



كلية : الصيدلة	مقرر: الأدوية ١
الرمز: PHPP543	مدرس المقرر : الدكتورة رجوه جبيلي
نعمل معاً لتحقيق حلمك <a href="https://www.aspu.edu.sy/">https://www.aspu.edu.sy/</a>	

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 اللاإرادي (المحيطي) حيث يتم نقل المعلومات في كل منهما من خلال تحرير النواقل العصبية التي تنتشر عبر الفراغ المشبكي للارتباط 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 والموجودة 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 **المتبطة** التي تنشط باستمرار في **تعديل النقل في الخلايا العصبية**.
- يتم التواصل في الجهاز العصبي المركزي من خلال استخدام **نواقل عصبية متعددة** ، في حين تستخدم الحملة العصبية المحيطية اثنين فقط من النواقل 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 المشبكي إلى فتح سريع للقنوات ولكنه عابر مما يسمح لشوارد معينة داخل 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 المشبكي بحسب الشوارد المحددة واتجاه حركتها .

بعض العوامل **تنشط أو تحجب المستقبلات** ما  
بعد المشبك ولفهم آليات تأثير الأدوية لا بد من  
فهم **مسببات** الاضطرابات التنكسية العصبية  
التي تستجيب للعلاج بالأدوية واستراتيجيات  
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 التنبيه في الخلايا العصبية يسبب  
حركة الشوارد التي تؤدي إلى **إزالة الاستقطاب من**  
**الغشاء بعد المشبكي** ، تسبب الخلية العصبية  
المنبهة تحرير جزيئات الناقل العصبي ، مثل  
**الجلوتامات أو الأسيتيل كولين** ، والتي ترتبط  
بالمستقبلات على غشاء الخلية بعد المشبك مما  
يسبب **زيادة عابرة في نفوذية** 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 والمثبطة IPSP

تتلقى معظم الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي مدخلات **منبهة EPSP** و**مثبطة IPSP** وهكذا قد تعمل عدة أنواع مختلفة من النواقل العصبية على نفس الخلية العصبية لكن كل منها يرتبط بمستقبله المحدد ويكون الفعل العام مجموع الإجراءات الفردية للنواقل العصبية المختلفة .

النواقل 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 التنكس 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 التنكس العصبي للجهاز العصبي  
المركزي مرض **باركنسون** ، مرض **الزهايمر**  
ومرض **التصلب العصبي المتعدد** و**التصلب**  
**الجانبى 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 الوقوف postural والمشي 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 **بتدمير الخلايا العصبية الدوبامينية في المادة السوداء** **substantia nigra** مع ما يترتب على ذلك من انخفاض في أفعال الدوبامين في الجسم **المخطط corpus striatum**، وهي أجزاء من نظام العقد القاعدية **basal ganglia system** التي 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 الدوباميني من المادة  
السوداء يحفز **موضعيًا** أكثر من الاستجابة  
**لحركات عضلية محددة** أو مدخلات حسية ،  
يبدو أن نظام الدوبامين يعمل بمثابة **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 الدوبامين 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 تخرب النهايات العصبية التي تفرز الدوبامين في العصب الجديد.**

يتضاءل هذا التأثير المثبط الطبيعي للدوبامين  
على الخلايا العصبية الكولينية في  
النيوسترياتوم بشكل كبير ، مما يؤدي إلى زيادة  
إنتاج الأسيتيل كولين أو فرط نشاط نسبي عن  
طريق تحفيز الخلايا العصبية ويؤدي هذا إلى  
تشغيل سلسلة من الإشارات غير الطبيعية  
وفقدان السيطرة على حركات العضلات.

# الشلل الرعاش الثانوي

## :Secondary parkinsonism

قد تسبب بعض الأدوية مثل الفينوثيازين 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 التنبيه الكولينيرجي للخلايا العصبية وتنقص عدد الخلايا العصبية الدوبامينية المثبطة بشكل كبير .

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

**الأدوية المستخدمة في معالجة مرض باركنسون :**

تهدف العديد من الأدوية المتاحة حالياً إلى الحفاظ على مستويات الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي ثابتة قدر الإمكان وتوفير هذه الأدوية راحة مؤقتة من أعراض الاضطراب ، لكنها لا توقف أو تعاكس 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. ليفودوبا Levodopa وكاربيدوبا carbidopa:

طليعة استقلابية 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  
ليفودوبا إلى دوبامين.

