

”الأدوية المؤثرة على الجملة العصبية المركزية

“Drugs affecting the Central Nervous System (CNS)

١. الأمراض التنكسية العصبية

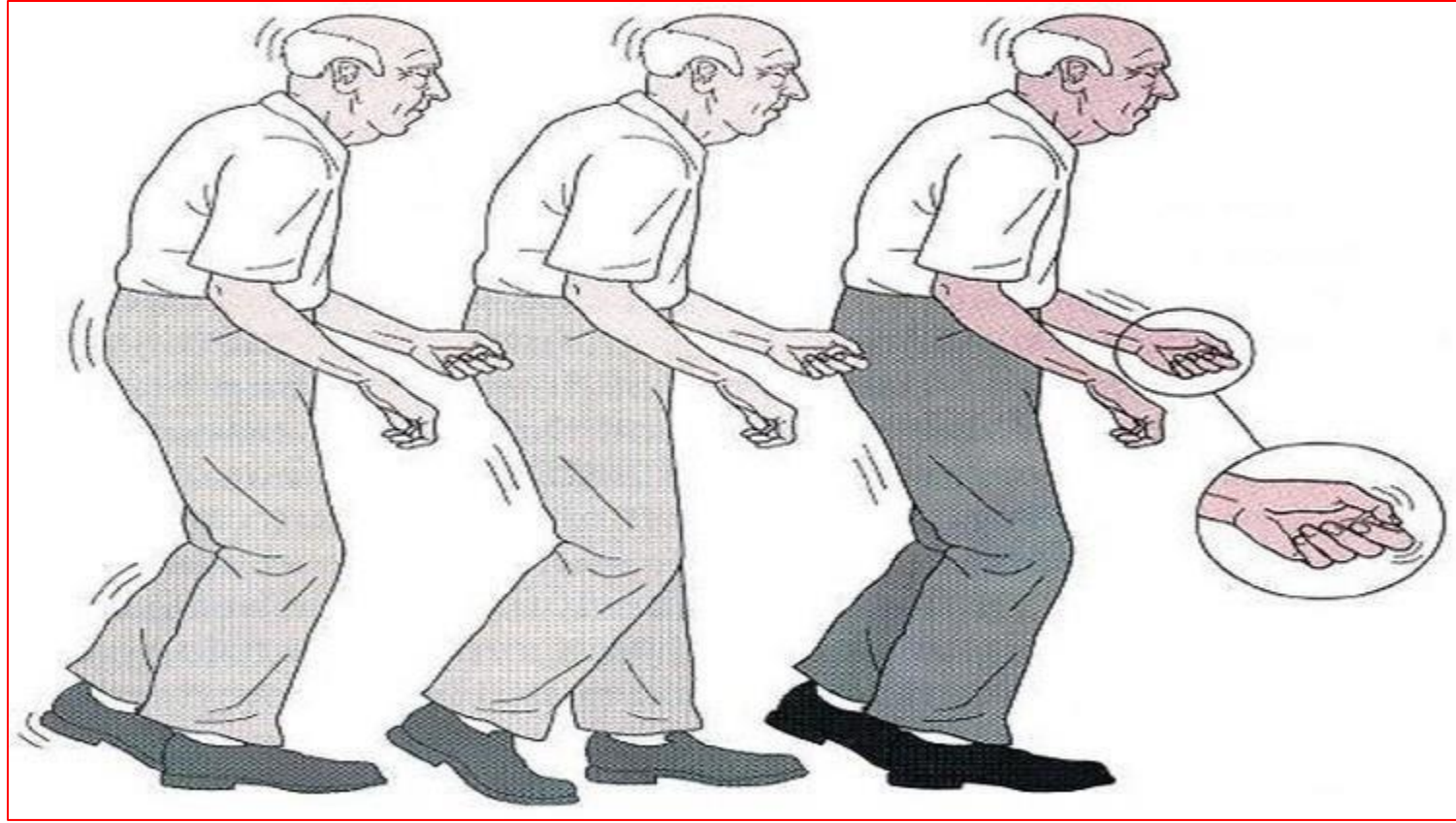
الأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون

**Neurodegenerative Diseases**

**Drugs used in Parkinson's Disease**

# Neurodegenerative Diseases الأمراض التنكسية العصبية

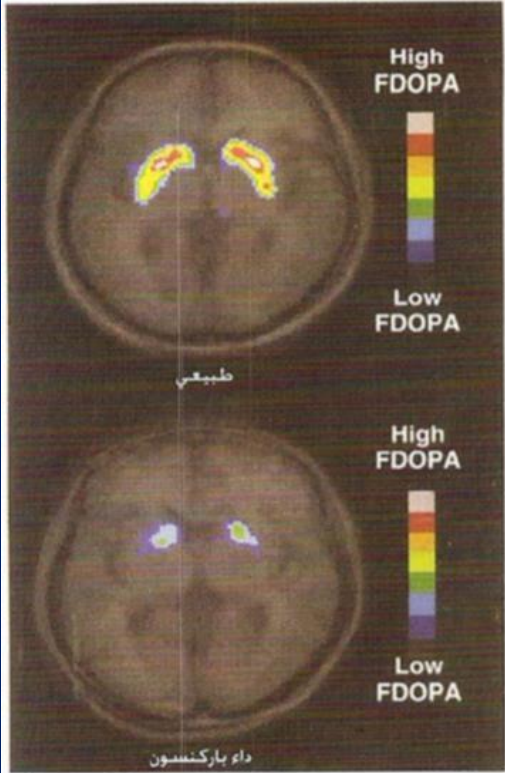
- تتضمن الأمراض التنكسية في CNS: داء باركنسون (Parkinson's Disease (PD)، داء ألزهايمر (Alzheimer's Disease (AD)، داء هنتينغتون (Huntington's Disease (HD)، التصلب الجانبي الضموري أو المرض العصبي الحركي (Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). مع العلم أن المرض الأكثر شيوعاً فيما بينها هو ألزهايمر.
- تتميز هذه الأمراض بالفقدان المستمر والانتقائي لعصبونات محددة في مناطق معينة 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 محفزة (Excitatory): ACh، NE، DA، غلوتامات (Glutamate)، سيريوتونين (Serotonin)، المادة P (Substance P).
  2. وسائط عصبية مثبّطة (Inhibitory): سيريوتونين (Serotonin)، GABA و غليسين (Glycine).



## Parkinson's Disease

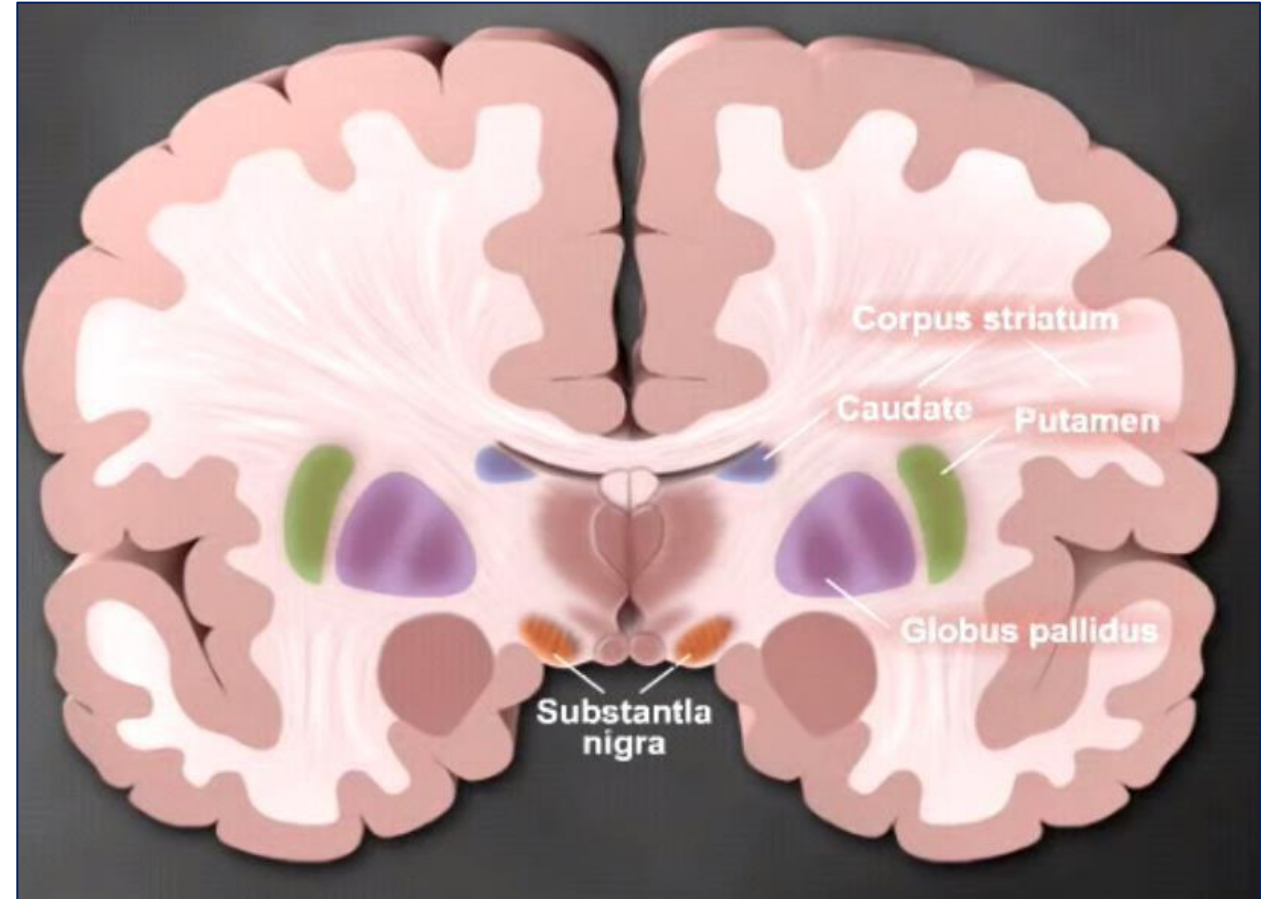
- هو اضطراب عصبي تنكسي مترجع باستمرار في حركة العضلات يصيب الجملة العصبية المركزية CNS ويحدث غالباً لدى المسنين <65 سنة، احتمال إصابة الذكور ضعف الإناث.
- المقصود بـتنكسي Degenerative أنه يؤدي إلى حدوث تبدل أو تخرب في الخلايا بشكل مستمر ودون معرفة السبب، ويعتبر من الأمراض التنكسية الشائعة وأول من وصفه جيمس باركنسون وأسماه الشلل الرعاش.
- الأعراض المميّزة 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

- الإمبراضية Etiology: سبب المرض مجهول لدى معظم الأشخاص لكنه يترافق بتخرُّب العصبونات الدوبامينرجية الموجودة في المادة السوداء ينتج عنه نقص في عمل وتأثيرات DA في أجزاء الجسم المخطَّط 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.

