

If you don't like
where you are,
move.

You are not
a tree.



”الأدوية المؤثرة على الجملة العصبية المركزية

“Drugs affecting the Central Nervous System (CNS)

١. الأمراض التنكسية العصبية

الأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون

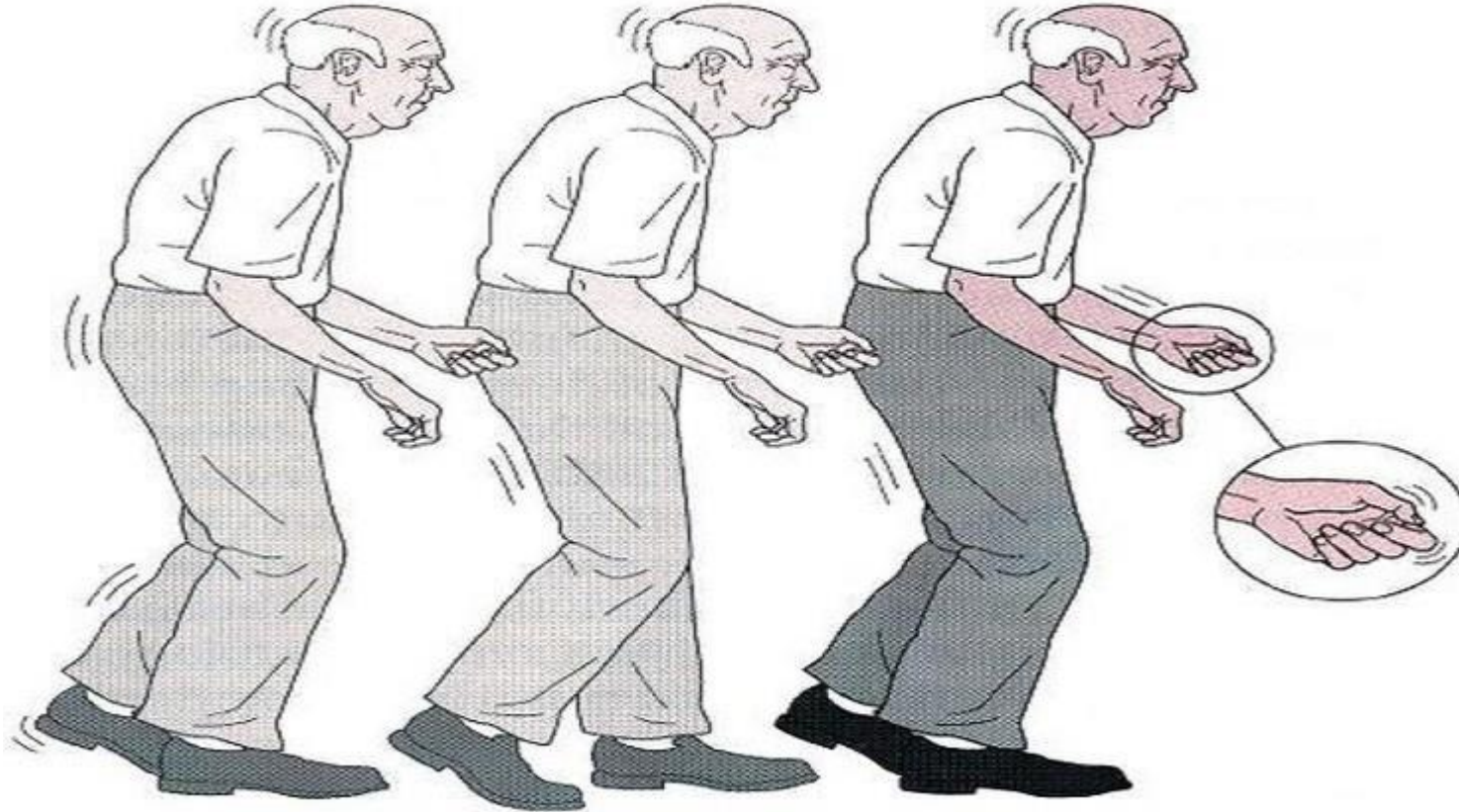
Neurodegenerative Diseases

Drugs used in Parkinson's Disease

Neurodegenerative Diseases الأمراض التنكسية العصبية

- تتضمن الأمراض التنكسية في CNS: داء باركنسون (Parkinson's Disease (PD)، داء ألزهايمر (Alzheimer's Disease (AD)، داء هنتينغتون (Huntington's Disease (HD)، التصلب الجانبي الضموري أو المرض العصبي الحركي (Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). مع العلم أن المرض الأكثر شيوعاً فيما بينها هو ألزهايمر.
- تتميز هذه الأمراض بالفقدان المستمر والانتقائي لعصبونات محدّدة في مناطق معيّنة من الدماغ مؤدية إلى اضطرابات في الحركة و/أو في الوعي تكون مميزة لكل مرض.
- مثلاً، يتميز داء باركنسون بفقدان عصبونات دوبامينرجية في المادة السوداء Substantia Nigra، في حين يترافق داء ألزهايمر بفقدان عصبونات كولينرجية في النواة القاعدية Nucleus Basalis.
- يمكن تقسيم الوسائط العصبية في CNS بحسب طبيعة الإستجابة التي تعطيها إلى:
 1. وسائط عصبية محفّزة Exitatory: ACh، NE، DA، غلوتامات Glutamate، سيريوتونين Serotonin، المادة Substance P P.
 2. وسائط عصبية مثبّطة Inhibitory: سيريوتونين Serotonin، GABA و غليسين Glycine.

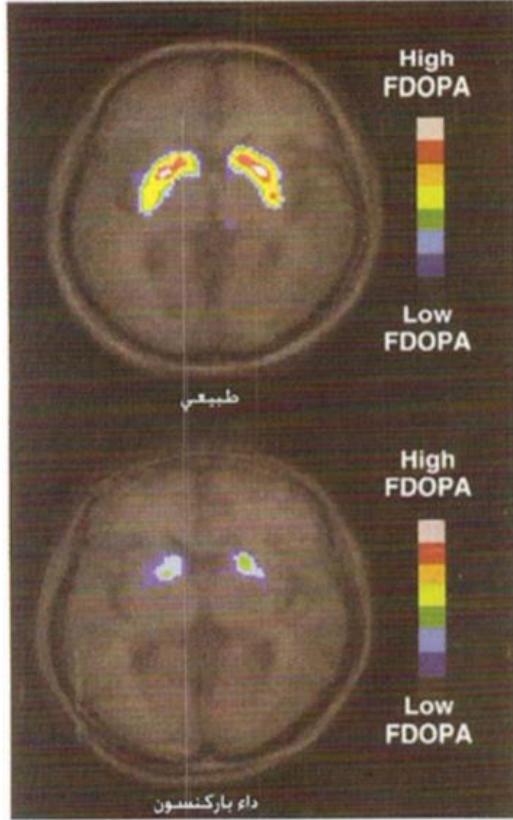
مرض باركنسون الشلل الرعاشي



داء باركنسون Parkinson's Disease

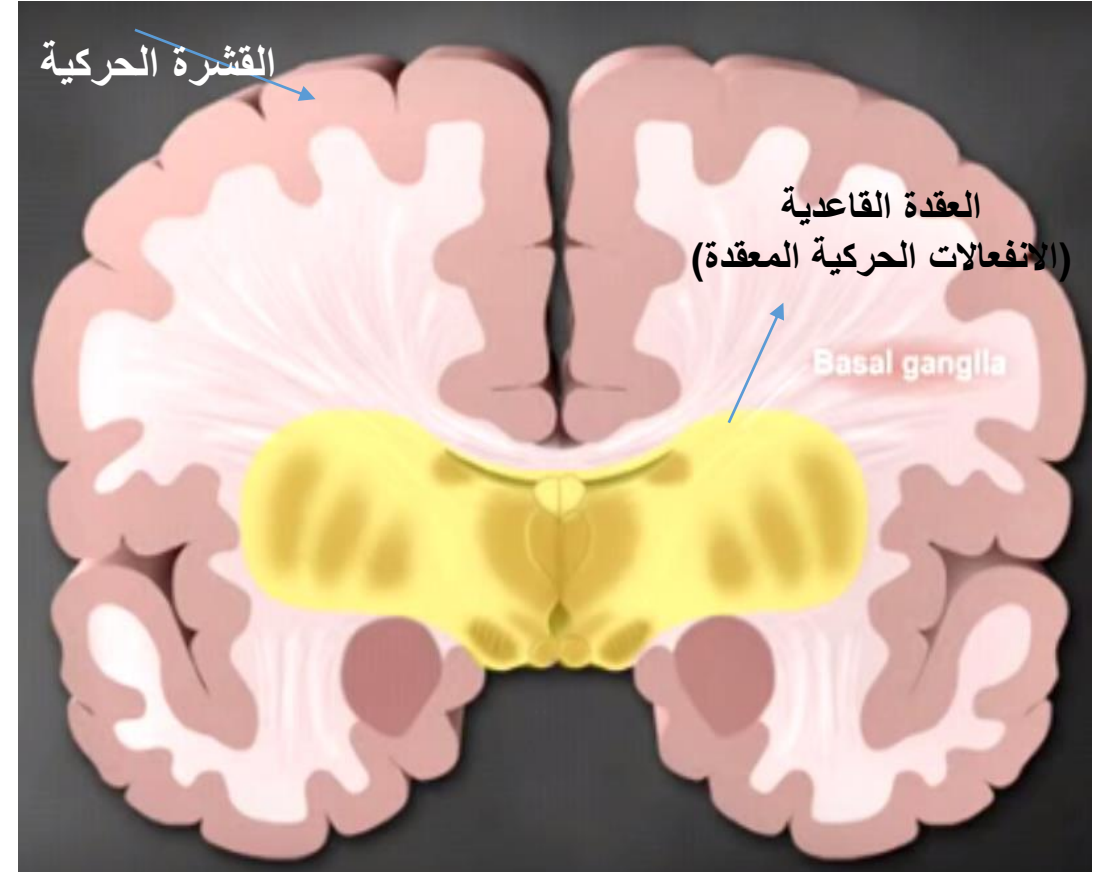
- هو اضطراب عصبي تنكسي مترجع باستمرار في حركة العضلات يصيب الجملة العصبية المركزية CNS ويحدث غالباً لدى المسنين >65 سنة، احتمال إصابة الذكور ضعف الإناث.
- المقصود بـتنكسي Degenerative أنه يؤدي إلى حدوث تبدل أو تخرب في الخلايا بشكل مستمر ودون معرفة السبب، ويعتبر من الأمراض التنكسية الشائعة وأول من وصفه جيمس باركنسون وأسماه الشلل الرعاش.
- الأعراض المميزة لداء باركنسون:
 - ✓ رعاش Tremor خاصة في وقت الراحة (يقل أثناء النوم والقيام بالحركات الإرادية)
 - ✓ صلابة عضلية Muscular Rigidity (صمل أو فرط المقوية)
 - ✓ بطء الحركة Bradykinesia (البطء في القيام بالحركات الإرادية)
 - ✓ اضطرابات في وضعية الجسم والمشي Postural and Gait Abnormalities
 - ✓ في المراحل المتأخرة قد يترافق مع الخرف Dementia

