

# موقع و منتديات العيادة السورية

١. أقوى موقع طبي عربي
٢. أكبر موسوعة للكتب الطبية المرجعية العربية منها و الأجنبية
٣. ملتقى طبي عربي يجمع بين أطباء الوطن العربي في منتدى  
حواري
٤. مشروع عربي منافس في وقت عدم وجود هكذا مواقع على  
مستوى اللغة العربي

[www.syrianclinic.com](http://www.syrianclinic.com)

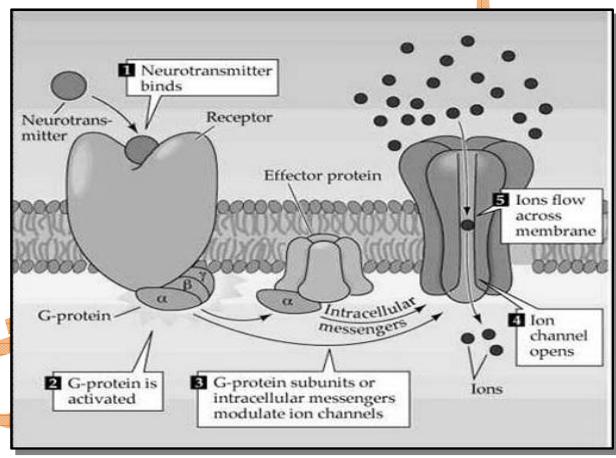
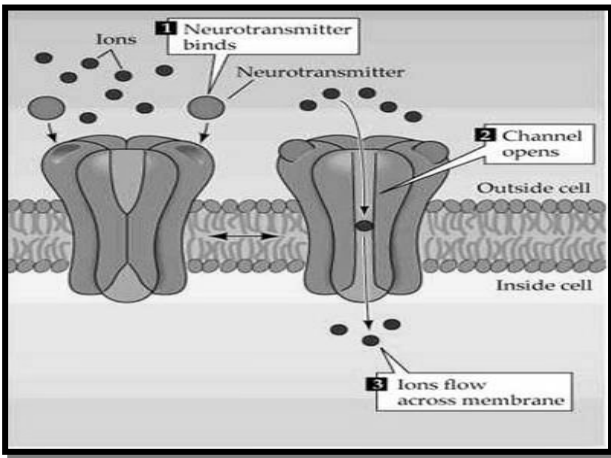
## مستقبلات الأدوية

## Drug receptors

**المستقبل Receptor** : هو جزيء كبير molecule (غالباً بروتين)، يوجد على سطح الخلية أو بداخلها، يرتبط بالدواء (الناقل العصبي، أو الهرمون...) و يؤدي هذا الارتباط إلى سلسلة من التفاعلات الحيوية التي تنتهي بحدوث تأثير الدواء المطلوب

أنواع المستقبلات (الموجودة على سطح الخلية):

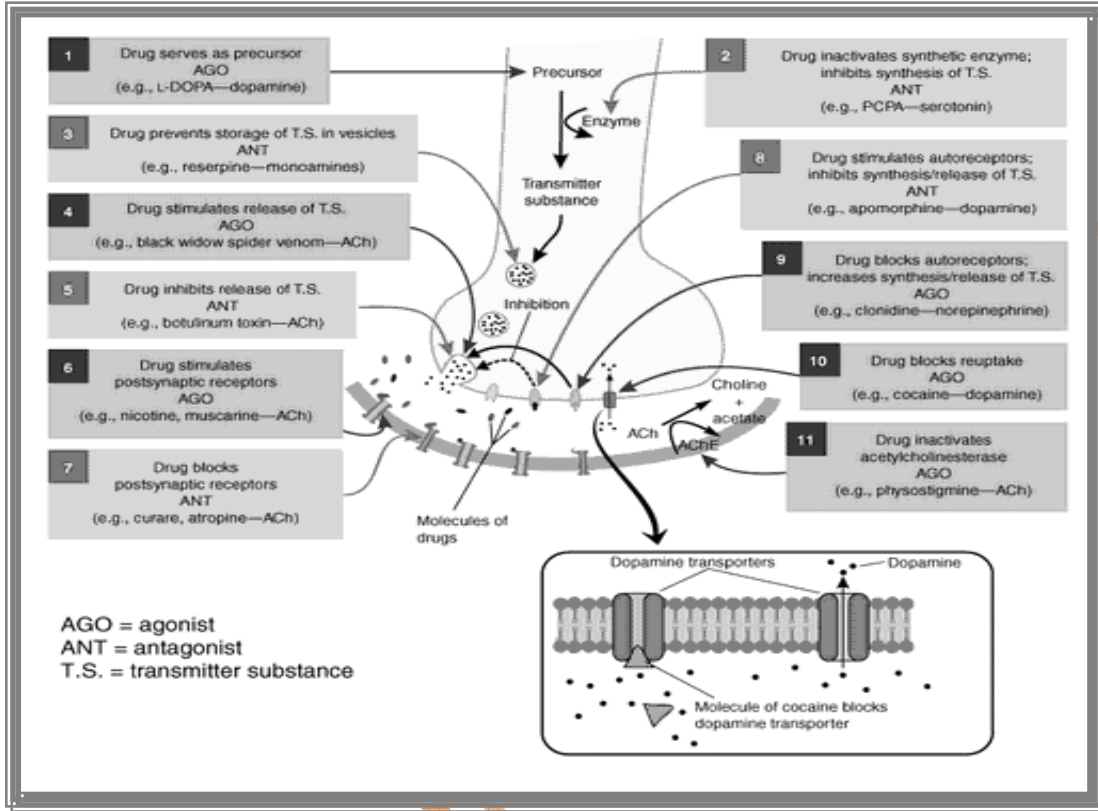
١. المستقبل المتصل مع قناة شاردية.
٢. المستقبل المرتبط بالبروتين G.
٣. المستقبل المرتبط بأنزيم التيروسين كيناز. Tyrosine Kinase.



## أنماط تأثير الأدوية العصبية

١. طليعة دواء precursor : مثل L-dopa حيث أن dopamine لا يخترق الحاجز الدماغي الشوكي (لذلك نعطي طليعته التي تخترق هذا الحاجز).
٢. دواء يثبط أنزيمات الاصطناع synthesis enzymes ، مثل carbidopa يثبط اصطناع dopamine [ و بما أننا لا نريد أن يعطي L-dopa تأثيراً محيطياً لذلك نعطي مثبط DDC (Dopa Decarboxylase) محيطياً فقط أي أنه لا يخترق الحاجز الدماغي الشوكي].
٣. دواء يمنع تخزين الناقل العصبي ضمن حويصلاته، مثال ريزيربين Reserpine الذي كان يستعمل قديماً كخافض ضغط و لكن استخدامه انحسر لأنه يحدث اكتئاباً".  
آلية عمله: بما أن عملية انتقال الدوبامين إلى حويصلاته تحتاج طاقة ATP و إلى بروتينات ناقلة transporters فيرتبط ريزيربين بهذه البروتينات و يثبطها فيحصل استنزاف الحويصلات depletion.
٤. دواء ينشط تحرير الناقل العصبي مثل amphetamine و له آلية أخرى هي منع إعادة القبط reuptake.
٥. دواء يثبط تحرير الناقل العصبي مثل سم البوتيلينوم حيث يثبط تحرير الناقل العصبي (أي تحرير الأستيل كولين) من الحويصلات.
٦. دواء يحصر المستقبلات بعد المشبكية مثل الأتروبين.
٧. دواء ينشط المستقبلات بعد المشبكية مثل نيكوتين ، موسكارين.
٨. دواء يثبط المستقبلات الذاتية autoreceptors فيزيد اصطناع أو تحرير الناقل.

٩. دواء ينشط المستقبلات الذاتية autoreceptors فينقص اصطناع أو تحرير الناقل.  
 ١٠. دواء يمنع إعادة القبط reuptake مثل كوكائين cocaine .  
 ١١. دواء يثبط آلية الاستقلاب وكمثال الفيزوستيغمين Physostigmine الذي يقوم بتثبيط أستيل كولين استراز.



## المركبات & حالات القلق Anxiolytics and Sedatives

تشمل ما يلي:

- ❖ البنزوديازيبينات (BDZs) Benzodiazepines .
- ❖ الباربيتورات Barbiturates .
- ❖ أدوية أخرى (serotonergic system) تعمل على مستقبلات السيروتونين، وهي أدوية حديثة عبارة عن شادات لمستقبلات السيروتونين).

قبل البدء بتفصيل الأدوية لابد من تعريف بعض المصطلحات Terms الأساسية:

- ❖ التحمل Tolerance .
- ❖ التحمل المتصالب Cross tolerance .
- ❖ الاعتماد Dependence: و يقسم الى:
  - 1- الاعتماد الجسدي (الفيزيائي) physical dependence .
  - 2- الاعتماد النفسي psychological dependence .

### I. التحمل Tolerance:

حالة فيزيولوجية تتميز بتناقص تأثير الدواء عند تكرار استخدامه، لذا نحتاج مع الزمن لجرعات أعلى لإحداث نفس التأثير، (فبعد استخدام الديازيبام لمعالجة القلق بجرعة بدائية ٥ ملغ، تصبح هذه الجرعة (٥ملغ)

غير قادرة على إحداث التأثير المطلوب بعد شهرين أو ثلاثة، لذلك نضطر إلى زيادة الجرعة حتى نحصل على التأثير المطلوب.  
لماذا يحدث التحمل:

1. الإستقلاب المتزايد للدواء (مثلاً الباربيتورات)، حيث أنها منشطة لأنزيمات الكبد فتؤدي إلى زيادة استقلاب نفسها، وتحول إلى مواد غير فعالة، وبالتالي نحتاج جرعة أكبر منها، فيحدث استقلاب أكبر مرة أخرى (حلقة مفرغة). كما أنها تنشط استقلاب الأدوية الأخرى ونحتاج جرعات أكبر من هذه الأدوية.
2. يمكن أن يحدث مع الزمن انخفاض في ألفة المستقبل للدواء desensitization (نقص الحساسية) فتصبح المستقبلات غير حساسة للدواء بسبب الاستعمال المتكرر للدواء، وينتج انخفاض الألفة آنف الذكر عن ما يسمى ظاهرة **Down regulation**، وهذه الظاهرة تسبب إما انخفاض لعدد المستقبلات أو انخفاض في حساسية المستقبلات، وفي كلا الحالتين نحصل على نتيجة واحدة، ألا وهي انخفاض في ألفة المستقبل للدواء، وبالتالي نحتاج جرعة أكبر.

ملاحظة:

يحصل التحمل لأحد تأثيرات الدواء، وليس لجميع التأثيرات، فمثلاً الباربيتورات بعد جرعة معينة تحدث تثبيط تنفسي، فزيادة الجرعة هنا حتى 150 mg يحدث تثبيط تنفسي كامل. أي أنه حصل تحمل فقط للتأثير المزيل للقلق دون أن يتغير التأثير المثبط للتنفس، وهنا تكمن خطورة هذه الأدوية.

## II. التحمل المتصالب (المتقاطع) Cross tolerance:

- قد تؤدي زيادة أحد أصناف الأدوية إلى زيادة التحمل دواء من نفس الطائفة (فضلاً على زيادة تحمل الدواء نفسه). مثلاً إذا تناول المريض Diazepam لمعالجة اضطرابات النوم، يحتاج هذا المريض بعد فترة إلى زيادة الجرعة من أجل النوم، فإذا تغير الدواء إلى Flurazepam يكون المريض بحاجة لجرعة عالية من هذا الدواء على الرغم من أنه لم يأخذه من قبل.
- لا يوجد تحمل متصالب بين طائفتين دوائيتين وإنما بين الطائفة الواحدة حصراً (مثلاً طائفة المورفينات opiate ، البنزوديازيبينات).
  - تسعى أجيال البنزوديازيبينات الحديثة إلى التخلص من مشكلة التحمل.

III. إساءة استعمال الدواء Drug abuse : استعمال الدواء لغرض غير العلاج مثل استخدام البنزوديازيبينات للحصول على حالة من النشوة.

## IV. الاعتماد Dependence:

هو ظهور علامات وأعراض انسحاب somatic or psychologic withdrawal symptoms جسدية أو نفسية عند التوقف المفاجئ عن تناول الدواء.  
فمثلاً التوقف المفاجئ عن تناول Diazepam أو Phenobarbital يؤدي لظهور أعراض انسحاب، وهذا الأخير يملك أعراض انسحاب أسوأ من أعراض انسحاب المورفينات. و سبب هذه الأعراض هو الانخفاض المفاجئ في تركيز الدواء في الجسم.  
وقد تشمل الأعراض تسرعاً في القلب، إقياء وأحياناً تحدث أعراض نفسية مثل عودة القلق الشديد (الذي تمت معالجته أصلاً بالدواء).

يقسم الاعتماد dependence إلى:

1. اعتماد جسدي (فيزيائي) Physical Dependence : حيث أن عدم ارتباط المستقبلات بالدواء يؤدي إلى خلل وظيفي معاكس للأعراض التي تسببها المادة المحدثّة للاعتماد، حيث أن أجهزة الجسم أصبحت تعتمد على الدواء المدمن للقيام بوظائفها العادية، وبالتالي تظهر أعراض انسحاب فيزيولوجية (توسع حدقة، فرط تهوية، آلام معمة)، ويعتقد أن مناطق محددة من الدماغ مسؤولة عن ظهور هذه الأعراض.
2. اعتماد نفسي Psychological Dependence : حيث يترافق الانسحاب مع توتر نفسي، وتستحوذ على المريض فكرة ضرورة أخذ الدواء، ويريد أن يحصل عليه من أي مصدر.

ملاحظات:

- ❖ الاعتماد الفيزيائي (الجسمي) هو الأخطر لأنه يؤدي إلى إدمان Addiction، أما الاعتماد النفسي فيؤدي إلى الاعتياد habituation.
- ❖ يحدث النيكوتين nicotine عند قطعه أعراضاً عصبية تعزى إلى اعتياد نفسي وليس إدماناً، لأنه في حالة الإدمان تكون المستقبلات قد تعودت على العمل في وجود هذا الدواء، فعندما تقل تراكيزه تظهر

التأثيرات الجسدية. وما ينطبق على النيكوتين ينطبق على الكافيين ( القهوة والشاي)، والنيكوتين تأثيره أكبر.

- ❖ إن الدواء ذا الزمن النصفى القصير يعطي اعتماداً أسرع من الدواء ذي الزمن النصفى الطويل.
- ❖ عند معالجة الاعتماد، يجب عدم قطع الدواء فجائياً حتى ولو كان الدواء ساماً مثل Cocaine أو Morphine فقد نعطي نفس الدواء، وقد نعطي بديل ونسحبه تدريجياً، حيث يتم خفض الجرعة حتى الوصول إلى مرحلة إعطاء المريض دواء كاذب Placebo لا يحوي المادة المدمنة.
- ❖ الـ (minor) sedative (مركبي مع نعاس)، والـ (major) tranquilizer (مهدئ) للأنفعالات العصبية بدون نعاس.

تستخدم هذه الأدوية بجرعات منخفضة لمعالجة القلق anxiety ، وجرعات أعلى قليلاً تسبب تركين sedation ، وبالجرعات الأعلى تسبب نوماً. تستخدم أحياناً كمساعدات للمخدرات من أجل تقليل الجرعة اللازمة للتخدير.

\* لبعض البنزوديازيبينات استعمالات خاصة مثل Diazepam و Lorazepam اللذان يستعملان في حالة الصرع، و Chlordiazepoxide في حالات الانسحاب من الكحول.

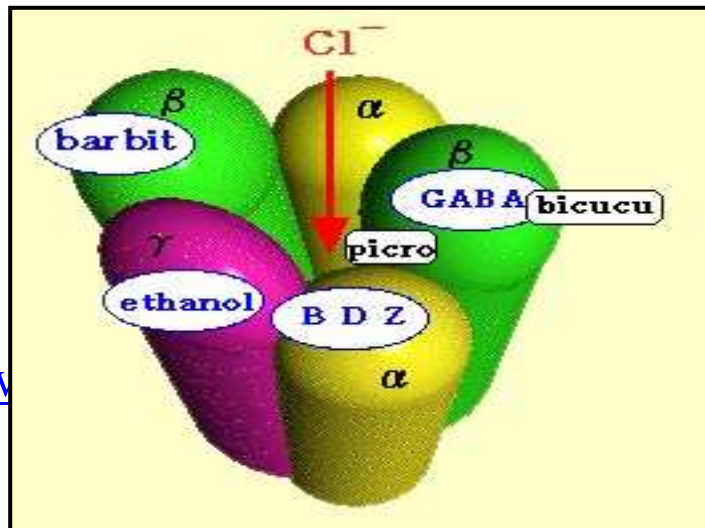
#### آلية عمل البنزوديازيبينات

تعتمد آلية هذه الأدوية على تثبيط عمل الخلايا في نوى الجهاز اللمبي Limbic System وهذه النوى هي hippocampus, septum ، amygdala .

تعمل البنزوديازيبينات على مستقبلات  $GABA_A$  (المرتبطة بقناة الكلور) ، فهي ترتبط معها وتزيد ألفتها لـ  $GABA$  . ارتباط  $GABA$  (المثبط) بقناة الكلور يؤدي إلى انفتاحها ودخول شوارد الكلور داخل الخلية، مما ينتج عنه فرط استقطاب hyper-polarization (زيادة الشحنة الموجبة خارج الخلية & زيادة الشحنة السالبة داخلها) وبالتالي تثبيط الخلية بعد المشبك.

#### ملاحظات Notes:

- ◆ هناك فرق في آلية العمل بين البنزوديازيبينات والباربيتورات:
- البنزوديازيبينات: تعتبر شادات غير مباشرة Indirect Agonists أي أنها لا تقوم بفتح قناة الكلور بعد ارتباطها بالمستقبل، بل تزيد من ألفة المستقبل لـ  $GABA$  الذي يقوم بفتح القناة.
- الباربيتورات: تعتبر شادات كاملة Full agonist أي أنها هي التي تفتح قناة الكلور بغض النظر عن وجود  $GABA$  ، كذلك فإن الباربيتورات لها دور آخر حيث أنها تمنع دخول الصوديوم إلى داخل الخلية مما يؤدي إلى منع زوال الاستقطاب.
- ◆ حديثاً تم اكتشاف مستقبلات BZDs (البنزوديازيبينات) في الدماغ.
- ◆ للنورأدرينالين دور في القلق والنوم، لذا فإن له دوراً في آلية عمل BZDs، حيث وجد أن البنزوديازيبينات تثبط عمل NA (noradrenaline) في الدماغ، وذلك عن طريق تثبيط الخلايا النورأدرينية في نواة ceruleus locus، وهذا التأثير يتوسطه الناقل العصبي  $GABA$  ومستقبلاته.
- ◆ كذلك فإن للسيروتونين دوراً في آلية عمل BZDs ، وتعطي شاداته حالات القلق الأخرى (آلية Buspirone كما سنرى).
- ◆ أظهرت الدراسات أن هناك زيادة في تدفق الدم في الأميغدالا عند القلق.
- ◆ عندما تؤثر البنزوديازيبينات على مستقبلات  $GABA$  في النخاع الشوكي فإنها تؤدي إلى ارتخاء العضلات.



شكل يمثل قناة الكلور، لاحظ أن البنزوديازيبينات ترتبط مع الوحدة  $\alpha$  ، أما الباربيتورات فترتبط مع الوحدة  $\beta$  والكحول مع  $\gamma$  على نفس المستقبل.

الجدول التالي يبين موضع تأثير البنزوديازيبينات، والتأثير العلاجي الناتج:

Location of Action موقع الخلية بعد المشبك المتأثرة بالتثبيط	Therapeutic Effect التأثير العلاجي الناتج
Amygdala	agitation and fear، Alleviate anxiety التخفيف من القلق والتهيج والخوف
Cerebral Cortex	antiepileptic actions، amnesia، Mental confusion اضطراب ذهني، فقدان ذاكرة (نسيان) ، فعل مضاد للصرع.
Hippocampus	
Spinal Cord	
Cerebellum	Mild muscle-relaxing effects ارتخاء عضلي خفيف
Brainstem	

#### الحرائك الدوائية

#### ◆ الامتصاص و التوزيع **absorption & Distribution**:

DZDs محبة للدم لذلك تُمتص بسهولة بعد أخذها فمويًا وتوزع في كامل الجسم.

#### ◆ الإستقلاب **Metabolism**:

تستقلب DZDs كبدياً إلى مركبات فعالة لها معدل طرح elimination أبطأ من الدواء الأصلي، لذلك تمتاز بفترة تأثير طويلة.

تطرح في البول على شكل مستقلبات غلوكورونية.

#### ◆ مدة التأثير و العمر النصفى **Duration of Action & half-life**:

يتباين العمر النصفى لهذه المواد، ويعرف العمر النصفى بأنه الزمن اللازم لإطراح نصف جرعة الدواء من الجسم.

مثال: العمر النصفى لـ **Diazepam** ٢٠-٧٠ ساعة بينما لـ **Lorazepam** ١٠-٢٠ ساعة، ومع ذلك فإن فترة التأثير الدوائي الفعال لـ **Lorazepam** ٨ ساعات وهي أعلى بكثير من فترة تأثير الـ **Diazepam** (١-٢) ساعة، وذلك بسبب:

١. الـ **Diazepam** له انحلالية كبيرة في الدم أكثر بمرتين من **Lorazepam** لذا فهو يخترق الدماغ بسرعة ولكنه يخرج منه أيضاً بسرعة ليختزن في النسيج الشحمي (الشكل المخزن في النسيج الشحمي هو الشكل غير الفعال).

٢. كذلك حوالي ٩٠% من الديازيبام يرتبط ببروتينات البلازما نتيجة انحلاله الشديد بالدم.  
 (١). بينما يخرج Lorazepam ببطء من الدماغ، لأن انحلاله بالدم أقل.  
 (٢). ارتباط Lorazepam ببروتينات البلازما أقل.

تحدث الـ DZDs اعتماداً فيزيائياً واعتماداً نفسياً. تكون علامات الانسحاب بشكل confusion (اضطراب عقلي)، hallucination (هلوسة)، agitation (تهيج)، و restlessness (تململ) أي أن الانسحاب يحدث أعراضاً معاكسة لما يسببه الدواء من تهدئة، فانسحاب حالات القلق يحدث قلقاً.  
 كلما كان  $t_{1/2}$  للدواء قصير كلما سبب اعتماداً أكبر، لذا في معالجة أعراض الانسحاب يستبدل الدواء (ذو نصف عمر قصير)، بدواء آخر من نفس الطائفة مع  $t_{1/2}$  أطول.

#### Clinical uses

١. **anxiolytic** مزيل للقلق بجرعات قليلة: أهمها Alprazolam ولكنه يحدث أعراض انسحاب عند ٣٠% من المرضى.
٢. **sedative & hypnotic** تأثير مرن ومنوم: مثال Diazepam الجرعات المنومة أكبر من الجرعات المركنة، والجرعات المركنة بدورها أكبر من الجرعات الحالة للقلق.  
 أمثلة على بعض البنزوديازيبينات:

- ◆ **Flurazepam**: يستخدم في اضطرابات النوم (الاستيقاظ المتكرر)، له  $t_{1/2} = ٨٥$  ساعة
- ◆ **Temazepam**: يستخدم في اضطرابات النوم (الاستيقاظ المبكر). تحدث ذروة تأثيره بعد ٢-٣ ساعات لذلك يعطى قبل الذهاب للنوم بعدة ساعات. يعطى بجرعة ١٥ mg ( $t_{1/2}$  ١٠-١٧ ساعة).
- ◆ **Triazolam**: له فترة تأثير قصيرة لذا يستخدم عند المرضى الذين لديهم أرق، يتطور تحمل tolerance هذا الدواء خلال بضعة أيام، ويؤدي سحبه إلى عودة الأرق، لذا يستخدم بشكل متقطع وليس يومياً.  $t_{1/2} = ٢-٤$  ساعة، الجرعة (٠.٢٥-١.٢٥) mg.