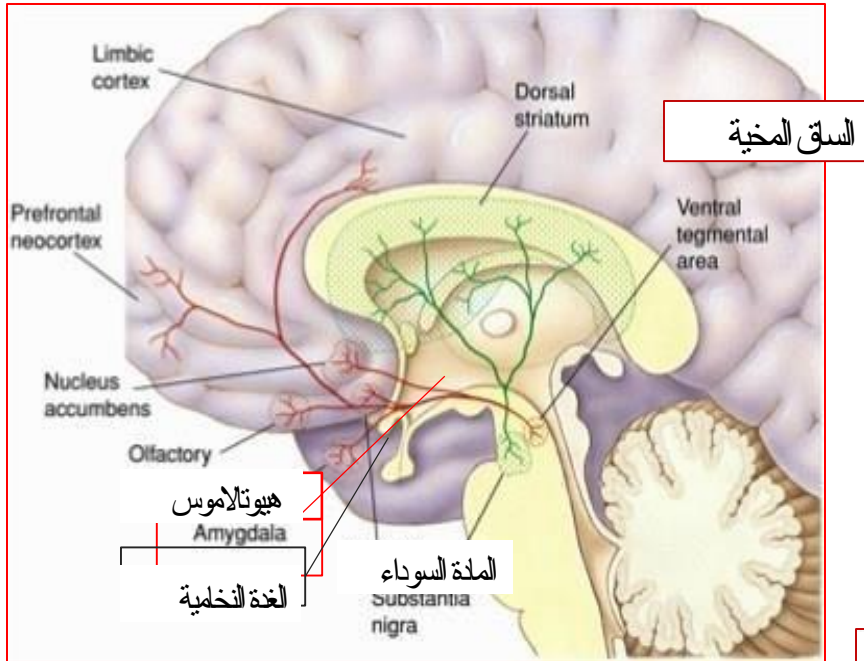


الشكل 5.8

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



## مسارات الدوبامين



• 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.

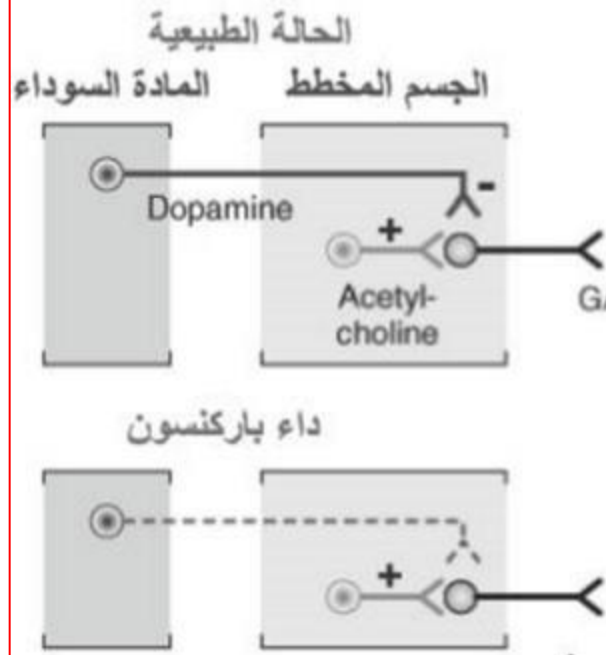
2. مسار الساق المخية - الجهاز الخوفي: وفيه تتوضع أجسام

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 فتُعطى مضادات الذهان (يعطى مضاد دوبامين).

3. مسار الهيبتوثلاموس - الغدة النخامية: وفيه تتوضع أجسام العصبونات الدوبامينرجية في الهيبتوثلاموس وتمتد إلى

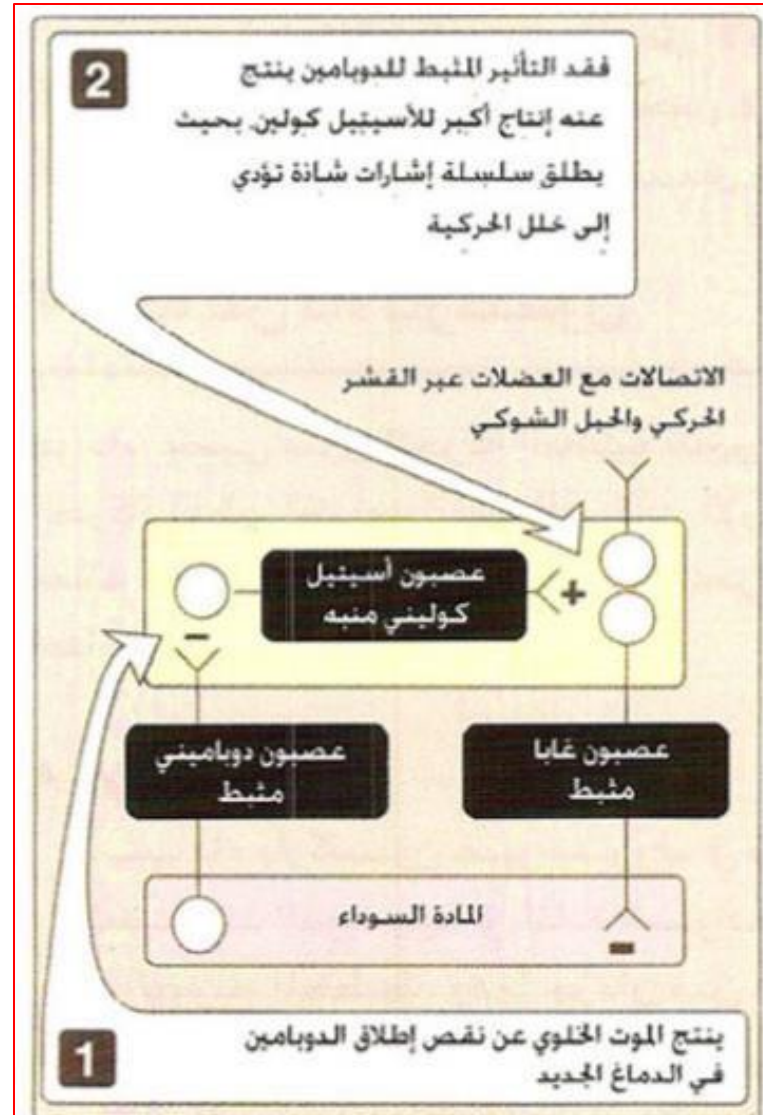
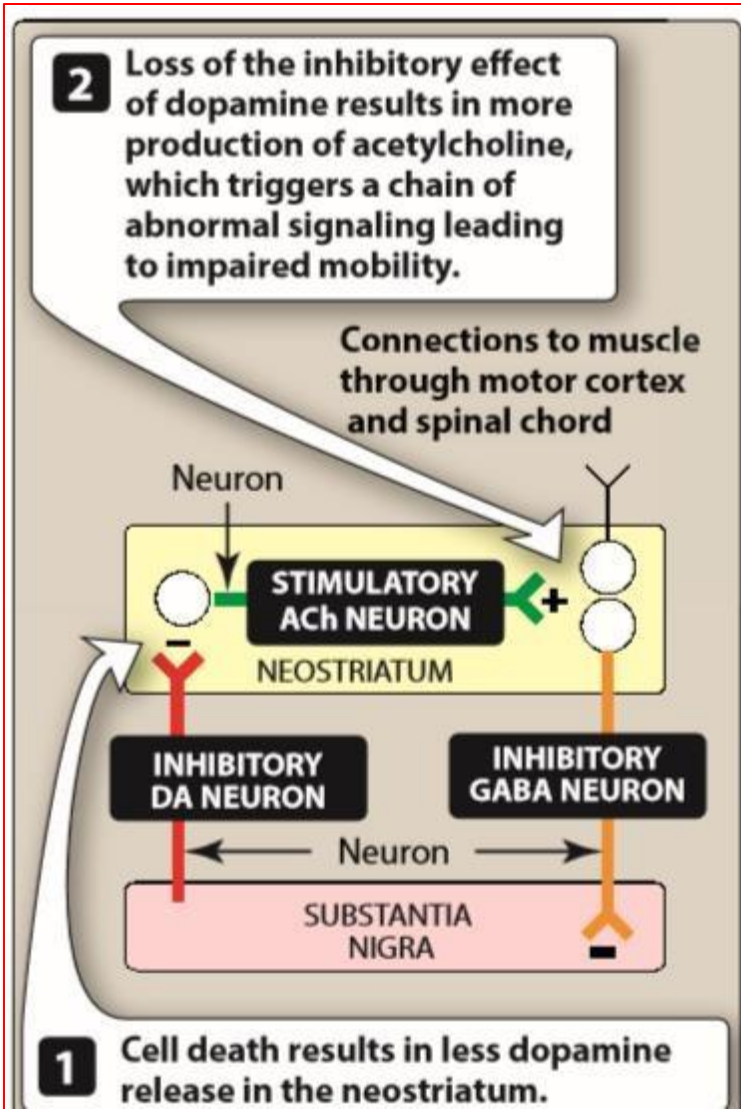
الغدة النخامية Pituitary Gland. وتتميز هذه العصبونات بفعالية منتظمة ذات تواتر معين مؤدية إلى تثبيط إفراز البرولاكتين (بطريقة غير مباشرة من خلال تنشيط العامل المثبط للبرولاكتين وبالنتيجة نقص إدرار الحليب). يؤدي الخلل في هذا المسار إلى زيادة البرولاكتين وبالتالي زيادة إفراز الحليب سواء فيزيولوجياً (الحمل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