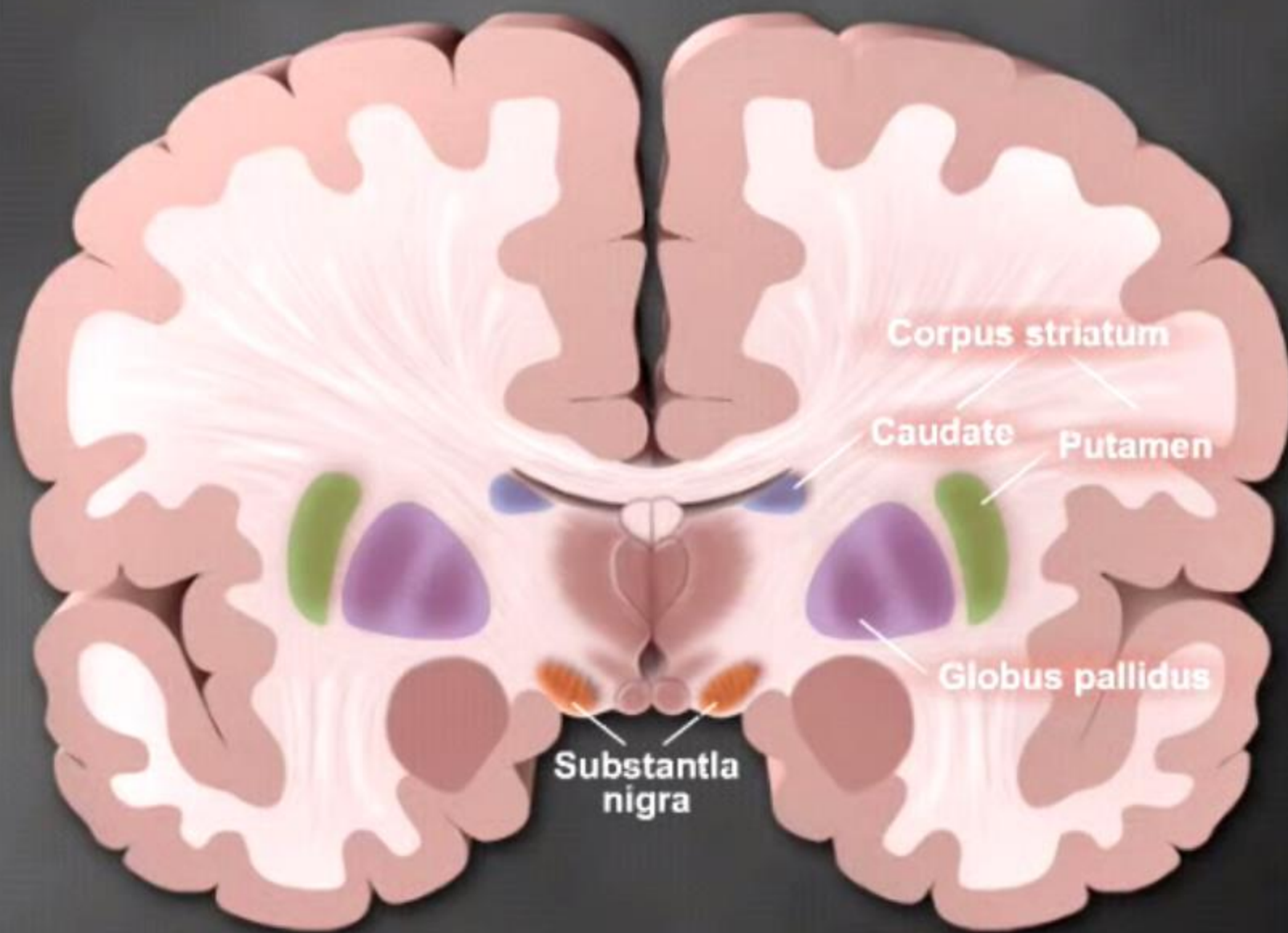
- **الإمراضية Etiology:** سبب المرض مجهول لدى معظم الأشخاص لكنه يترافق بتخرب العصبونات الدوبامينرجية الموجودة في المادة السوداء ينتج عنه نقص في عمل وتأثيرات DA في أجزاء الجسم المخطط Corpus Striatum في الدماغ المسؤولة عادةً عن التحكم بالحركة.
- يلعب DA دوراً هاماً على مستوى CNS في تنظيم الحركات الإرادية، الدوافع (المكافأة والعقاب)، السلوك، تثبيط إنتاج البرولاكتين، المزاج والذاكرة.



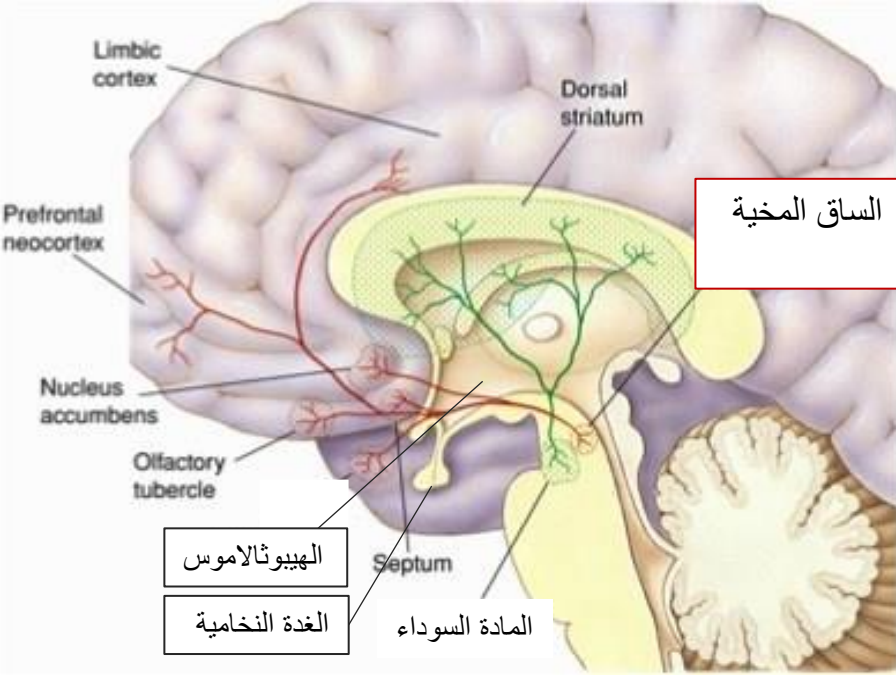
الشكل 5.8

يظهر التصوير البوزيتروني للدماغ اختلاف مستويات فلورودوبا بين المصابين وغير المصابين بداء باركنسون.





مسارات الدوبامين DA المركزية



• يوجد 3 مسارات رئيسية للعصبونات الدوبامينرجية في الدماغ:

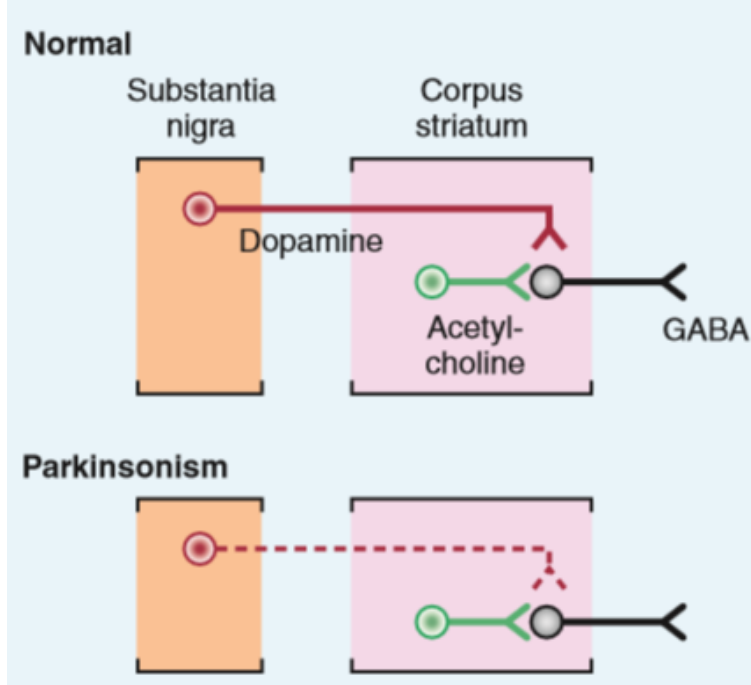
1. مسار الجملة المخططة السوداء: يمثل مسار الدوبامين الأكبر في الدماغ حيث تتوضع أجسام العصبونات الدوبامينرجية في المادة السوداء وتمتد إلى الجسم المخطط. تلعب عصبونات هذه الجملة دوراً هاماً في تحفيز الحركة الإرادية ويؤدي تنكس هذه العصبونات إلى داء باركنسون.

2. مسار الساق المخية – الجهاز الخوفي: وفيه تتوضع أجسام العصبونات الدوبامينرجية في الساق المخية وتنتهي في الجهاز الخوفي أو اللمبي (خاصة المناطق الأمامية من قشرة الدماغ).

تلعب عصبونات هذا المسار دوراً هاماً ومعقداً في الدوافع (مبدأ المكافأة والعقاب)، السلوك، المزاج، التفكير الموجّه، التحكم بالعواطف. يمكن أن يكون لاضطراب هذا المسار دور في تطور داء الشيزوفرينيا أو انفصام الشخصية Schizophrenia. وهنا يكون DA زائد فتعطى مضادات الذهان (يعطى مضاد دويامين).

3. مسار الهيپوثالاموس – الغدة النخامية: وفيه تتوضع أجسام العصبونات الدوبامينرجية في الهيپوثالاموس وتمتد إلى الغدة النخامية Pituitary Gland. وتتميز هذه العصبونات بفعالية منتظمة ذات تواتر معين مؤدية إلى تثبيط إفراز البرولاكتين (بطريقة غير مباشرة من خلال تنشيط العامل المثبط للبرولاكتين وبالنتيجة نقص إدرار الحليب). يؤدي الخلل في هذا المسار إلى زيادة البرولاكتين وبالتالي زيادة إفراز الحليب سواء فيزيولوجياً (الحمل والإرضاع) أو مرضياً (ورم في النخامى).

الفيزيولوجيا المرضية لداء باركنسون



- مخطط يمثل العصبونات المؤثرة في داء باركنسون. ففي الحالة الطبيعية تمارس العصبونات الدوبامينرجية الصادرة عن المادة السوداء تأثيراً مثبطاً للعصبونات الغابوية (GABAergic) الصادرة عن الجسم المخطط في حين تمارس العصبونات الكولينرجية تأثيراً محفزاً للعصبونات الغابوية.