#### Side effects

- ◆ **Dependence** الاعتماد.
  - ◆ **Confusion** تشوش (اضطراب دماغي).
  - ◆ **Drowsiness** نعاس.
- ملاحظة:** Flumazenil هو حاجب لمستقبلات الـ DZDs لذا يستعمل لمعالجة التسمم بالبنزوديازيبينات.

#### آلية تأثير الباربيتورات Mechanisms of Actions:

آلية عمل الباربيتورات قريبة من آلية البنزوديازيبينات، حيث أنها تعمل على مستقبلات  $GABA_A$  على الوحدة  $\beta$  وهي تعمل دون وجود الناقل GABA فتزيد من فتح قنوات الكلور (المثبته) وتثبط قنوات الصوديوم (المنشطة).

#### التأثير الدوائي للباربيتورات

#### Pharmacological Effects of Barbiturates

- ◆ **تشبث الـ CNS**: حيث أن الجرعات المنخفضة من الباربيتورات تحدث تأثيراً مهدئاً، أما في الجرعات الأعلى فتحدث النوم والذي يتلوه التخدير، و بزيادة الجرعة يحدث سبات وموت. لذلك فإن درجة التهدئة والنوم تعتمد على الجرعة.
- ◆ **التشبث التنفسي Respiratory Depression**: الباربيتورات تشبث استجابة المستقبلات الكيماوية chemoreceptors في خلايا مركز التنفس في البصلة السيسائية، إذ أن هذه المستقبلات تتحسس تراكيز  $O_2$  وتراكيز  $CO_2$ ، فعند زيادة تركيز  $CO_2$  تنتبه هذه المستقبلات فيزداد التنفس، وعند تشبث هذه المستقبلات بالباربيتورات سوف يرتفع تركيز  $CO_2$  دون أن تنتبه المستقبلات، بالتالي لن تكون هناك أي استجابة لزيادة  $CO_2$  مما يؤدي إلى الموت إذا لم يسعف المريض بسرعة.
- ◆ **ملاحظة:** الأوكسجين الذي يعطى للمرضى في المشافي يحوي ٩٥% أوكسجين & ٥%  $CO_2$  ويسمى هذا المزيج (كربوجين)، وسبب وجود نسبة من  $CO_2$  من أجل تنشيط التنفس.

- ◆ **تنشيط أنزيمي Enzyme Induction**: حيث تنشيط الباربيتورات الأنزيمات الكبدية، وبالتالي فإن إعطاء الباربيتورات ينقص تأثير الأدوية الأخرى لانخفاض تركيزها.
- ملاحظات Notes:

- ❖ ليس للباربيتورات تأثير مسكن للألم.
- ❖ قد يؤدي إعطاء جرعة كبيرة من O<sub>2</sub> للمريض إلى تثبيط التنفس.
- ❖ من مبدأ التثبيط التنفسي قد تستعمل الباربيتورات للإنتحار.

### الحرائك الدوائية للباربيتورات Pharmacokinetics:

تمتص الباربيتورات بشكل جيد عند الإغذاء الفموي، وتوزع في كامل الجسم. يعاد توزيع الباربيتورات من الدماغ إلى مختلف مناطق الجسم (المناطق الحشوية والعضلات الهيكلية والنسيج الشحمي). تستقلب الباربيتورات في الكبد وتطرح مستقلباتها في البول.

### Effect Onset & Duration : مدة التأثير و بدء التأثير

تختلف الباربيتورات فيما بينها بأمد التأثير و بدء التأثير. وهذه الاختلافات تعتمد على عوامل منها: الانحلال بالدم، معدل التشرد، الارتباط ببروتينات البلازما، الإستقلاب، الإطراح.

### Clinical Uses

القلق Anxiety : حالياً لا تستخدم، فقد استبدلت بـ BZDs لأنها أكثر أماناً.

### التخدير Anesthesia .

مضادات اختلاج Anti-convulsant : خصوصاً في نوبة الصرع.

### Side Effects

- ❖ Confusion تشويش (اضطراب دماغي).
- ❖ Addiction الإدمان: يؤدي التوقف المفاجئ عن الباربيتورات إلى حدوث أعراض الانسحاب وهي هنا أشد من تلك المترافقة مع الأفيونات.
- ❖ Nausea غثيان: حيث تؤثر على مركز الإقياء في البصلة السيائية.

### ملاحظة:

قد يحدث تثبيط تنفسي في الجرعات العالية من الباربيتورات.

### الجيل الجديد من حالات القلق Anxiolytics:

تعتمد الأدوية الجديدة للحالة للقلق على مبدأ أنه بدلاً من إعطاء دواء GABA يثبط الدماغ بشكل كامل ويسبب مشاكل الاكتئاب، نحاول أن نفهم آلية المرض بشكل دقيق ونعطي دواءً انتقائياً يعمل فقط على مستقبلات Serotonin ..... من الأمثلة على هذه الأدوية الجديدة:

### Buspirone :

ويعتبر من الجيل الجديد لحالات القلق، يعمل شاداً agonist لمستقبلات 5-HT<sub>1A</sub> . لا تشبه هذه الفئة من الأدوية البنزوديازيبينات أو الباربيتورات، فالأخيران هما مركبان sedating أما الـ Buspirone فهو non-sedating أي لا يسبب التركين.

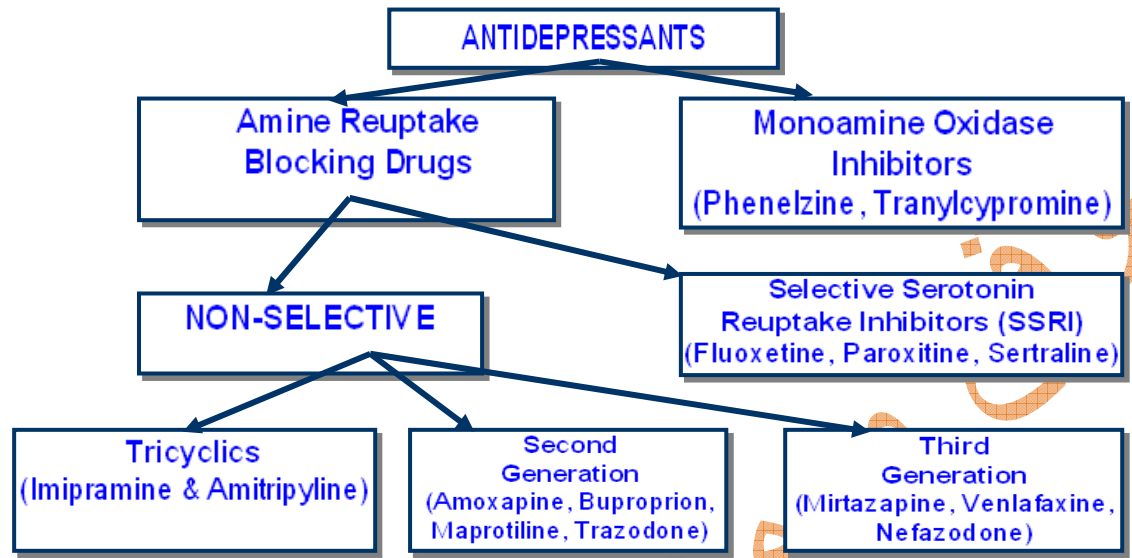
- جرعة Buspirone ٢٠-٣٠ mg .
- لا يسبب الاعتماد لذا يستخدم في المعالجة مطولة الأمد تحديداً لأن تأثيراته العلاجية لا تظهر إلا بعد عدة أسابيع من بدء العلاج، لذلك نبدأ العلاج بإعطاء البنزوديازيبينات ثم نخفف جرعتها بالتدريج مع المشاركة شيئاً فشيئاً للبوسبيرون. ويحتاج عدة أسابيع لتحقيق التأثير العلاجي الكامل.

### Antidepressants

تقسم إلى ٣ أنواع أساسية:

١. مثبطات أنزيم MAO (MAOI) Monoamine Oxidase Inhibitors .
٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs Tricyclic antidepressants .
٣. مثبطات إعادة قبض السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)





**1. مثبطات MAO : MAO Inhibitors**

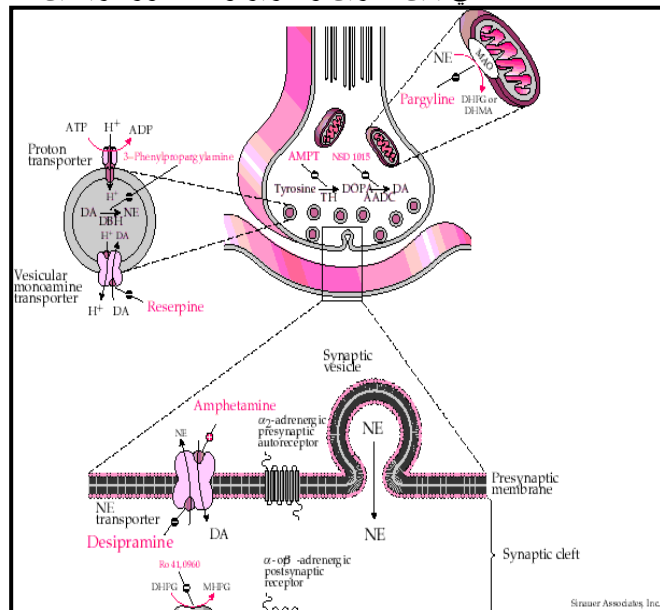
تم اكتشاف تأثيرها عن طريق الصدفة، حيث كانت تستعمل هذه الأدوية مثل isonoazid و iproniazid كأدوية مضادة للسل، حيث لوحظ تحسن في مزاج المرضى بعد فترة المعالجة بهذه الأدوية مما دعا لدراسة تأثيرها على الناحية النفسية. ولكن تختلف آلية عملها كمضادة للسل عن الآلية المضادة للاكتئاب (تنشيط MAO).  
من هذه الأدوية:

- Clorgyline
- Iproniazid
- Isocarboxazid
- Moclobemide
- Nialamide
- Phenelzine
- Tranylcypromine

**آلية التأثير : Mechanism of Action**

بعد تحرر الناقل العصبي إلى النهايات المشبكية يتم إعادة قبط reuptake جزء منه إلى الخلية قبل المشبك وهناك تتخرب (تستقلب) بعدة طرق أحدها عن طريق الأكسدة بواسطة أنزيم Mono Amino Oxidase MAO. تثبط الأكسدة بواسطة هذا الأنزيم لذا فهي تزيد تراكيز الناقل العصبي (النورأدرينالين و السيروتونين).

الشكل التالي يبين تخزين وتحرير وقبط النورادرينالين:



**الحركية الدوائية Pharmacokinetics :**

تمتص بسهولة من الأمعاء (عندما تعطى فمويًا) ، توزعها جيد، تستقلب في الكبد إلى مستقلبات غير فعالة تطرح في البول.

تثبيطها لـ MAO تزيد هذه الأدوية سمية بعض المواد التي يستقلبها هذا الأنزيم مثل الـ tyramine (الموجود في بعض أنواع الجبن) وهو ناقل عصبي كاذب يشبه الدوبامين في بنيته.

يملك التيرامين تأثيراً مباشراً على تحرير الأدرينالين مما يؤدي لرفع الضغط بشكل كبير (في حال تثبيط MAO)، وبالتالي تحدث نزوف دماغية تؤدي للوفاة. لذلك نعطي للمرضى المعالجين بـ MAO inhibitors قائمة بالأغذية الممنوعة.

▼ في الحالة العادية، يتخرب التيرامين بـ MAO الموجود في الكبد.

▼ بعض الأدوية الـ MAOI ترتبط بـ MAO ارتباطاً غير عكوس مثل iproniazid، وهناك بعض الأدوية ذات ارتباط عكوس مثل Carboxazone.

▼ MAO يوجد محيطياً في القناة الهضمية ومركزياً.

التأثيرات الجانبية:

وجع رأس.	Headache
تنبيه الجهاز العصبي المركزي.	CNS stimulation
جفاف فم.	Dry mouth
زيادة وزن.	Weight gain
هبوط ضغط انتصابي.	Postural hypotension

تملك MAO inhibitors تأثيرات مضادة للمستقلبات الموسكارينية لذلك تظهر أعراض مضادة للموسكارين anti-muscarinic مثل جفاف فم، صداع، رؤية ضبابية، غثيان، إمساك، عسر تبول. وفي بعض الأحيان اضطرابات نوم. ▼ تحتاج هذه الأدوية إلى ٣ أسابيع حتى يظهر تأثيرها، وهذه مشكلة بالنسبة للمرضى الانتحاريين.

**لماذا تحتاج MAO inhibitors فترات طويلة للتأثير؟**

توجد عدة تفسيرات لهذه الظاهرة ... أهمها:

أن اصطناع النواقل العصبية يحتاج إنزيمات، وهذه الأنزيمات عبارة عن بروتينات اصطناعها يشمل عدة مراحل تحتاج لوقت طويل نسبياً.

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

Tricyclic antidepressants (TCAs)

أدوية مضادة للاكتئاب تحمل في بنيتها الكيميائية ثلاث حلقات أشهرها imipramine .

آلية عملها: تثبط إعادة قبط السيروتونين والنورأدرينالين مما يؤدي لزيادة كمية الناقل المتوافر في المشبك، وهي غير انتقائية nonselective (على عكس SSRI التي تعمل على السيروتونين فقط).

**Imipramine**

من أشهر هذه الأدوية

**Amitriptyline**الذي يملك مجموعة  
من التأثيرات:

.١ H1

receptor  
blockad

.٢ H2

receptor  
blockad

.٣ mACh

Generic Name	Trade Name	Generic Name	Trade Name
Imipramine	Tofranil	Trimipramine	Surmontil
Desipramine	Norpramin	Protriptyline	Vivactil
Amitriptyline	Elavil Endep	Maprotiline	Ludiomil
Nortriptyline	Pamelor Aventyl	Amoxapine	Asendin
Doxepin	Adapin	Clomipramine	Anafranil
amoxapine Asendin	Sinequan	Ludiomil	maprotiline

receptor blockade

.٤ NE reuptake inhibition

.٥  $\alpha$ 1 receptor blockade.٦  $\alpha$  2 receptor blockade

.٧ 5-HT reuptake inhibition

.٨ 5-HT2 receptor blockade

.٩ Na Channel blockade

**Tricyclic Overdose** زيادة الجرعة

◆ Often suicidal intent رغبة في الانتحار.

◆ Extremely hazardous ساماً جداً".

◆ **Manifestations** تظهر بعض العلامات على المريض من أهمها:

- Agitation (تهيج), delirium (هذيان)
- neuromuscular irritability (تهيج عضلي عصبي)
- convulsions (تشنجات), coma (غيبوبة)
- Respiratory depression (تشبیط تنفسي)

- **circulatory collapse** (بطء في الدوران)
  - **Hyperpyrexia** ( فرط حرارة )
  - **Cardiac conduction defects and severe arrhythmias**
- اضطراب نظم القلب و خلل في التوصيل القلبي.

#### الحركية الدوائية Pharmacokinetics :

تمتص بشكل جيد (لأنها تملك حلقة فهي منحلة في الدم بشكل جيد فهي تعبر BBB بشكل سريع) ولكن  $t_{1/2}$  متفاوتة قد يصل إلى ٢٤-٤٠ ساعة، وبعضها فقط ١٠ ساعات.

التأثيرات الجانبية:

- ١- قلبية وعائية cardiovascular effects بسبب ازدياد فعالية الكاتيكولامينات التي تؤدي إلى تنبيه القلب.
- ٢- هبوط الضغط الانتصابي Orthostatic hypotension بسبب حجب مستقبلات  $\alpha$  الأدرينية الذي يؤدي إلى هبوط الضغط الانتصابي وتسرع قلب انعكاسي.
- ٣- تأثير مهدئ sedative بسبب حجب مستقبلات الهستامين  $H_1$ .

#### التداخلات الدوائية Drug Intreaction:

١. مع MAOI : يمنع منعاً باتاً أخذ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مع MAO inhibitors لأن كليهما يرفع تركيز النورأدرينالين والسيروتونين مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط صاعق مميت ( كما يحدث في متلازمة السيروتونين Serotonin Syndrome الناتجة عن فرط تركيز السيروتونين)، الأعراض تشمل أيضاً تشنج عضلي، فرط حرارة، هذا التداخل واضح أكثر مع SSRI لأن تأثيره انتقائي على السيروتونين.

٢- مع منبهات الودي:

- مع منبهات الودي المباشرة: يحدث ارتفاع ضغط.
- مع منبهات الودي غير المباشرة: إن TCAs تثبط أخذ (قبط) الأدوية المنبهة للودي غير المباشرة فيؤدي إلى إنقاص تأثيرها

#### Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)

مفضلة على جميع الأدوية السابقة وذلك لأنها انتقائية (تعمل فقط على السيروتونين) مما يعطي تأثيرات جانبية أقل.

توصف بشكل كبير، والذين يأخذون Prozac® يعدون بالملايين، لأنه يعتبر خافض شهية لمرضى البدانة (إضافة لكونه مضاد اكتئاب)...

من هذه الأدوية نذكر:

Citalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine

الجدول التالي يبين بعض هذه الأدوية

Generic Name	Trade Name
Fluoxetine	Prozac
Fluvoxamine	Luvox

Paroxetine	Paxil
Sertraline citalopram	Zoloft

التأثيرات الجانبية:

- Anxiety, (قلق) ، insomnia (أرق) ، decreased appetite, (فقدان شهية)
- Tremors (رجفان).
- GI symptoms أعراض في الجهاز الهضمي.
- Headache صداع.
- Rashes طفح.
- ملاحظة هامة:

إن الـ *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)* لا تعطى مع مثبطات MAO MAO Inhibitors ، لأن الإعطاء المشترك لهما يسبب متلازمة السيروتونين Serotonin syndrome والتي تتجلى بالأعراض التالية:

- ◆ حمى Fever .
- ◆ ارتفاع ضغط hypertension .
- ◆ تهيج agitation .
- ◆ ارتفاع حرارة شديد Hyperthermia .
- ◆ رجفان عضلي myoclonus .
- ◆ Rigidity (تصلب عضلي).
- ◆ غيبوبة coma .
- ◆ Seizure (اختلاج).
- ◆ وقد تنتهي هذه الأعراض بالموت في حال عدم معالجتها....

الجيل الثاني من الأدوية المعالجة للاكتئاب عبارة عن (حاصرات غير انتقائية لإعادة قبط الأمينات الأحادية الإطلاق الـ Bupropion : 2nd Generation nonselective monoamine reuptake blockers)، وأهم أفراد هذه الطائفة على آلية عمل الـ Bupropion :

- ◆ ينقص إعادة قبط السيروتونين 5-HT .
- ◆ ينقص إعادة قبط النورادرينالين NE .
- ◆ ينقص إعادة قبط الدوبامين DA .

Adverse effects:

- anxiety, insomnia, weight loss

Contraindications:

- ◆ Seizure disorder الاختلاج
- ◆ head injury أذية في الرأس
- ◆ electrolyte imbalance خلل في شوارد الجسم
- ◆ alcoholism منعاطي الكحول

الأدوية التي يمكن أن تسبب الاكتئاب  
Drugs can cause depression

- ◆ Alcohol .
- ◆ Beta blockers .

◆ *.Prednisone*

◆ *.Cocaine & Amphetamine withdrawal. Reserpine*

الأدوية المضادة للفصام (أو للذهان) :

**نظرية دور الدوبامين في حدوث الفصام Dopamine hypothesis**: تقوم هذه النظرية على عدة أدلة:

◆ الأدوية مثل الـ Amphetamine (الذي يحرر الدوبامين ، ينتج عن تناوله تصرفات لا يمكن تمييزها عن هجمات الـ schizophrenia وعند إعطائه للمريض الفصامي يؤدي لاشتداد حالته).

◆ أيضاً الـ L-dopa (الذي يتحول إلى الدوبامين)، bromocriptine ، apomorphine ، وكلها شادات لمستقبلات الدوبامين (dopamine agonist) تحدث أعراضاً مشابهة لأعراض الـ schizophrenia.

◆ أدوية الـ schizophrenia الحالية هي عبارة عن حاصرات مستقبلات الدوبامين.

◆ بعض الطرق العصبية pathways في الجهاز اللمبي التي لها دور في المزاج والسلوك والتفكير تستخدم الدوبامين كناقل عصبي.

لذا تم افتراض أن فرط فعالية جهاز الدوبامين (المحرر خاصة من VTA Ventral Tegmental Area) هو المسؤول عن حدوث أعراض الـ schizophrenia

و كانت تسمى سابقاً بـ

• neuroleptics

• major tranquillizers

وبحسب آلية التأثير تقسم مضادات الذهان إلى:

(١) **حاصرات مستقبلات الدوبامين Dopamine Antagonists** (وخاصة مستقبلات  $D_2$ ):

(٢) **حاصرات مستقبلات السيروتونين Serotonin Antagonists**:

وبحسب تركيبها الكيميائي تقسم إلى:

◆ **Phenothiazines** التي تضم:

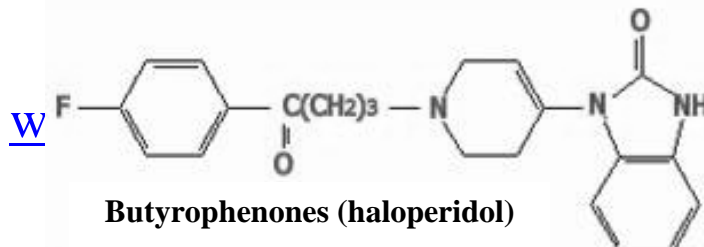
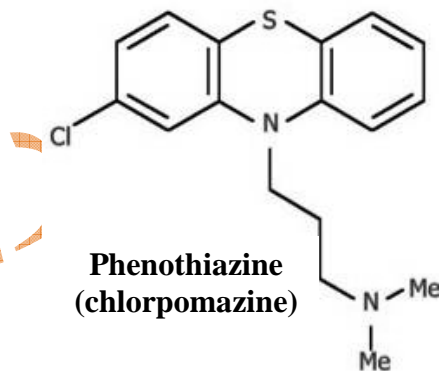
- chlorpromazine

- fluphenazine

- prochlorperazine

- thioridazine

- promazine



**:Butyrophenones** ◆

haloperidol -

**Thioxanthenes** ◆

thiothixene -

**phenothiazines**

لها دور كبير في علاج الفصام حيث بدأ استخدامها في الخمسينات، وتتطوي في ثلاث

زمر:

(١) Aliphatic compounds

(٢)

Group	Drug	Trade name للاطلاع
Aliphatic compounds	<a href="#">Chlorpromazine</a>	(Thorazine, Largactil)
	<a href="#">Promazine</a>	
	<a href="#">Triflupromazine</a>	Vesprin
	<a href="#">Methotrimeprazine</a>	Nozinan
Piperidines	<a href="#">Mesoridazine</a>	
	<a href="#">Thioridazine</a>	Mellaril
Piperazines	<a href="#">Fluphenazine</a>	
	<a href="#">Perphenazine</a>	
	<a href="#">Prochlorperazine</a>	Stemetil
	<a href="#">Trifluoperazine</a>	Stelazine

Piperidi

.nes

Piperazi (٣

.nes

ملاحظة:

من أهم الأدوية

الفينوثيازينية

لدينا

[Chlorprom](#)[azine](#) ، وهذه

الأدوية تعالج

الأعراض

الإيجابية

للمرض ولا

تعالج الأعراض

السلبية.

◆ أدوية داء باركنسون تؤدي إلى أعراض فصام، والعكس بالعكس.

## الاستخدامات السريرية للفينوثيازينات

- ◆ معالجة الغثيان والإقياء.
- ◆ معالجة الفصام المترافق مع نوبات هوسية.
- ◆ معالجة الهلوسات عند الكحوليين.
- ◆ معالجة الهلوسات الناتجة عن الأدوية المسببة الفصام.
- ◆ تستخدم لتركين المريض قبل التخدير.

## التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للذهان:

مع أنها تملك Therapeutic index مؤشراً علاجياً عالياً إلا أنها تعطي الكثير من التأثيرات الجانبية منها:

- ◆ تأثيرات على الجهاز الوعائي الدموي: هبوط ضغط انتصابي.
- ◆ تأثيرات مضادة للموسكارين (Chlorpromazine-) antimuscarinic (Thioredazine).
- ◆ تشوش رؤية ، جفاف فم ، تشنيط عضلات ملساء ، انحباس بول ، إمساك).
- ◆ تأثيرات مضادة للهيستامين مثل التهدئة Sedation .
- ◆ تأثيرات خارج هرمية (Extrapyramidal) تتميز بأعراض باركنسونية (بطء حركة Dystonia ، الرعاش Tremor ، والصلابة Rigidity) وعسر حركة Dyskinesia .
- ◆ تغيير آلية الحرارة (تأثير على مركز تنظيم الحرارة).
- ◆ حصر مستقبلات D<sub>2</sub> في الغدة النخامية (تغيرات في الغدد الصم Endocrine) مما يؤدي إلى زيادة تحرر البرولاكتين وبالتالي يزداد إفراز الحليب وانقطاع الطمث عند النساء وحدوث التثدي عند الرجال.

### ملاحظة:

الأدوية الجديدة المثبطة للسيروتونين فعالة في معالجة الأعراض السلبية (انسحاب ، بلاهة عواطف ، نقص القدرة على التواصل والعلاقات الاجتماعية).

## الحرائك الدوائية:

مضادات الفصام لها معدلات امتصاص متباينة عن طريق الفم ، ولكن جميعها تمر بسهولة إلى الدماغ، ترتبط ببروتينات البلازما بشكل جيد، تستقلب إلى مواد مختلفة غير فعالة بواسطة جملعة سيتوكروم P-450 في الكبد.



يعطى الـ Haloperidole dicianoate حقناً عضلياً مديداً (٣ أسابيع) تستخدم في المرضى الخارجيين وغير القادرين على تناول الدواء فمويًا.

### Atypical antipsychotics

مضادات الذهان اللانموزجية مثل **clozapine** تمتاز بكونها لا تحدث أعراضاً باركنسونية، لأن تأثيراتها على مستقبلات الدوبامين أقل بكثير من تأثيراتها على مستقبلات السيروتونين، ولهذا السبب أيضاً نلاحظ أن آثاره الجانبية أقل.

### Side effects of clozapine

- ◆ Sedation تركين.
- ◆ Hypotension انخفاض ضغط.
- ◆ Tachycardia تسرع قلب.
- ◆ Dizziness دوخة.
- ◆ Weight gain زيادة وزن.

### الجيل الجديد من مضادات الفصام (الذهان)

### New generation of antipsychotics

من هذه الأدوية **Risperidone (Risperdal)** وقد ظهر هذا الدواء عام ١٩٩٤ ، يعمل كحاصر لمستقبلات السيروتونين، ينصح به للأشخاص الذين هم في بداية المرض حيث تكون الأعراض السلبية هي السائدة.

### داء باركنسون

### الآلية الإمراضية Pathology :

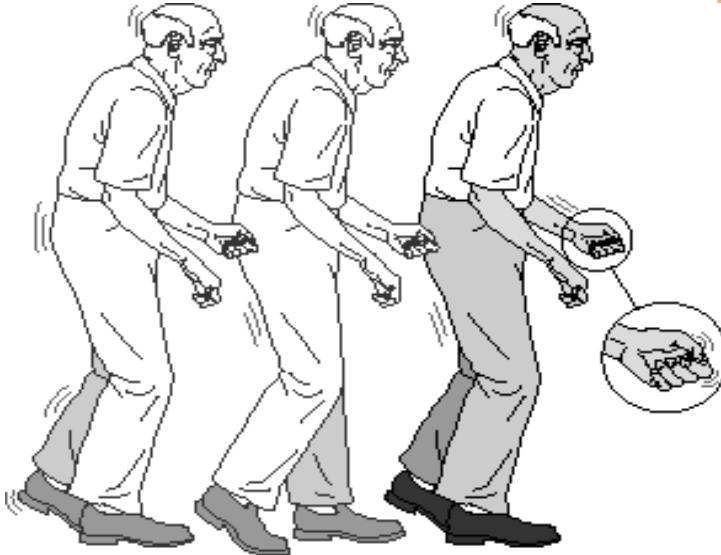
السبب الرئيسي لحدوث أعراض باركنسون هو تخرب في الخلايا الدوبامينية في المادة السوداء *substantia nigra compacta*، حيث تتخرب هذه الخلايا بمعدل أسرع من الخلايا العصبية الأخرى لوجود فوق الأكاسيد. ( إذ يقدر تخرب هذه الخلايا في الناس الطبيعيين بـ ٠.٥% في السنة، أما في مرضى باركنسون يقدر بـ ١%). حيث تصطنع هذه الخلايا الدوبامين الذي يتحول باستقلابه عن طريق الأكسدة إلى نواتج نهائية هي ميلانينات

melanins وهي مواد صباغية سوداء تعطي هذه النواة لونها. إن تخرب الخلايا في هذه النواة يؤدي إلى استنفاد ونقص حاد في كمية الدوبامين الذي يلعب دوراً مهماً في تنسيق الحركة.

## الأعراض :Symptoms

مختصرة في كلمة **TRAP**

- ◆ **T** Tremor (رجفان): حتى في وقت الراحة، ولا تزول إلا أثناء النوم.
- ◆ **R** Rigidity (تصلب العضلات) حيث تصبح غير مرنة.
- ◆ **A** Akinesia (انعدام القدرة على الحركة (الجمود) أو عدم القدرة على البدء بالحركة) فالشخص يقرر المشي مثلاً ولكن يصعب عليه ذلك).
- ◆ **P** Postural disturbance : انعدام التوازن أثناء الوقوف.
- ◆ **bradykinesia** (بطء الحركة).



## المعالجة :Treatment

- ◆ معالجة جراحية: إن ما نريده في علاج داء باركنسون هو إنقاص مخرج النوى القاعدية، وإحدى الطرق المؤدية لذلك هي الطريقة الجراحية.
- ◆ **Transplantation**: زرع الخلايا أو النسيج، حيث نقوم بزرع خلايا substantia nigra compacta مأخوذة من الحيوانات أو من أناس طبيعيين.....
- أو نقوم بزرع خلايا جذعية Stem cells التي تتحول إلى الخلايا المناسبة عند زرعها.
- ◆ معالجة دوائية:

- L-Dopa
- شادات مستقبلات الدوبامين
- مثبطات إنزيم MAO

### ▪ مثبطات إنزيم COMT

تحاول جميع الأدوية زيادة تركيز الدوبامين بزيادة اصطناعه (L-Dopa) أو تثبيط استقلابه (MAOI, COMTI)، أو إعطاء أدوية تعمل عمل الدوبامين (dopamine agonists).

#### ملاحظة:

لا يوجد علاج نهائي لباركنسون، وإنما المعالجات هي فقط لإنقاص الأعراض. حيث أن الخلايا المتخرجة لا يمكن إعادة ترميمها أو إصلاحها أو تشكيل خلايا جديدة.

### المعالجة الدوائية:

#### ١ - L-Dopa:

يمثل الركيزة الأساسية في المعالجة، وهو حتى الآن أكثر الأدوية فعاليةً. L-Dopa يخترق الحاجز الدماغي الشوكي BBB ويتحول في الدماغ إلى دوبامين.

**السؤال هنا:** باعتبار أن ٧٠% من الخلايا الدوبامينية قد تخرّب، فأين يحدث تحول L-Dopa إلى دوبامين؟

الفرضيات تقترح أن الـ ٣٠% من الخلايا الباقية تقوم بعمل مضاعف وبالتالي تحول L-Dopa إلى دوبامين. والفرضية الأكثر قبولا الآن والتي تم إثباتها تجريبياً هي أن الخلايا السيروتونية الموجودة في الـ striatum تقوم بتحويل L-Dopa إلى دوبامين.

#### ملاحظة:

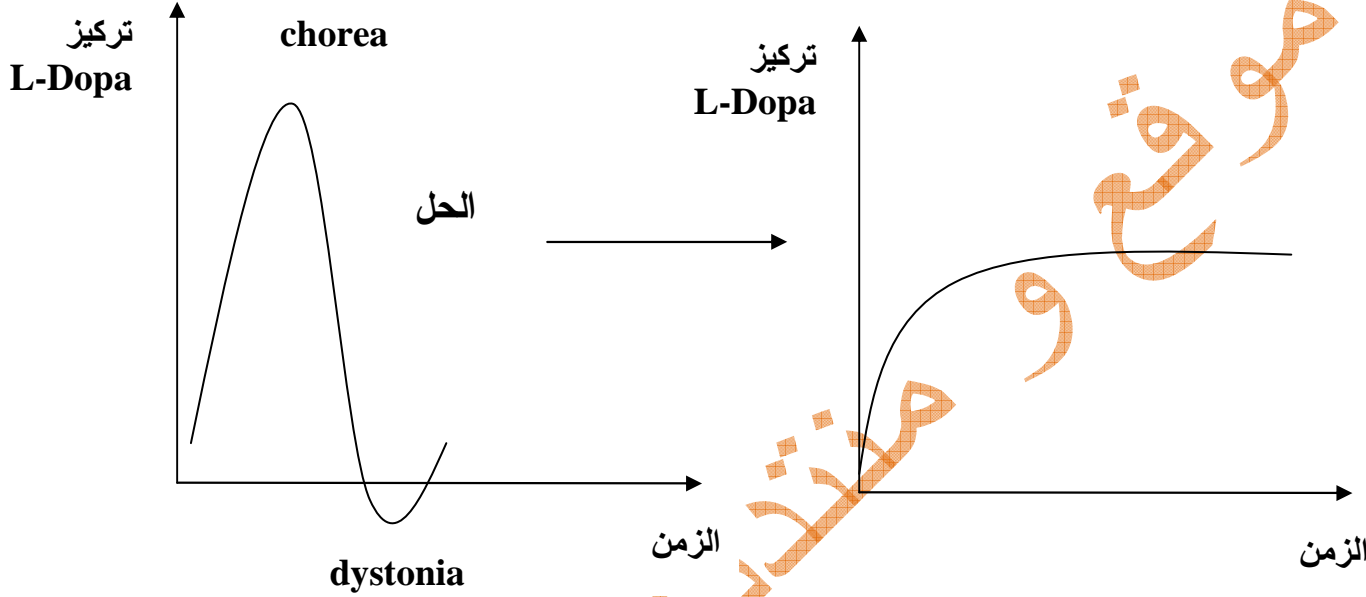
الدوبامين لا يعبر الحاجز الدماغي الشوكي BBB بالتالي لا يمكن إعطاؤه إلا حقناً مباشراً في الدماغ، وهذا أمر صعب جداً، لذلك نعطي L-Dopa ولا نعطي دوبامين.

### الأعراض الجانبية لـ L-Dopa :

بعض الأعراض الجانبية ناتج عن تحول جزء من L-Dopa إلى دوبامين محيطياً فلذلك تظهر الأعراض الجانبية المحيطية:

- اضطرابات هضمية (إقياء) ، تسرع قلب ( بسبب ازدياد تراكيز الكاتيكول أمينات كافة).
- تأثيرات نفسية، هلاوس، هذيانات ( أعراض فصامية) .
- freezing episode ( نوبات جمود).
- تباين الفعالية fluctuation بسبب تغير تراكيز L-Dopa في الدم ( بسبب استقلاب L-Dopa السريع في الدم)، فبعد نصف ساعة من إعطاء L-Dopa تزول الأعراض تماماً، ولكنها تعود من جديد وبشكل أكثر حدة من ذي قبل عند استقلاب L-Dopa.

- **عسر الحركة dyskinesia**: وهو أهم تأثير جانبي لـ L-Dopa ويأخذ أحد شكلين **dystonia** (تصلب عضلي) أو **chorea** (داء الرقص) ، وبعد ٥ سنوات من المعالجة قد تصبح أعراض **dyskinesia** أسوأ من المرض نفسه.



إذا لتحسين الـ **dyskinesia** علينا إعطاء جرعة مستمرة من **L-Dopa** ، وأصبح هذا ممكناً الآن فقد ظهرت أشكال صيدلانية مديدة التأثير.

ملاحظة:

لزيادة فعالية L-Dopa وتخفيض التأثيرات الجانبية المحيطة وتخفيض الجرعة يتم مشاركة L-Dopa مع مثبط محيطة لـ **AADC** نازع الكربوكسيل غير قادر على عبور **BBB** ، وبذلك يدخل الجزء الأكبر من الجرعة المعطاة إلى الدماغ ويتم التخلص من التأثيرات المحيطة. من مثبطات الـ **AADC** المحيطة **caribdopa, benserazide**.

### التداخلات الدوائية لـ **Drug interaction of L-Dopa**:

١. **(Pyridoxine) Vitamin B<sub>6</sub>**: هذا الفيتامين مهم جداً لاصطناع أنزيمات الـ **L-Dopa** كاربوكسيلاز، وعند إعطاء **Vitamin B<sub>6</sub>** مع **L-Dopa** سيزداد تحول **L-Dopa** إلى دوبامين، لذلك علينا هنا إنقاص جرعة **L-Dopa**.
٢. **MAOI**: المشاركة بين الدوائين تحدث ارتفاع ضغط.

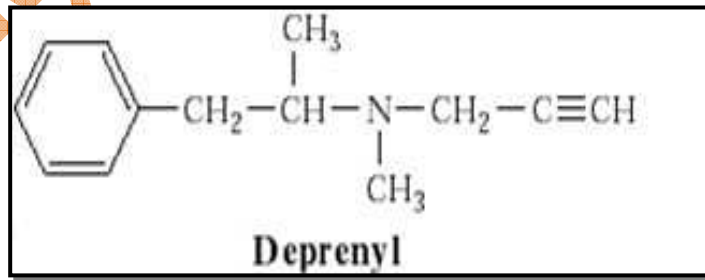
## ٢ - شادات مستقبلات الدوبامين Dopamine receptor antagonists

◆ منها: **bromocriptine** و **pergolide**: هذه الأدوية تعمل على  $D_1$  و  $D_2$  (أي أنها غير انتقائية)، فعالية هذه الأدوية أقل نوعاً ما من L-Dopa وتسبب عسر حركة ولكن بشكل أقل، لذلك أحياناً يتم البدء بالعلاج بهذه الأدوية وذلك لتأجيل استخدام L-Dopa الذي سيؤدي لاحقاً إلى عسر حركة شديد.  
من الأعراض الجانبية أيضاً الأعراض النفسية (هلوسات، اختلاجات) وهضمية (غثيان، إقياء).

◆ هناك جيل جديد من شادات الدوبامين مثل **ropinerole** و **pramipexole** التي تملك تأثيرات جانبية (عسر حركة) أقل .  
◆ فقط ٤٠% من المرضى ظهرت عندهم استجابة لهذا المرض.

## ٣ - مثبطات MAO<sub>B</sub>:

آلية تأثيرها تعتمد على تثبيط الإنزيم MAO المؤكسد للدوبامين، وبالتالي إنقاص تخريب الدوبامين مما يؤدي لزيادة تراكيزه (ولكن هذه المعالجة غير مفيدة في حال داء باركنسون الشديد إذ أنه هناك تخريب كامل للخلايا الدوبامينية) ولكن يعطى عادةً مع L-Dopa وذلك لمنع استقلاب الدوبامين المتكون من L-Dopa الخارجي. من هذه الأدوية **deprenyl**، يعطى في المراحل الأولى لتأخير استخدام L-Dopa.



◆ التأثيرات الجانبية مماثلة لتلك التأثيرات الناتجة عن استخدام MAOI في حالة الاكتئاب .

ملاحظة:

MAO الذي نشطه هنا يدعى MAO<sub>B</sub>.

MAO الذي تثبطناه في حالة الاكتئاب يدعى MAO<sub>A</sub>.

## ٤- مثبطات COMT:

تعتمد آلية تأثير هذه الأدوية على تثبيط الإنزيم COMT (catechol-O-methyl transferase) المسؤول عن نقل زمرة ميثيل إلى الدوبامين ويعطي 3-methoxy tyramine (3-MT) (استقلاب الدوبامين). تعطى مع L-Dopa لزيادة فعاليته وتثبيط استقلابه (فهي تزيد من توافره) بالإضافة لأنها تثبط ميثلة L-Dopa إلى 3-O-methyl-dopa . من هذه الأدوية نذكر entacarpone, tolcarpone

## ٥- الأدوية المضادة للموسكارين:

**Trihexyphenydil**: حيث تنقص هذه الأدوية التأثير الموسكاريني (حجب مستقبلات موسكارينية).

# Epilepsy

## آلية الصرع Mechanism:

المنطقتان الدماغيتان المسؤولتان عن ظهور أعراض الصرع هما قشرة الدماغ cerebral cortex والهيبيوكامبوس hippocampus .

الآلية الحالية المعتمدة تنص على أن:

هناك زيادة في تنبيهه (إزالة استقطاب depolarization) خلايا قشرة الدماغ cortex cerebral والهيبيوكامبوس hippocampus وهذا ناتج عن أحد ثلاثة أمور:

١. زيادة فعالية Glutamic acid (قد تكون ناتجة عن زيادة في عدد المستقبلات).

٢. نقص فعالية GABA (قد تكون ناتجة عن نقص في عدد المستقبلات).

٣. خلل في عمل الشوارد  $K^+$  ،  $Na^+$  ،  $Ca^{2+}$  .

## أهم مضادات الصرع ( الاختلاج ) ANTICONVULSANTS المستخدمة

هذا الجدول للحفاظ كاملاً لا ينقص منه

بحسب آلية العمل:

حرف:

Action on Ion Channels التأثير على القنوات الشاردية	Enhance GABA Transmission زيادة فعالية غابا	Inhibit EAA Transmission تثبيط فعالية النواقل العصبية المنشطة
<b>Na<sup>+</sup></b> حاصرات لقنوات	<b>(Benzodiazepines)</b> diazepam Clonazepam	<b>Felbamate</b>
Phenytoin		<b>Topiramate</b>
Carbamazepine		
Lamotrigine	<b>(Barbiturates)</b> Phenobarbital	
<b>Topiramate</b>		
<b>Valproic acid</b>	<b>Valproic acid</b>	
<b>Ca<sup>+</sup></b> حاصرات لقنوات	Gabapentin	
Ethosuximide	Vigabatrin	
<b>Valproic acid</b>	<b>Topiramate</b>	
	<b>Felbamate</b>	
	Tiagabine	

الأدوية التي تعمل على زيادة GABA:

- **Valproic acid**: حاصر لكلا القناتين  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  وأيضاً يعمل على زيادة فعالية GABA.
- **Gabapentin (GBP)**: يساعد على دخول GABA إلى الحويصلات، وبالتالي يزيد تحريره.
- **Topiramate (TPM)**: يعمل على مستقبلات GABA يفتح قنوات الكلور.
- **Carbamazepine** أفضل الأدوية للوقاية من الصرع.
- البنزوديازيبينات تزيد ألفة المستقبلات لـ GABA.

▪ الباربيتورات تقوم بفتح قناة الكلور بشكل مباشر.

### ملاحظة:

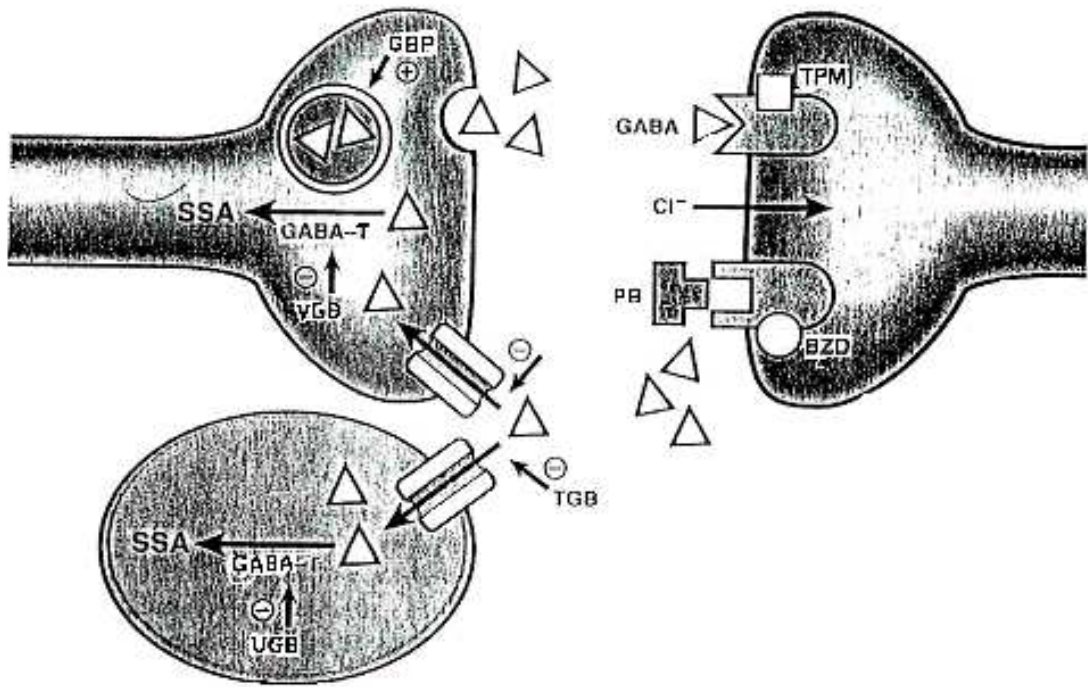
زيادة فعالية غابا تتم عن طريق:

- ◆ زيادة عدد المستقبلات أو زيادة ألفة هذه المستقبلات لغابا.
- ◆ تثبيط إعادة قبط غابا.
- ◆ تثبيط استقلاب غابا.

### الأدوية التي تعمل على إنقاص فعالية الغلوتامات:

وهي إما:

- ◆ حاصرات لمستقبلات الغلوتامات.
- ◆ أو مثبطات اصطناع الغلوتامات (عن طريق تثبيط أنزيم Aminotransferase الذي يصنع الغلوتامات).
- **Topiramate** ذو تأثير خافض لـ Glu (حاصر AMPA).
- **Felbamate** يتداخل في موقع الـ glycine في المستقبلات NMDA.





**Side effects****Fatigue** ◆

◆ تعب.

**Dizziness** ◆

◆ دوخة.

**Sedation** ◆

◆ تركين.

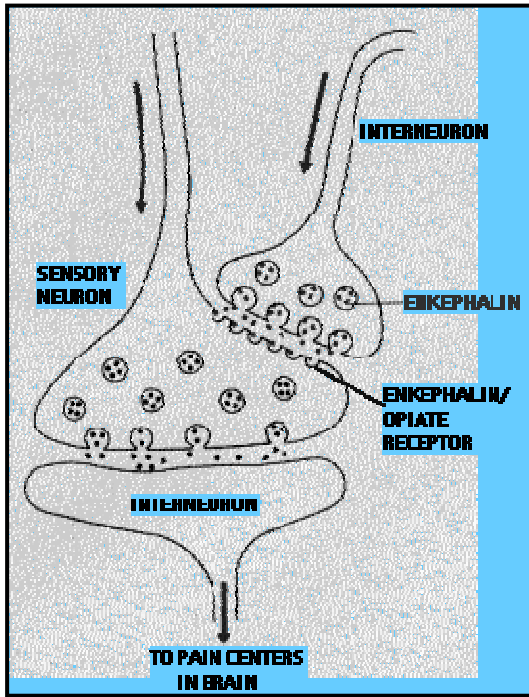
**التأثير المسكن للإندورفينات:**

تتواسط الإندورفينات التأثير المعاكس للألم

بعده آليات:

**الآلية الأولى:**

تحرر الخلايا العصبية interneurons الموجودة في الجذر الخلفي للنخاع الشوكي الببتيد **enkephalin**. يثبط هذا الببتيد الإندورفيني تحرر SP و Glu من الخلايا ما قبل المشبك، وبالتالي تثبيط تحرر SP و Glu يؤدي إلى تثبيط نقل الإشارة الألمية إلى الدماغ.