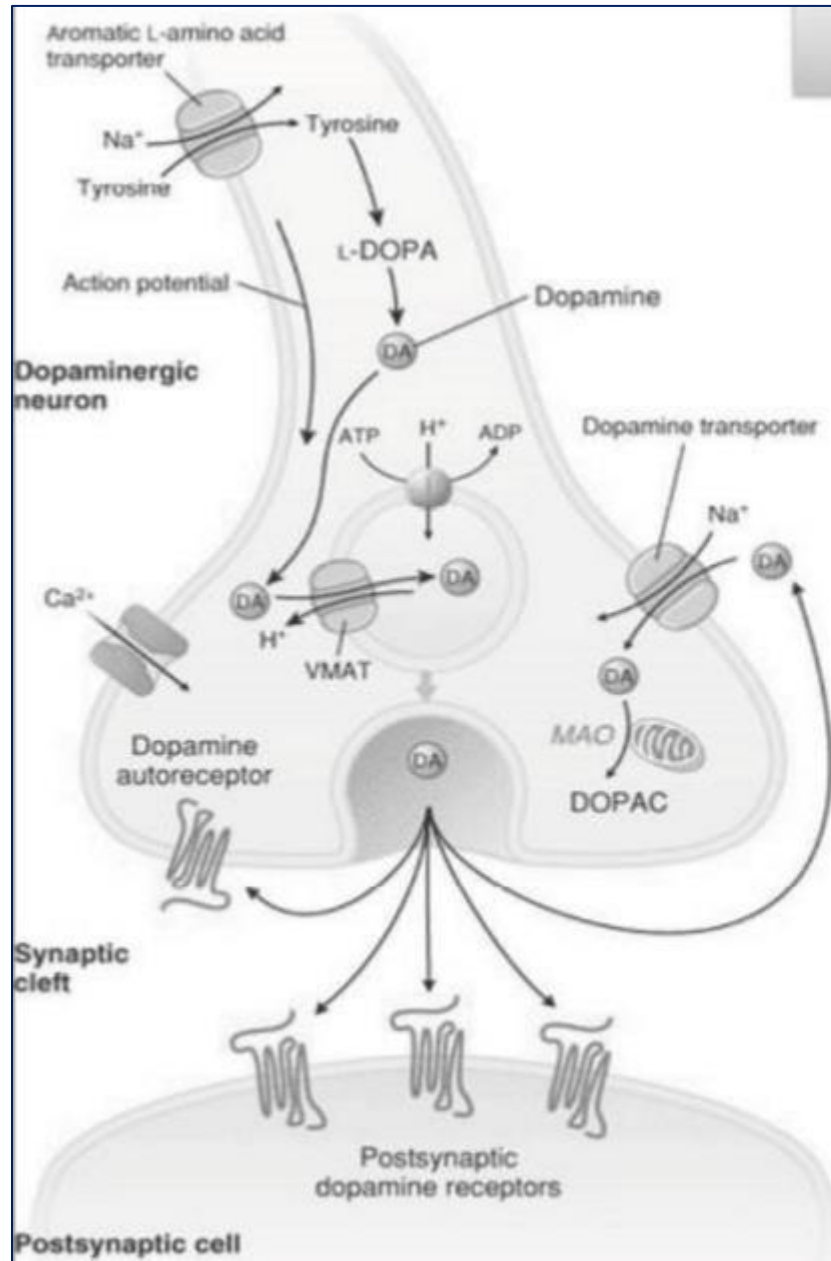
- مخطط يمثل العصبونات المؤثرة في داء باركنسون. ففي الحالة الطبيعية تمارس العصبونات الدوبامينرجية الصادرة عن المادة السوداء تأثيراً مثبطاً للعصبونات الغابوية (GABAergic) الصادرة عن الجسم المخطط في حين تمارس العصبونات الكولينرجية تأثيراً محفزاً للعصبونات الغابوية.

- 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.



## النقل المشبكي عبر العصبونات الدوبامينرجية



1. يتم اصطناع الدوبامين DA انطلاقاً من الحمض الأميني التيروسين  $\gamma$  ← إلدوبا L-Dopa ← دوبامين DA.

2. يتم نقل وتخزين DA في حويصلات التخزين بواسطة الناقل الحويصلي للأمينات الأحادية (VMAT).

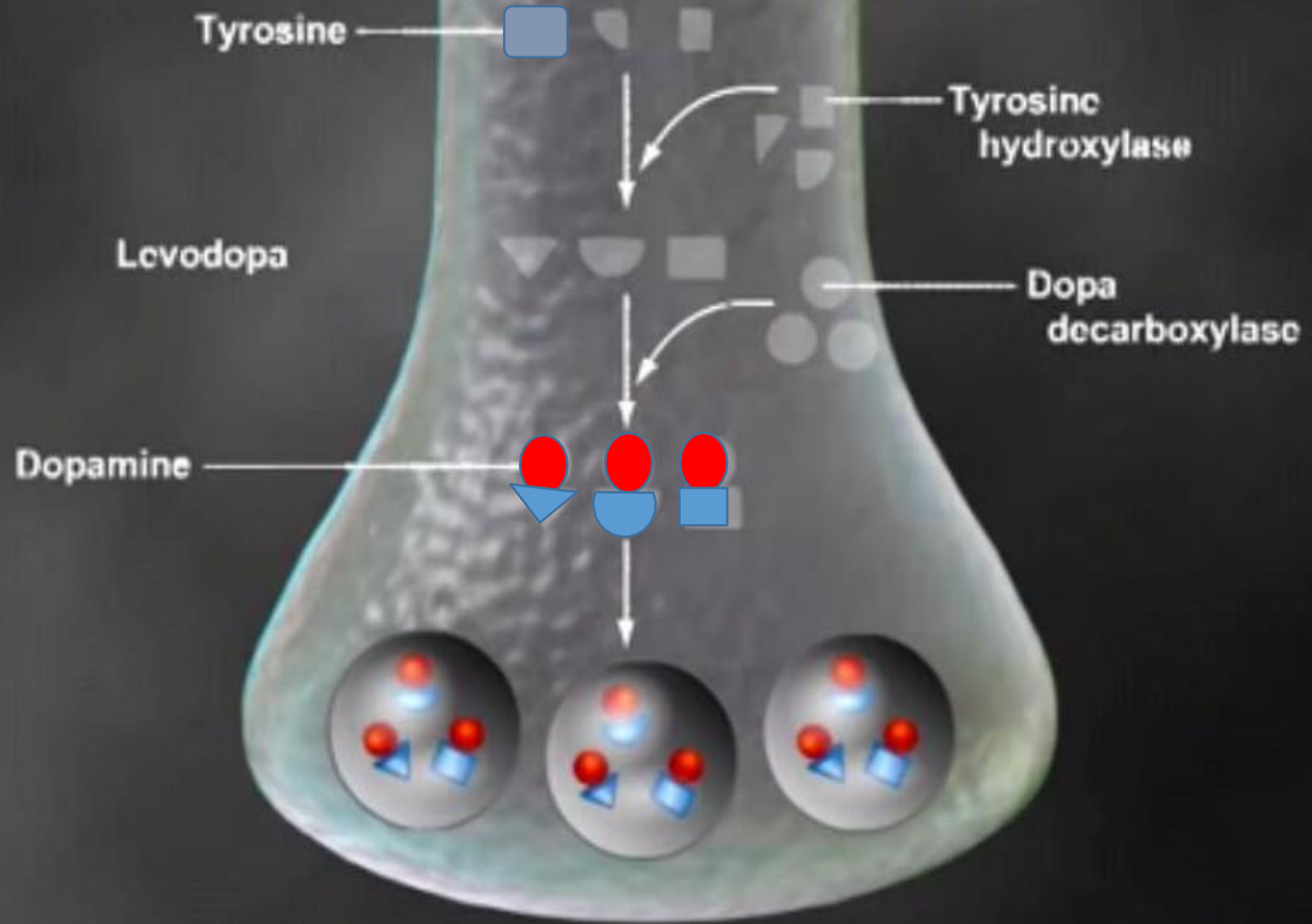
3. بعد وصول كمون العمل إلى النهاية العصبونية تفتتح قنوات  $Ca^{2+}$  الميوية بالفولتاج وتتدفق شوارد  $Ca^{2+}$  إلى داخل العصبون ← يتحرر DA في الفالق المشبكي.

4. يرتبط DA بمستقبلاته بعد المشبكية وقبل المشبكية.

5. يُعاد التقاط 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).