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

مع مرور الوقت ، يتناقص عدد الخلايا العصبية  
ويقل عدد الخلايا القادرة 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 ليفودوبا على  
الجهاز العصبي المركزي بشكل كبير عن  
طريق مشاركته مع كاربيدوبا carbidopa  
وهو من مثبطات أنزيم الدوبامين  
ديكاربوكسيلاز dopamine  
dcarboxylase 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 وعدم انتظام ضربات القلب**  
**وانخفاض ضغط الدم .**

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

## الاستخدامات العلاجية :

ليفودوبا بالمشاركة مع كاربيدوبا 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**  
**تدرجياً**.

## التأثيرات الجانبية :

**المحيطة : فقدان الشهية والغثيان والقيء وتسرع**  
**القلب** وانقباضات البطين قد يحدث انخفاض ضغط  
دم أيضاً كما يسبب توسع 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  
depression وذهان psychosis وقلق anxiety.  
التداخلات الدوائية : يقلل فيتامين بيريدوكسين (ب ٦)  
من فعاليته ، ويمكن أن تحدث **أزمة ارتفاع ضغط الدم**  
**في حال تناول مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين**  
**MAOIs** غير الانتقائية معه مثل فينيلزين  
phenelzine، كما يجب مراقبة مرضى القلب بعناية  
من **خطر حدوث اضطراب النظم** .

**سيليجيلين Selegiline** (ويسمى ديبيرينيل deprenyl): يثبط بشكل انتقائي أنزيم وكسيداز أحادي الأمين MAO من النوع B (يستقلب الدوبامين) بجرعات منخفضة إلى معتدلة ، ولا يثبط MAO من النوع A (يستقلب النوربينفرين 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 جرعات السيليجيلين الموصى بها  
أزمات ارتفاع ضغط الدم لكنه **يفقد** **اصطفائيته**  
**بجرعات 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  
السيلاجيلين وعلى عكس سيليجيلين ، فإن  
راساجيلين **لا يتم استقلابه إلى مادة شبيهة**  
**بالأمفيتامين.**

# مثبطات الكاتيكول - O ميثيل ترانسفيراز

: Catechol-O-methyltransferase inhibitors

إنتاكابون Entacapone وتولكابون

tolcapone **يثبطان بشكل انتقائي وعكسي**

أنزيم COMT مما يؤدي إلى انخفاض تركيزات البلازما من ٣- O ميثيل دوبا وزيادة الامتصاص المركزي ليفودوبا وتراكم 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 و ابراميبيكسول apramipexole وروتينغوتين rotigotine وأحدث دواء أبومورفين apomorphine وهي ذات مدة تأثير أطول من ليفودوبا وتكون فعالة في المرضى الذين يظهرون تقلبات في الاستجابة للليفودوبا ، يقلل العلاج الأولي بهذه الأدوية من خطر الإصابة بخلل الحركة والتقلبات الحركية الذي يحدث مع تناول ليفودوبا.

بروموكريبتين ، إيرامبييكسول ، روبينيروول  
فعالة في المرضى داء باركنسون المعقد بسبب  
التقلبات الحركية وخلل الحركة ومع ذلك ، فإن  
هذه الأدوية غير فعالة في المرضى الذين لم  
يستجيبو للليفودوبا ، الأومورفين مادة منشطة  
للدوبامين قابلة للحقن تستخدم في المراحل  
الشديدة والمتقدمة من المرض كمكملة للأدوية  
الفموية لكن آثارها الجانبية الشديدة تحد من  
فوائد منشطات الدوبامين .

**البروموكريبتين Bromocriptine : يشبه**  
تأثيرات levodopa ، باستثناء الهلوسة والارتباك  
والهذيان والغثيان وانخفاض ضغط الدم الانتصابي  
**أكثر شيوعاً ، 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 يسبب  
البروموكريبتين **تليف رئوي وخلفي للصفاق.**

# أبومورفين Apomorphine برامبيكسول pramipexole روبينيروول ropinirole وروتيجوتين rotigotine:

هي **منشطات الدوبامين** التي تمت الموافقة عليها لعلاج مرض باركنسون يتم تناول برامبيكسول ورابينيروول الفعالة عن طريق الفم ، بينما يتوفر الأبومورفين بشكل حقن والروتيجوتين عبر الجلد ، يستخدم أبومورفين **لإيقاف ظاهرة نقص الحركة في مرض باركنسون** المتقدم ويستخدم روتيجوتين لصاقة عبر الجلد مرة واحدة يومياً تعمل هذه العوامل على تخفيف عجز الحركة عند مرضى الذين لم يتناولوا ليفودوبا مطلقاً وكذلك في المرضى الذين تقدم المرض لديهم ويعالجون 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 تليف  
fibrosis .