**الآلية الثانية:**

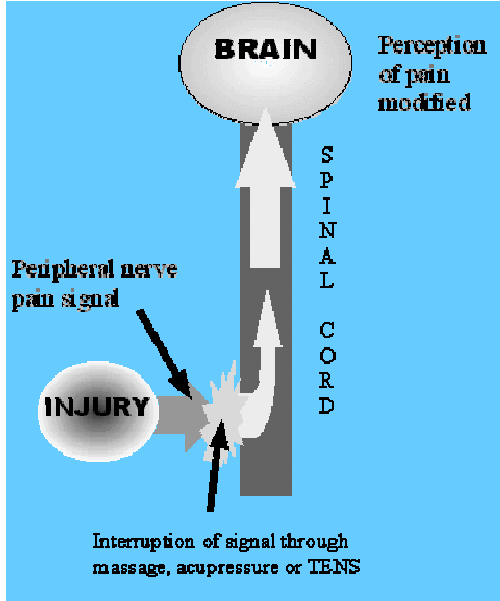
الخلايا العصبية في النخاع الشوكي interneurons تحرر **dynorphin** الذي ينشط مستقبلات kappa في الخلية بعد المشبك ( عن طريق  $G_i$  ) مما يؤدي إلى تثبيط الخلايا بعد المشبك .

**ملاحظة:** في الآلية الأولى، تثبيط تحرير Glu يؤدي إلى تثبيط ارتباطه بمستقبلاته وبالتالي تثبيط فتح قنوات الكالسيوم ( طريق غير مباشر لمنع فتح قنوات الكالسيوم). في الآلية الثانية هناك إغلاق لقنوات الكالسيوم (منع فتحها) بشكل مباشر.

**الآلية الثالثة:**

هناك طريقان نازلان عصبيان **decsending pathway** من الدماغ إلى النخاع الشوكي: تنشيط المستقبلات المورفينية opioid recertors يؤدي إلى تثبيط تحرير GABA، وبالتالي زوال التأثير المثبط لـ GABA على الخلايا النورأدرينية في locus ceruleus والخلايا السيروتونية في GABA Raphe nucleus و هذا التثبيط يؤدي إلى تنشيط هذه الخلايا

وتحرير (النورأدرينالين و السيروتونين) وهما ناقلان عصبيين مثبطان لتحرير SP و Glu في النخاع الشوكي مما يؤدي إلى منع وصول pain signal إلى التلاموس.



#### ملاحظات:

٣. تتم الاستفادة من خواص المورفينات الداخلية في معالجة الآلام المزمنة باستخدام تقنية تدعى **neuroaugmentation** تعتمد هذه التقنية على التحريض الكهربائي لمناطق محددة من جذع الدماغ (الخلايا الحاوية على إندورفينات) مما يؤدي لزيادة تحرير الإندورفينات (المورفينات الداخلية) وبالتالي تسكين الألم.

٤. يعتمد مبدأ الإبر الصينية **acupuncture** على

العمل على نقاط محددة على مسار النخاع الشوكي. وخز هذه النقاط يؤدي إلى تثبيط انتقال الإشارة الألمية إلى القشرة الدماغية.

### التأثيرات الفارماكولوجية الأخرى للمورفينات:

#### ١- التأثير على الإدراك والمشاعر **Cognition and emotions**:

نشوة **euphoria**، دوار **drowsiness**، تغيرات في المزاج، ارتخاء **Relaxation**، اضطرابات عقلية **mental confusion**.

#### ٢- الإقياء و الغثيان **Nausea and vomiting**:

وذلك من خلال تنشيط مركز الإقياء في البصلة السيائية، حيث أنها تثبط تأثير نورأدرينالين المثبط على مركز الإقياء وبالتالي تنشيط هذا المركز).

#### ٣- التأثيرات الوعائية و القلبية **cardiovascular effects**:

توسيع للأوعية الدموية المحيطية.

#### ٤- تأثيرات جلدية **dermatologic effects**:

بسبب زيادة تحرير الهيستامين فتظهر اندفاعات جلدية واحمرار العينين.

#### ٥- القناة الهضمية **Gastrointestinal tract**:

١. **المعدة**: تنقص المورفينات الحركة المعوية مما يؤدي إلى إطالة فترة إفراغ المعدة وبالتالي يحدث قلس مريئي. **esophageal reflux**.

٢. **الأمعاء الدقيقة:** تنقص المورفينات الإفرازات الصفراوية والبنكرياسية والمعوية مما يؤدي إلى تأخير هضم الطعام في الأمعاء الدقيقة.
٣. **الأمعاء الغليظة:** تنقص الحركة الحوية للأمعاء ويحدث تشنج للعضلات الملساء، وبالتالي يحدث إمساك.

#### ٦- **الجهاز البولي Urinary Tract:**

ازدياد التشنج في العضلات الملساء في القناة البولية، عسر تبول.

#### ٧- **الجهاز التنفسي Respiratory Tract:**

يحدث تثبيط تنفسي بسبب تثبيط مركز التنفس في البصلة السيسائية ( تثبيط حساسية المستقبلات لتراكيز CO<sub>2</sub> المرتفعة وهي نفس آلية الباربيتورات، لكنها أخطر من الباربيتورات بكثير) فهو تأثير مركزي على عكس البولي والهضمي.

#### ٨- **السعال Cough:**

تثبيط مركز منعكس السعال في البصلة السيسائية.

#### ٩- **تقبض الحدقة miosis:**

من أهم الأعراض على الإطلاق، وينتج تقبض الحدقة عن تثبيط المورفينات للنورأدرينالين(الودي). و هذا التأثير لا يحصل له تحمل على عكس باقي التأثيرات مثل التثبيط التنفسي، أي أنه سواء بجرعة كبيرة أم صغيرة سيحدث تقبض في الحدقة.

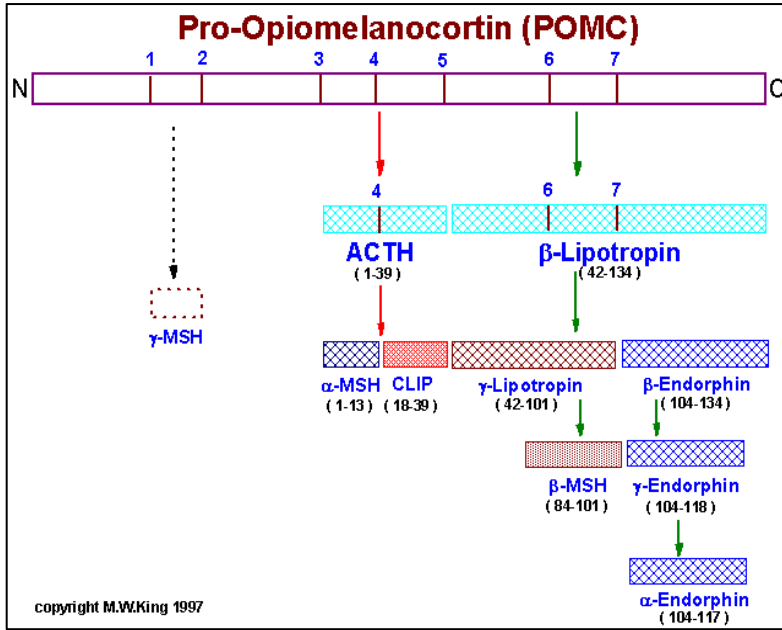
#### ١٠- **حدقة رأس الدبوس Pinpoint pupil:**

( تشخيص واضح للتسمم والإدمان على المورفين).

#### ١١- **انخفاض استجابة الهيوثلاموس:**

يؤدي إلى :

١. انخفاض درجة حرارة الجسم. ويسمى التأثير الناتج عن المورفينات بـ cold body.
٢. تأثيرات هورمونية: تناقص تحرير كل من (FSH (Follicle stimulating Hormone، (Luteine Hormone) LH، (Adrinocortic Trophic Hormone) ACTH، b- (beta-Endorphin) END.
٣. تناقص السلوك الغذائي ( تناقص الشهية): على اعتبار أن مستقبلاتها موجودة في مركز الجوع أي الهيوثلاموس لذلك عندما تثبط نواة الجوع تحدث حالة قهم anorexia وذلك على عكس حالة الانسحاب حيث يحدث نهم.



١٢ - Stress: هناك

علاقة كبيرة بين التوتر

stress والإندورفينات:

حيث أن β-Endorphin

و ACTH يصطنعان من

نفس الطليعة

Pro-  
(opiomelanocortin)

وهذه الطليعة موجودة في

عدة مناطق في الجسم

وتوجد في الهيبوثلاموس

والغدة النخامية، لذا فإن استجابة الغدة النخامية بتحرير ACTH يترافق مع تحرير β-

Endorphin.

أي عندما يفرز ACTH يجب أن يتحرر معه β-Endorphin على الرغم من أن تأثيريهما

متعاكسان فالأول يؤدي إلى stress أما الثاني فهو sedative.

١٤ - المشاعر Emotions: نعلم أن مركز المشاعر هو الجهاز اللمبي limbic System و

بشكل خاص Amygdala و

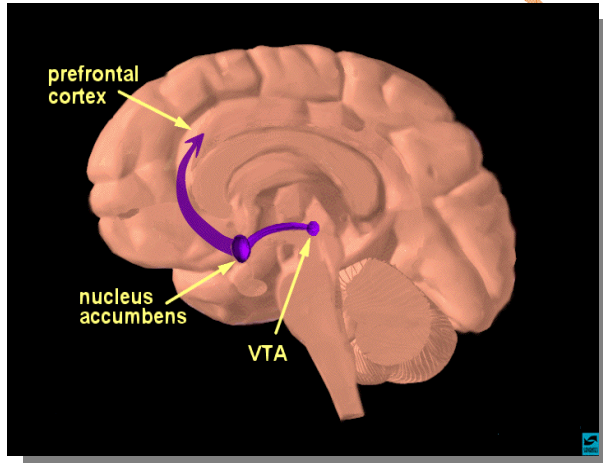
Hypothalamus. الجهاز اللمبي يحوي

على عدد من مستقبلات المورفين يفوق ٤٠

مرة عدد المستقبلات في المناطق الأخرى

من الدماغ مما يدل على أهمية دور

الإندورفينات في المشاعر والسلوك.



تقسم الأفيونات الخارجية exogenous

opoids من حيث تأثيرها على المستقبلات إلى:

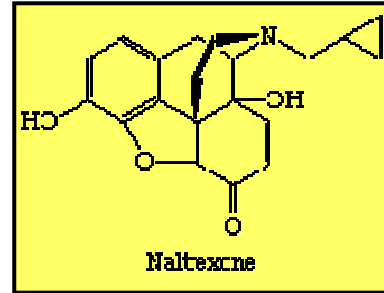
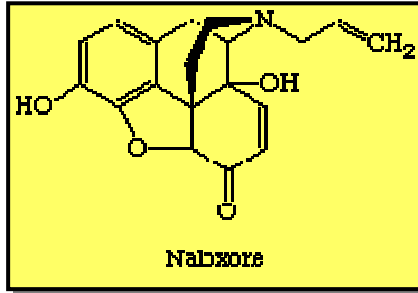
١. شادات agonist:

◆ شادات قوية مثل المورفين.

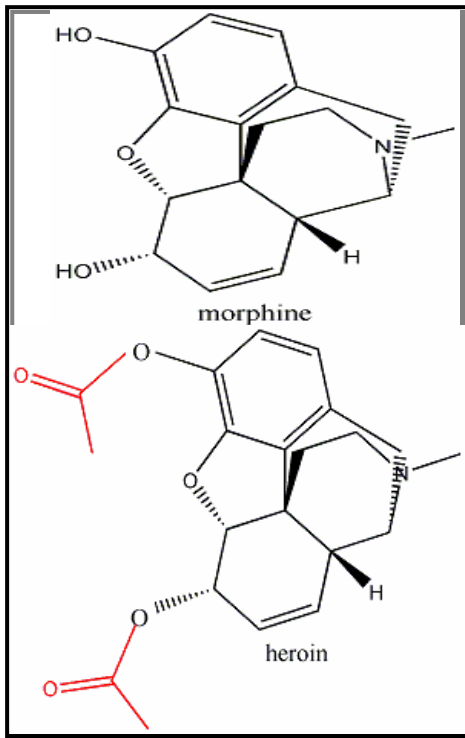
◆ شادات متوسطة إلى ضعيفة (كودئين codeine،

بروبوكسيفين propoxyphene).

٢. شادات - حاصرات مختلطة (أو تسمى شادات جزئية): مثل pentazocine: الذي يعمل كشاد على مستقبل kappa وحاصر لمستقبلات mu و delta.
٣. حاصرات antagonists: تحجب مستقبلات mu و kappa (مثل naloxone نالوكسون و naltrexone نالتركسون).



### ملاحظات:



- ◆ الهيروين هو دي أسيتيل مورفين، تم اصطناعه من قبل شركة Bayer في محاولتها للحصول على دواء أقل إدماناً من المورفين. وهو من أقوى المورفينات وأكثرها سمية (منحل في الدم وبالتالي فدخله إلى الدماغ سريع ويتحول في الدماغ إلى مورفين) ، أما المورفين فعلى الرغم من قوته إلا أن دخوله إلى الدماغ بطيء لأنه لا ينحل في الدم.
- ◆ الإدمان على الهيروين يؤدي للإدمان على جميع أفراد الطائفة.

### التسمم بالأفيونات والجرعة المفرطة

#### Acute intoxication and overdose

- ◆ يحدث تثبيط تنفسي يؤدي للموت.
- ◆ تثبيط قلبي وعائي يؤدي إلى انخفاض الضغط .
- ◆ تقبض الحدقة ( ما عدا الميبيريدين meperidine الذي يؤدي إلى توسع الحدقة).
- ◆ اختلاجات (بروكسيفين و كودئين).
- ◆ وذمة رئوية.

◆ انخفاض المنعكسات.

تتم معالجة التسمم بالأفيونات بحقن الحاصرات الأفيونية مثل النالوكسون (وريدياً).

أعراض الانسحاب:

معاكسة لتأثيرات الأفيونات:

- توسع حدقة
- اسهال
- تقبض وعائي vasoconstriction
- شعور بالضيق dysphoria
- أرق insomnia
- تسرع قلب tachycardia

إلا أن علامات الانسحاب غير مميتة.

## المعالجة Treatment:

١. استبدال الأفيون المحدث للإدمان: بإعطاء ميثادون methadone الذي له نصف عمر طويل: يبدأ تأثيره بعد ٢٤ ساعة، وتصل تراكيزه إلى قمته peak بعد ٥-٧ أيام ويعطى فمويًا. تخفض الجرعة بعد عدة أسابيع إلى أشهر.
٢. Clonidine: الكلونيدين هو شاد لمستقبلات  $\alpha_2$  الأدرينرجية المثبطة (المتواجدة خاصةً قبل المشبك) وهو بذلك يشبه تأثير المورفينات لكنه لا يسبب الإدمان.

## الهرمونات Hormones

- ١- هرمونات الهيبوثلاموس و الغدة النخامية
  - ٢- هرمونات الدرق و الأدوية المضادة للدرق
  - ٣- الهرمونات الستيروئيدية القشرية و مضاداتها
  - ٤- هرمونات البنكرياس و مضادات السكري
  - ٥- الأدوية التي تؤثر على التوازن المعدني في العظام
- هرمونات الهيبوثلاموس والغدة النخامية**  
تشمل هرمونات الهيبوثلاموس :

1- (GHRH) Growth hormone- releasing hormone

- 2- Growth hormone- inhibiting hormone or somatostatin
- 3- (TRH) Thyrotrophin-releasing hormone .
- 4- (CRH) Corticotropin-releasing hormone .
- 5- (GnRH) Gonadotropin-releasing hormone .
- 6- (dopamine) Prolactin-inhibiting hormone .
- 7- (PRH) Prolactine-releasing hormone .

تشمل هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية :

- 1- (GH) Growth hormone .
- 2- (TSH) Thyrotropin .
- 3- (FSH) Follicle-stimulating hormone
- 4- (LH) Luteinizing hormone .
- 5- (PRL) Prolactine .
- 6- (AcTH) Aderncorticotropin .
- 7- ( $\beta$ -LpH)  $\beta$ - Lipotropin .

## 1. هرمونات الهيبوثالاموس و الفص الأمامي للغدة النخامية anterior pituitary

### 1- Somatostatin (Growth hormone-inhibiting hormone) -

ذو بنية بيتيدية مؤلف من 14 حمضاً أمينياً يتواجد في الهيبوثالاموس و مناطق أخرى من الجهاز العصبي المركزي .

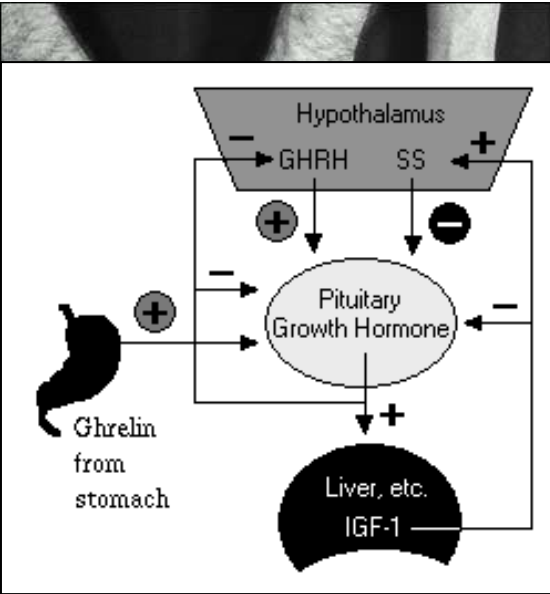
- يثبط تحرر الـ GH في الأفراد الطبيعيين .
- و يتواجد أيضاً في البنكرياس و أعضاء أخرى في الجهاز الهضمي حيث يثبط تحرر الغلوكاغون و الانسولين و الغاسترين .
- يصطنع من بيتيد طبيعي ذي 28 حمضاً أمينياً يدعى Prosomatostatin تم عزله من الأمعاء و الهيبوثالاموس .



الحركية الدوائية : يتم طرح السوماتوستاتين المعطى علاجياً بسرعة خلال 1-3 min عن طريق الكلية . لذا فإن استخدامها السريري محدود جداً، لهذا تم اصطناع بيتيدات مشابهة للسوماتوستاتين و لكنها أكثر فعالية مثل Octreotide و هو عبارة عن بيتيد مؤلف من 8 حموض أمينية و هو أكثر فعالية من السوماتوستاتين بـ 45 مرة حيث أن نصف العمر أطول 1.7 hour بينما نصف عمر السوماتوستاتين 1-3 min و

التصفية أقل - نصف العمر للتصفية من البلازما 80 دقيقة - .  
 الاستخدام السريري : يعطى بجرعة 5-200 mg كل 8 ساعات تحت الجلد حيث يستخدم  
 لمعالجة أعراض الأورام المفرزة للهرمونات في داء ضخامة الأطراف acromegaly ، و  
 متلازمة غياب حمض كلور الماء achlorhydria syndrome الإسهال المرافق للسكري  
 ، و ورم ، carcinoid syndrome ، المتلازمة السرطانية ، و ورم  
 الأمعاء gastrinoma و Glucagonoma .

يوجد شكل دوائي بطيء التحرير: و هو معلق للحقن من اسيتات أوكتروتيد Octreotide .  
 الأعراض الجانبية تشمل : الغثيان ، إقياء ، إسهال ، ترسب حصى صفراوية . و الأعراض  
 القلبية تشمل : تباطؤ قلبي bradycardia ، اضطراب الوصل القلبي ، يحدث عوز فيتامين  
 B<sub>12</sub> بعد فترة العلاج الطويلة .



### - Somatotropin Growth hormone (GH) :

و هو هرمون بيتيدي يدخل في تركيبه 191 حمض أميني  
 يصطنع و يحرر في الفص الأمامي من الغدة النخامية  
 Anterior Pituitary و يحرض النمو في المشاشات العظمية  
 (أو الصفائح الغضروفية) غير المغلقة من خلال تنشيطه لعوامل  
 نمو مشابهة للأنسولين (IGF-I) Insulin-like growth  
 factor I .

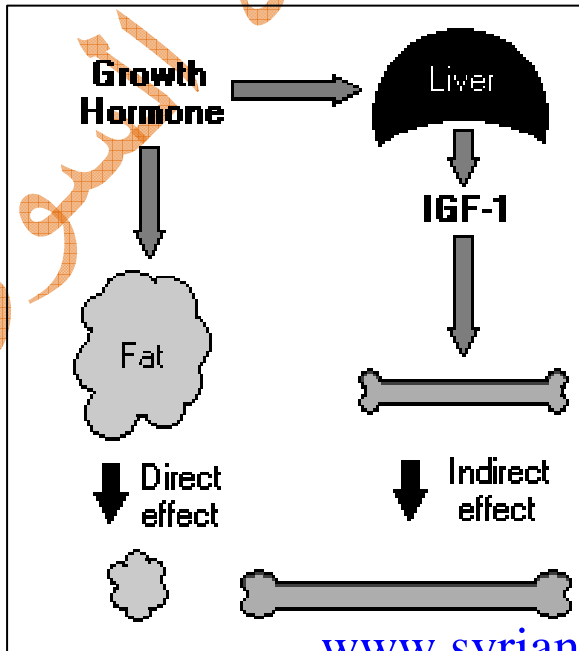
### التأثيرات على الاستقلاب :

• استقلاب البروتينات : ينشط هرمون النمو تركيب البروتينات في بعض الأنسجة . كما ينشط

امتصاص الحموض الأمينية و يزيد  
 تركيب البروتين في أنسجة أخرى و  
 يقلل من أكسدة البروتينات .

• استقلاب الدسم : يدعم استقلاب الدسم  
 من خلال تنشيطه لتفكيك الغليسيريدات  
 الثلاثية و تنشيطه أيضاً الأوكسدة في  
 الخلايا الشحمية .

• استقلاب السكريات : يتمتع بتأثير  
 معاكس الأنسولين anti-insulin  
 activity حيث يحافظ على مستويات  
 الغلوكوز الطبيعية في الدم و ذلك من  
 خلال كبحه لتأثير الأنسولين المنشط  
 لامتصاص الغلوكوز في النسيج





المحيطة، و يحث على تركيب الغلوكوز في الكبد .

### الحالات المرضية المرتبطة بهرمون النمو

- زيادة إفراز هرمون النمو **hypersecretion of GH**: عملاقة عند الأطفال و تضخم الأطراف عند الكبار ( نمو عرضي في الوجه ، اليدين ، القدمين ، الصدر، ارتفاع حرارة ، تعرق، تعب ) .
- نقص إفراز هرمون النمو **hyopsecretion of GH** يؤدي عوز GH لدى البالغين الى بدانة معمة ، نقص في الكتلة العظمية ، نقص نتاج القلب ، قد يكون عوز GH ولادياً أو غالباً ما يكون بسبب نقص الهرمون المحرر ل GH أو غالباً لأذية في الهيبوثالاموس أو الغدة النخامية ( أورام ، انتانات ، جراحة) .

لم يعد يستعمل GH البشري وإنما يتم اصطناع GH Recombinant human GH و ذلك بإدخال بلاسميد حاو على الجين المسؤول عن اصطناع الـ GH البشري إلى E.coli حيث تقوم هذه البكتريا باصطناع هذا الهرمون .  
نصف العمر في البلازما : 20-25 دقيقة .

الجرعة العلاجية من GH تحسن النمو بشكل غير مباشر عن طريق تنشيط Somatomedins (IGF-I) أو (IGF-II) الموجودين بشكل أساسي في الصفائح الغضروفية و الكبد ، حيث تنشط هذه الـ Somatomedins قبط السلفات إلى الغضاريف و قد تكون العوامل الأساسية في نمو العظام .

يعطى للأطفال بجرعة بدئية 0.25 mg/Kg يومياً يمكن أن تزداد إلى 0.45 mg/Kg يومياً و هي أعلى جرعة .

جرعة البالغين أصغر من جرعة الأطفال و تبدأ المعالجة ب 0.2mg ثلاث مرات أسبوعياً .  
التأثيرات الجانبية : فرط نشاط الدرق ،التثدي gynecomastia ، التهاب بنكرياس ، وذمة محيطية لدى البالغين، آلام عضلية myalgias ، آلام مفصالية arthralgias .