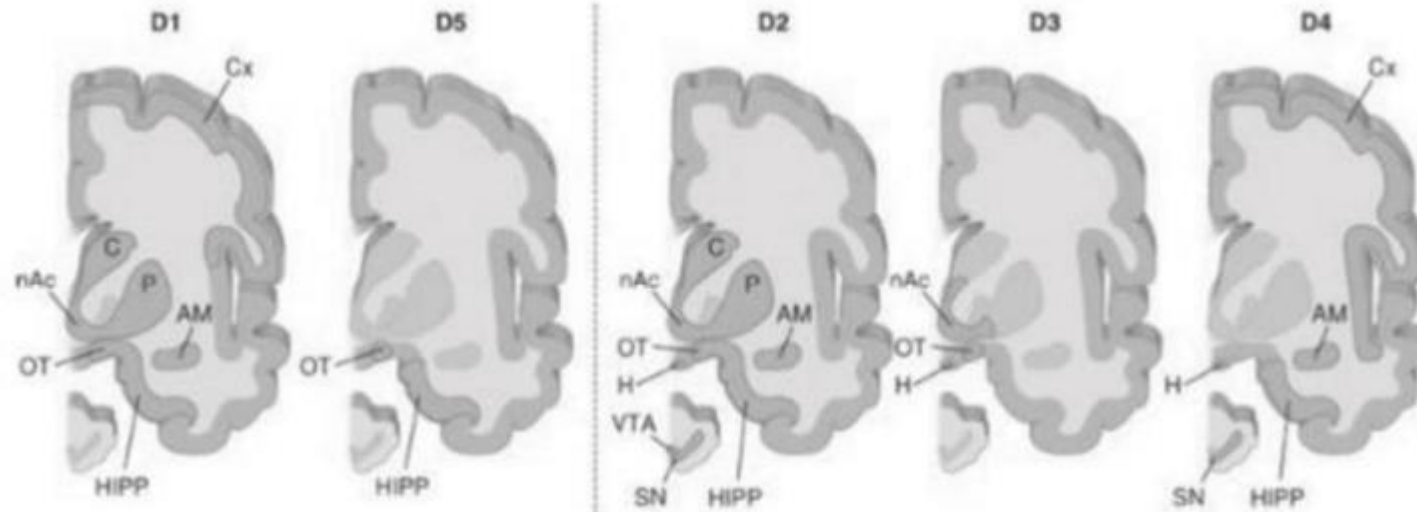
■ ما يميز العصبونات الدوبامينرجية عن العصبونات الأدرينرجية أنها لا تحوي أنزيم دوبامين  $\beta$  هيدروكسيلاز المسؤول عن تحويل DA إلى NE.

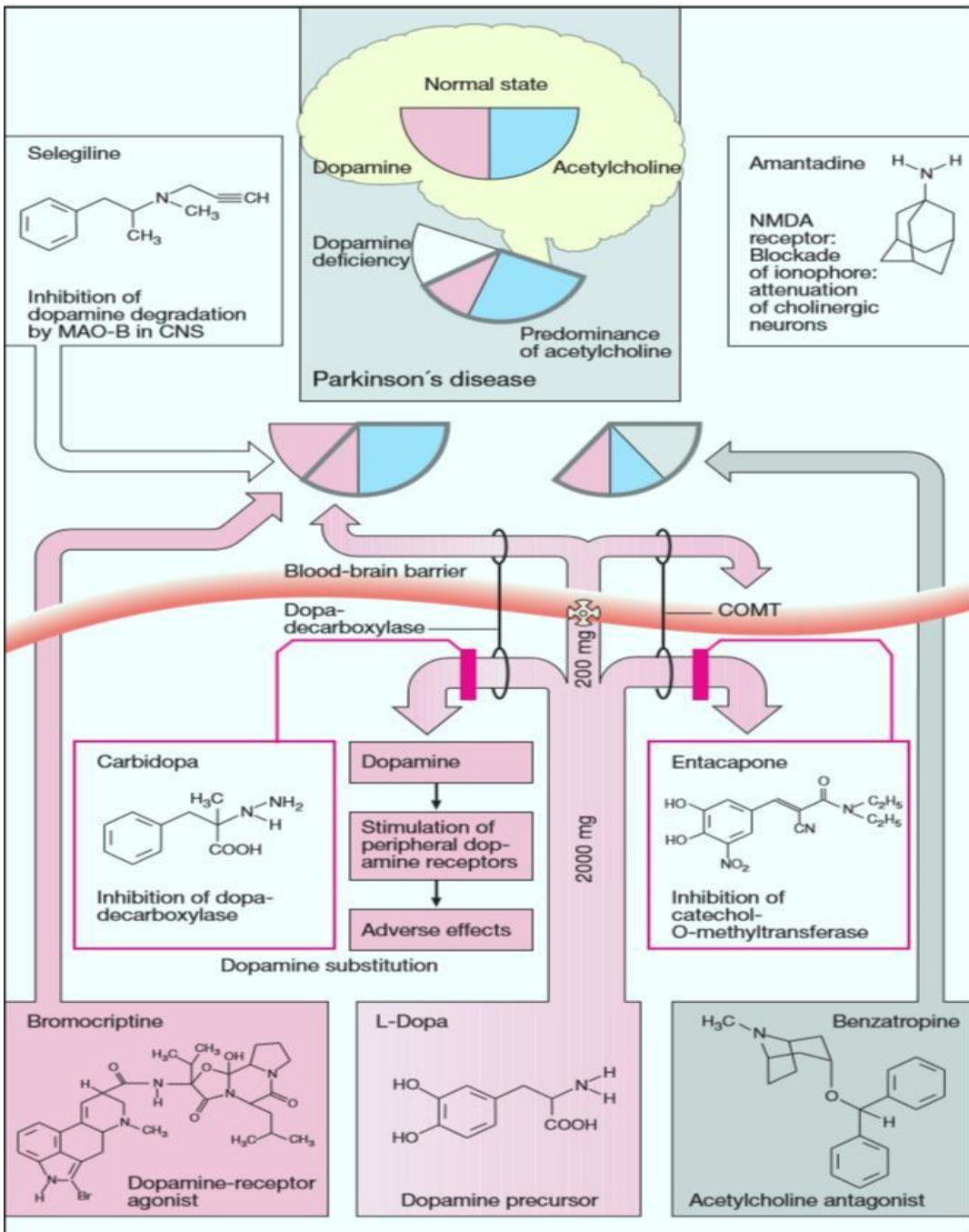
■ ملاحظة: يُستقلب DA بفعل أنزيمات MAO بنوعيهما A و B (النمط B نوعي للدوبامين أما النمط A فيستقلب DA و NE والسيروتونين)، كما يُستقلب DA بفعل أنزيمات COMT.



## المستقبلات الدوبامينرجية Dopaminergic 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  $Ca^{2+}$  الميوبة بالفولتاج داخل الخلية ← فرط استقطاب الخلية.





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

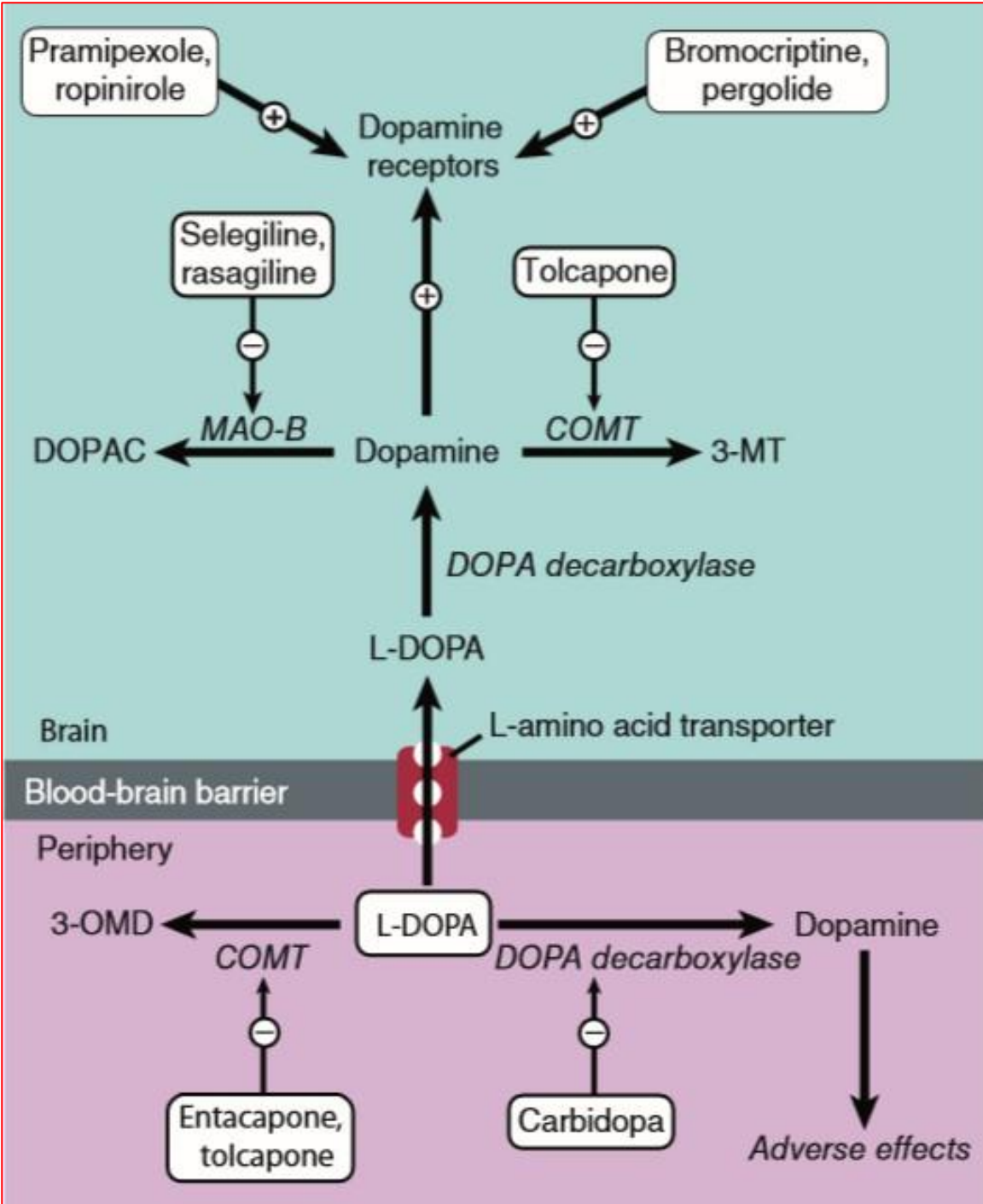
• يمكن تعويض DA من خلال إعطاء:

— طليعة للدوبامين DA Precursor (الدوبا ومشتقاته)

— شاذات المستقبلات الدوبامينرجية -Dopamine-

Receptor Agonists

— مثبطات الأنزيمات المخربة للـ DA

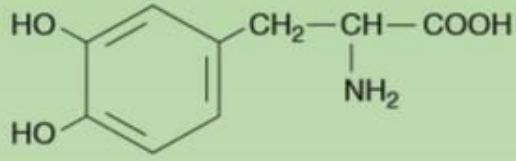


## الإستراتيجيات العلاجية لمعالجة داء باركنسون

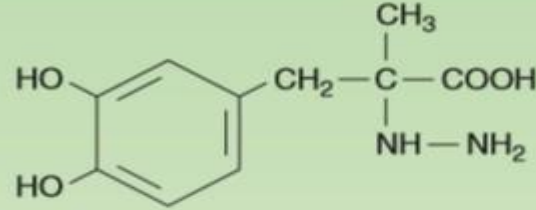
يُظهر الشكل الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون إضافة إلى الأنزيمات التي تتدخل في استقلاب هذه الأدوية.

- MAO (monoamine oxidase)
- COMT (catechol-O-methyltransferase)
- DOPAC (dihydroxyphenylacetic acid)
- L-DOPA (levodopa)
- 3-OMD (3-O-methyldopa)

# أدوية داء باركنسون

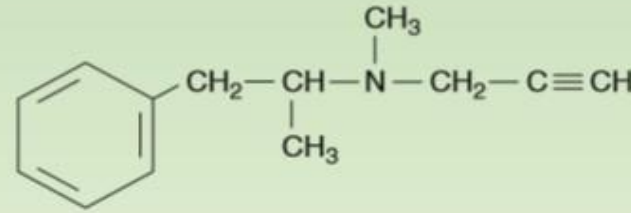


Dihydroxyphenylalanine  
(DOPA)

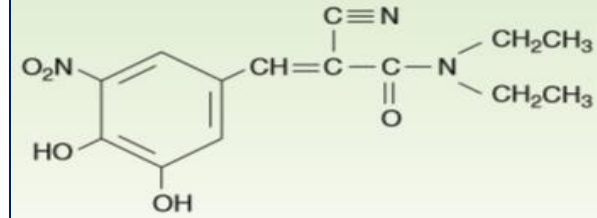


Carbidopa

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

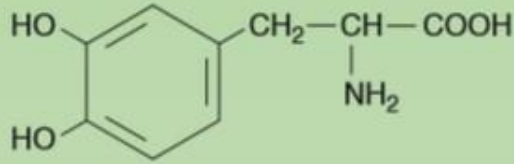


Selegiline

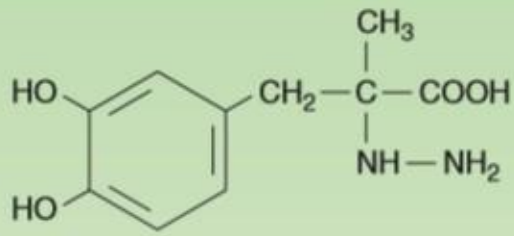


Entacapone

## أدوية داء باركنسون - طليعة الدوبامين - DA Precursor



Dihydroxyphenylalanine  
(DOPA)



Carbidopa

♣ *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 فموياً غير فعال لأنه لا يجتاز BBB في حين أن *L-DOPA* يمكنه ذلك عن

طريق ناقل الحموض الأمينية الميسرة (LAT) L-amino Acid Transporter

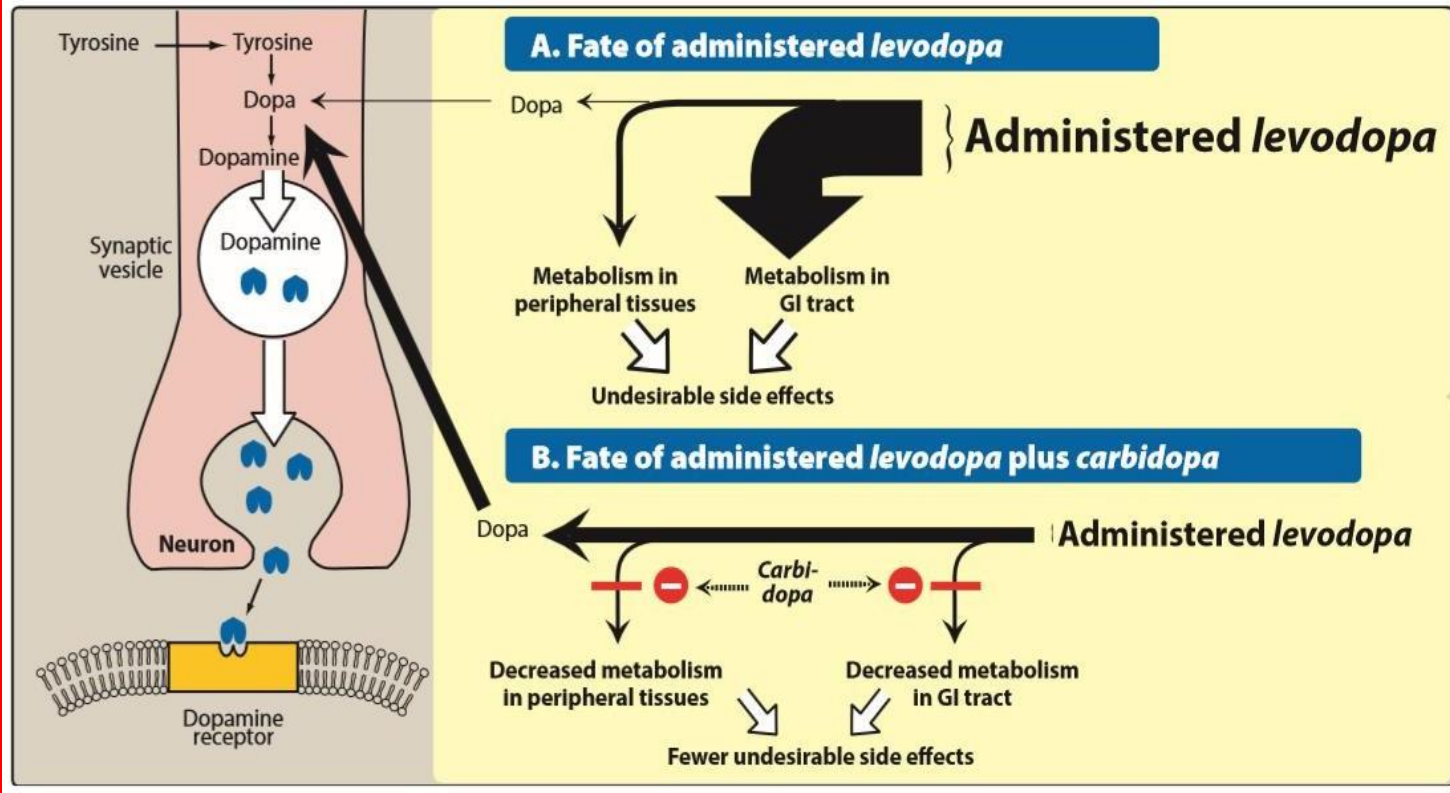
وفي الدماغ يتم تحويله إلى DA بفعل أنزيم AADC بعد التقاطه من قبل العصبونات

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 التخراب بالأنزيم لحين وصوله CNS. مع العلم بأن الجزء الفعال من جرعة L-DOPA هو فقط الجزء الذي يصل الدماغ.

✓ يبين الشكل مصير L-DOPA المعطى فمياً حيث يمثل السهم العريض جرعة عالية في حين يمثل السهم الضيق جرعة منخفضة. يُظهر المخطط النسبة المتوقعة 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.

## ↓ (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 إمتصاصه في حال تم إعطاؤه مع الطعام وخاصة الغني بالبروتينات ← يفضل تناوله قبل الطعام بـ 45-60 دقيقة (على معدة فارغة).

✓ ينشط (Pyridoxine) Vit-B<sub>6</sub> عمل أنزيم AADC ويفعله ← تسريع عملية تخرب L-DOPA قبل اجتيازه 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.