- عند الإصابة بداء باركنسون يحدث تخرب وتنكس في العصبونات الدوبامينرجية وبالتالي يختفي تأثيرها المثبط للعصبونات الغابوية ← تخضع فقط للتأثير المنشط لـ ACh الذي تطلقه العصبونات الكولينرجية.

- وبالنتيجة: ↓ فعالية النقل العصبي المتواسط بـ DA ← ↑ فعالية النقل العصبي المتواسط بـ ACh ← رعشة ← ↑ فعالية النقل العصبي المتواسط بـ GABA (المثبط) ← تثبيط العصبونات التالية المسؤولة عن الحركة ← تباطؤ ونقص الحركة.

القشرة المخية

Striatum

أستيل كولين
منبه

دوبامين
مثبط

الجسم المخطط

المادة السوداء

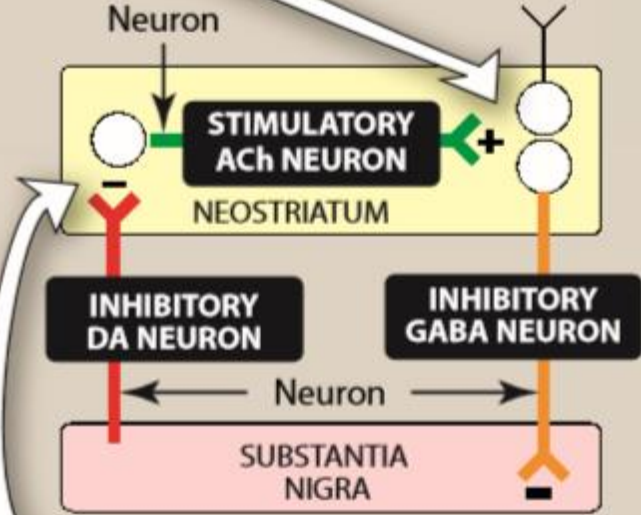
Substantia nigra



2

Loss of the inhibitory effect of dopamine results in more production of acetylcholine, which triggers a chain of abnormal signaling leading to impaired mobility.

Connections to muscle through motor cortex and spinal chord



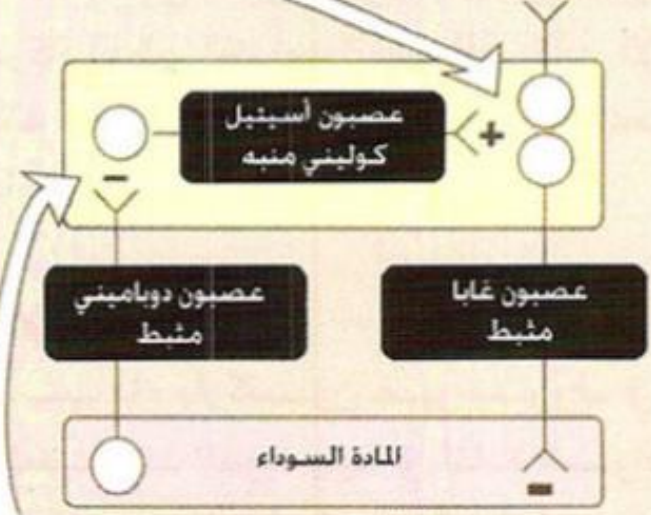
1

Cell death results in less dopamine release in the neostriatum.

2

فقد التأثير المثبط للدوبامين ينتج عنه إنتاج أكبر للأسيتيل كولين. بطلق سلسلة إشارات شاذة تؤدي إلى خلل الحركة

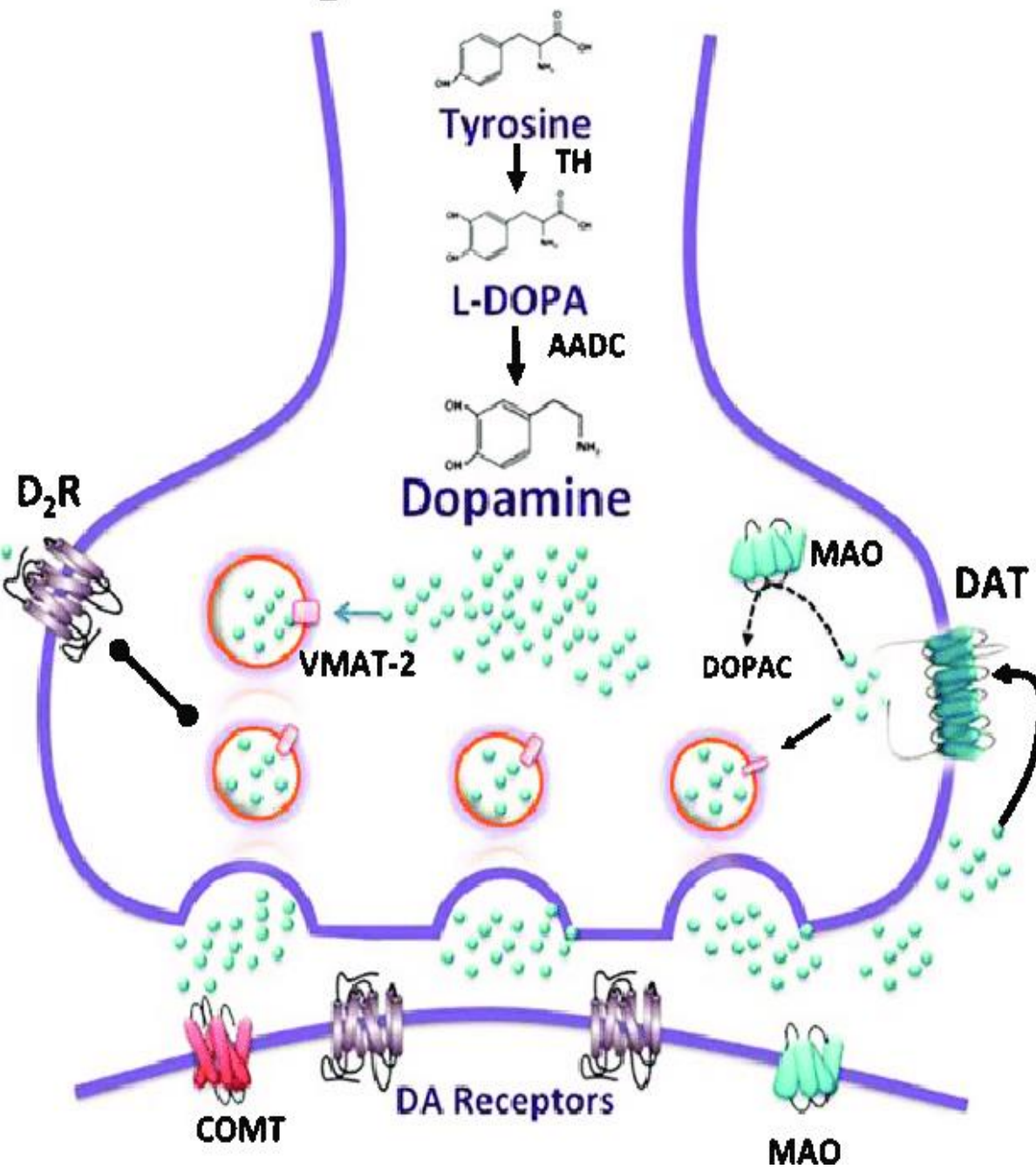
الاتصالات مع العضلات عبر القشر الحركي والحبل الشوكي



1

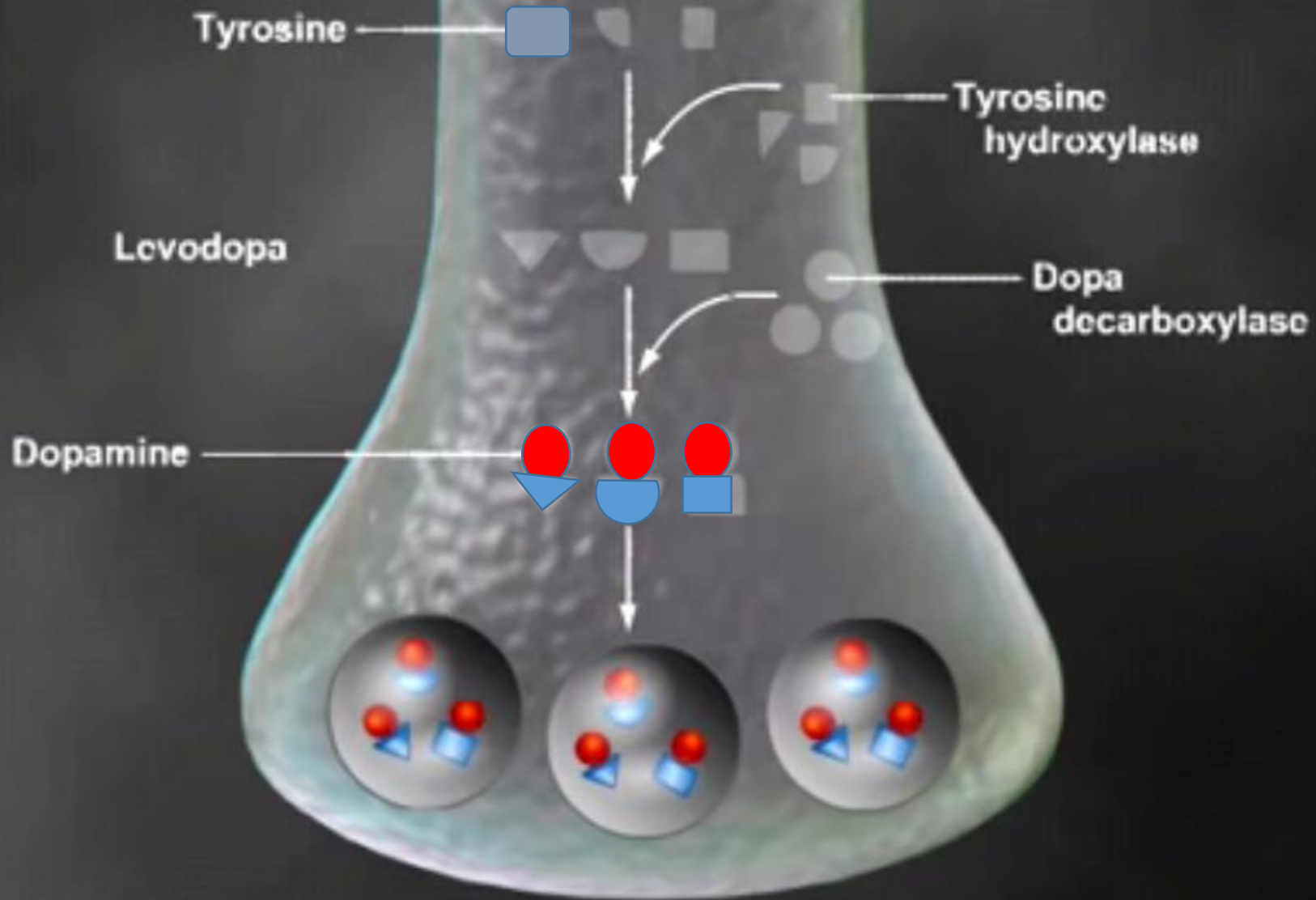
ينتج الموت الخلوي عن نقص إطلاق الدوبامين في الدماغ الجديد