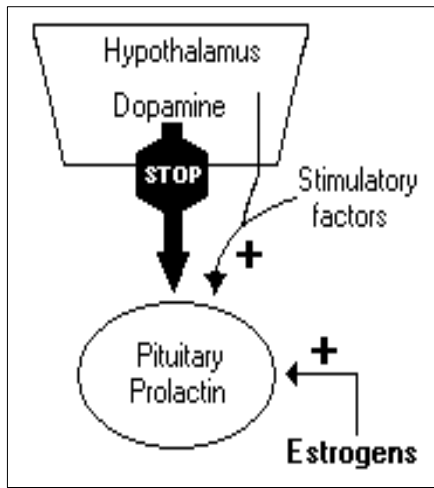
### 7- LH و FSH :

التأثير الفيزيولوجي : بشكل عام و في الدورة المبيضية السوية :

- |            |   |
|------------|---|
| عند الإناث | FSH : ينشط تطور الجريبات المبيضية .   |
|            | LH: ينشط إنتاج الأستروجن البروجسترون  |
| عند الذكور | FSH: ينشط إنتاج الغلوبولين المرتبط بالأندروجين androgen-binding globulin و الذي بدوره يحافظ على المستويات المرتفعة المطلوبة من التستوستيرون لتكوين النطاف في الأنابيب المنوية . |
|            | LH : ينشط إنتاج التستوستيرون .  |

الاستخدام السريري : تستخدم لمعالجة العقم عند الذكور و الإناث

- 1- ميوتروبين (hMG human Menopausal Gonadotropin) or meotropin و FSH يعطيان حقناً عضلياً حيث ينشطان نمواً جريبياً مبييضاً و حدوث النضج عند حقتهما لمدة 5-12 يوماً، و الحقن المتعاقب لـ hMG يحدث الإباضة
  - 2- والمعالجة عند الذكور بـ hCG (human chorionic Gonadotropin) - و هو هرمون مشيمي و مقلد للـ LH - و ذلك بجرعة مقدارها 5000 IU حقناً عضلياً ثلاث مرات أسبوعياً لمدة 4-6 أشهر يؤدي لحدوث نضج جنسي خارجي ، و الحقن المتعاقب لـ hCG يسبب حدوث تكون النطاف .
- التأثيرات الجانبية : تشمل ضخامة المبيض و من الممكن حدوث نقص في حجمه ، كما وقد يصاب الذكور بالتثدي .



## 8- البرولاكتين: Prolactin

و هو عبارة عن هرمون بينيدي مؤلف من 198 حمضاً أمينياً يشبه تركيب GH ، و هو الهرمون المسؤول عن الارضاع ويفرز من الفص الأمامي من الغدة النخامية من خلايا تدعى *lactotrophs* ، حيث يحرض البرولاكتين ادرار الحليب بوجود سويات مناسبة من الاستروجينات و البروجستينات و الستيروئيدات القشرية و الانسولين في البلازما و يرتبط بمستقبلات نوعية مشابهة لمستقبلات هرمون النمو. يكون التأثير الأولي على الغدة الثديية حيث ينشط تطورها خلال فترة الحمل، ويحث على تركيب بروتينات الحليب ، كما أنه يبتدى و يحافظ على الارضاع. lactation .

يحدث عوز البرولاكتين عند قصور النخامة و يتظاهر بفشل ادرار الحليب أو بخلل في الطور اللوتيني . في حالات تخرب الهيبوثلاموس، ترتفع مستويات البرولاكتين نتيجة نقص نقل الهرمون المثبط للبرولاكتين و هو الدوبامين إلى الغدة النخامية.

لا يستعمل سريرياً . و فرص حدوث نقص برولاكتين الدم hypoprolactinemia نادرة جداً. لعلاج فرط البرولاكتين hyperprolactinemia الذي يحدث زيادة ادرار الحليب و قصور المناسل hypogonadism. تعطى شادات الدوبامين مثل bromocriptin لتثبيط تحرر البرولاكتين و كذلك Pergolide (شاد D2)، حيث ترتبط هذه المركبات بمستقبلات الدوبامين D2 المتواجدة في الغدة النخامية.

- الأوكسيتوسين **oxytocin** :

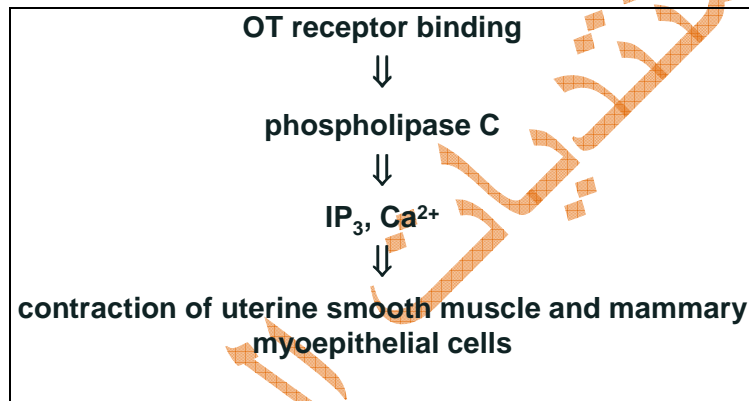
Ile - Tyr - Cys

Glu - Asn - Cys - Pro - Leu - Gly - NH

يستخلص من الفص الخلفي للنخامة الحيوانية ، حالياً يتم تركيبه كيميائياً ، يستعمل فقط في حالات التوليد حيث يحرض التقلص الرحمي أو يستعمل لإطلاق إفراز الحليب من الثدي .تزداد حساسية الرحم للأوكسيتوسين طرداً مع عمر الرحم و ذلك عندما يكون تحت سيطرة الإستروجين .

يعطى وريدياً لتحريض الولادة و للتخلص من اللواحق بعد الولادة (المشيمة مثلاً) أو بشكل بخاخ أنفي لتحريض إفراز الحليب (قبل 2-3min من الارضاع) حيث يقلص الخلايا العضلية البشرية حول الأسناخ الثديية.

التأثيرات الجانبية : نادرة ، حالات ارتفاع ضغط الدم ، تمزق الرحم ، احتباس الماء ، موت الجنين ( له تأثيرات مضادة للإدرار و رافعة للضغط أقل من الفازوبريسين) .  
يمكن تلخيص آلية تأثير الأوكسيتوسين بالمخطط التالي:



**2- فازوبريسين vasopressin ( الهرمون المضاد للإدرار ADH ) :**

Phe - Tyr - Cys

Glu - Asn - Cys - Pro - Arg - Gly - NH<sub>2</sub>

ويشابه تركيب الأوكسيتوسين (يختلف عنه بحمضين أميين فقط) له وظيفتان: مضاد إدرار و مقبض وعائي، يرتبط في الكلية بمستقبلات V<sub>2</sub> حيث يزيد نفوذية وامتصاص الماء في القنوات الجامعة.

يحرض تحريره في الحالات التالية:

- ارتفاع حولية osmolality السائل خارج الخلوي.
- انخفاض ضغط الدم.
- نقص حجم السائل خارج الخلوي مع ثبات مستوى حولية (في حالات النزوف).
- جملة الرينين- أنجيوتنسين II • The renin-angiotensin II system . كما و يرتبط الفازوبريسين بمستقبلات V<sub>1</sub> في العضلات الملساء الوعائية مسبباً تقيضها.
- السمية: إنسام مائي، نقص صوديوم الدم، صداع تضيق قضيبي

## Thyroid Hormones

### الفروقات بين $T_4$ و $T_3$ :

- تفرز الغدة الدرقية  $T_4$  بكميات أكبر من  $T_3$  و لكن عند نقص اليود يقل الفرق في الكمية.
- يرتبط  $T_4$  ببروتينات البلازما بشكل أكبر بـ 15 من  $T_3$
- $T_3$  فعال أكثر بـ 5 من  $T_4$  و أسرع بالتأثير.
- يتحول ثلث  $T_4$  إلى  $T_3$  في النسيج المحيطية.

المستحضرات التجارية: تيروكسين الصوديوم - Eltroxin 100 mg(tab) L-، Roxin (triiodothyronine 5.25µg (tab)).

### الاستخدامات السريرية:

- (a) القماءة Cretinism: قصور في تطور الغدة الدرقية وقدرتها على اصطناع هرموناتها
- (b) قصور الدرق عند البالغين Adult hypothyroidism: كنتيجة لالتهاب الغدة الدرقية أو استئصال جزء منها. تبدأ المعالجة بـ 50µg و تزداد كل 2-3 أسابيع حتى تصل إلى (100-200µg/day).
- (c) الدراق غير السمي Nontoxic goiter.
- (d) سرطان الدرقية الحلمي Papillary carcinoma of thyroid.

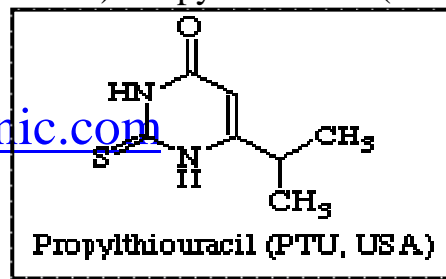
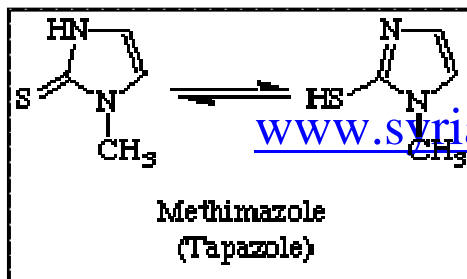
### مثبطات الدرق:

- تستخدم لإنقاص نشاط الغدة الدرقية الزائد.
- يعود الانسمام الدرقي Thyrotoxicosis و هو فرط في إفراز هرمونات الدرق، لسببين أساسيين: داء Grave و الدراق العقدي السمي Toxic nodular goiter.
- داء Grave: هو مرض مناعي حيث ترتبط الأجسام المضادة من نوع IgG Antibodies إلى مستقبلات TSH و تنشط بالتالي الخلايا الدرقية، و بسبب التلقيم الراجع يحدث نقصان في سويات TSH.
  - الدراق العقدي السمي Toxic nodular goiter: يتم إفراز هرمونات الدرق بشكل مستقل عن تحريض TSH.

**(1) مثبطات اصطناع الهرمونات الدرقية Antithyroid drugs:** ترتبط هذه المركبات إلى انزيم Thyroid peroxidase و تمنع أكسدة جزيئات iodide/iodotyrosyl و بذلك فهي تثبط يوددة التيروسين، وكذلك تثبط ارتباط جزيئات iodotyrosine لتشكيل  $T_3$  و  $T_4$ . شكل توضيحي يبين: الاصطناع الحيوي لهرمونات الدرق مع آلية تثبيط بعض مضادات الدرق مثل الـ PTU و Tabazole (methimazole).

### المستحضرات التجارية:

Carbinazole، Methinazole (Tabazole)، Propylthiouracil (PTU)



**الحركية الدوائية:** تمتص بسرعة عند أخذها فمويًا، تعبر المشيمة وتفرز مع الحليب.  
**التأثيرات الجانبية:** قصور درق (جرعة زائدة أو الاستخدام المطول)، طفح جلدي وآلام بالمفاصل.  
**الجرعات:**

- Propylthiouracil (50-100 mg) ثم (20-30 mg) للصيانة
- (5-10mg) Methinazole
- (5-15mg) Carbinazole

## (2) المثبطات الأيونية (الشاردية) Ionic inhibitor :

تثبط الأيونات أحادية التكافؤ النقاط اليودية إلى الغدة الدرقية، و ذلك لتمثيل حجم الشوارد مع اليوديد وبالتالي تؤدي لتثبيط اصطناع  $T_3$  و  $T_4$ .  
 أمثلة:  $-SCN$ ،  $-ClO_4$ ،  $-NO_3$ . و لكن تعتبر كلها سامة و لم تعد تستخدم الآن.

## (3) اليود واليوديد (يوديد البوتاسيوم والصوديوم، يوديد عضوي):

رغم أن اليوديد أحد مكونات هرمونات الدرق ولكنه أكثر المثبطات سرعة في التأثير.

## (4) اليود المشع :

- $^{127}I$  و  $^{131}I$  (نصف العمر 8 أيام وهو الأكثر استعمالاً).
- $^{123}I$  (نصف العمر 13 يوم و هو نادر الاستخدام) و  $^{125}I$  (نصف العمر 60 يوم).
- $^{131}I$  يطلق أشعة  $x$  و جسيمات  $\beta$ . تخترق جسيمات  $\beta$  ( 0.5-2 mm ) من النسيج. إن تعرض الخلايا الدرقية لـ  $^{131}I$  يؤدي إلى تخریبها (تنخر Necrosis و تليف Fibrosis).

## (5) حاصرات $\beta$ :

تفيد في معالجة فرط الدرق الناتج عن فرط فعالية الودي.

## اضطرابات الغدة الدرقية:

### A- قصور الدرق Hypothyroidism : قد يكون

بدنيًا أو ثانويًا.

الأعراض: 1- التعب و نقص الطاقة .

2- زيادة الوزن.

3- التحسس للبرد .

4- شعر و جلد جاف 5- إمساك.

6- دورات طمثية شديدة 7- بطء فكري



قصور الدرق

الأدوية المستخدمة في المعالجة :

1- الثيروئيد الطبيعي (يحتوي  $T_3$  و  $T_4$ ).

2- الثيروئيدات الصناعيّة و هي الأكثر استخداماً حالياً:

- Levothyroxine(T<sub>4</sub>).
- Liothyroxine(T<sub>3</sub>).
- Liotrix (combination of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ).

## B- فرط الدرق Hyperthyroidism:

- الأعراض: 1- رجفان ،عصبية، تهيج  
2- تسرع ضربات القلب.  
3- الشعور بالحرارة.  
4- نقصان وزن.  
5- تعب، شعور بالإرهاق.  
6- زيادة حركة الأمعاء.  
7- دورات طمثية خفيفة.

التشخيص: ارتفاع نسبة (T<sub>4</sub>) الحر في الدم و انخفاض نسبة

TSH

المعالجة:

- 1- مضادات الدرق (بما فيها اليود المشع).
- 2- الجراحة.

## بعض أمراض الغدة الدرقية الشائعة:

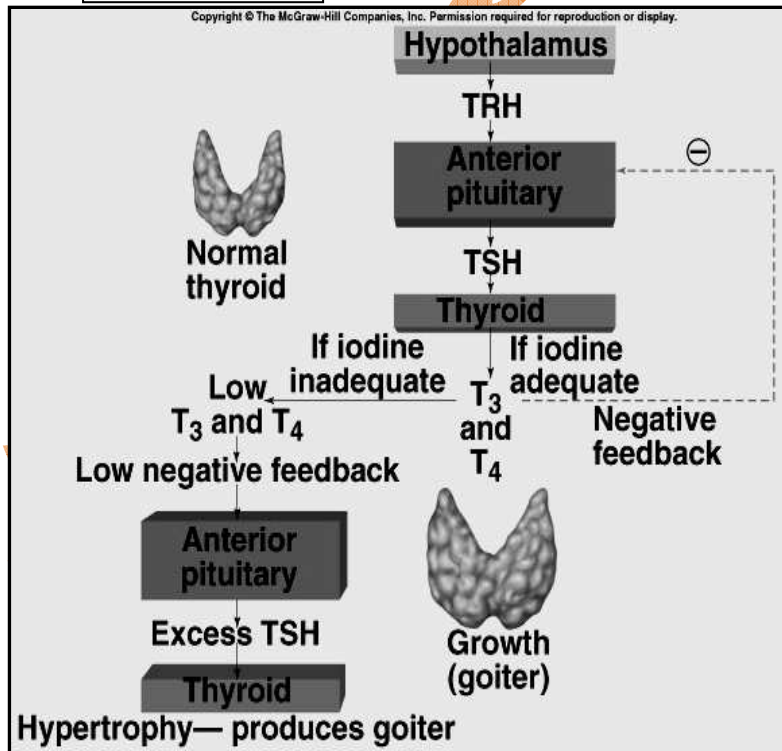
1- Grave disease (تم شرحه سابقاً).

2- الدراق Goiter :

في حالات نقص اليود ينقص اصطناع T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> وبالتالي



( فرط الدرق )



انخفاض التلقيح الراجع السلبي للغدة النخامية ← زيادة تحرير TSH إلى الغدة الدرقية و الذي يؤدي إلى تضخم الغدة الدرقية Hypertrophy .

كما في الشكل الجانبي : في حال كون كمية شاردة اليود غير كافية Iodine inadequate فإن كمية T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> ستتنخفض وبالتالي ينخفض التلقيح الراجع السلبي للغدة النخامية ← زيادة تحرير TSH إلى الغدة الدرقية و الذي يؤدي إلى تضخم الغدة

الدرقية Hypertrophy.

## 3- القماءة

## :Cretinism

و هو قصور درق و لادي (بين اليوم الأول و حتى

الشهر السادس بعد الولادة) يترافق بتخلف عقلي شديد .

#### 4- التهاب الدرق Thyroiditis:

مرض مناعي يتجلى بمهاجمة الجهاز المناعي للغدة الدرقية و بالتالي تخربها و نقص اصطناع الهرمونات الدرقية.

## علاج الداء السكري

### العلاج بالإنسولين

يستخدم بشكل أساسي:

- 1- علاج السكري من النمط Type I.
- 2- علاج السكري من النمط Type II بالمشاركة مع خافضات السكر الفموية (و ذلك في المراحل المتأخرة من المرض).
- 3- في السكري الحلمي\*.
- 4- ارتفاع سكر الدم الطارئ Hyperglycemic emergencies.
- 5- ارتفاع سكر الدم الحاد أو الزمن المسبب بالتهاب أو صدمة أو المعالجة الهرمونية أو أمراض الغدد الصم (فرط نشاط الدرق).

**مصادر الإنسولين:** الإنسولين البشري المنتج بتقنية الـ DNA المركب (أو المؤشب) Recombinant DNA الذي حل مكان الإنسولين البقري bovine أو الخنزيري\*\* porcine في المعالجة حيث أنه مطابق تماماً للهرمون البشري و لا يولد ردود فعل مناعية.

يتجمع الإنسولين بشكل سداسي الأجزاء hexamer في محلوله و لكن يجب ان يتحول إلى ثنائي الأجزاء dimer ومن ثم إلى أحادي الجزء monomer لكي يمتص في الأوعية الشعريّة عند إعطائه تحت الجلد SC.

يتحطم الإنسولين في الجهاز الهضمي لذلك يجب أن يعطى زرقاً parenterally، و عادةً ما يعطى تحت الجلد و لكن يمكن استخدام الطريق العضلي أو الوريدي في حالات الطوارئ. كما أنه من الممكن أن يمتص رئوياً بالاستنشاق (و هي أحدث طريقة لإدخال الإنسولين حالياً). كما توجد العديد من الطرق الصيدلانية الأخرى في الوقت الحالي.

يملك الإنسولين نصف عمر اطراح elimination half-life يقدر بـ ١٠ دقائق بعد امتصاصه. تزال فعاليته بواسطة الإنزيمات في الكبد و الكلية و يطرح ١٠% منه عن طريق البول.

إن أهم مشاكل استعمال الإنسولين هي التموجات fluctuation في التراكيز المصلية و بالتالي عدم ثبات تركيز السكر الدموي، و من أجل حل هذه المشكلة تم تحضير العديد من المستحضرات التي تختلف فيما بينها بتوقيت ظهور القمة peak timing و بزمن التأثير (الحرائك الدوائية pharmacokinetics).

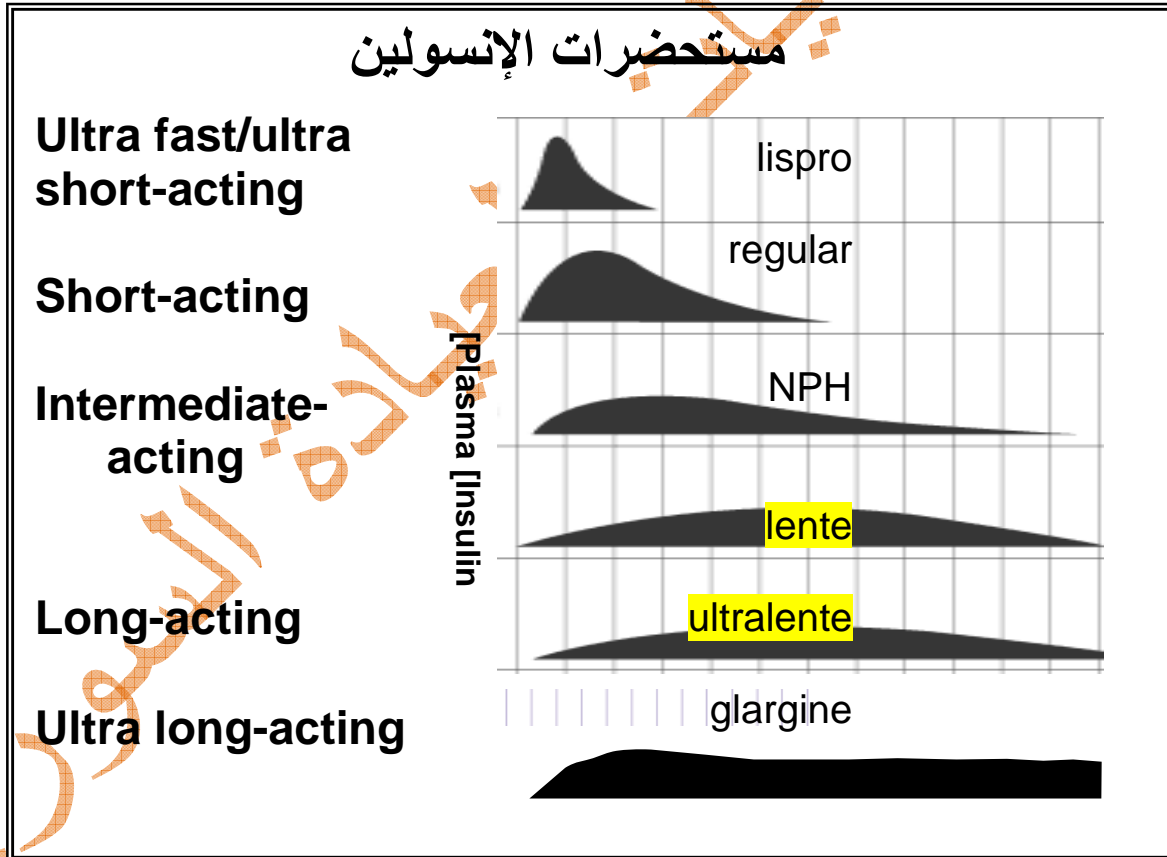
\* استعمال خافضات السكر الفموية عند الحمل يسبب نضوب الإنسولين من بنكرياس الجنين.  
\*\* الأكثر شبيهاً بالإنسولين البشري و يختلف عنه بحمض أميني واحد.

لمستحضرات الإنسولين الصناعي خمسة أنواع :

١- الإنسولين ليسبرو: فائق السرعة/ فائق قصير الأمد

Ultrafast/ultra short-acting (Lispro): و هو مشابه analogue للإنسولين جرى فيه تعديل موقعي حمضين أمينيين\* و بهذا التبدل نقصت إمكانية الارتباط بشكل hexamer و بالتالي يعطى تأثيره بسرعة دون الحاجة إلى التفكك. و يجب أخذه مع الإنسولين الأطول تأثيراً ما لم يعط بالتسريب الوريدي infusion المستمر. يظهر تأثيره خلال ربع ساعة (و هو أسرع تأثيراً من الأنواع الأخرى و لكن بفترة تأثير أقصر من الإنسولين العادي) و بعد ساعة يصل لأعلى تركيز له Peak و يستمر تأثيره لأربع ساعات.

2- الإنسولين النظامي "R": قصير الأمد (Regular) Short-acting Insulin: و هو إنسولين نظامي (لا تغيير في بنيته) و يعتبر الأكثر استخداماً، و هو هكسامير و يوجد بشكل محلول مع الزنك الذي يطيل فترة تأثيره و يمكن إعطاؤه وريدياً. يبدأ تأثيره بعد ساعة و تظهر القمة بعد 2-4 ساعات و يستمر تأثيره حتى 10 ساعات.