- المحيطية (تظهر خاصة عند تناول الدواء دون مشاركة): هضمية وقلبية

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

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

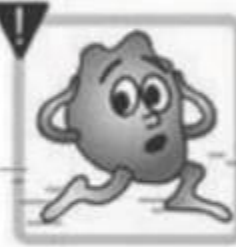
قَهَم  
Anorexia



غثيان  
Nausea



تسرع قلب  
Tachycardia



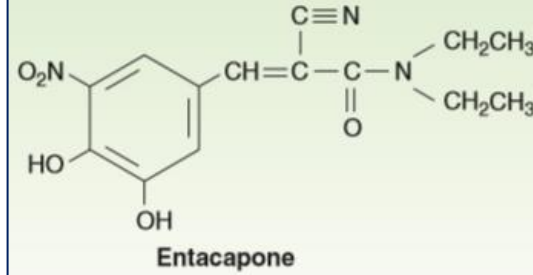
هبوط ضغط الدم  
Hypotension



مشاكل نفسية  
Psychiatric problems



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



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

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

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

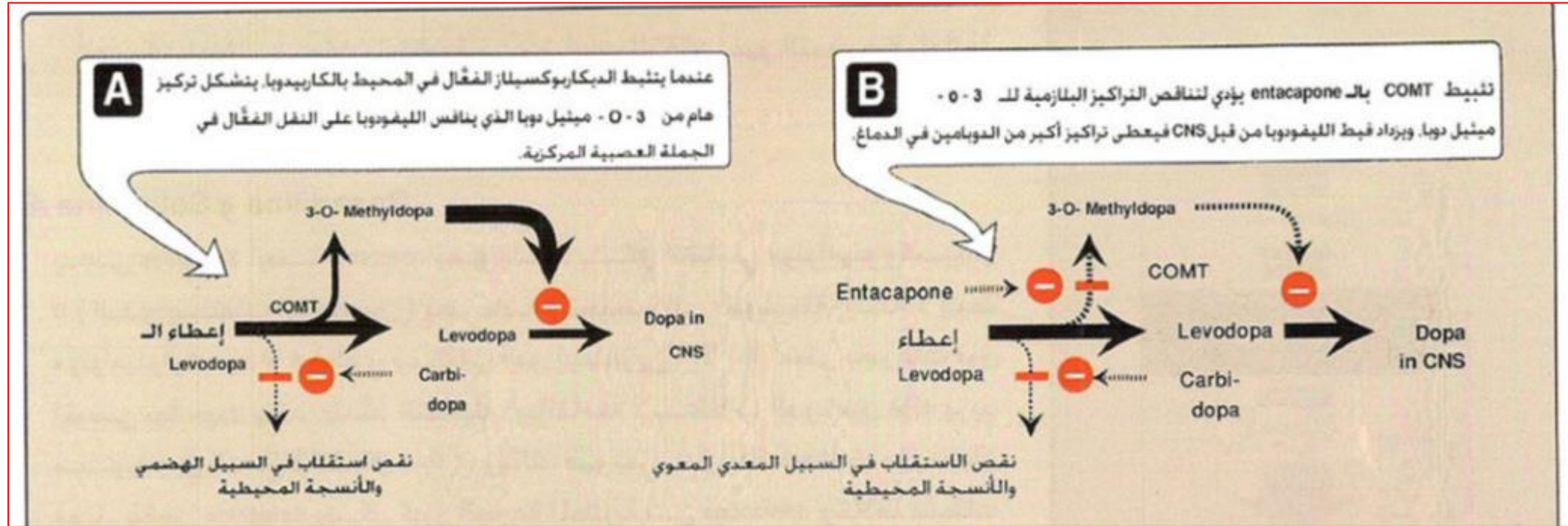
✓ إن مركب *Tolcapone* قادر على الوصول إلى CNS ← يمكنه تثبيط COMT مركزياً، كما أن ألفته للأنزيم أقوى وبالتالي فإن فترة تأثيره أطول من *Entacapone* الذي يجب أن يُعطى بجرعات متكررة.

✗ أهم التأثيرات الجانبية:

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

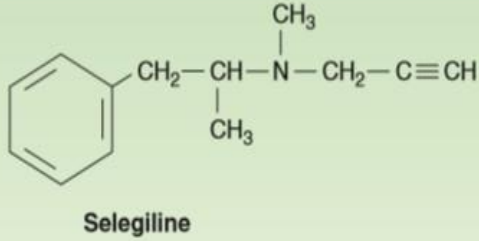
⚡ *Stalevo*: هو دواء تشاركي بين *L-DOPA* و *Carbidopa* و *Entacapone*.

# تأثير Entacapone على تركيز DOPA في CNS



- ✓ يُعد مسار استقلاب *L-DOPA* من خلال مَثْبُتِه 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 بمركب *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 - مثبّطات أنزيم MAO-B Monoamine Oxidase-B (MAO-B) Inhibitors



Selegiline (سيلدجولين) أو Deprenyl: مثبّط إنتقائي غير عكوس للأنزيم MAO-B بالجرعات المنخفضة والمتوسطة لكن إذا أعطي الدواء بجرعات عالية يفقد انتقائيته فيثبّط 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.

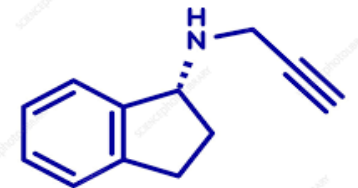
✓ يؤدي عند تناوله بجرعات عالية إلى ارتفاع ضغط شديد ناتج عن فقدان انتقائيته بتثبيطه لأنزيم MAO-A.

✓ 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): مثبّط إنتقائي 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 تحوُّلاً أنزيمياً إلى شكلها الفعال، مستقبلاتها غير سامة ولا تتنافس مع مواد أخرى من أجل النقل الفعال إلى الدم وعبر BBB. بالإضافة إلى أن الأدوية التي تؤثر إنتقائياً على مستقبلات دوبامينرجية محدَّدة (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* (بروموكربتئين) 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، تشنج 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 والتخيّلات 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.

## 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 اكتُشِف تأثيره في علاج داء باركنسون بالصدفة وهو يُستخدم بشكلٍ 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.

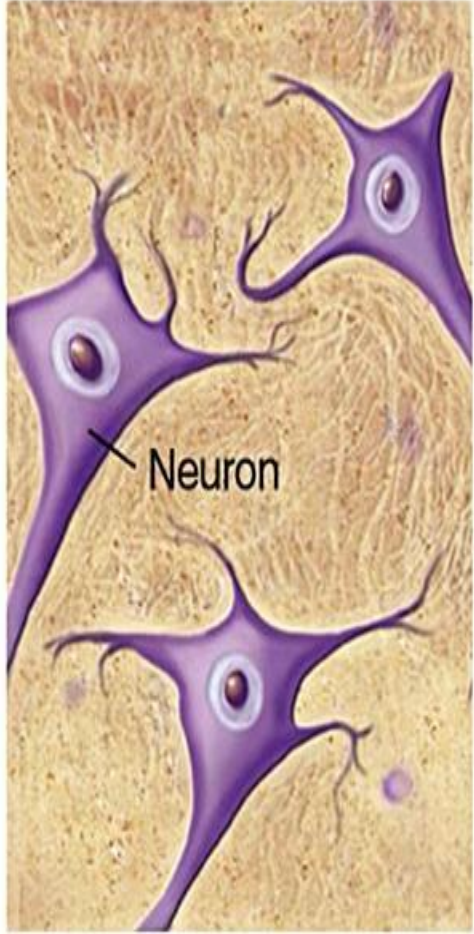
➤ أقل نجاعة من *L-DOPA* كما أن تأثيراته الإيجابية (التخفيف من الرعشة وبطء الحركة والصلابة) قصيرة الأمد غالباً ما تختفي بعد أشهر قليلة من العلاج.

➤ يسبب الكثير من التأثيرات غير المرغوبة على CNS لكنها تختفي عند إيقاف الدواء. أهم هذه التأثيرات الاكتئاب، الأرق، التحفز والنشاط والهلوسة.

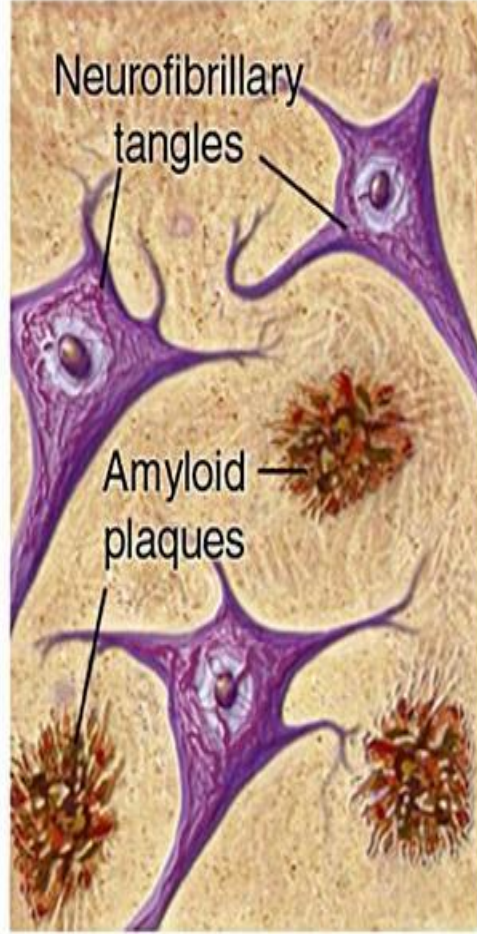
➤ **ملاحظة:** هناك طرق معالجة تعتمد في حال عدم الإستجابة على التنبيه الكهربائي للدماغ أو عملية زرع نسيج دوباميني (المادة السوداء) إلا أنها قد تسبب خللاً في الحركة.

## Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain

Normal



Alzheimer's



## داء الزهايمر Alzheimer's Disease

✓ تُعد المداخلة العلاجية في داء الزهايمر مخففة للأعراض Palliative فقط وفائدتها قصيرة الأمد، ولم تستطع أي من الأدوية المستخدمة حتى الآن التأثير على السبب الأساسي للتكس العصبي المرافق لهذا المرض.