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

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 الكولينية ، وتنشيط أحد أنماط مستقبلات الغلوتامات N-methyl D-aspartate (NMDA) ولا يؤثر أمانتادين إذا كان تحرر الدوبامين قد تم بالحد الأقصى وهو أقل فعالية من ليفودوبا ويسبب تحمل tolerance بسهولة أكبر.

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

# العوامل المضادة للمسكارين Antimuscarinic agents:

وهي أقل فعالية بكثير من ليفودوبا وتلعب دور  
مساعد فقط في العلاج المضاد للشلل الرعاشي  
ومنها بنزتروبين benztropine ،  
وتريهكزيفينيديل trihexyphenidyl  
وبروسيكليدين procyclidine وبيبيريدين  
biperiden وتأثيراتها متشابهة ، رغم أن بعض  
الأفراد قد يستجيبون بشكل أفضل لعقار واحد منها.

ينتج عن حجب النقل الكولينى تأثيرات تشبه زيادة  
نقل الدوبامين ، لأنه يساعد على تصحيح الخلل في  
نسبة الدوبامين / أستيل كولين فىمكن لهذه العوامل  
إحداث تغيرات فى المزاج و جفاف فى الفم  
والإمساك ، ومشاكل بصرية وصفية كالتى 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 ألزهايمر ثلاث **سمات مميزة** :

(١) تراكم لويحات الشيخوخة (تراكمات بيتا اميلويد) ،

(٢) تشكيل العديد من التشابكات الليفية العصبية neurofibrillary tangles ، و

(٣) فقدان الخلايا العصبية القشرية ، الخلايا العصبية الكولينية بشكل خاص.

تهدف العلاجات الحالية إلى إما تحسين انتقال  
الكولينرجي 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 التنكس العصبي الأساسي  
neurodegenerative .

# الأدوية المعالجة لمرض ألزهايمر

## ANTI-ALZHEIMER DRUGS

مثبطات أنزيم أستيل كولينستراز العكوسة  
ومنها :

Donepezil

Galantamine

Rivastigmine

مضادات مستقبلات NMDAM ومنها:

Memantine



# مثبطات أستيل كولينستراز

## :Acetylcholinesterase inhibitors

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

## مضادات مستقبلات NMDA :NMDA receptor antagonist

يبدو أن **تحفيز مستقبلات الجلوتامات** في الجهاز العصبي المركزي أمر بالغ الأهمية لتكوين ذكريات معينة ومع ذلك فإن المبالغة في تحفيز مستقبلات الجلوتامات 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 التنكس 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 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.

**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 للميالين Demyelinating من الجهاز العصبي المركزي ، وله مسار **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 الستيروئيدات القشرية مثل ديكساميثازون وبريدنيزون لعلاج التفاقم الحاد للمرض ، كما تم استخدام عوامل العلاج الكيميائي مثل سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide وازاثيوبرين azathioprine.

# العلاجات المعدلة للمرض

## :Disease-modifying therapies

توصف 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 تثبيط العمليات الالتهابية بواسطة خلايا الدم البيضاء مما يؤدي في النهاية إلى تلف غمد الميالين ونقص الاتصال المحوري بين الخلايا أو حدوث اتصال غير صحيح .

# مضادات مرض التصلب اللويحي

## ANTI-MULTIPLE SCLEROSIS DRUGS

Glatiramer

Interferon1a

Interferon1b

mitoxantrone

Natalizumab

Prednisone

Teriunomide

Azathioprine

Cyclophosphamide

Dalfampridine

Dexamethasone

Dimethyl fumarate

Fingolimod

الإنترفيرون  $\beta 1a$  والإنترفيرون  $\beta 1b$  : وهي  
معدلات مناعية immunomodulatory تساعد  
على **تخفيف الاستجابات الالتهابية** التي تؤدي إلى  
إزالة المايالين من أغلفة المحور العصبي .  
قد تشمل الآثار الضارة لهذه الأدوية الاكتئاب ،  
تفاعلات موقع الحقن الموضعي وزيادة الأنزيم  
الكبدى وأعراض تشبه الغريب flulike.

**غلاتيرامير Glatiramer** : عبارة عن بولي ببتيد صناعي يشبه بروتين المايالين ويمكن أن يكون بمثابة **شرك decoy لهجوم الخلايا التائية** ، يعاني بعض المرضى من رد فعل لاحق للحقن ويشمل ذلك الاحمرار وألم الصدر والقلق والحكة.

**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**.



**تيريفلونوميدي Teriflunomide : وهو مثبط**

**تخليق بيريميدين الذي يؤدي إلى انخفاض تركيز الخلايا اللمفاوية 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 لتقليل 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.