3- الإنسولين متوسط الأمد (Intermediate-acting insulin (Lent و NPH):

له نوعان:

\* (البرولين في الموقع 28 و الليزين في الموقع 29)



• الإنسولين إيزوفان "N" isophane insulin أو (Neutral protamine Hagedorn) NPH

و هو مزيج مختلف النسب من الإنسولين الطبيعي و البروتامين\* زنك إنسولين الذي يطيل فترة تأثيره.

• البطيء "L" Lent:

يتألف من:

• semilente insulin 30% نصف بطيء (رسابة إنسولين مع زنك عدم الشكل في وقاء من الأسيتات)

• و 70% ultralente insulin فائق البطيء

4- الإنسولين فائق البطيء "U" ultralente insulin:

انسولين متبلور مع فائض من الزنك في وقاء من الأسيتات معطياً بلورات كبيرة ضعيفة الإنحلالية و بطيئة التحرر) بالاضافة لطول فترة بدء التأثير.

5- الإنسولين غلارجين: فائق طويل الأمد Ultra long-acting insulin (Insulin glargine):

وهو مشابه آخر للإنسولين محضر بتقنية التآشيب، ناتج من تغيير صيغة الإنسولين\*\*، يترسب الغلارجين بشكل دقيق microprecipitate في الـ pH الطبيعي للجلد في مكان الحقن مما يعطيه فترة تأثير طويلة مشابه لإفراز الإنسولين الطبيعي.

على عكس ليسبرو، ليس له قمة و هو مطول التأثير يبدأ تأثيره بعد 45 دقيقة و يستمر لمدة 24 ساعة، و قد يعطى لوحده أو بالمشاركة، و يؤخذ وقت النوم bed time.

### COMPARISON ACTIONS OF HUMAN INSULINS AND ANALOGS

Insulin Preparation	Onset of Action	Peak Action	Duration of Action
lispro*/aspart*	5-15 min	1-2 hr	4-6 hr
human regular	30-60 min	2-4 hr	6-10 hr
human NPH/Lente	1-2 hr	4-8 hr	10-18 hr
Ultralente	2-4 hr	8-14 hr	18-24 hr
glargine*	1-2 hr	Flat	24 hr

\* البروتامين هو بيتيد يستخدم لإطالة فترة تأثير بلورات الإنسولين زنك.

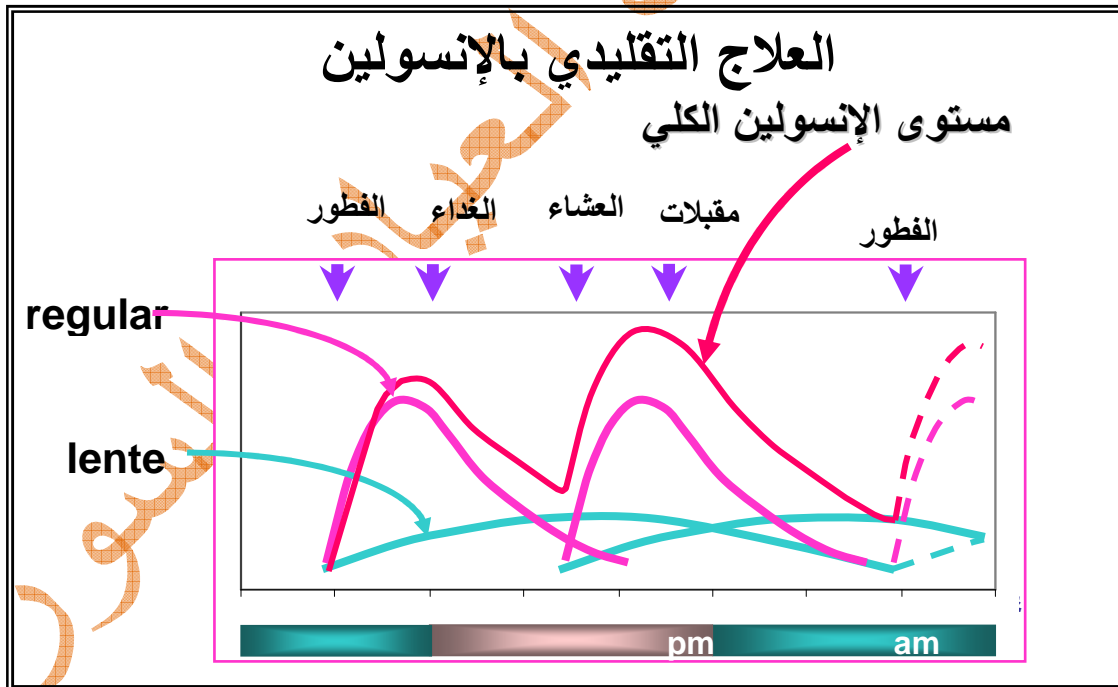
\*\* في الموقع 21 استبدال الأسبارتين بالجليسين، و إضافة حمضي أرجنين في السلسلة B بعد الموقع 30

## نظام العلاج بالإنسولين

تستعمل حالياً العديد من أنظمة العلاج بالإنسولين، فأحد الأنظمة الشائعة لعلاج مرضى النمط الأول يعتمد على حقن مشاركة بين قصير الأمد و متوسط الأمد **intermediate-acting** مرتين في اليوم قبل الفطور و قبل وجبة المساء. أما نظام العلاج المكثف **intensified regimen** فيشمل الحقن المتكرر لإنسولين قصير الأمد خلال الوجبات و إنسولين مطول الأمد في الليل، أو قد يعتمد إلى تسريب الإنسولين قصير الأمد تحت الجلد عبر مضخة **pump**. تزود بعض هذه المضخات بحساس لمستوى سكر الدم.

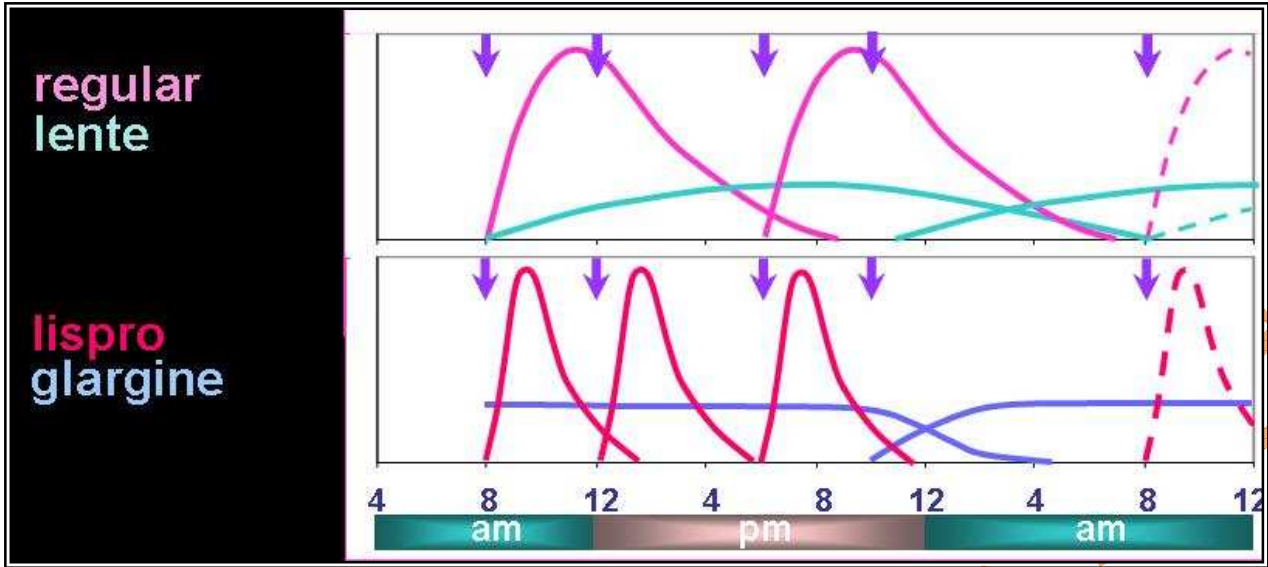
## التأثيرات العكسية **adverse effects** للإنسولين

- هبوط سكر الدم **Hypoglycemia** : خاصة عند مرضى السكري **Type I** يمكن أن يسبب أذية دماغية إذا كان شديداً، و ينتج بشكل شائع عن العلاج المكثف بالإنسولين و يكون العلاج بأخذ الغلوكوز (شراب سكري أو حلوى) أو الغلو كاكون عضلياً (في حال غياب المريض عن الوعي).
- حساسية للإنسولين أو مقاومة له **Allergy and resistance to insulin** : لذا ينصح بتغيير مكان الحقن لتجنب حدوث حساسية موضعية أو جهازية للإنسولين.
- زيادة/تضخم الليبيدات (الخلل الدهني) **Lipohyertrophy** : بسبب تأثير الإنسولين المولد للشحوم في مكان الحقن، فعند تكرار حقن منطقة محددة من الجسم بالإنسولين يحدث فرط اصطناع في الشحوم في هذه المنطقة\*.



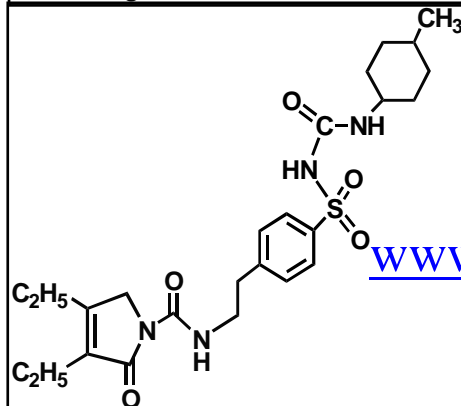
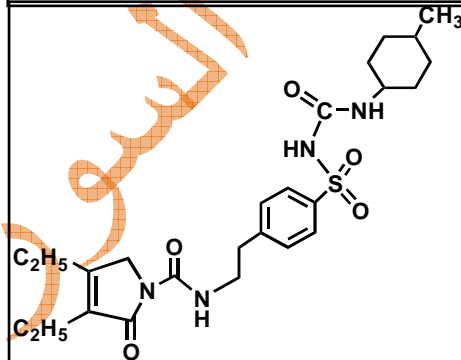
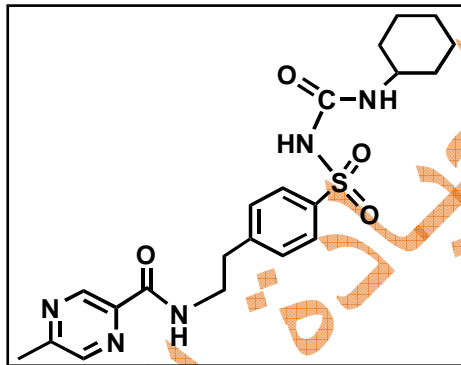
## العلاج المكثف بالإنسولين

\* و عندها لا يمكن ان ننبأ بمقدار الامتصاص.



### التطورات الحديثة في علاج الداء السكري

- تم حديثاً جداً إنتاج إنسولين استنشافي Inhalable insulin .
- الإنسولين الفموي: و ذلك بربط الإنسولين مع بوليمير مذذب الخواص amphiphilic يقوم بحماية الإنسولين من الهضم.
- العلاج الجيني gene therapy: إدخال جينات تزيد من حساسية الخلايا للجلوكوز. و يعتمد - بشكل عام- على إدخال جين طبيعي أو معدل ضمن حامل (فيروس مثلاً) إلى العضوية من أجل استبدال جين غير وظيفي بجين وظيفي أو الحصول على بروتين غير موجود و غالباً يستخدم في الأمراض الوراثية.
- البنكرياس الاصطناعي



### العلاج بخافضات السكر Oral antihyperglycemic drugs

إن أهم الأدوية الفموية الخافضة لسكر الدم هي الميتفورمن (زمرة البيغوانيد)، مركبات السلفونيل يوريا و الأدوية الأخرى التي تعمل على مستقبلات السلفونيل يوريا، الثيازوليدينديونات و هي أدوية حديثة الإدخال، و أخيراً مشبطات انزيم ألفا-غلوكوزيداز مثل الأكاربوز.

## بخافضات السكر الفموية: Type II علاج السكري

تعمل خافضات السكر الفموية بشكل أساسي وفق ثلاث آليات مختلفة:

- ❖ تحريض إفراز الإنسولين **secretagogue**:
- . Nateglinide، Repaglinide، Sulfonylureas
- ❖ زيادة حساسية الخلايا للإنسولين **Insulin sensitizers**:
- . Thiazolidinedione، Biguanides
- ❖ تثبيط امتصاص الغلوكوز في الأمعاء:
- . Miglitol، Acarbose

## secretagogue محرضات إفراز الإنسولين

### **Sulfonylureas**: مركبات السلفونيل يوريا **A**

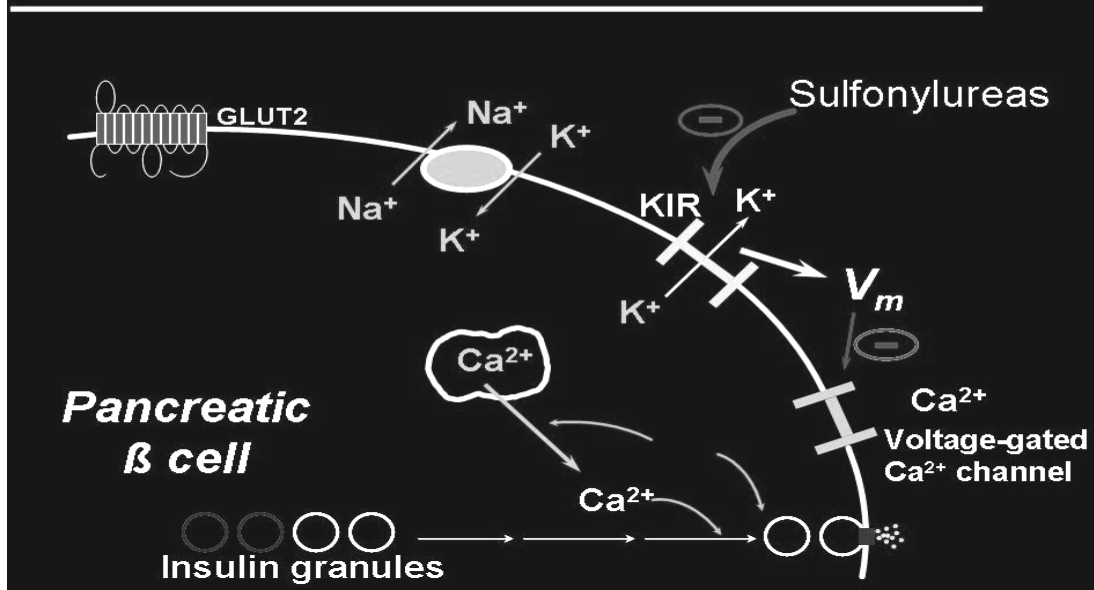
آلية تأثيرها:

تعمل على زيادة تحرير الإنسولين بارتباطها بمستقبلات السلفونيل يوريا على قنوات  $K^+$  المعتمدة على ATP في الخلايا B مما يثبط هذه القنوات فيحصل نزع استقطاب في الخلية وتنشط قنوات الكالسيوم مما يؤدي لتحرير الإنسولين.

يعتبر التلبوتاميد **tolbutamide** أهم مركبات الجيل الأول التي لا تزال قيد الاستخدام. أما مركبات السلفونيل يوريا الجيل الثاني فتمتاز بالفاعلية الكبيرة **potency** (الجرعة أصغر):

- الغليزيد **Glipizide**: نصف العمر 2-4 ساعات، يستقلب (بالأكسدة) إلى مستقبلات غير فعالة، لا يسبب زيادة وزن، يمكن أن يوجد بشكل محضرات تحرر مديد **extended-release preparation**.
- الغليبيريد **Glyburide (Glibenclamide)**: نصف العمر 6 ساعات فترة التأثير 24 ساعة، يستقلب (بالأكسدة) إلى مستقبلات فعالة ضعيفة.
- الغليمبيريد **Glimepiride**: نصف العمر 5 ساعات يستقلب بالكبد إلى مستقبلات غير فعالة، يمكن إعطاؤه مرة واحدة يوميا، يلعب دورا في زيادة حساسية العضلات للإنسولين.

## Sulfonylureas: Mechanism of Action



التأثيرات العكسية لمركبات السلفونيل يوريا:

- هبوط سكر الدم : عند أخذ جرعة زائدة، أو مبكرة وهو شائع جداً عن تناول الغليبيرايد.
- زيادة الوزن (لا يمكن وصفه للمرضى البدينين).
- التهاب جلد حماميّ Erythema ، تحسس جلدي.
- اضطراب في بعض وظائف الكبد، اضطرابات هضمية.

مضادات الاستطباب لمركبات السلفونيل يوريا:

الحمل، الجراحة surgery، الصدمة النفسية والعصبية Severe stress or trauma، الالتهابات الشديدة، القصور الكبدية أو الكلوية الشديد.

جدول يوضح الحرائك الدوائية لأهم مركبات السلفونسل يوريا

	Eqv. Dose الجرعة (mg)	Duration مدة التأثير (h)	Active metabolites المستقلبات الفعالة
الجيل الأول			
<b>Tolbutamide</b>	1000-1500	12-24	Yes (p-OH derivative)
<b>Chlorpropamide</b>	250-375	24-60	Yes (2'-OH and 3'-OH groups)
<b>Tolazamide</b>	250-375	12-24	No (4-COOH derivative)
الجيل الثاني			

\* في جميع الحالات السابقة يستخدم الإنسولين في المعالجة.

<b>Glipizide</b>	<b>10</b>	10-24	No (cleavage of pyrazine ring)
<b>Glyburide</b> (glibenclamide)	<b>5</b>	16-24	Some (trans + cis 4'-OH groups)
<b>Third generation</b>			
<b>Glimepiride</b>	<b>1-2</b>	<b>24</b>	Yes (-OH on CH3 of R' group)

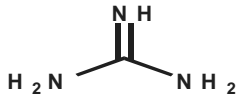
### **.B Repaglinide و Nateglinide:**

شبه بنية الريباجلينايد الكيميائية النواة المرتبطة بالسلفونيل يوريا في الغليبارايد. أما الناتيغلينايد فهو مشتق من D- فينيل الانيل\*. آلية تأثيرهما مشابهة لآلية تأثير السلفونيل يوريا، فعاليتها مرتفعة و هي ذات بدء تأثير سريع و مدة تأثير قصيرة لذلك تعطى مع الوجبات لمنع ارتفاع سكر الدم بعد الوجبات postprandial.

### **Insulin sensitizers: الأدوية التي تزيد حساسية الخلايا للإنسولين**

#### **A. مركبات الـ Biguanides:**

تستخلص من نبات الليلك الفرنسي French lilac و الجزء الفعال هو الغوانيدين guanidine



الجيل الأول من مركبات البيغوانيد: ومنها الفينفورمين **Phenformin** لكن من **Lactic acidosis** وزيادة خطورة الاضطرابات القلبية الوعائية.

الجيل الثاني من مركبات البيغوانيد: الميتفورمين **metformin** و هو المستخدم حالياً، و نادراً ما يسبب تخمض دم بجمض اللبن و لكن يجب تجنب مشاركته مع الأدوية المحدثه لهذا التأثير.

**آلية التأثير:** معقدة و غير واضحة حتى الآن و لكن تشمل تقليل انتاج الكبد الغلوكوز من خلال تثبيط استحداث الغلوكوز gluconeogenesis و تثبيط تفكك الغليكوجين بتثبيطه لأنزيم **Glucose-6-phosphorylase**، و كما يقوم بزيادة قبط الغلوكوز إلى العضلات و تقليل امتصاص الغلوكوز من الأمعاء.

ليس له تأثير على إفراز الإنسولين و لا يسبب نقص سكر الدم على عكس مركبات السلفونيل يوريا حتى عند تناوله بجرعات عالية. كما انه يقلل كل من الغليسريدات الثلاثية، و مجمل الكولسترول و LDL و يرفع HDL (تأثير استقلابي جيد). يعطى لمرضى السكري Type II / البدينين لأنه يسبب نقص وزن أيضاً.  
الحرثانك الدوائية للمتفورمين: العمر النصفى ساعتان، يطرح كما هو بالبول، لا يرتبط ببروتينات البلازما.

\* الذي يحرق الإنسولين

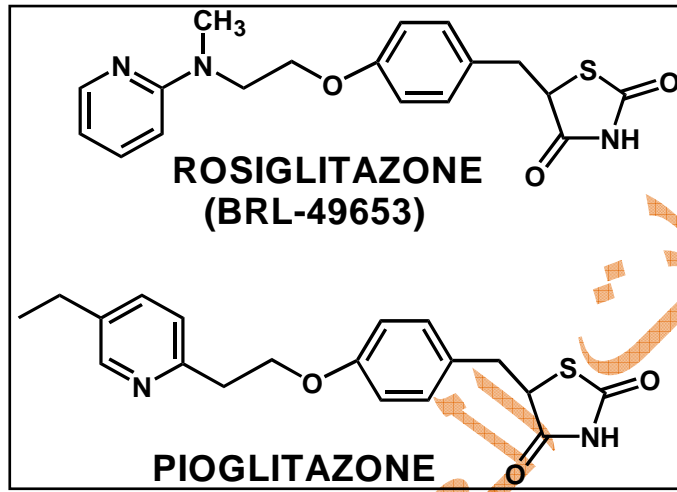
استخداماته الأخرى: في متلازمة المبيض متعدد الكيسيات polycystic ovary syndrome المترافق بمقاومة للإنسولين و فرط أندروجينية hyperandrogenism،  
\* لا يجوز استعماله عند القصور الكبدى أو الكلوي و قد يسبب أعراضاً هضمية.

## B مركبات (TZD) Thiazolidinediones :

و هي خافضات لسكر الدم، لا تؤثر على إفراز الإنسولين ، تعمل على زيادة حساسية الإنسولين في الكبد و العضلات، كما تنقص من انتاج الكبد للغلوكوز، و لا تسبب زيادة وزن.

الحرائك الدوائية:

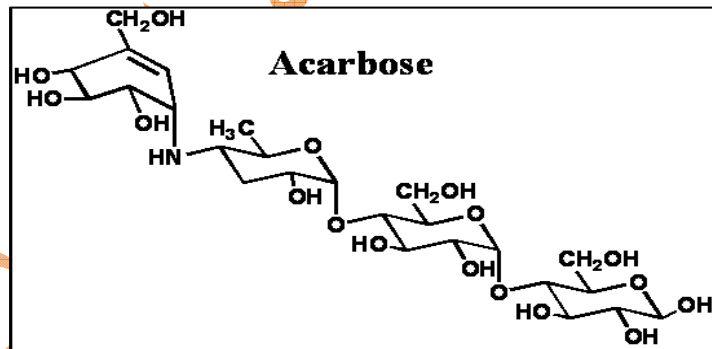
الروزيجليتازون **rosiglitazone** : توافره الحيوي عند أخذه فمويًا 99% ليس لمستقبلاته فعالية دوائية. العمر



النصفى في البلازما 3-4 ساعات. 99% منه يرتبط بالألبومين يطرح في البول و البراز، الجرعة 4-8mg يومياً.

البيوغليتازون **pioglitazone** : بعض مستقبلاته فعالة ، العمر النصفى في البلازما 3-7 ساعات و لمستقبلاته 16-24 ساعة ، 99% > منه ترتبط بالألبومين، جرعته 15-45mg/day يعطى بشكل وحيد الجرعة، لا يوجد دليل على وجود تأثير سمي على الكبد.

## (Acarbose, Miglitol) α- glucosidase مثبطات أنزيم:



و هي مثبطات عكوسة لأنزيم α- glucosidase المفكك للكربوهيدرات في الأمعاء الدقيقة، فهي تبطئ من تفكك الكربوهيدرات و امتصاصها. تؤخذ في بداية الوجبات، لا تسبب نقص سكر الدم أو حمض لبني كما تساعد في تخفيف الوزن (تعطى للبدنيين).