✓ للخرف المصاحب لداء الزهايمر 3 صفات أساسية مميزة:

■ تراكم لويحات الشيخوخة (تراكم بروتين  $\beta$ -amyloid) Senile Plaques

■ تشكل العديد من الجذائل العصبية الليفيّة Neurofibrillary Tangles

■ فقدان العصبونات القشرية وخاصةً الكولينرجية

✓ تهدف الأدوية الحالية إلى:

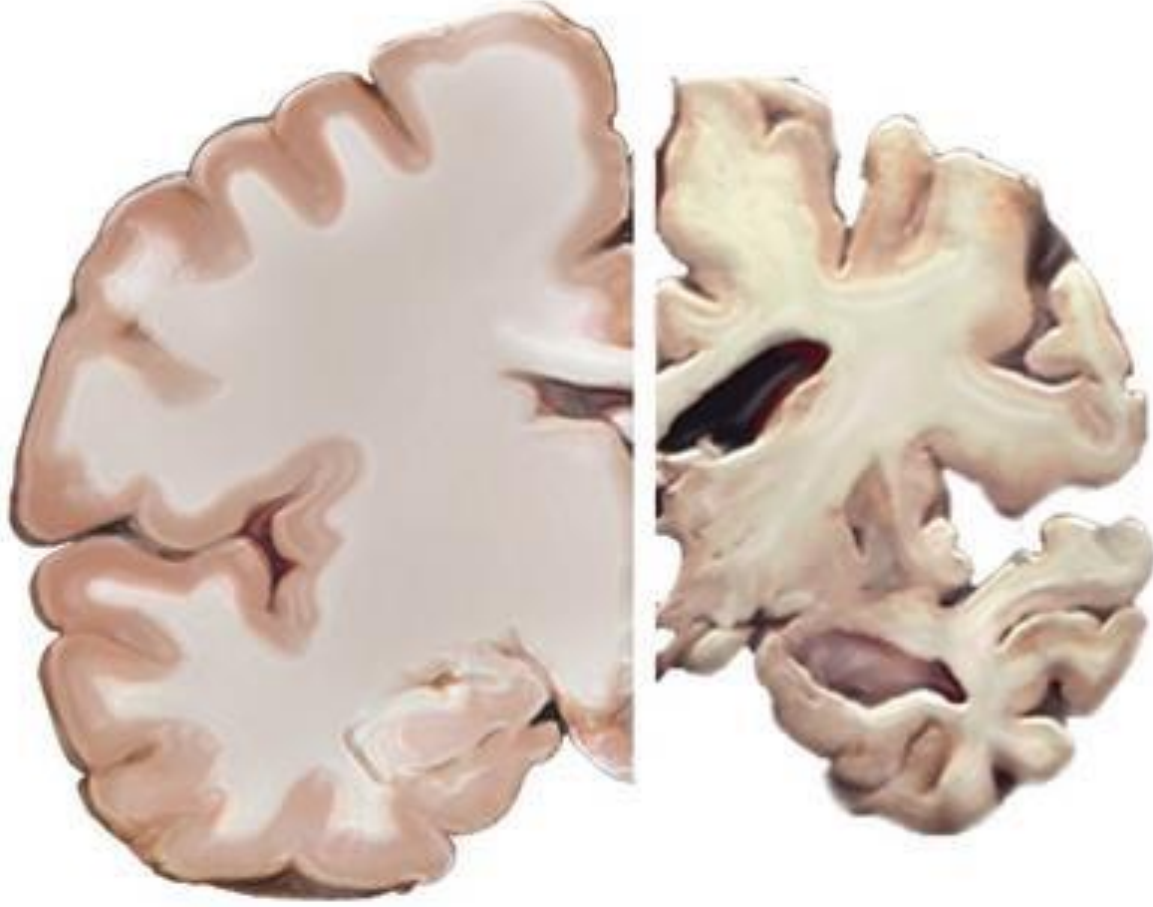
■ تحسين النقل الكولينرجي في CNS ← إعطاء مثبطات أستيل كولين إستراز

■ 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

Healthy  
Brain

Severe  
Alzheimer's



يمكن أن تبطئ أدوية داء الزهايمر تغيرات الذاكرة والتفكير وغيرها من مهارات التفكير أو تساعد في السيطرة عليها. وتساعد إدارة هذه الأعراض المصابين بداء الزهايمر في الحفاظ على قدرتهم على أداء الأنشطة اليومية وإطالة أمد استقلاليتهم، وهي عوامل يمكن أن تحسن جودة حياتهم بشكل عام. ولكن لا تؤدي هذه الأدوية ثمارها مع الجميع، بل وقد تفقد فعاليتها بمرور الوقت. وغالبًا تكون هذه الأدوية أكثر فعالية مع المصابين بمراحل الزهايمر المبكرة والمتوسطة

## علاج المرض



1- 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  
وريفاستغمين.

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 اللاستيل 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.

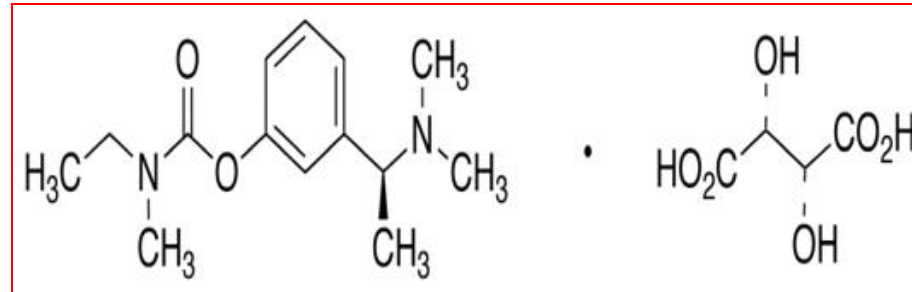
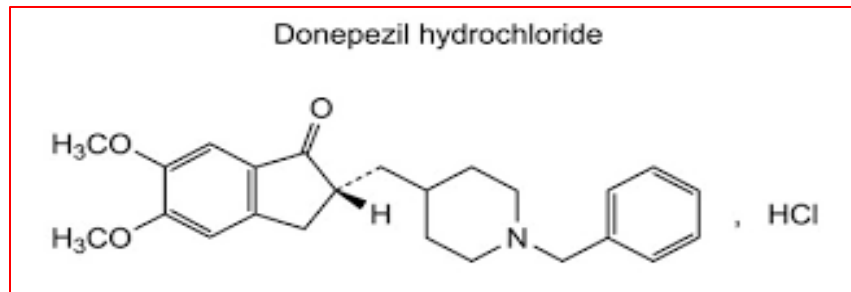
## Cholinesterase inhibitors

These medications block an enzyme that can speed up how quickly Alzheimer's damages your brain. They can improve some memory problems and reduce your risk of behavior changes. Your provider might prescribe:

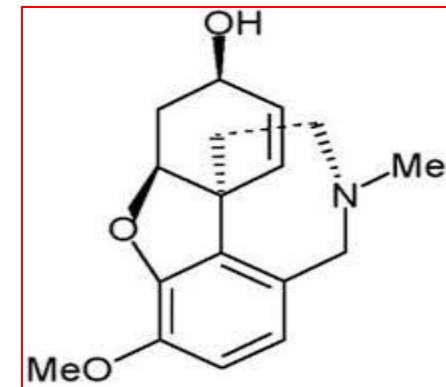
[Donepezil](#)

[Galantamine](#)

[Rivastigmine](#)



[Rivastigmine](#)



[Galantamine](#)

**دونابيزيل** اعتمد لعلاج جميع مراحل المرض. يأتي هذا الدواء على هيئة حبوب ويؤخذ مرة واحدة في اليوم

**غالانتامين** وقد اعتمد لعلاج داء الزهايمر الخفيف إلى المتوسط. يأتي هذا الدواء على هيئة حبة مديدة المفعول تؤخذ مرة واحدة في اليوم أو حبة أو سائل يؤخذ مرتين في اليوم

**ريفاستيغمين** وقد اعتمد لعلاج داء الزهايمر الخفيف إلى المتوسط. ويُعطى هذا الدواء عن طريق حبة تؤخذ مرتين يوميًا. يجب تغيير لصاقة ريفاستيغمين الجلدية المعتمدة لعلاج جميع مراحل داء الزهايمر يوميًا

## 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.

إرتباط 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

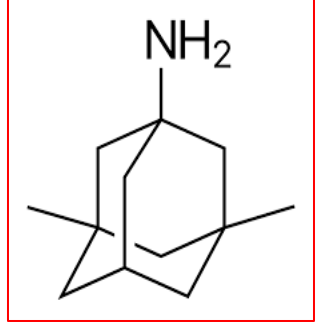
التأثيرات الجانبية:

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

## NMDA antagonists

If you have Alzheimer's, your body makes too much [glutamate](#), which damages your brain's cells. NMDA antagonists block or fill up the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors glutamate binds to in your brain. This can slow down how fast Alzheimer's progresses.

[Memantine](#) is a common NMDA antagonist. Your provider may suggest others depending on your health and which stage of Alzheimer's disease you have



اعتمد الميمانتين لعلاج حالات داء الزهايمر المتوسطة والشديدة. وعادةً يُتناول بشكل قرص أو سائل مرتين يوميًا أو قرص واحد مديد المفعول مرة واحدة يوميًا.  
اعتمدت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية أيضًا استخدام مزيج من الدونيبيزيل والميمانتين ( Namzaric ) ويُتناول على شكل قرص مديد المفعول لمرة واحدة يوميًا

## العلاج بمضادات الأملويد

صُممت مضادات الأملويد للمساعدة في إزالة مادة تسمى الأملويد من الدماغ. من السمات الرئيسية لداء الزهايمر وجود نشاط أملويد غير المنتظم وتراكم لويحات بيتا الأملويد.