**دالفامبريدين 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 بالتناكس 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 المستتبة،  
ومن شرائح الدماغ ، ومن الخلايا العصبية القشرية  
في الجسم الحي.

من المعتقد أن طريقة عمل ديميثيل فومارات  
Dimethyl fumarate ( DMF ) تشتمل 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 والحماية العصبية.

تيريفلونوميد هو عامل معدّل جديد للمرض تمت الموافقة عليه مؤخراً لاستخدامه في علاج التصلب المتعدد ، وقد أثبت **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 بميزة تناوله عن طريق الفم. علاوة على ذلك، فإن الخبرة السريرية الحالية مع الدواء الأصلي، ليفلونوميد، 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 الجسدي** (خوف ينشأ إما من مصدر معروف أو غير معروف).

أعراض القلق الشديد تشبه أعراض الخوف (مثل عدم انتظام دقات القلب والتعرق 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 مزيلات القلق) و/ أو بعضها شكل من أشكال العلاج النفسي.

# بنزوديازيبينات : Benzodiazepines

تستخدم البنزوديازيبينات على نطاق واسع كأدوية مزيلّة للقلق كبديل 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  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABAA) وهو الناقل العصبي الرئيسي المثبط في الجهاز العصبي المركزي تتألف مستقبلات GABAA من مجموعة من خمس وحدات فرعية  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\gamma$  تمتد للغشاء بعد المشبكي لكل وحدة فرعية ، يوجد العديد من **أنواع فرعية** (على سبيل المثال ، هناك ستة أنواع فرعية من الوحدة الفرعية  $\alpha$  ) ويؤدي ارتباط GABA بمستقبلاته إلى فتح القناة الشاردية المركزية ، مما يسمح **شوارد الكلور بالتدفق عبر المسام** وتسبب **فرط استقطاب الخلايا العصبية وتقلل من النقل العصبي** عن طريق تثبيط تشكل 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 النقل GABAergic في الخلايا العصبية التي تحتوي على الوحدة الفرعية  $\alpha 2$  في مستقبلات GABAA الخاصة بها ، وبالتالي تثبيط الدوائر العصبية في الجهاز اللمبي 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  $\alpha 1\text{-GABA}_A$  .

**فقدان الذاكرة المتقدم Anterograde amnesia:** يتوسط استخدام البنزوديازيبينات بواسطة مستقبلات  $\alpha 1\text{-GABA}_A$  **ضعف مؤقت في الذاكرة** و القدرة على التعلم وتكوين 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  $\alpha 1\text{-GABA}_A$  .

**التأثير المرخي للعضلات :** بجرعات عالية ، تعمل البنزوديازيبينات على إرخاء العضلات المتشنجة والهيكل العظمي ، ربما عن طريق زيادة تثبيط في الحبل الشوكي ما قبل المشبك حيث توجد مستقبلات  $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub> بكميات كبيرة ، يعتقد أن باكوفين 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 عتد اختيار أحد أدوية البنزوديازيبينات.

**اضطرابات القلق :** البنزوديازيبينات فعالة في علاج أعراض  
القلق الثانوية لاضطراب الهلع panic disorder اضطراب  
القلق المعمم (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** المطلوب في وقت النوم مع التخدير.



وتشمل التيمازيبام temazepam ذو المفعول  
المتوسط وتريازولام triazolam قصير  
المفعول نادراً ما يتم استخدام فلورازيبام  
flurazepam طويل المفعول نظراً لعمرها النصفى  
الطويل مما قد يؤدي إلى الإفراط في التخدير  
وتراكم 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 لذلك فهي تعتبر من المواد الخاضعة للرقابة والتوقف المفاجئ عن استخدامها يسبب أعراض الانسحاب التي تشمل الارتباك والقلق والإثارة والأرق والتوتر و نادراً 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 الترنح Ataxia بجرعات عالية ويعيق الأنشطة التي تتطلب تنسيق دقيق للحركة مثل قيادة السيارة ، قد يحدث ضعف الإدراك Cognitive impairment (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 طويل 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 الدعامة الأساسية  
لعلاج التهدة المرضي أو للحث على النوم  
والحفاظ عليه وقد تم استبدالها بالبنزوديازيبينات ،  
وذلك لأن الباربيتورات تحفز بشكل أساسي  
الاعتماد الجسدي وتسبب أعراض الانسحاب .

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

## مضادات الهيستامين :

بعض مضادات الهيستامين 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 الهيستامين 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 لمعالجة الأرق أما باقي مضادات الاكتئاب ، مثل ترازودون trazodone و ميرتازابين وباقي مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات فلا تستعمل لعلاج الأرق .