**Acarbose** يتم استقلابه بواسطة الفلورا المعوية و أنزيمات الجهاز الهضمي ، ضعيف الامتصاص (1% منه يتمص فقط). قد يسبب اضطرابات هضمية، غثيان، اسهال، مغص.

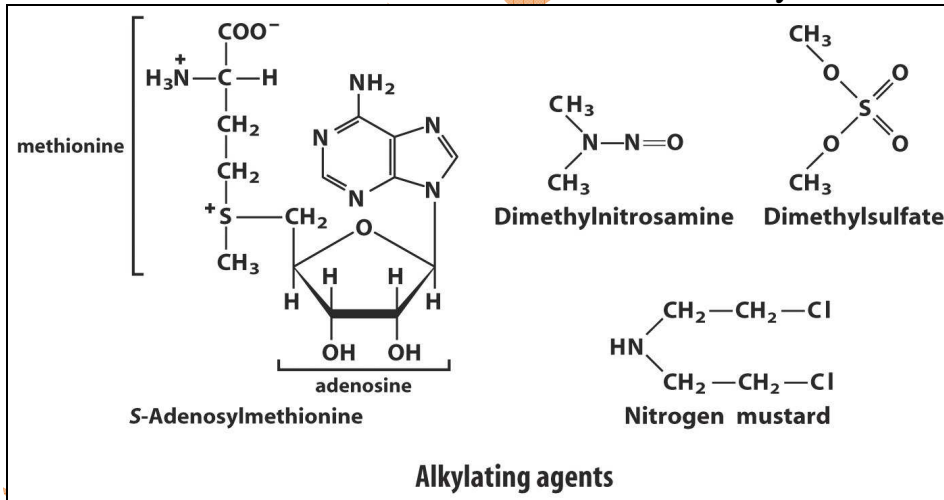
مضادات الاستطباب: القرحة الكولونية، التهاب الأمعاء، انسداد الأمعاء.

## أدوية السرطان

- 1- العوامل المؤلكة Alkylating agents.
- 2- القلويدات Alkaloids.
- 3- مضادات الاستقلاب Antimetabolites.
- 4- المضادات الحيويّة Antibiotics.
- 5- الأنزيمات Enzymes.
- 6- الهرمونات Hormones.
- 7- مركبات البلاتين Platinum compounds.
- 8- أدوية السرطان الحديثة New anti cancer.

### العوامل المؤلكة Alkylating agents

- Nitrogen mustards
- Nitrosoureas
- Methane sulfonic acid esters
- Triazines
- Ethyleneamines



من ابرز هذه الأدوية مشتقات الخردل الأزوتية Nitrogen mustards ، أول استعمال لها كان في الحرب العالمية الأولى (غاز الأعصاب) و وهي ذات تأثير سمي عصبي ، هضمي، جلدي بالإضافة لكونها مخرشات شديدة. و استعملت سريرياً عام 1942 لعلاج سرطان العقد اللمفاوية lymphosarcoma. تستهدف هذه الأدوية الحموض الأمينية، الزمر الكربوكسيلية، السلفهديريل، و مجموعات الایمیدازول الموجودة في البروتينات و الحموض النووية. آلية تأثير الخردل الأزوتي :



- تتخلى جزيئة الخردل الأزوتي عن شاردة كلور (من الضروري وجود الكلور في بنيته) فيتشكل مركب وسطي إلكتروفيلي electrophile قوي (يحتوي على شاردة كربونيوم  $C^+$  carbonium ion).
- هذا الإلكتروليفيل يسعى لتكوين رابطة تشاركية مع أي نكلوفيل nucleophile موجود.
- التأثير السمي على الخلايا لهذه الأدوية يتم بألكلة الـ DNA بشكل رئيسي عن طريق ارتباط الإلكتروليفيل المتشكل بذرة الأزوت رقم 7 الموجودة في بنية الغوانين.
- يمكن لجزيئة الخردل أن تتخلى عن شاردة الكلور الأخرى وتؤكل جزيئة غوانين أخرى في السلسلة الأخرى من الـ DNA مشكلة رابطة متصالبة Cross-link.
- إن الإصابة الأولى تسبب تغييراً في الـ DNA يمكن حذفه بواسطة الأنزيمات المصححة، لكن الارتباط المتصالب بين سلسلتي الـ DNA يعطل انقسامه.

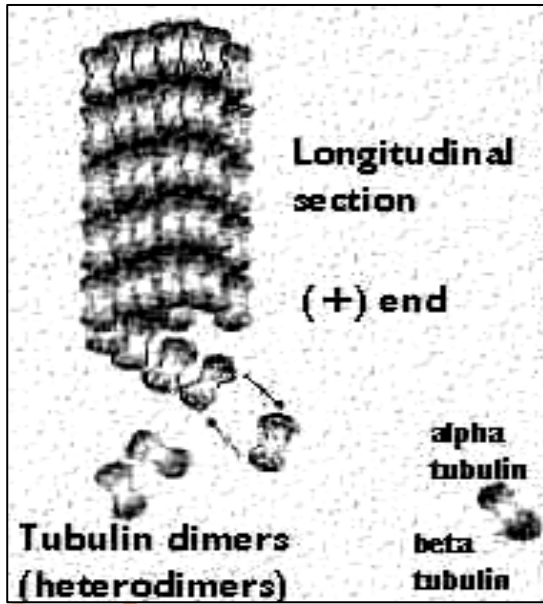
#### الاستعمال السريري:

- المركبات التالية هي من مشتقات الخردل المستعملة سريرياً (تختلف فيما بينها بطبيعة الجذر R).
- Cyclophosphamide
- Ifosphamide
- Chlorambucil
- Melphalan

تستعمل مشتقات الخردل الأزوتي في علاج ابيضاض الدم، داء هودجكين، و أمراض اللمفوما الأخرى.

#### المقاومة للدواء:

يمكن لأنزيمات الحذف في الـ DNA التخلص من الجزء المؤكل.



### القلويدات Alkaloids

قلويدات الفنكا Vinca alkaloids :

- الفينكريستين Vincristine

- الفينبلاستين Vinblastine

آلية تأثيرها: تعمل القلويدات على تثبيط انقسام الخلية بارتباطها النوعي ببروتين التوبولين tubulin.

التوبولين المفرد يتألف من وحدتين  $\alpha$  و  $\beta$  subunits يمكن أن يجتمع مع توبولين آخر بشكل ديمير Dimer ومن ثم بوليمير لتشكل خيوط المغزل\* microtubules (التي تقوم بنقل الصبيغيات لقطبي الخلية أثناء الانقسام).

فالقلويدات أدوية سرطان نوعية تعمل على إيقاف طور M، أما العوامل المؤكدة فهي أدوية غير نوعية.

#### الاستعمال السريري:

- الفينكريستين Vincristine :

\* خيوط المغزل أيضاً توجد بشكل أساسي في المحور الاسطواني في الخلايا العصبية، كما تقوم بنقل الخلية.

- 1- يستعمل في المعالجات المشاركة في علاج ابيضاض الدم الطفولي الحاد childhood acute leukemias ، بنسبة شفاء عالية %90-80 من المرضى.
- 2- في علاج داء هودجكين و Non-Hodgkin's lymphoma.
- الفينبلاستين Vinblastine : يستعمل بالمشاركة مع السييس بلاتين و البيلومايسين لمعالجة أورام الخصية المنتشرة metastatic testicular tumors.

ملاحظة: Taxol ( Paclitxel ) هو أيضا مشتق نباتي، بالمقارنة مع قلويدات الفنكا نجده يرتبط مع خيوط المغزل و هي في حالة البوليمير.

## مضادات الاستقلاب Antimetabolites

هذه الأدوية يمكنها تثبيط نمو الخلايا المنقسمة بسرعة مثل نقي العظم bone marrow وخلايا بطانة الأمعاء في الجهاز الهضمي.

تتداخل مضادات الاستقلاب\* في عمليات اصطناع الحموض النووية حيث تؤثر على اصطناع البورين والبيريميدين.

تقسم لثلاثة أنواع: (a) الأنتي فولات Antifolates.

(b) محاكيات البورين Purine analogs.

(c) محاكيات البيريميدين Pyrimidine analogs.

### (a) الأنتي فولات Antifolates (Methotrexate):

يعتبر حمض الفوليك Folic acid من المركبات الضرورية لاصطناع مكونات الحموض النووية مثل البورينات و البيريميدينات (حيث تلعب مستقلبته دور ركازة أنزيمية في تفاعلات نقل الزمر الحاوية على كربون واحد مثل الميتيل) ، لكن يجب أن يستقلب في الخلية إلى تتراهيدروفولات بواسطة أنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز dihydrofolate reductase (و ذلك بعد تحويل حمض الفوليك لدي هيدرو فوليك أسيد بواسطة أنزيم مشابه).

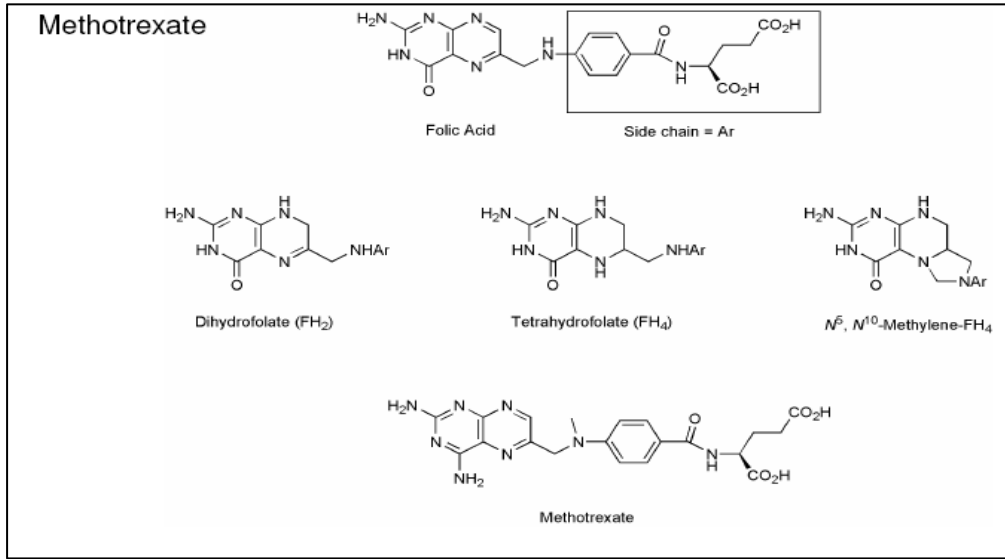
الميتوتركسات مشابه بنيوي للديهيدروفوليك أسيد قادر على الارتباط بأنزيم ديهيدروفوليك ريدكتاز و تثبيطه مما يعطل تشكل الحموض النووية في الخلية.

من المشابهات البنيوية الأخرى للفوليك أسيد : أمينوبترين Aminopterin ، أمثيوبرين Amethoperin.

### الاستعمال السريري:

- في علاج سرطان المشيمة الحلمي gestational choriocarcinoma.
- علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال acute lymphocytic leukemia in children ، لكن تأثيره محدود في معالجة ابيضاض الدم عند الكبار .

\* التسمية الأصح هي مثبطات اصطناع الحموض النووية لكنها سميت مضادات الاستقلاب تجاوزاً.



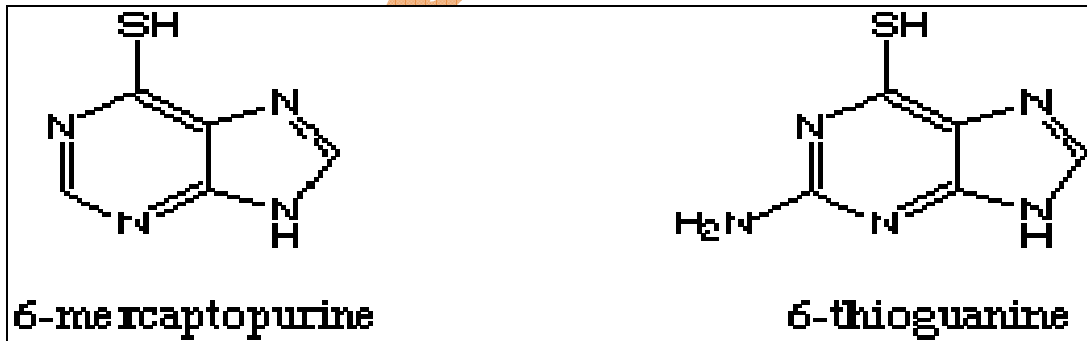
### (b) محاكيات البورين purine analogues:

و هي مشابهات بنيوية للبورين :

- 6- مركابتوبورين mercaptopurine-6 (6-MP, Purinethol).
- 6- ثيوغوانين (6- TG) thioguanine.

تنشط اصطناع النكليوتيدات و تمنع اصطناع الـ DNA بشكله الصحيح.  
الاستعمال السريري:

- في علاج ابيضاض الدم، و نسبة استجابة الأطفال للعلاج أكبر من الكبار.
- يستخدم 6-MP في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد lymphocytic leukemia أما 6- TG فإنه يستخدم لعلاج ابيضاض الدم الللمفاوي الحاد acute nonlymphocytic leukemia .



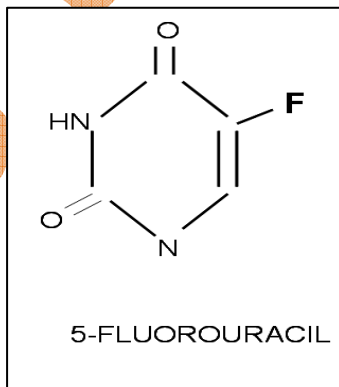
### (c) محاكيات البيريميدين pyrimidine analogues:

و هي أيضاً مشابهات بنيوية للبيريميدين:

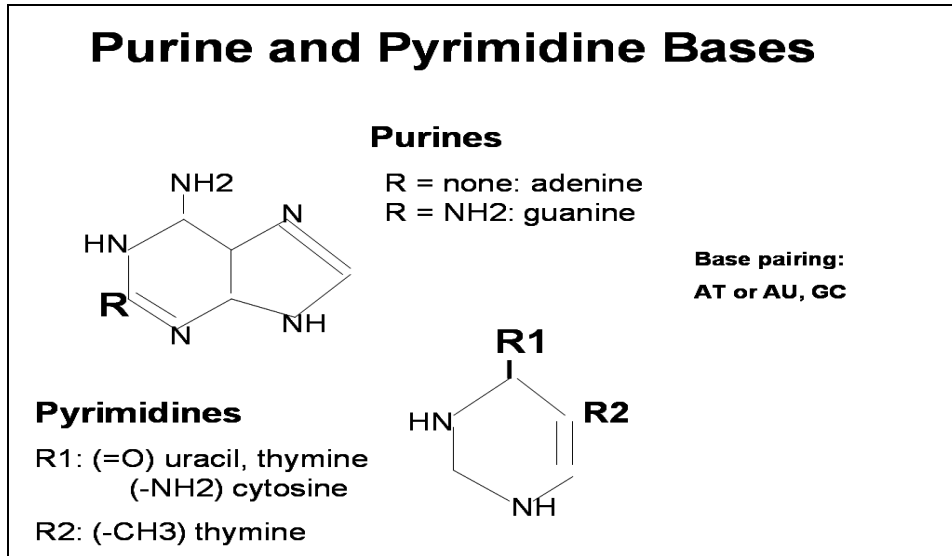
- 5- فلوريوراسيل 5-FLUOROURACIL.
- سيتوزين أرابينوزيد cytosine arabinoside.

هذه الأدوية تتداخل في اصطناع الـ RNA.  
حيث تنشط هذه الأدوية أنزيم thymidylate synthetase و هو الأنزيم الأساسي في اصطناع الثيميديلات.

الاستعمال السريري:



- في علاج سرطانات الثدي المنتشرة Metastatic carcinomas of the breast وسرطانات الجهاز الهضمي.
- استخدمت موضعياً لعلاج سرطانات الخلايا القاعدية للجلد Basal cell carcinomas.



## المضادات الحيوية Antibiotics

- عزلت هذه المضادات الحيوية من الجراثيم العقديّة Streptomyces ، تؤثر هذه الأدوية بشكل لا نوعي على دورة الخلية. من هذه الأدوية:
  - الأكتينومايسين Dactinomycin (Actinomycin D): يرتبط بغوانين الـDNA كما يشبط نسخ الـRNA من الـDNA بتنشيطه لأنزيم RNA polymerase ، ويؤثر بجرعات اكبر على اصطناع الـDNA.
  - جميع أنواع الـRNA تتأثر بهذه الأدوية و لكن الـRNA الريبوزومي ribosomal RNA أكثر حساسية لهذه الأدوية.
  - البيلومايسين Bleomycin: من الغليكوبيبتيدات المنحلة بالماء ، مستخلب chelator للمعادن يرتبط بالحديد Fe ، و هو يحرض على تحطيم الـDNA.
  - أدريامايسين Adriamycin: يرتبط بالـDNA و يشبط اصطناعه و اصطناع الـRNA.
- الاستعمال السريري:**
- يستعمل الأكتينومايسين بشكل رئيسي لعلاج الأورام الصلبة عند الأطفال pediatric solid tumors.

## الأنزيمات Enzymes

- 1- أنزيم L-asparaginase: يحلمه هذا الأنزيم الأسبارجين L-asparagine إلى الأسبارتات L-aspartate.
- تكمّن فعالية هذا الأنزيم في كون بعض الخلايا السرطانية غير قادرة على اصطناع الأسبارجين (لعدم احتوائها على أنزيم أسبارجين سنثاز) فتحصل عليه من الجريان الدموي و تطبيق هذا الدواء يؤدي لحرمانها منه. لكن مقاومة هذا الدواء سهلة من بعض أنواع السرطان حيث أنها ليست بحاجة للأسبارجين و يمكن أن تلجأ لآليات أخرى في الاستعاضة عن الأسبارجين.
- استعمال هذه الأدوية اقتصر على ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد acute lymphocytic leukemia.

2- الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea: يثبط الهيدروكسي يوريا أنزيم ribonucleotide reductase و بالتالي يمنع تشكل النكليوتيدات المنقوصة الأكسجين أي يمنع تشكل المكونات الرئيسية للـDNA.  
يستعمل في معالجة ابيضاض الدم الحبيبي المزمن chronic granulocytic leukemia.

## الهرمونات Hormones

• **GLUCOCORTICOIDS**

• **ESTROGENS**

• **ANTIESTROGENS**

• **Androgen antagonists**

- 1- الكورتيكوئيدات السكرية **GLUCOCORTICOIDS**: تثبط تكاثر الخلايا اللمفاوية و تستعمل لعلاج ابيضاض الدم و اللمفوما.
- 2- الاستروجينات **ESTROGENS**: تستعمل في سرطان البروستات حيث أنها تمنع تشكل الأندروجين بآلية التلقيح الراجع السلبي. تستخدم أحيانا لمعالجة سرطان الثدي بعد سن اليأس.
- 3- مضادات الاستروجين **ANTIESTROGENS**: التاموكسيفين حاصر تنافسي للاسترايول و هو مثبط لتكاثر الخلايا الثديية في سرطان الثدي.
- 4- حاصرات الأندروجين **Androgen antagonists**: Flutamide حاصر أندروجيني يستخدم في سرطان البروستات.  
- البروجسترون يستخدم لعلاج سرطان الرحم.  
- **Oceterotide**: مشابه للسوماتوستاتين فهو مثبط لهرمون النمو (لا يعطى لوحده).

## مركبات البلاتين Platinum compounds



اكتشف التأثير القاتل لهذه المركبات على خلايا مزروعة حيث أنها قتلت جميع الخلايا السليمة و السرطانية، و توجه حالياً الدراسات لتكون أكثر نوعية.  
من أهم مركبات هذه الطائفة السيس بلاتين **Cisplatin**:  
أبىة تأثيره مشابه لآلية تأثير العوامل المؤلكلة، حيث يستبدل شاردتي الكلور في بنيته بنوى نكليوفيلية.  
فهو يرتبط بالـDNA و يشكل معه روابط متصالبة **Cross-links** و يعطل انقسامه.  
أثار السيس بلاتين الجانبية قوية و سامة لذا يستخدم بالمشاركة مع أدوية أخرى أو تستخدم مركبات البلاتين الأخرى الأخف تأثيراً مثل الكاربوبلاتين **Carboplatin**.

### الاستعمال السريري:

تستعمل مركبات البلاتين لعلاج الأورام الصلبة التالية:

- سرطان الخصيتين **testicular cancer**: بالمشاركة مع البيلومايسين و الفينبلاستين.
- سرطان المثانة **bladder cancer**.
- سرطان الرأس و الرقبة: بمشاركة البيلومايسين و الفلورويوراسيل.

- سرطان الرحم : بالمشاركة مع السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide أو doxorubicin .
- سرطان الرئة: بالمشاركة مع etoposide\* .

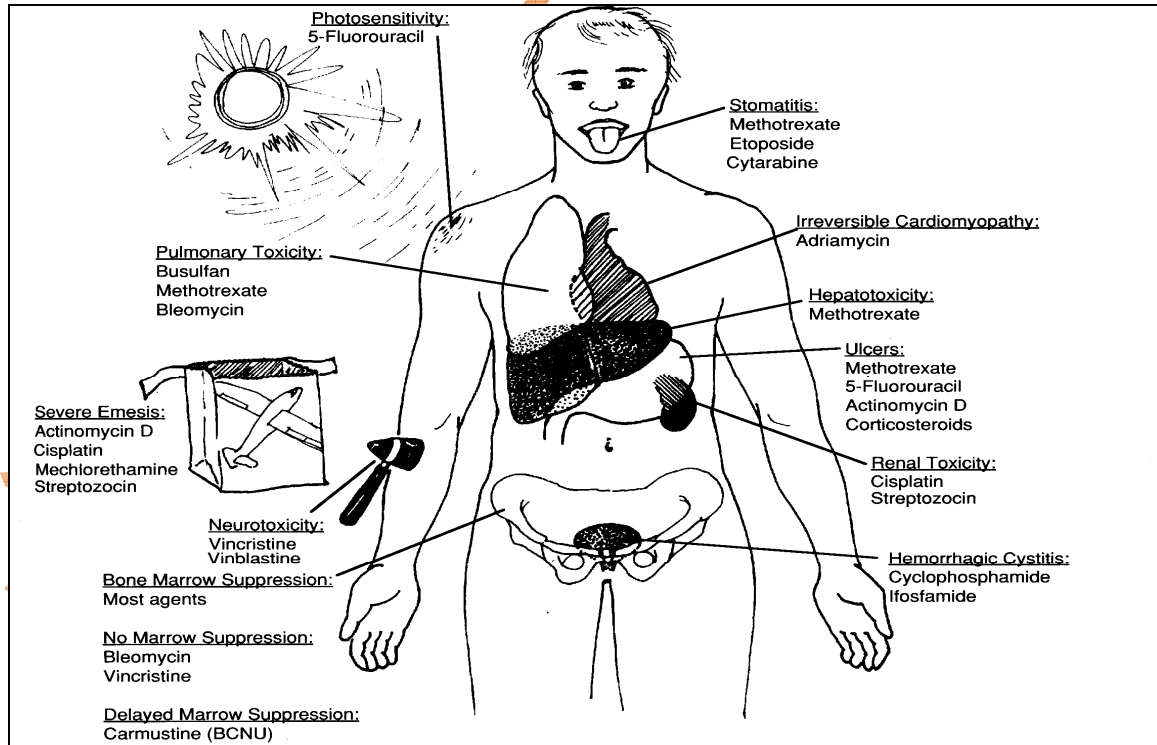
## مشاكل المعالجة الكيميائية Obstacles in chemotherapy

تقتل أدوية السرطان بالإضافة للخلايا السرطانية العديد من الخلايا الجسمية السليمة التي تتكاثر بسرعة مثل : خلايا بطانة الأمعاء، نقي العظام و الجريبات الشعرية. مما يؤدي لآثار جانبية غير مرغوبة.