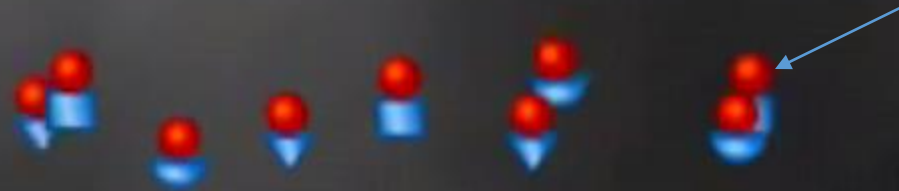
Nigrostriatal Terminal



النقل المشبكي عبر العصبونات الدوبامينرجية

1. يتم اصطناع الدوبامين DA انطلاقاً من الحمض الأميني التيروسين γ ← إلوبا L-Dopa ← دوبامين DA.
 2. يتم نقل وتخزين DA في حويصلات التخزين بواسطة الناقل الحويصلي للأمينات الأحادية (VMAT).
 3. بعد وصول كمون العمل إلى النهاية العصبونية تفتتح قنوات Ca^{2+} الميوبة بالفولتاج وتتدفق شوارد Ca^{2+} إلى داخل العصبون ← يتحرر DA في الفالق المشبكي.
 4. يرتبط DA بمستقبلاته بعد المشبكية وقبل المشبكية.
 5. يُعاد النقاط DA خارج الفالق المشبكي إلى داخل العصبون قبل المشبك بواسطة نواقل إنتقائية للدوبامين DAT مرتبطة بقنوات Na^{+} حيث يعاد تجميع DA في حويصلاته بواسطة VMAT أو يتخرب بفعل أنزيمات مونو أمين أوكسيداز (MAO).
- ما يميز العصبونات الدوبامينرجية عن العصبونات الأدرينرجية أنها لا تحوي أنزيم دوبامين β هيدروكسيلاز المسؤول عن تحويل DA إلى NE.
- ملاحظة: يُستقلب DA بفعل أنزيمات MAO بنوعيه A و B (النمط B نوعي للدوبامين أما النمط A فيستقلب DA و NE والسيروتونين)، كما يُستقلب DA بفعل أنزيمات COMT.