**ليكانيماب (Leqembi)** و**دونانيماب (Kisunla)** من مضادات الأملويد المعتمّدة لمرضى الخرف الخفيف والاختلال المعرفي الخفيف الناتج عن داء الزهايمر.

**يُعطى ليكانيماب عن طريق الحقن الوريدي كل أسبوعين.**

**يُعطى دونانيماب عن طريق الحقن الوريدي كل أربعة أسابيع. تستمر جلسة الحَقن لمدة ساعة تقريبا.**

تقلل هذه الأدوية من الأملويد في الدماغ وتبطئ بشكل طفيف من تدهور الذاكرة والتفكير المنطقي ومهارات التفكير الأخرى. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على دواء ليكانيماب في ٢٠٢٣ وعلى دونانيماب في ٢٠٢٤، لذلك هناك معلومات محدودة عن تأثير هذه الأدوية وسلامتها على المدى الطويل.

يمكن أن تشمل الآثار الجانبية لدواء **ليكانيماب** الحمى والأعراض الشبيهة بالإنفلونزا والغثيان والقيء والدوخة وتغيرات في معدل ضربات القلب وضيق النفس. يمكن إعطاء أدوية أخرى للسيطرة على هذه الأعراض

قد تشمل الآثار الجانبية **لدونانيماب** أعراضًا شبيهة بالإنفلونزا والغثيان والقيء والصداع وتغيرات في ضغط الدم. في حالات نادرة، يمكن أن يسبب دونانيماب حدوث تفاعل تحسسي وتورم يهدد الحياة. قد يسبب كلا الدوائين آثارًا جانبية خطيرة تشمل تورم الدماغ أو حدوث نزيف بسيط في الدماغ. تُعرف هذه الآثار الجانبية باسم شذوذات التصوير المرتبطة بالأميلويدات، ويُشار إليها اختصارًا بـ **ARIA**. وفي حالات نادرة، قد يسبب هذا التورم أو النزيف ما يلي :

الصداع

التشوش الذهني

الدوخة

تغيرات في الرؤية

الغثيان

أعراضًا شبيهة بالسكتة الدماغية، مثل الضعف والخدر

صعوبة في المشي

نوبات الصرع

حالات نزيف دماغي أشد

الوفاة

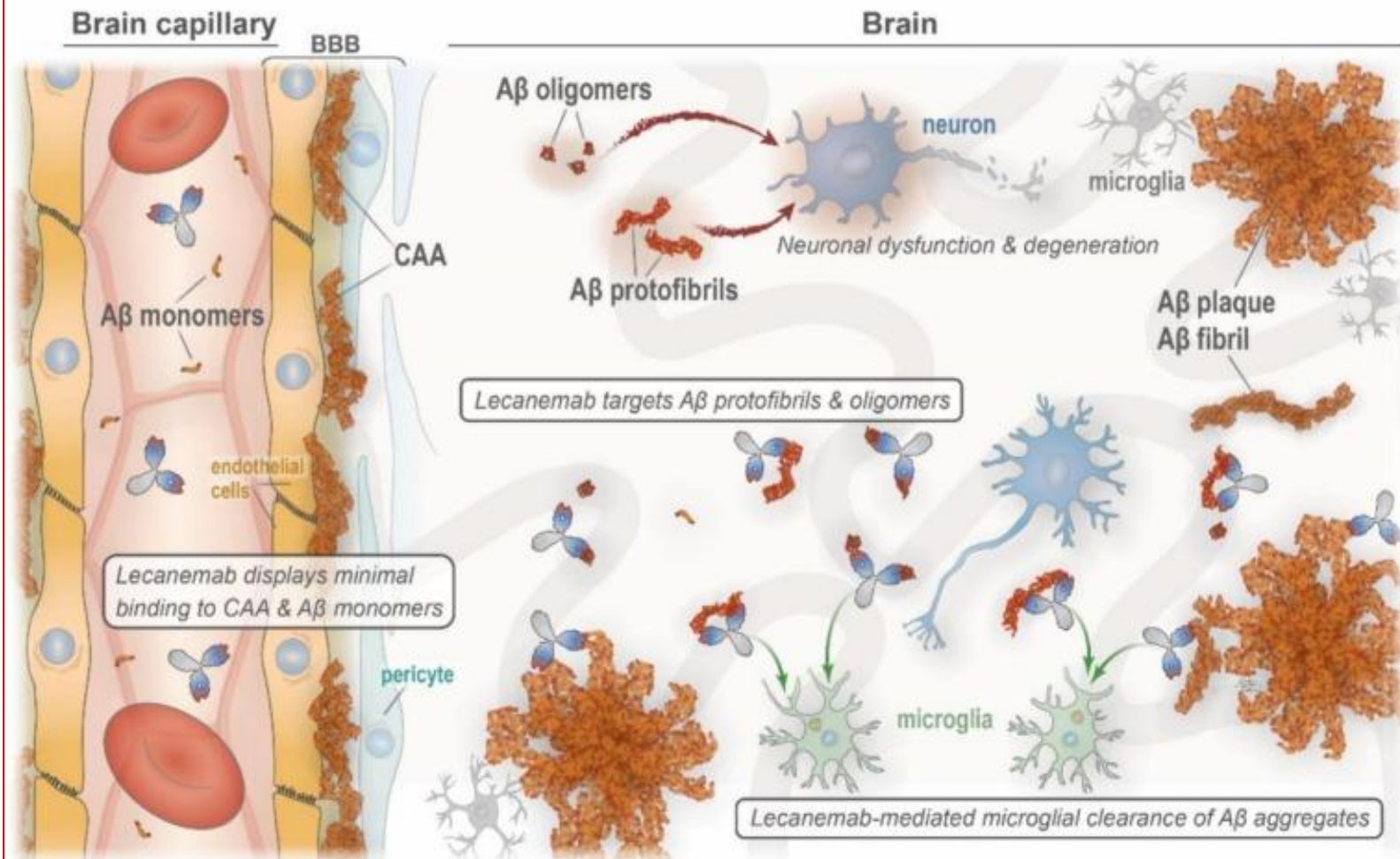
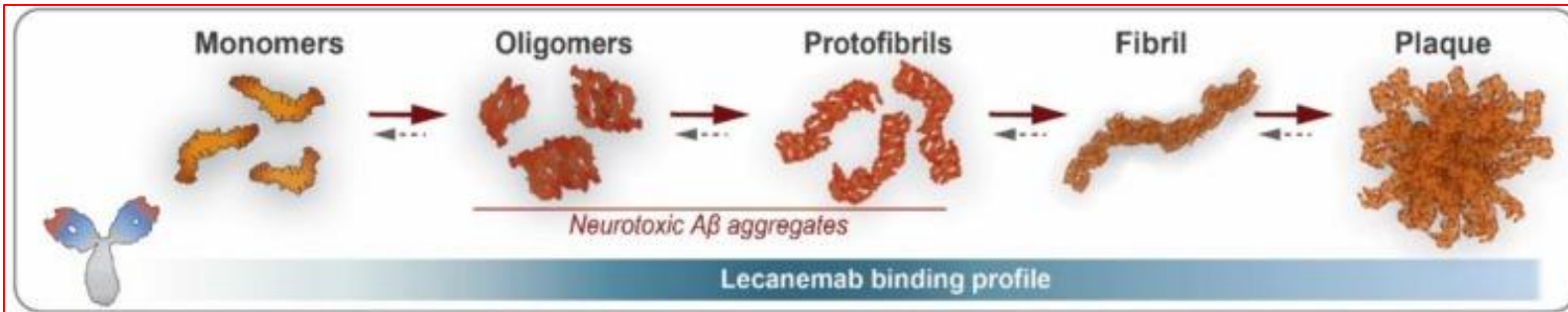
## **Lecanemab or donanemab**

Lecanemab and donanemab are **intravenous (IV) infusions**. They're two types of [monoclonal antibodies](#). These are medications that can help your body's [immune system](#) target and destroy amyloid proteins. They can slow down Alzheimer's progression by getting rid of some of the amyloid before it damages your brain.

**Lecanemab targets amyloid fibers before they stick together.**

**Donanemab targets amyloid proteins that have already clumped together to form plaques.**

Like all other treatments, these medications aren't cures for Alzheimer's disease. And they can't reverse any damage that amyloid has already done.



يعد اعتلال الأوعية الدموية الدماغية سمة مرضية شائعة CAA النشوانية أخرى لمرض الزهايمر، حيث يتراكم في الأوعية Aβ بروتين بيتا أميلويد الدموية السحائية والقشرية وحولها. يمكن أن يسبب هذا احتشاءات مجهرية، وارتفاعاً في كثافة المادة البيضاء، وتوسعاً في الفراغات المحيطة بالأوعية الدموية

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is another common pathological feature of AD, where Aβ accumulates in and around leptomenigeal and cortical blood vessels. This can cause microinfarcts, white matter hyperintensities, and increased perivascular spaces



## أدوية الهياج : Brexpiprazole

**البريكسيبيرازول** نوع من الأدوية يُطلق عليه مضادات الذهان اللانمطية من الجيل الثاني ( حصر مستقبلات الدوبامين في الدماغ ).

وقد اعتمدت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية **البريكسيبيرازول** لعلاج حالات الهياج المرتبطة بالخرف الناتج عن داء الزهايمر. ويتوفر هذا الدواء على هيئة قرص واحد يوميًا.

يحمل ملصق البريكسيبيرازول تحذيرًا شديدًا، فالبالغون الأكبر سنًا المصابون بالذهان المرتبط بالخرف -مثل الأوهام والهالوس- ممن يُعالجون بالأدوية المضادة للذهان، مثل البريكسيبيرازول، هم أكثر عرضة للوفاة.

### 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 علاجًا تامًا

