABAA الخاصة بها ، وبالتالي تثبيط الدوائر العصبية في الجهاز المبكي limbic system للدماغ.

التسكين / التنويم : جميع البنزوديازيبينات لها خصائص مسكنة ومهدئة ، ويمكن أن يؤدي بعضها على التنويم المغناطيسي (النوم المصطنع) بجرعات أعلى كما أنه يتم توسط التأثيرات المنومة بواسطة مستقبلات α_1 -GABA_A .

فقدان الذاكرة المتقدم: Anterograde amnesia يتوسط استخدام البنزوديازيبينات بواسطة مستقبلات α_1 -GABA_A **ضعف مؤقت في الذاكرة** و القدرة على التعلم و تكوين ذكريات جديدة وكذلك ضعف السمع .

التأثير المضاد للاختلاج : العديد من البنزوديازيبينات لها تأثير مضاد للاختلاج ، يتم توسط هذا التأثير جزئياً ، وإن لم يكن كلياً بواسطة مستقبلات α_1 -GABA_A .

التأثير المرخي للعضلات : بجرعات عالية ، تعمل البنزوديازيبينات على إرخاء العضلات المتشنجه والهيكل العظمي ، ربما عن طريق زيادة تثبيط في الحبل الشوكي ما قبل المشبك حيث توجد مستقبلات α_2 -GABA_A بكميات كبيرة ، يعتقد أن باكلوفين Baclofen يؤثر على مستقبلات GABA على مستوى الحبل الشوكي.

الاستخدامات العلاجية :

تظهر البنزوديازيبينات الفردية اختلافات صغيرة في الخصائص المزيل للقلق ومضادات الاختلاج والمهدئة ومع ذلك ، فإن مدة التأثير تختلف بشكل كبير بين هذه المجموعة ، غالباً ما تكون الحركية الدوائية من الاعتبارات الهامة التي تؤخذ عند اختيار أحد أدوية البنزوديازيبينات.

اضطرابات القلق : البنزوديازيبينات فعالة في علاج أعراض القلق الثانوية لاضطراب الهلع panic disorder اضطراب القلق المعتم (GAD) generalized anxiety disorder اضطراب القلق الاجتماعي ، قلق الأداء ، اضطراب ما بعد الصدمة ، الوسواس القهري ، والقلق الشديد المرتبط بالرهاب ، مثل الخوف من الطيران .

كما أن البنزوديازيبينات مفيدة في علاج القلق المرتبط بالاكتئاب والفصام.

٢. اضطرابات النوم : عدد قليل من البنزوديازيبينات مفيدة كمنومة تقلل هذه العوامل من زمن الوصول إلى بداية النوم وزيادة المرحلة الثانية من النوم حركة العين غير السريعة non-rapid eye movement (REM).

يتم تقليل كل من نوم حركة العين السريعة ونوم الموجة البطيئة slow-wave sleep في علاج الأرق ، من المهم موازنة التأثير **المهدئ** مطلوب في وقت النوم مع التخدير.

وتشمل التيمازيبام temazepam ذو المفعول المتوسط وتریازولام triazolam قصير المفعول نادراً ما يتم استخدام فلورازيبام flurazepam طويل المفعول نظراً لعمرها النصفي الطويل مما قد يؤدي إلى الإفراط في التخدير وترانكيم الدواء أثناء النهار وخاصة عند كبار السن ، ويعتبر إستازولام Estazolam وكوازيبام quazepam عوامل متوسطة و طويلة المفعول ، على التوالي.

الاعتماد :Dependence

يمكن أن يحدث الاعتماد النفسي والجسدي على البنزوديازيبينات إذا تم إعطاء جرعات عالية منها لفترة طويلة ذلك فهي تعتبر من المواد الخاضعة للرقابة والتوقف المفاجئ عن استخدامها يسبب أعراض الانسحاب التي تشمل الارتكاك والقلق والإثارة والأرق والتوتر ونادراً النوبات ، البنزوديازيبينات ذات نصف العمر القصير ، مثل تريازولام ، يؤدي إلى تفاعلات انسحاب أكثر حدة وشدة من تلك التي تظهر مع الأدوية التي يتم التخلص منها ببطء مثل فلورازيبام .

التأثيرات الضارة :

يعتبر **النعاس والتشوش** **confusion** من أكثر الآثار الجانبية شيوعاً للبنزوديازيبينات يحدث التردد Ataxia بجرعات عالية ويعيق الأنشطة التي تتطلب تنسيق دقيق للحركة مثل قيادة السيارة ، قد يحدث ضعف الإدراك (انخفاض الاسترجاع على المدى الطويل المعرفة الجديدة) تريازولام غالباً ما يظهر التحمل وأرق الصباح الباكر والقلق أثناء النهار وكذلك فقدان الذاكرة والتشوش ، يجب استخدام البنزوديازيبينات بحذر عند مرضى الكبد كما يجب تجنب هذه الأدوية في المرضى الذين يعانون من الزرق مغلق الزاوية .

مضادات البنزوديازيبين

:BENZODIAZEPINE ANTAGONIST

فلومانيزيل Flumazenil هو أحد مضادات مستقبلات GABA التي يمكنها معاكسة آثار البنزوديازيبينات وهذا الدواء متاح عن طريق الوريد بداية التأثير سريعة ، لكن مدتها قصيرة ونصف العمر يبلغ حوالي ساعة واحدة قد يكون الاستخدام المتكرر ضروري للحفاظ على عكس مسار البنزوديازيبين طويلاً المفعول وقد يسرع **flumazenil** السحب في المرضى المعتمدين أو يسبب النوبات إذا كان يستخدم للسيطرة على النوبات ، تحدث النوبات في حال تناول مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات المختلطة أو مضادات الذهان ، من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً دوار وغثيان وقيء وهياج.

الباربيتورات : كانت في السابق الداعمة الأساسية لعلاج التهئة المرضى أو للحث على النوم والحفظ عليه وقد تم استبدالها بالبنزوديازيبينات ، وذلك لأن الباربيتورات تحفز بشكل أساسى الاعتماد الجسدي وتسبب أعراض الانسحاب.

جميع الباربيتورات هي مواد خاضعة للرقابة والمؤكد أن الباربيتورات ، مثل الثيوبرنتال قصير المفعول للغاية ، تم استخدامه **لتحريض التخدير** ولكن نادراً ما تستخدم اليوم بسبب ظهور أدوية أحدث مع تأثيرات ضارة أقل .

مضادات الستامين :

بعض مضادات الستامين ذات **الخصائص المهدئة** ، مثل ديفينهيدرامين هيدروكسيزين ودوكسيلامين فعالة في علاج الأنواع الخفيفة والمؤقتة من الأرق ومع ذلك ، لها آثار جانبية غير مرغوب فيها (مثل تأثيرات مضادات الكولين) التي تجعلها أقل فائدة من البنزوديازيبينات وغير البنزوديازيبينات. يتم تسويق بعض مضادات الستامين المهدئة كالأدوية التي لا تحتاج وصفة طبية .

مضادات الاكتئاب:

تمت الموافقة مؤخراً على أقدم عامل ثلاثي الحلقات مع آليات SNRI من مضادات الاكتئاب **ومزيلات القلق**، بجرعات منخفضة **لعلاج الأرق** أما باقي مضادات الاكتئاب ، مثل ترازودون trazodone و ميرتازابين و باقي مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات فلا تستعمل **لعلاج الأرق** .