دوبامين







إعادة قبط الدوبامين

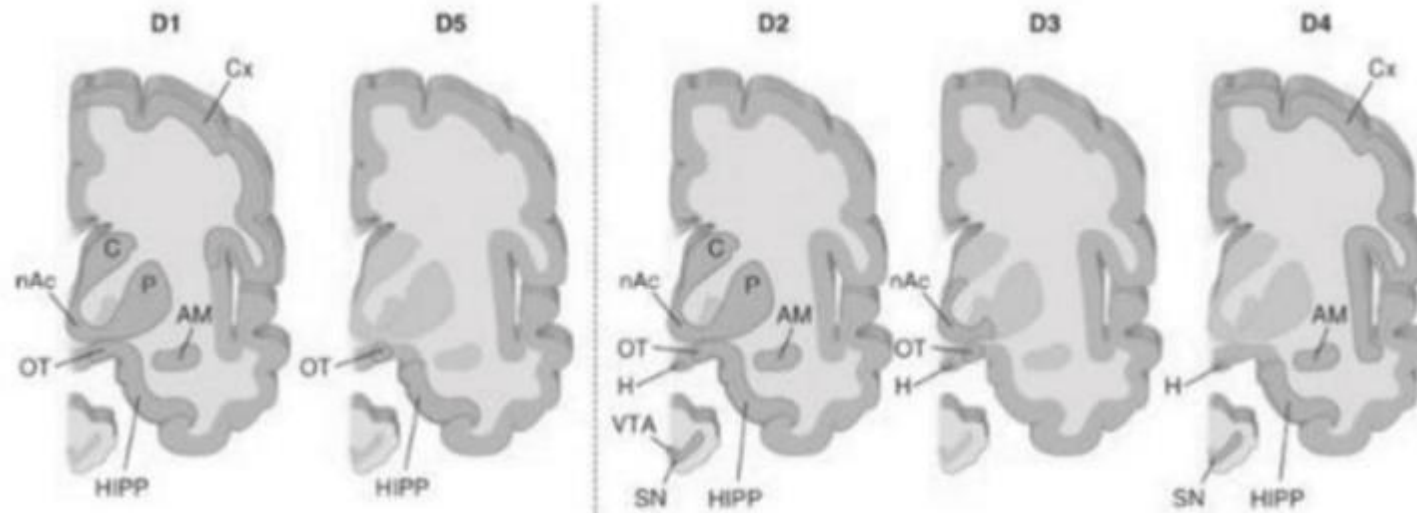


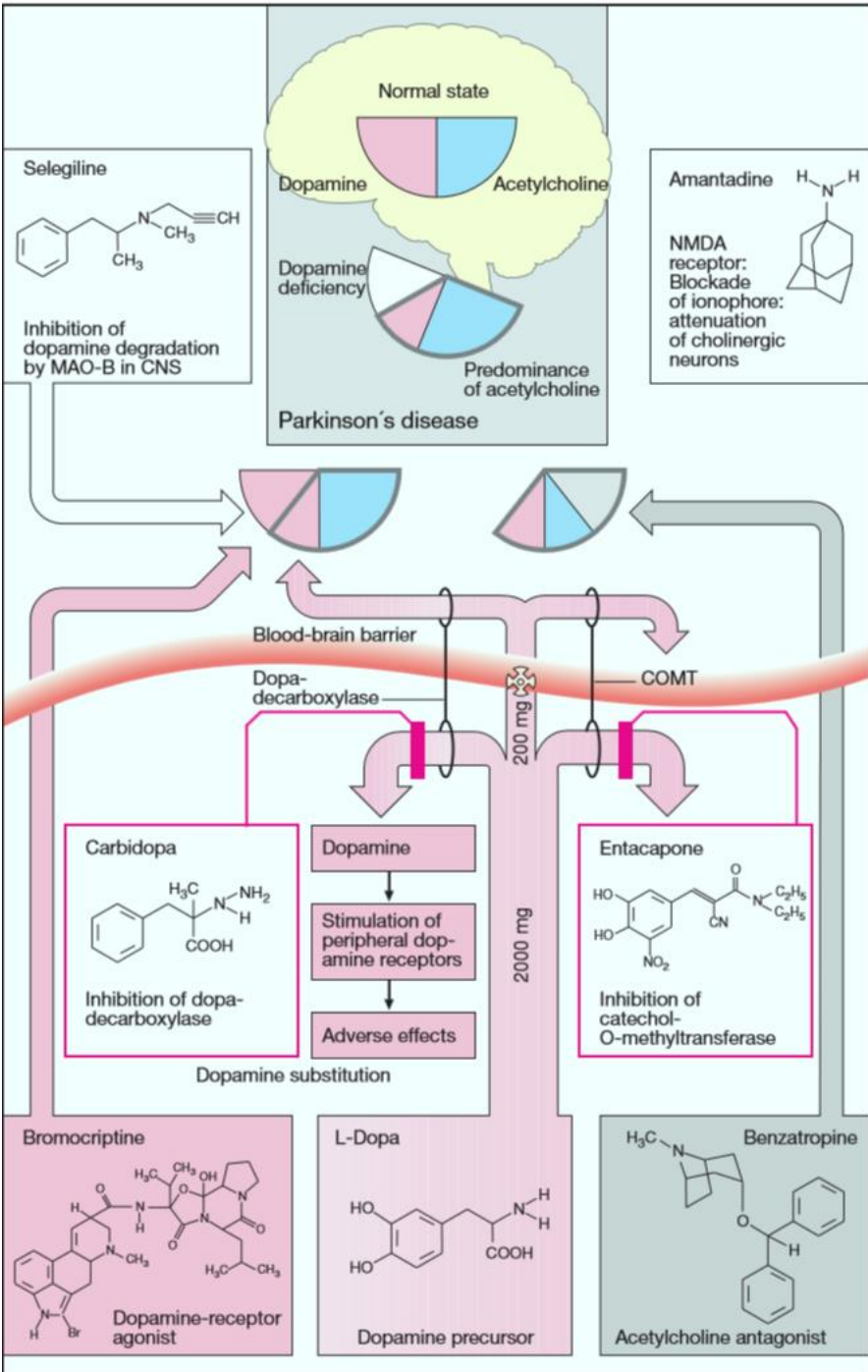
تخريبه بأنزيمات ال:
COMT و MAO B



المستقبلات الدوبامينرجية Dopamenergic receptors

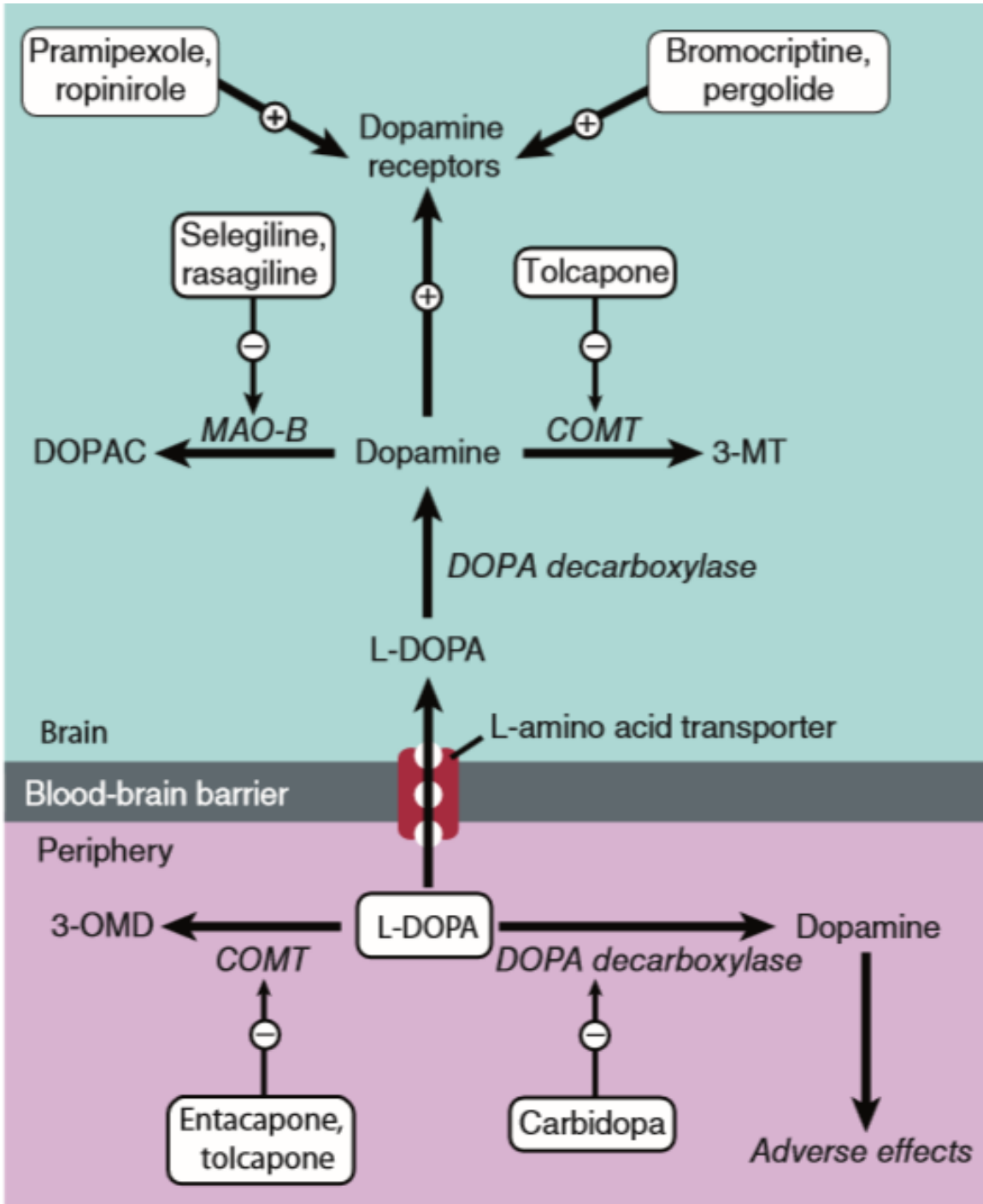
- تنتمي المستقبلات الدوبامينرجية إلى عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G، وهي تتألف من 5 أنماط فرعية من المستقبلات تُصنّف ضمن عائلتين أساسيتين هما D1 و D2 حيث ينتمي إلى العائلة D1: (D1، D5) و إلى العائلة D2: (D2، D3، D4) تختلف في توزيعها في مناطق الدماغ المختلفة كما تختلف في آلية نقلها لإشارة الشاد الذي يرتبط بها.
- مستقبلات العائلة D1: تحفيزها يؤدي إلى استثارة الخلية الهدف حيث تزداد مستويات cAMP و شوارد Ca^{2+} بالإضافة إلى تفعيل البروتين كيناز C (PKC) داخل الخلية.
- مستقبلات العائلة D2: تحفيزها يؤدي إلى تثبيط الخلية الهدف حيث تنخفض مستويات cAMP كما تنخفض تيارات شوارد Ca^{2+} المبوّبة بالفولتاج داخل الخلية ← فرط استقطاب الخلية.





• إن علاج داء باركنسون ليس علاجاً سببياً وإنما علاج عَرَضِيّ وتعويضي لأنه يعتمد على تعويض النقص في DA أو إنقاص تأثيرات ACh (الحاصرات الكولينرجية).

- يمكن تعويض DA من خلال إعطاء:
 - طليعة للدوبامين DA Precursor (الدوبا ومشتقاته)
 - شادّات المستقبلات الدوبامينرجية - Dopamine-Receptor Agonists
 - مثبطات الأنزيمات المخربة للـ DA



الإستراتيجيات العلاجية لمعالجة داء باركنسون

يُظهر الشكل الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون إضافة إلى الأنزيمات التي تتدخل في استقلاب هذه الأدوية.

MAO (monoamine oxidase)

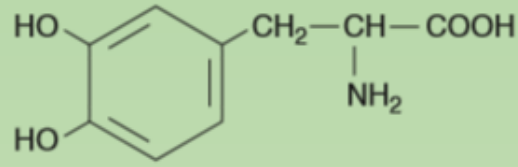
COMT (catechol-*O*-methyltransferase)

DOPAC (dihydroxyphenylacetic acid)

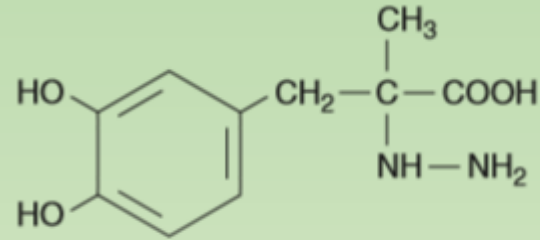
L-DOPA (levodopa)

3-OMD (3-*O*-methyldopa)

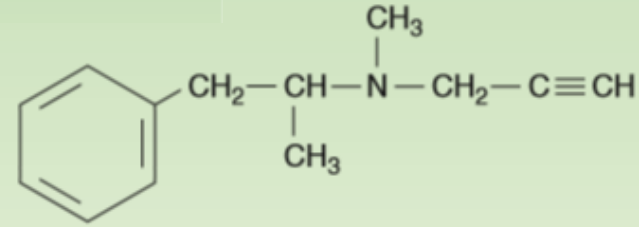
أدوية داء باركنسون



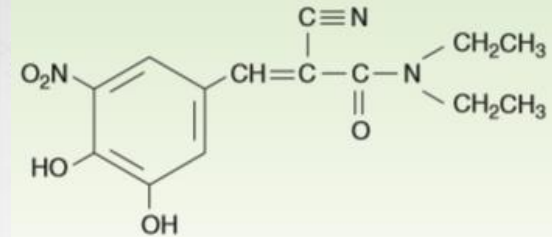
Dihydroxyphenylalanine
(DOPA)



Carbidopa



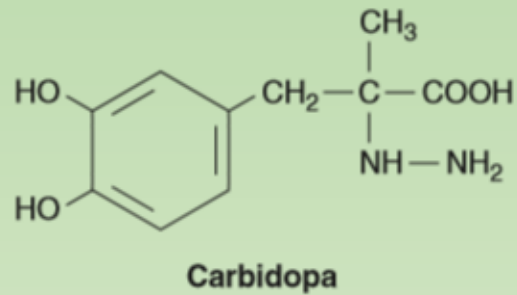
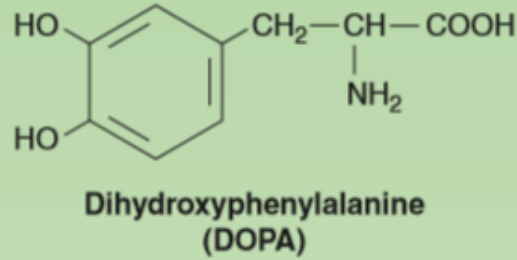
Selegiline



Entacapone

يجب التأخر قدر الإمكان في عملية بدء العلاج لأنه بعد 4-5 سنوات من العلاج تصبح الإستجابة ضعيفة ويظهر تموج في الفعالية بسبب ضعف تأثير أو ضعف الإستجابة للدواء، حيث يتحسن المريض فترة قصيرة ثم تعود له الأعراض وبالتالي إذا زدنا الجرعة تظهر الآثار الجانبية لذلك من الأفضل التأخر ببدء العلاج قدر الإمكان

أدوية داء باركنسون - طليعة الدوبامين DA Precursor



✚ **Levodopa (L-DOPA):** هو طليعة الدوبامين حيث يتحول بفعل أنزيم DOPA decarboxylase (AADC) الموجود محيطياً ومركزياً إلى DA.

✓ بما أن داء باركنسون ناجم عن نقص في DA لذلك لا بد من تعويضه، إلا أن إعطائه فمويًا غير فعال لأنه لا يجتاز BBB في حين أن L-DOPA يمكنه ذلك عن طريق ناقل الحموض الأمينية الميسرة (LAT) L-amino Acid Transporter. وفي الدماغ يتم تحويله إلى DA بفعل أنزيم AADC بعد التقاطه من قبل العصبونات الدوبامينرجية السليمة المتبقية في الدماغ.

✓ **ملاحظة:** السابقة L- تعني أن المركب يحرف الضوء المستقطب نحو اليسار وهي اختصار للسابقة -Levo، لذلك فإن الإسمين L-DOPA و Levodopa يعبران عن نفس المركب.

✓ يتحول جزء من L-DOPA محيطياً إلى DA بفعل أنزيم AADC مؤدياً إلى حدوث تأثيرات جانبية غير مرغوبة.

✓ من الممكن منع تشكل DA المحيطي عن طريق تثبيط أنزيم AADC وبالتالي فإن إعطاء مثبطات هذا الأنزيم يسمح بتقليل الآثار الجانبية الناتجة عن تحول L-DOPA محيطياً إلى DA كما أنها تقلل من كمية الجرعة اللازمة من L-DOPA للحصول على التأثير المطلوب.

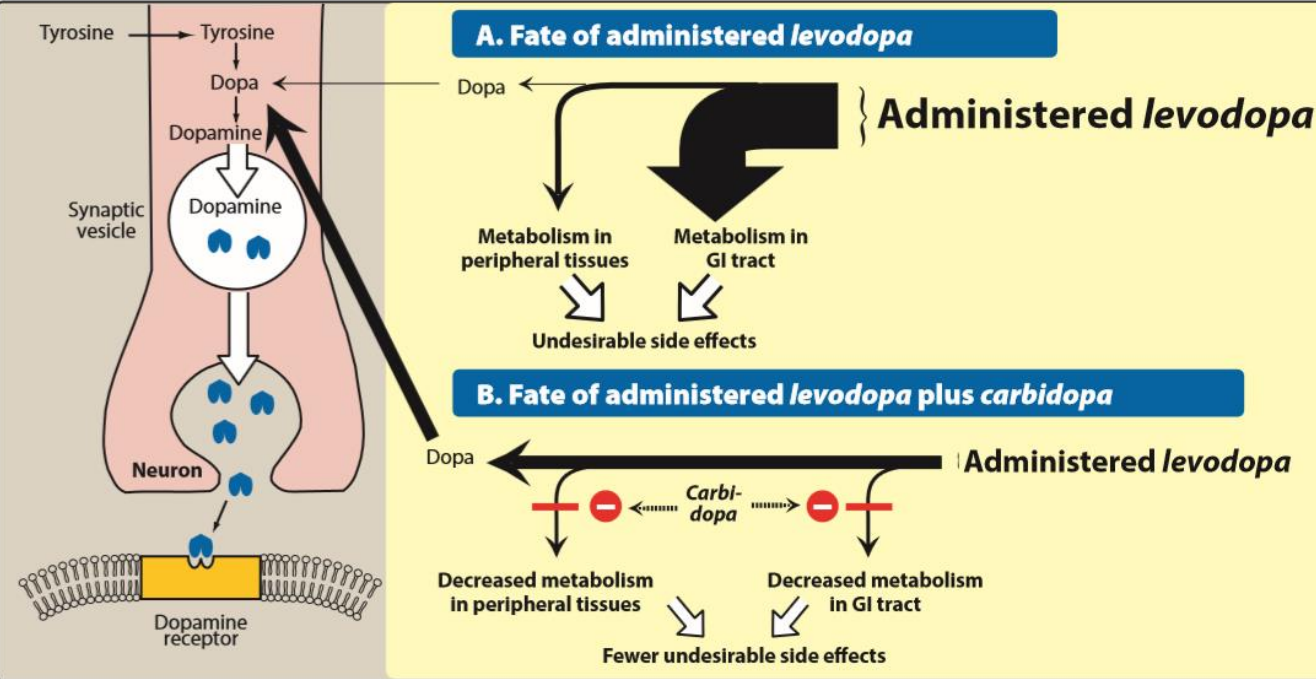
✚ **Carbidopa**: مثبط أنزيم AADC محيطي لا يعبر BBB تتم مشاركته مع L-DOPA بهدف زيادة عمره النصف في الدوران وحمايته من التآكل بالأنزيم لحين وصوله CNS. مع العلم بأن الجزء الفعّال من جرعة L-DOPA هو فقط الجزء الذي يصل الدماغ.

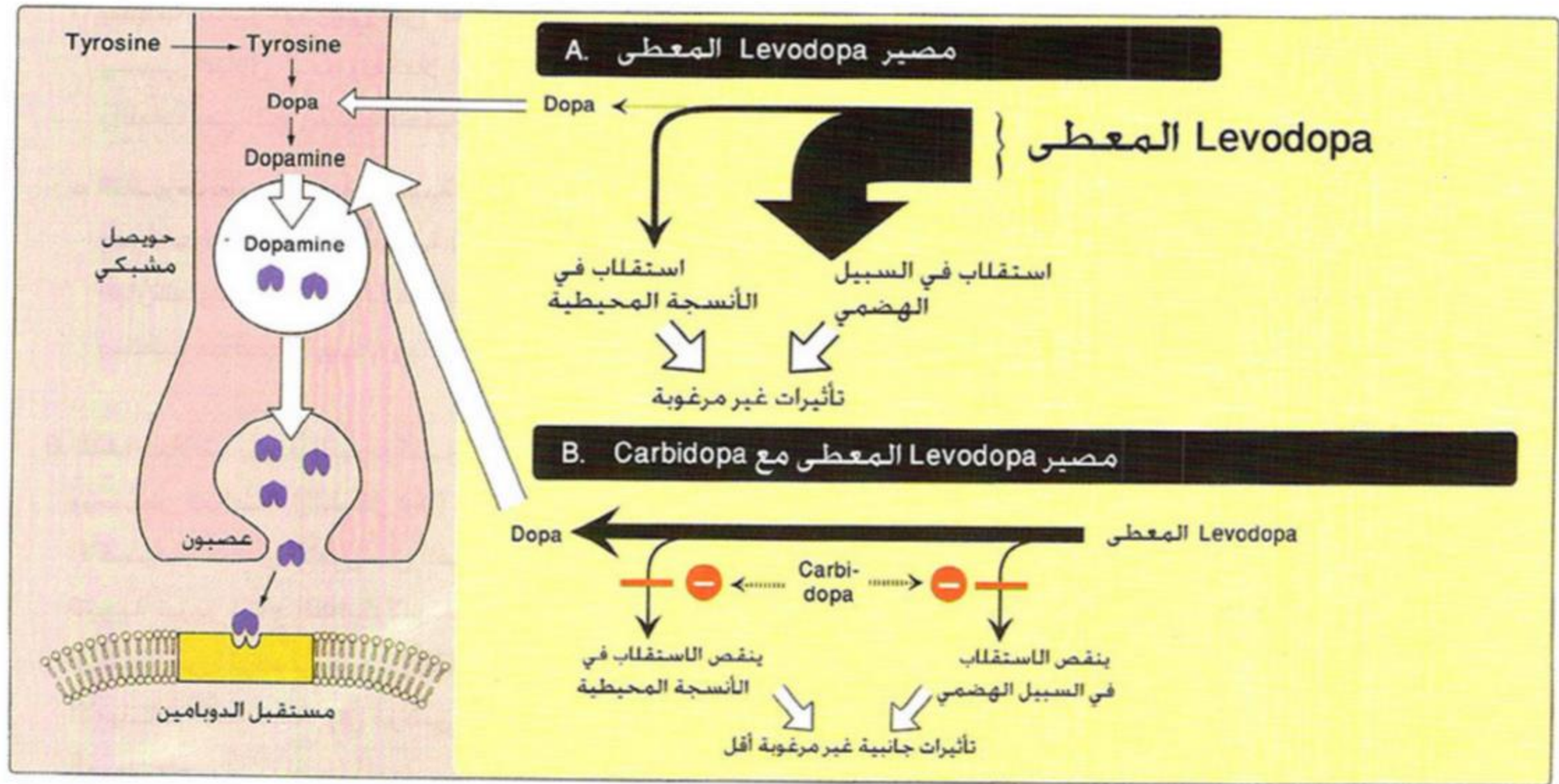
✓ يبيّن الشكل مصير L-DOPA المعطى فمويّاً حيث يمثل السهم العريض جرعة عالية في حين يمثل السهم الضيق جرعة منخفضة. يُظهر المخطط النسبة المئوية للجرعة المعطاة في حال تقديم L-DOPA لوحده أو مع Carbidopa.

✓ تكمن الفائدة من المشاركة بين الدوائين في انخفاض الكمية الواجب إعطاؤها من L-DOPA للحصول على نفس تركيزه وتأثيره في الدماغ وبالتالي زيادة توافره الحيوي فيه. بالإضافة إلى انخفاض تأثيراته الجانبية في النسيج المحيطية (بسبب تحوله محيطياً إلى DA).

✓ تخفف المشاركة بين الدوائين الأعراض خلال السنوات الخمس الأولى من المعالجة بعدها تقل الإستجابة له.

✚ **Sinemet**: هو مثال عن دواء فموي تشاركي مؤلف من Carbidopa و L-DOPA، يُعطى 3 مرات يومياً قبل الوجبات بحوالي 30-60 دقيقة.





الشكل 7.8

تخليق الدوبامين اعتباراً من الليفودوبا في غياب وحضور الكاربيدوبا. المثبط للدوبامين ديكاربوكسيلاز في الأنسجة المحيطية.

✦ (L-DOPA) Levodopa

✓ يحسن هذا الدواء كل الأعراض السريرية الباركنسونية وبشكل خاص بطء الحركة وأي إعاقات تنتج عنها. ويتم الحصول على أفضل النتائج خلال أول 3 أو 4 سنوات من العلاج ثم تتناقص الإستجابة له نتيجة فقدان العصبونات الدوبامينرجية مع الوقت.

✓ يُمتص الدواء سريعاً في الأمعاء الدقيقة (إذا كانت خالية من الطعام) بشكل تنافسي مع الحموض الأمينية ← يقل امتصاصه في حال تم إعطاؤه مع الطعام وخاصة الغني بالبروتينات ← يفضل تناوله قبل الطعام بـ 45-60 دقيقة (على معدة فارغة).

✓ ينشط (Pyridoxine) Vit-B₆ عمل أنزيم AADC ويفعله ← تسريع عملية تخرب L-DOPA قبل اجتياز BBB.

✗ أهم تأثيراته الجانبية:

– المركزية (تظهر خاصة عند مشاركة الدواء مع Carbidopa): اضطرابات حركية Dyskinesias (حركات إيقاعية غير مسيطر عليها في الرأس والجذع) وهي أكثر التأثيرات ظهوراً وإزعاجاً، تبدل في المزاج، هذيان وهلوسة (أعراض ذهان) ← لا يُعطى للمرضى النفسيين.

– المحيطة (تظهر خاصة عند تناول الدواء دون مشاركة): هضمية وقلبية

✓ الهضمية: قَهَم (فقدان الشهية للطعام)، غثيان وإقياء نتيجة تحريض مركز الإقياء في جذع الدماغ.

✓ القلبية: تسرع قلب (اضطراب نظم)، وهبوط ضغط.

قمه



غثيان وإقياء



تسرع قلب



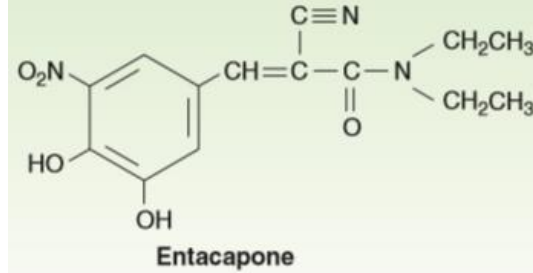
هبوط ضغط الدم



مشاكل نفسية



أدوية داء باركنسون - مثبّطات أنزيم COMT Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibitors



⚡ *Entacapone* و *Tolcapone*: مركبان يتبّطان بشكل إنتقائي وعكوس أنزيم COMT، تُستخدم بالمشاركة مع *L-DOPA* و *Carbidopa* بهدف تقليل استقلاب *L-DOPA* محيطياً وبالتالي زيادة كميته القادرة على عبور BBB إلى CNS.

✓ مع العلم بأن أنزيم COMT يقوم باستقلاب *L-DOPA* الموجود محيطياً ومركزياً.

✓ تُمتص هذه المركبات جيداً في القناة الهضمية ولا تتأثر بوجود الطعام.

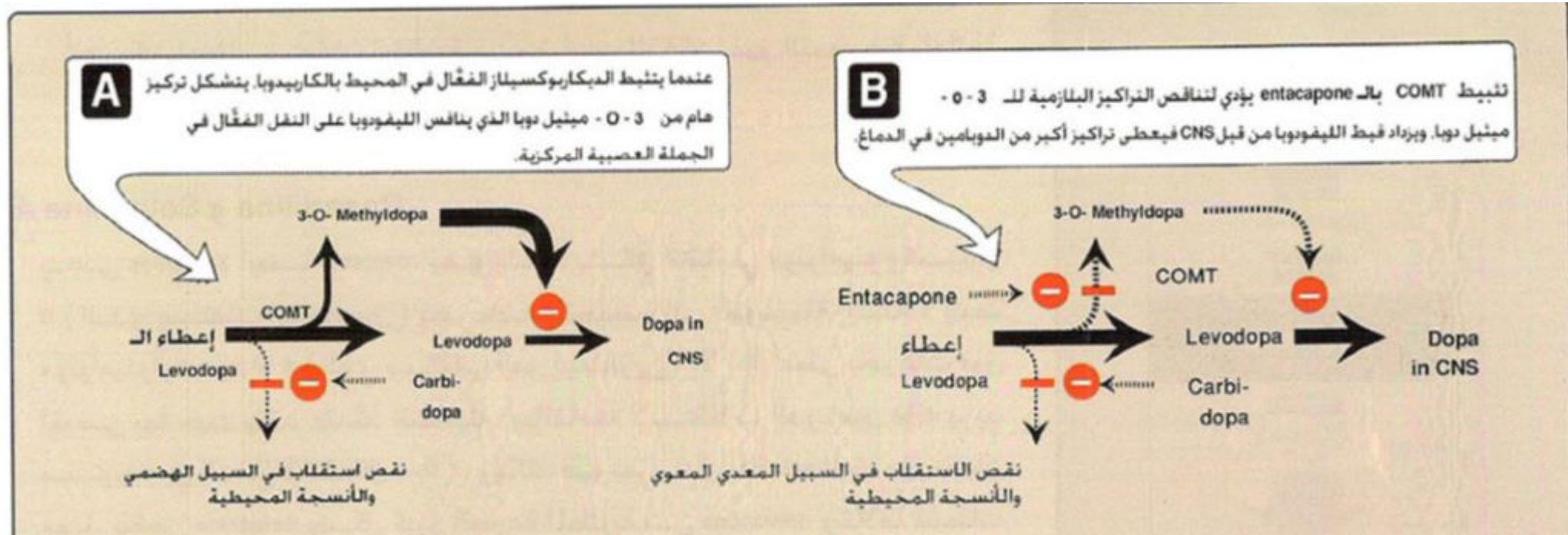
✓ إن مركب *Tolcapone* قادر على الوصول إلى CNS ← يمكنه تثبيط COMT مركزياً، كما أن ألفته للأنزيم أقوى وبالتالي فإن فترة تأثيره أطول من *Entacapone* الذي يجب أن يُعطى بجرعات متكررة.

✗ أهم التأثيرات الجانبية:

يسبب *Tolcapone* تنخراً كبدياً خطيراً ← يجب استخدامه مع مراقبة الوظائف الكبدية للمريض وفقط عند فشل الإجراءات الأخرى. أما *Entacapone* فلا يسبب ذلك مما أدى إلى استخدامه بدلاً عن *Tolcapone* في كثير من الحالات.

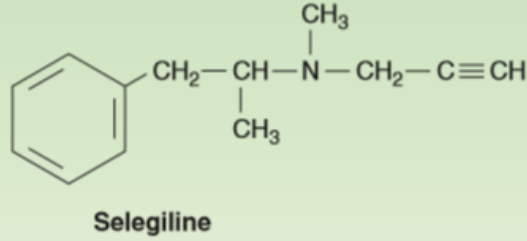
⚡ *Stalevo*: هو دواء تشاركي بين *L-DOPA* و *Carbidopa* و *Entacapone*.

تأثير Entacapone على تركيز DOPA في CNS



- ✓ يُعد مسار استقلاب $L-DOPA$ من خلال مَثِيلَتِهِ بأنزيم COMT إلى 3-O-methyldopa مساراً ثانوياً في العادة. لكن عند تثبيط فعالية أنزيم AADC محيطياً باستخدام Carbidopa تتشكل عندها كمية كبيرة من مركب 3-O-methyldopa يتنافس مع $L-DOPA$ على مواقع نقله الفعّال إلى داخل CNS.
- ✓ عند تثبيط COMT بمركّب Entacapone أو Tolcapone تنخفض تراكيز 3-O-methyldopa المتشكّلة في البلازما ← ازدياد الإلتقاط المركزي لـ $L-DOPA$ وتحقيق تراكيز أعلى من DA في الدماغ.

أدوية داء باركنسون - مثبطات أنزيم MAO-B Monoamine Oxidase-B (MAO-B) Inhibitors



✚ *Selegiline* (سليجلين) أو *Deprenyl*: مثبط انتقائي غير عكوس للأنزيم MAO-B بالجرعات المنخفضة والمتوسطة لكن إذا أعطي الدواء بجرعات عالية يفقد انتقائيته فيثبط أيضاً MAO-A الذي يستقلب NE والسيروتونين.

✓ من خلال تثبيطه لاستقلاب DA فهو يزيد من كميته التي تصل الدماغ ← يمكن استخدامه بالمشاركة مع *L-DOPA* فيزيد من فعاليته ويُنقص الجرعة اللازمة منه بشكل كبير.

✓ يؤدي عند تناوله بجرعات عالية إلى ارتفاع ضغط شديد ناتج عن فقدان انتقائيته بتثبيطه لأنزيم MAO-A.

✓ يُستقلب إلى *Amphetamine* الذي يمتلك خواصاً منشّطة تحفيزية (يمكن أن يُستخدم في علاج الكآبة) مؤدياً أحياناً إلى الأرق *Insomnia* إذا أعطي الدواء في فترة بعد الظهر ← يُعطى الدواء مرتين يومياً (حبة مع الفطور وحبة مع الغداء).

✚ *Rasagiline* (راساجيلين): مثبط انتقائي غير عكوس للأنزيم MAO-B.

✓ يتمتع بفعالية أكبر بـ 5 مرات من *Selegiline* بالإضافة إلى أنه لا يُستقلب مثله إلى *Amphetamine*.

ملاحظة: يُستخدم الدواءان السابقان بالمشاركة مع أدوية باركنسون الأخرى لتحسين نتائج العلاج بها لأن فائدتها العلاجية عند إعطائها بمفردها تكون أصغر.

أدوية داء باركنسون - شادات مستقبلات الدوبامين Dopamine Receptor Agonists

✓ تتمتع الشادات الدوبامينرجية بميزات إضافية عن *L-DOPA* حيث أنها لا تتطلب تحولاً أنزيمياً إلى شكلها الفعّال، مستقبلاتها غير سامة ولا تتنافس مع مواد أخرى من أجل النقل الفعّال إلى الدم وعبر BBB. بالإضافة إلى أن الأدوية التي تؤثر إنتقائياً على مستقبلات دوبامينرجية محدّدة (ليس جميعها) تكون تأثيراتها الجانبية أخف من *L-DOPA*

✓ تُعد هذه الأدوية خط العلاج الأول لداء باركنسون خاصة أنها تملك فترة تأثير أطول من *L-DOPA* لذلك يفضل البدء بإعطائها لكن من الوارد جداً سلوك الطريق المعاكس بالبدء بمشاركة بين *L-DOPA* و *Carbidopa* ثم تضاف بعد ذلك شادات الدوبامين.

✚ **الشادات الدوبامينرجية الإرغوتية** وتضم *Bromocriptine* (بروموكربتين) و *pergolide* (برغوليد): مشتقة من قلويد الإرغوت *Ergotamine* وهي الأدوية الأقدم في علاج داء باركنسون لكن استخدامها أصبح نادراً في هذا المجال لآثارها الجانبية ولظهور شادات أحدث وأفضل منها.

✓ يعد *Bromocriptine* شاد لمستقبلات D_2 وله العديد من الآثار الجانبية التي تحد من استخدامه: هبوط ضغط انتصابي، تشنّج وعاني محيطي خاصة في الأصابع يكون مؤلماً.

✚ **الشادات الدوبامينرجية اللاإرغوتية** وتضم *Ropinirole* (روبينيرول)، *Pramipexole* (برامبيكسول) و *Rotigotine* (روتيجوتين): تؤخر هذه الشادات من حاجة المريض لاستعمال *L-DOPA* في حالات المرض المبكرة وقد تقلل من الحاجة للجرعات العالية في الحالات المتقدمة.

أهم التأثيرات الجانبية للشادات الدوبامينرجية

✗ التأثيرات الهضمية: قَهَم، غثيان، إقياء يمكن التخفيف من تأثيرها بتناول الدواء مع الوجبات. كما يمكن أن تسبب الإمساك.

✗ التأثيرات القلبية الوعائية: انخفاض ضغط انتصابي خاصة عند بدء العلاج. كما يمكن أن تسبب لا نظميات قلبية مما يستدعي إيقاف العلاج.

✗ اضطرابات حركية Dyskinesias مشابهة للتي يسببها L-DOPA يمكن السيطرة عليها بخفض الجرعة الكلية المُعطاة.

✗ اضطرابات ذهنية Mental Disturbances مثل الإرتباك والهلوسة والتخيلات وهي أشد من التي تظهر مع استخدام L-DOPA. تزول هذه الأعراض عند إيقاف الدواء.

✓ ملاحظة: في حالات نادرة قد تؤدي مشاركة كل من L-DOPA و Carbidopa مع شادات الدوبامين إلى حدوث حالات نوم مفاجئ ويجب تنبيه المريض لذلك.



تركين



هلاوس



تخليط



غثيان



هبوط ضغط الدم

أدوية داء باركنسون - حاصرات المستقبلات الموسكارينية Muscarinic Receptor Antagonists

✚ من أمثلتها: *Benztropine*، *Biperiden* و *Procyclidine*.

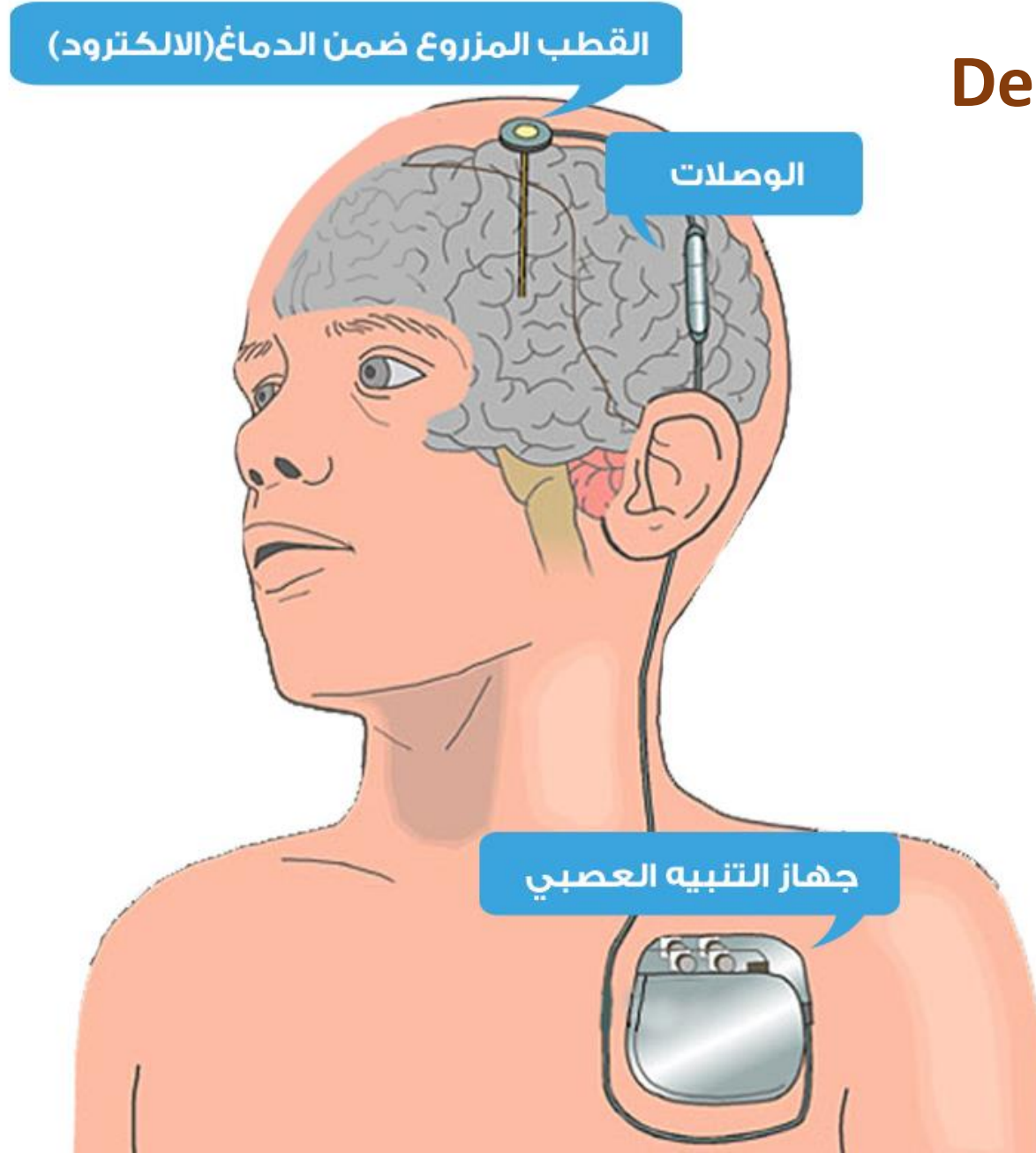
- تعد أقل فعالية من *L-DOPA* وتلعب فقط دوراً مساعداً في المعالجة وتأثيرها على تخفيف الرعشات Tremors أكبر من تأثيرها على الإضطرابات الحركية حيث أنها ضعيفة التأثير في حالات العجز الحركي
- ← يُفضل استخدامها لدى مرضى باركنسون الذين تمثل الرعشة لديهم العرض السريري الأساسي.
- كلها متشابهة من حيث آلية التأثير لكن قد يستجيب المريض لدواء أكثر من الآخر.
- التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية مشابهة للتأثيرات التي تسببها الجرعات العالية من *Atropine* مثل توسع الحدقة، التسرع القلبي، الإحتباس البولي، الإمساك وجفاف الفم بالإضافة إلى التغيرات في المزاج.

أدوية داء باركنسون - أمانتادين Amantadine

- **Amantadine**: دواء فيروسي اكتُشف تأثيره في علاج داء باركنسون بالصدفة وهو يُستخدم بشكل خاص لعلاج الإضطرابات الحركية التي يسببها *L-DOPA* والتي تتطور في المراحل المتأخرة من المرض.
- يُعتقد بأن آلية تأثيره في تخفيف الإضطرابات الحركية تتضمن حصره لمستقبلات الغلوتامات NMDA المحفزة.
- أقل نجاعة من *L-DOPA* كما أن تأثيراته الإيجابية (التخفيف من الرعشة وبطء الحركة والصلابة) قصيرة الأمد غالباً ما تختفي بعد أشهر قليلة من العلاج.
- يسبب الكثير من التأثيرات غير المرغوبة على CNS لكنها تختفي عند إيقاف الدواء. أهم هذه التأثيرات الاكتئاب، الأرق، التحفز والنشاط والهلوسة.
- **ملاحظة:** هناك طرق معالجة تعتمد في حال عدم الإستجابة على التنبيه الكهربائي للدماغ أو عملية زرع نسيج دوباميني (المادة السوداء) إلا أنها قد تسبب خللاً في الحركة.

تحفيز الدماغ العميق

Deep brain stimulation



مرض الزهايمر

«العتة»



داء ألزهايمر Alzheimer's Disease

- ✓ تُعد المداخلة العلاجية في داء ألزهايمر مخففة للأعراض Palliative فقط وفائدتها قصيرة الأمد، ولم تستطع أي من الأدوية المستخدمة حتى الآن التأثير على السبب الأساسي للنتكس العصبي المرافق لهذا المرض.
- ✓ للخرف المصاحب لداء ألزهايمر 3 صفات أساسية مميزة:

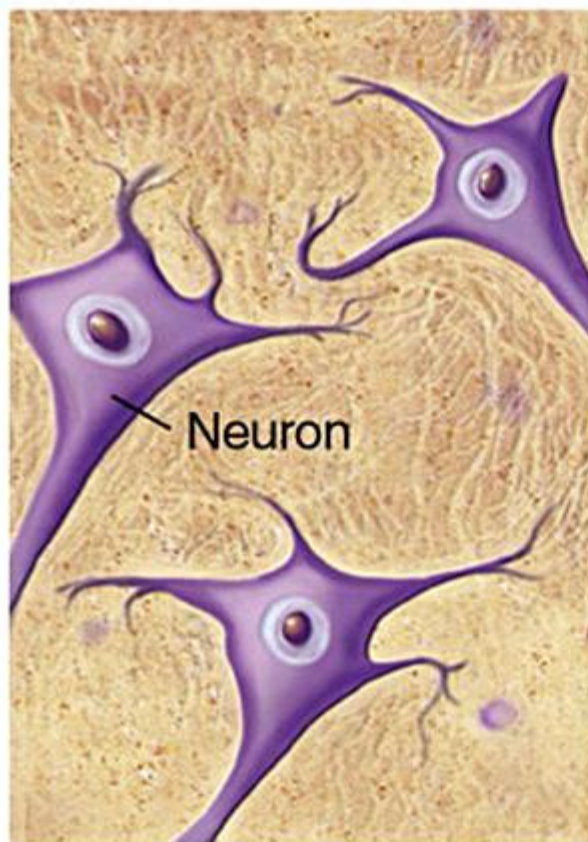
- تراكم لويحات الشيخوخة Senile Plaques (تراكم بروتين β -amyloid)
- تشكّل العديد من الجدران العصبية اللييفية Neurofibrillary Tangles
- فقدان العصبونات القشرية وخاصةً الكولينرجية

✓ تهدف الأدوية الحالية إلى:

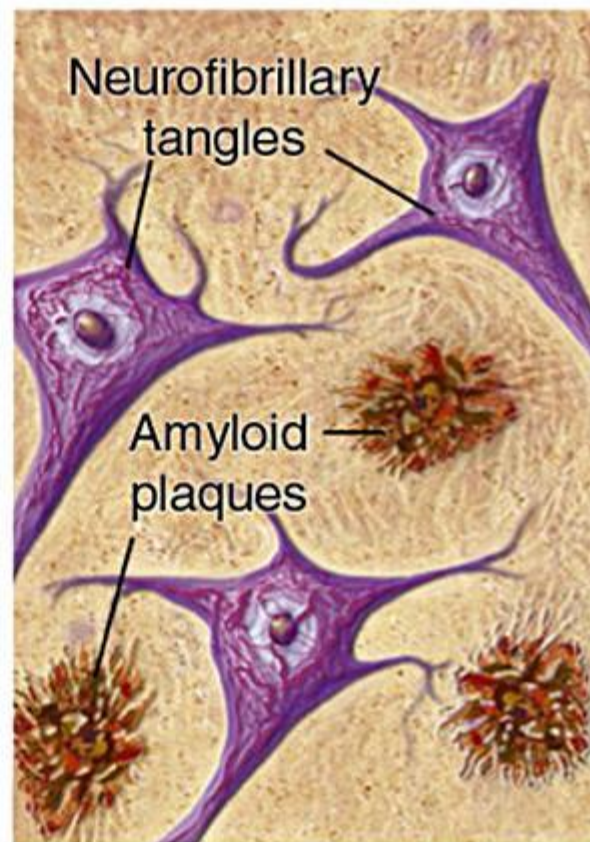
- تحسين النقل الكولينرجي في CNS ← إعطاء مثبّطات أستيل كولين إستراز
- أو منع التأثيرات التحفيزية السامة الناتجة عن فرط تفعيل مستقبلات N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)-glutamate الموجودة في مناطق محددة من الدماغ ← إعطاء حاصرات مستقبل NMDA

Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain

Normal



Alzheimer's

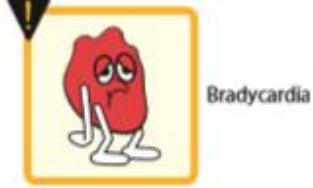


Healthy
Brain

Severe
Alzheimer's



ما هو علاج المرض؟



١- علاجات تزيد من منسوب الناقلات العصبية مثل مثبطات الأستيل كولين إستراز العكوسة:

✓ لعلاج الحالات الخفيفة إلى المتوسطة من الزهايمر

✓ تضم تاكرين و دونابزيل و غالانتامين و ريفاستغمين.

✓ تمتلك هذه الأدوية إنتقائية أكبر لأنزيمات الأستيل كولين إستراز الموجودة في الجهاز العصبي المركزي مقارنة مع تلك الموجودة في الجهاز العصبي المحيطي.

✓ كل الأدوية السابقة تخفض قليلا من سرعة فقدان الوظائف الإدراكية لدى مرضى الزهايمر

✓ غالانتامين: بإمكانه أيضا أن يزيد من كفاءة الأستيل كولين في المستقبلات النيكوتينية في الجهاز العصبي المركزي

✓ ريفاستغمين: الدواء الوحيد المصرح به في حالات العته المرتبط بمرض باركنسون. كما أنه الدواء الوحيد من مجموعته المتوافر بشكل لصقات جلدية

التأثيرات الجانبية:

غثيان إسهال فقدان شهية رعشة تباطؤ في ضربات القلب آلام عضلية

Figure 8.13
Adverse effects of AChE
inhibitors.

٢- مثبطات الإثارة السامة للأعصاب: مثبط مستقبل ن ميثيل د أسبارتات (نمدا) NMDA receptor antagonist(N-methyl D aspartate receptor antagonist)

✓ إن تحفيز مستقبلات النمدا في الجهاز العصبي المركزي يلعب دورا هاما في تكوين الذاكرة. إلا أن الإفراط في تحفيز هذا المستقبل يمكن أن يتسبب بما يعرف بالإثارة السامة للخلية العصبية وبالتالي يتسبب بدخول الخلية في طور الموت المبرمج أي يتسبب بتلف الخلايا العصبية.

✓ ارتباط الغلوتامات بمستقبل نمدا يتسبب بفتح قنوات الكالسيوم سامحة لها بالدخول إلى الخلية العصبية. زيادة دخول هذه الشوارد يحفز عددا من الخطوات المؤدية لتماوت الخلية العصبية

✓ ميمانتين: حاصر لمستقبل النمدا يوصف للحالات المتوسطة إلى الخطيرة في مرض الزهايمر. يعمل عن طريق الإرتباط مع مستقبل نمدا وتقليل كمية الكالسيوم الداخلة إلى الخلية العصبية وتمنع وصولها إلى المستوى السام المتسبب بتماوت العصبون

التأثيرات الجانبية:

ارتباك و الشعور بعدم الارتياح والاضطراب يعطى الميمانتين عادة مشاركة مع مثبطات أنزيم الكولين استراز

ملاحظة:

هذه الأدوية تخفف فقط من الأعراض أي أنها تخفف من الرعاش والتصلب (باركنسون) أو تزيد من القدرة الذهنية للمريض (الزهايمر) ولكنها لا يمكن أن تعالج المرض علاجاً تاماً