أدوية السرطان المؤثرة على الـDNA قد تكون أيضا عوامل مسرطنة حيث يمكن أن تسبب طفرات مؤدية لحدوث سرطانات أخرى (في الغالب ابيضاض دم).

### التأثيرات السمية:

- 1- تثبيط نقي العظام Bone Marrow Suppression: يؤدي لفقر دم Anemia ، انخفاض تعداد الكريات البيض، انخفاض تعداد الصفيحات الدموية (يؤدي لمشاكل في التئام الجروح).
- 2- اضطرابات هضمية: التهاب الفم Stomatitis ، إسهال Diarrhea غثيان و إقياء (قد يعزى لسبب هضمي لكن 98% من الحالات سببها نفسي).
- 3- فقدان الشعر Alopecia .
- 4- العقم عند الرجال.
- 5- فرط حمض البول في الدم Hyperuricemia: لأن حمض البول ينتج عن تحطم الأسس البورينية.
- 6- تسرب الدم من الأوعية الدموية للأنسجة Extravasation: بسبب هشاشة بطانة الأوعية التي تتبدل دائما.
- 7- هناك أعراض جانبية خاصة بكل دواء.



\* يقوم هذا الدواء بتثبيط اصطناع الـDNA بالإضافة لتثبيطه وظيفة الميتوكوندريا.

## آليات مقاومة الخلايا لأدوية السرطان Resistance Mechanisms:

قد تكون المقاومة بدئية بسبب عدم فعالية الدواء المعطى أو مكتسبة حيث تقوم الخلايا بإيجاد آليات لمقاومة الدواء مثل:

- إنقاص نقل الدواء للخلايا.
  - إنقاص ألفة الجزيئات المستهدفة للأدوية: لدينا دواء معين يرتبط بموقع محدد من الـDNA، تقوم الخلايا بتوليد طفرة تمنع ارتباط الدواء بهذا الموقع.
  - تنشيط آليات حيوية بديلة لمعاوضة المركبات التي يثبط اصطناعها بتأثير الأدوية (كالنتراهيديروفوليك أسيد و الأسارجين).
- الأنزيمات المصلحة للـDNA قد تصلح أي خطأ تسببه الأدوية

## ارتفاع شحوم الدم والأدوية الخافضة للشحوم Dyslipidimia and Hypolipidemic agents

مدخل:

يعتبر إرتفاع شحوم الدم Dyslipidimia مصطلحاً عاماً يدل على ارتفاع الكوليسترول أو الغليسيريدات الثلاثية في المصل.

ويشار إلى الحالة التي يترافق فيها ارتفاع كل من الكوليسترول (أكبر من 200mg/dl) والغليسيريدات الثلاثية بارتفاع الشحوم المشترك Combined Dyslipidimia.

يمثل كل من التهاب البنكرياس panceatitis والتصلب العصيدي atherosclerosis أحد أهم عواقب ارتفاع شحوم الدم.

يتنوع مدى التراكيز المصلية للكوليسترول الكلي باختلاف المجموعات البشرية و ايتراوح المستوى الطبيعي للكوليسترول وسطياً بين (150-220 mg/dL).

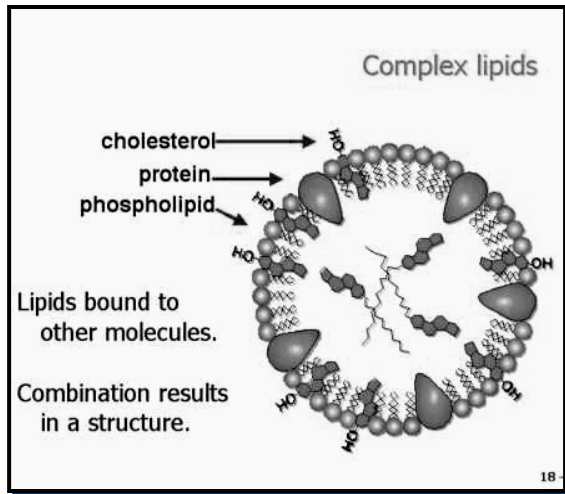
### الكوليسترول الغذائي Dietary Cholesterol:

يعد الكبد مسؤولاً عن اصطناع الكولسترول وهو ستيروول غولي ( $C_{27}H_{45}OH$ ) موجود في الخلايا الحيوانية، وله دور هام كموّن لجدار الخلية وكطليعة لاصطناع الحموض الصفراوية وبعض الهرمونات.

يمتص نصف الكولسترول الغذائي من القناة الهضمية، ويطرح منه يومياً كمية 1gr بشكل حموض صفراوية.

فإذا افترضنا كمية الورد الغذائي من الكوليسترول 400mg فإن 200mg منها ستمتص فقط، وسيطرح منها 1gr (و تأتي الـ 800mg الباقية من الاصطناع الحيوي داخل الجسم (de novo synthesis).

لذلك فالوارد الغذائي لا يؤثر كثيراً على تراكيز الكوليسترول في الجسم مثلما يؤثر الاصطناع الداخلي.



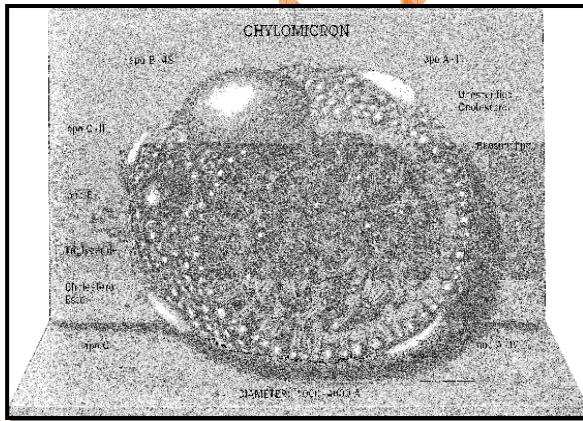
### الليبوبروتينات lipoproteins:

يتم نقل الليبيدات والكوليسترول في الجريان الدموي على شكل معقدات Complexes كبيرة مؤلفة من الليبيدات والبروتينات تعرف بالليبوبروتين lipoprotein . هذه المعقدات مسؤولة عن نقل الليبيدات من الأمعاء إلى الكبد (الطريق الخارجي exogenous) ونقل الليبيدات من الكبد إلى الأنسجة المحيطية (الطريق الداخلي endogenous).

تتألف هذه الجسيمات من نواة مركزية شحمية كارهة للماء (غليسيريدات وإسترات الكوليسترول مغلقة بغلاف محب للماء مكون من مواد قطبية (الفوسفوليبيدات الكوليسترول الحر والأبوليبوبروتينات apolipoprotein المرافقة - وتسمى apoproteins اختصاراً).

### أنواع الليبوبروتينات:

يوجد خمس أنماط أساسية من الليبوبروتين تختلف عن بعضها بنسبة الليبيدات في المركز وبنمط الأبوبروتين apoprotein كما أنها تختلف بالحجم والكثافة (يتم قياس هذه الخاصية بالنتفيل الفائق ultracentrifugation).



تقسم بحسب ارتفاع الكثافة إلى:

◆ الكيلوميكرونات

**chylomicrons**: وهي الأكبر

حجماً، قطرها 100-1000nm، ويوجد

على سطحها أبوبروتين Apoprotein

من الأنماط (A,C,E) بشكل عام

وأبوبروتين Apoprotein من النمط B<sub>48</sub>

بشكل خاص، تصطنع في الأمعاء.

◆ الليبوبروتين ذو الكثافة المنخفضة جداً **Very Low-Density (VLDL)**

**:Lipoprotein**

يفرز من الكبد، يحوي الغليسيريدات الثلاثية (TG) بشكل رئيسي، قطره 30-80nm ، على

سطحه أبوبروتين من النمط B<sub>100</sub>.



يشكل طريقة لنقل التري غليسيريد من الكبد الى النسيج المحيطية، حيث يصطنع الكبد الكولسترول ويفرز به بشكل VLDL الذي يتحول إلى LDL ثم إلى LDL.

### ◆ الليبوبروتين منخفض الكثافة (LDL) :Low Density Lipoprotein

ويسمى الكوليسترول السيء bad cholesterol، قطره 20-30nm، ويحوي ألبوبروتين من النمط A<sub>II</sub>. يتكون LDL من الكوليسترول بشكل رئيسي وهو مسؤول عن نقل الكوليسترول من الكبد الى الأنسجة المحيطية.

ارتفاع سوياته يترافق بشكل رئيسي مع التصلب العصيدي وأمراض الشرايين، يكون مستوى الـ LDL الطبيعي أقل من 100mg/dl.

### ◆ الليبوبروتين متوسط الكثافة (IDL) :Intermediate-Density Lipoprotein

وهو مرحلة وسطية بين VLDL و LDL.

### ◆ الليبوبروتين عالي الكثافة (HDL) :High-Density Lipoprotein

ويسمى الكوليسترول الجيد، قطره 7-20 nm، يقوم بتجميع الكوليسترول من الأنسجة المحيطية وخاصة جدران الشرايين، ويحدث خطر التصلب العصيدي إذا انخفض مستوى HDL عن 40mg/dl.

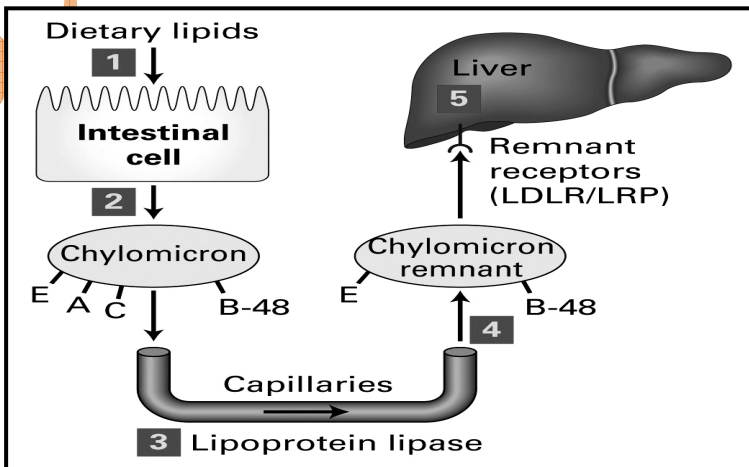
### LP(a) lipoprotein

### دوران الليبوبروتين:

يملك كل نمط من هذه الليبوبروتينات دوراً نوعياً في نقل الليبيدات عبر الدوران، ويوجد لهذا النقل طريقان داخلي endogenous وخارجي exogenous.

### ١- الطريق الخارجي Exogenous:

◆ يتم فيه امتصاص الغليسيريدات الثلاثية TG والكوليسترول من الجهاز الهضمي، من ثم نقلها ضمن اللمف ثم إلى البلازما على شكل كيلومكرونات، وتنقل إلى الأوعية الشعرية في كل من العضلات والنسيج الشحمي حيث يتم حلمة الغليسيريدات الثلاثية المركزية بواسطة أنزيم Lipoprotein Lipase وتقبط uptake هذه النسيج الحموض الدسمة المتحررة.



◆ وبذلك (بعد تأثير الليباز

على الكيلومكرون) تتحول

الكيلومكرونات إلى ما

يسمى Chylomicrons

remnants (أو ما يعرف

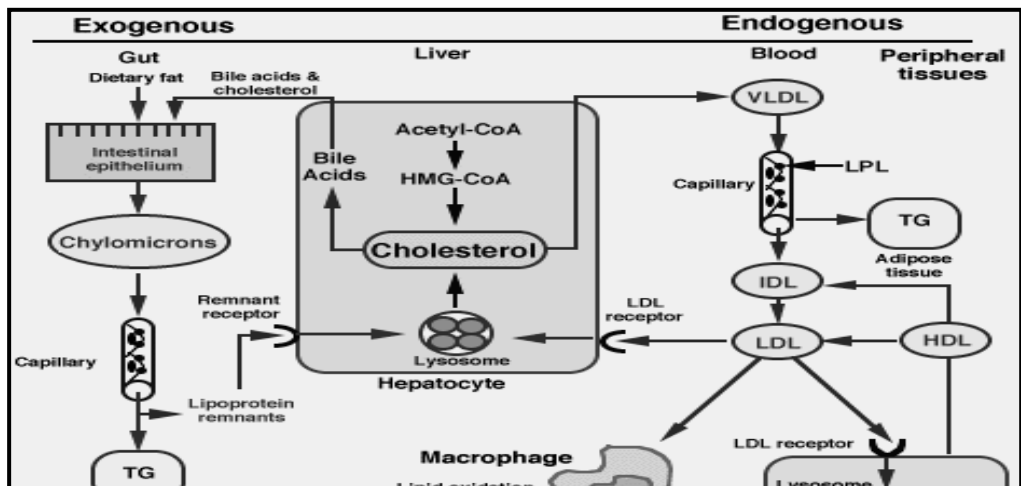
بالبقايا) وهي جزيئات

أصغر من جزيئات الكيلوميكرون (قطرها 30-50nm) تمر إلى الكبد وترتبط بمستقبلاتها الخاصة على سطح الخلية الكبدية hepatocyte وتبلع بعملية Endocytosis (البلعمة الخلوية).

يتحرر الكوليسترول ضمن الخلية الكبدية، ويدخل في عدة طرق منها التخزين أو الأكسدة أو قد يتحول إلى حموض صفراوية bile acids أو يتم طرحه إلى الصفراء دون تغيير، قد يدخل بشكل بديل في الطريق الداخلي عبر نقل VLDL.

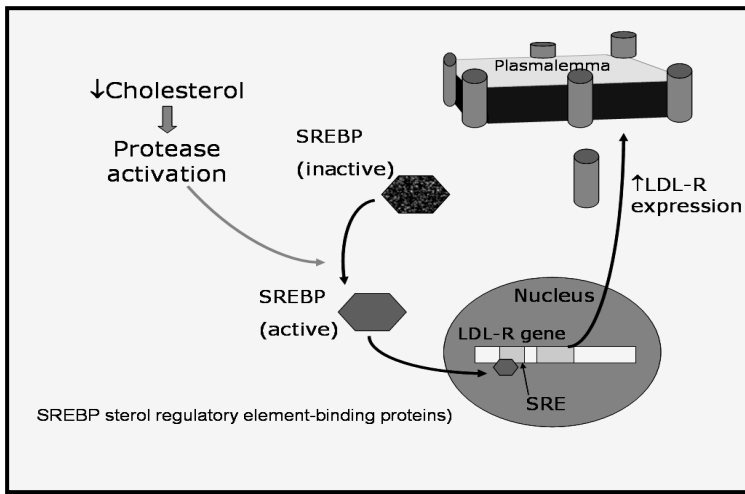
## ٢- الطريق الداخلي Endogenous :

- ◆ يتم فيه نقل الكوليسترول والجليسيريدات الثلاثية المصنعة حديثاً على شكل VLDL إلى العضلات والنسيج الشحمي حيث يتم حلمهة الجليسيريدات الثلاثية بتأثير أنزيم ليبوليباز (مختلف عن الليبوليباز الهضمي) ويتم أخذ الحموض الدسمة المتحررة كما سبق.
- ◆ خلال هذه العملية تخسر جسيمات الليوبروتين من حجمها حيث تتحول إلى IDL وتصبح بالنهاية عبارة عن LDL (معظمه من الكوليسترول) الذي يمثل مصدر الكوليسترول اللازم للغشاء الخلوي ولإصطناع الستيروئيدات والحموض الصفراوية.
- ◆ تأخذ الخلايا الـ LDL عبر عملية Endocytosis عبر مستقبلات الـ LDL التي تتعرف على الأبوليبوبروتين الخاص بـ LDL، حيث يتم بلعمة المستقبلات وهي مرتبطة بـ LDL حيث تشكل حويصلات coated vesicles التي تندمج مع الفجوات Endosomes ذات الوسط الحامضي (PH منخفض) مما يجبر المستقبلات على الانفصال عن LDL والعودة إلى سطح الخلية.
- ◆ تدخل LDL إلى الليوزومات (التي تحوي أنزيمات بروتياز، ليباز) حيث يتحرر فيها الكوليسترول وتتحول البروتينات المرافقة إلى حموض أمينية.
- ◆ يستخدم الكوليسترول في بناء الغشاء الخلوي، وقسم منه يؤسّر، وقسم يدخل إلى النواة حيث ينظم اصطناع الكوليسترول الداخلي وكذلك ينظم اصطناع مستقبلات LDL.
- ◆ قد تخضع جسيمات LDL إلى أكسدة وبلعمة من قبل البالعات الكبيرة مما يؤهب لتشكيل لويحات عصيدية.
- ◆ يمكن للكوليسترول أن يعود للبلازما من الخلايا على شكل HDL.



## العلاقة بين مستقبلات LDL و الكوليسترول:

زيادة تراكيز الكوليسترول الحر تؤدي إلى تلقيم راجع سلبي على اصطناع الكوليسترول (بتثبيط أنزيم HMG-CoA reductase) وقبطه، فتزداد أسترته (بواسطة أنزيمات ACAT)، وكذلك تؤدي إلى نقص اصطناع مستقبلات LDL.



أما انخفاض تراكيزه تؤدي لتنشيط أنزيم بروتياز الذي يفعل SREBP الذي ينتقل إلى النواة ويرتبط بالـ DNA وينشط نسخ الـ RNA الذي يتوسط اصطناع مستقبلات LDL. ملاحظة:

بعض الأدوية (خاصة

الستاتينات statins) تقلل من تراكيز الـ LDL في الدم عن طريق تنشيط اصطناع هذه المستقبلات في الخلايا الكبدية.

## ارتفاع شحوم الدم Dyslipidimia:

قد يكون ارتفاع شحوم الدم Dyslipidimia أولياً primary أو ثانوياً seconadry:

الأنماط الأولية لارتفاع شحوم الدم:

تحدد وراثياً وهي تقسم لثلاثة أنواع:

### 1- ارتفاع كوليسترول الدم العائلي Familial Hypercholesterolemia:

يترافق بحدوث آفة نقص تروية القلب ischemic heart disease وهو ناتج عن خلل في أحد جينات مستقبلات الـ LDL وتصل مستويات الكوليسترول المصلية عند المريض البالغ (متماثل اللواقح Homozygot) إلى 1000mg/dl، ويستعمل النياسين Niacin مع

الأتورفاستاتين **atorvastatin** للعلاج أما الريزينات **resins** فتأثيرها ضعيف في هذه الحالة.

## 2- ارتفاع شحوم الدم العائلي المرتبط بخلل الإيبوليوبروتين B

### : Familial Ligand-Defective Apolipoprotein B

يحدث فيه خلل في الأبوليوبروتين B مما ينتج عنه تعطيل عملية البلعمة الخلوية لجسيمات LDL (عدم تعرف المستقبل على الجسيم)، ينتج عنه حالة متوسطة الشدة من ارتفاع كوليسترول الدم، ويمكن علاج هذه الحالة بالنياسين الذي يعمل على إنقاص المستويات المصلية من LDL، أما الستاتينات فتأثيرها أقل وذلك لأن المشكلة تكمن في LDL نفسها و زيادة تعبير المستقبلات الوراثي).

## 3- ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية الاولي **Primary Triglyceridemias**

وفيه ترتفع الكيلوميكرونات و VLDL بشكل أساسي، وعندما تصل مستويات الغليسيريدات الثلاثية المصلية إلى 800mg/dl أو أكثر يصبح أنزيم الليباز غير قادر على حلهمة هذه الغليسيريدات الثلاثية، وبالتالي يصاب المرضى بالتهاب البنكرياس الحاد، يستعمل النياسين ومشتقات حمض الفيبريك **fibric acid derivatives** في علاج هذه الحالة.

الأنماط الثانوية لارتفاع شحوم الدم:

وهي نتيجة لأمراض أخرى (تعتبر أولية) مثل:

- ◆ **الداء السكري DM**: يحدث بشكل أساسي ارتفاع شحوم الدم المختلط.
- ◆ **فرط نشاط الدرق hyperthyroidism**: تبقى الغليسيريدات الثلاثية ثابتة ويرتفع الكوليسترول.
- ◆ **استخدام مانعات الحمل Birth Control Pills**: تزيد الغليسيريدات الثلاثية والكوليسترول (أيضاً مختلط).
- ◆ **الكحولية ، المتلازمة الكلوية ، قصور الكلية المزمن ، أمراض الكبد أو تناول الأدوية مثل مثبطات البروتياز protease inhibitors (المستعملة لعلاج نقص المناعة المكتسب AIDS) أو المدرات الثيازيدية.**

الأنماط الأساسية للأدوية الخافضة للشحوم المستعملة سريرياً:

- ◆ **الستاتينات Statins** (Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin).
- ◆ **الفيبرات Fibric Acid Derivatives** (Gemfibrozil and Fenofibrate).

◆ الريزينات التي ترتبط بالحموض الصفراوية **Bile Acid Binding Resins** (Cholestyramine, Colestipol).

◆ حمض النيكوتيني **Nicotinic acid** (ويسمى Niacin أو B<sub>3</sub>).

◆ الإيزيتيميب **Ezetimibe**.

## (HMG-CoA Reductase Inhibitors) الستاتينات

, Atorvastatin ,Fluvastatin ,Simvastatin, Pravastatin ,Lovastatin  
.Rosuvastatin

التركيب الكيميائي:

الستاتينات مشابهة كيميائياً لـ HMG- hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA).

يعتبر HMG-CoA Reductase الأنزيم الرئيسي (المحدد rate limiting) في عملية

الكوليسترول، وهو يعمل على تحويل الـ HMG-CoA إلى Mevalonic acid.

(HMG-CoA Reductase Inhibitors) الستاتينات

ينتج عن استعمال هذه الأدوية انخفاض في اصطناع الكوليسترول الكبدي مؤدياً إلى زيادة اصطناع مستقبلات LDL مما يؤدي لإنقاص تراكيز LDL من الدم، لذلك فإن التأثير الأساسي

للمستاتينات هو

إنقاص تراكيز

كوليسترول

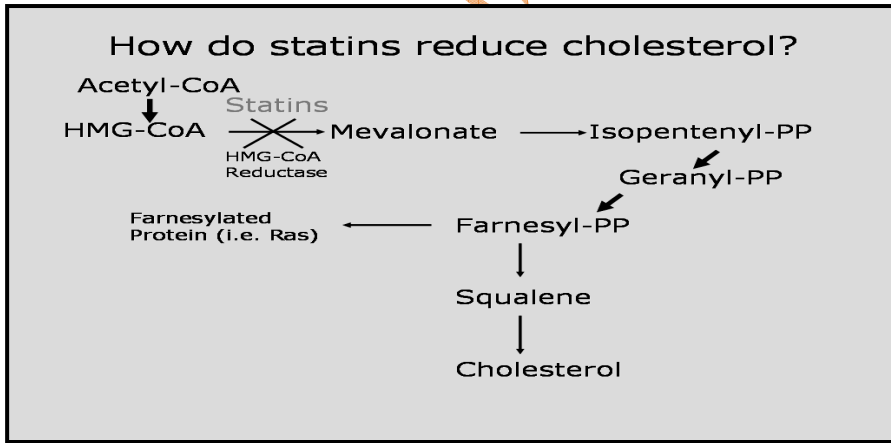
LDL. تقوم

الستاتينات أيضاً

بانقاص

الجليسيريدات

الثلاثية



المصلية، وتزيد تراكيز الكوليسترول HDL.

يسبب atorvastatin تثبيطاً طويلاً لـ HMG-CoA Reductase.

تأثيرات الستاتينات الأخرى:

تحسين وظائف البطانة الوعائية (زيادة تعبير expression وفعالية eNOS: endothelial

nitric oxide synthase)، وبالتالي زيادة اصطناع nitric oxide.

**الحرائك الدوائية:**

الجرعة الفموية تمتص بشكل جيد وتنتقل في الكبد حيث مركز تأثيرها.  
يعتبر لوفاستاتين و سيمفاستاتين (simvastatin and lovastatin) طليعة دواء prodrug يتحولان في الجهاز الهضمي إلى شكلهما الفعال.  
الإطراح: بشكل أساسي في الصفراء وجزء قليل (٢٠%) يطرح في البول.  
يتراوح نصف العمر بين ١-٣ ساعات باستثناء atorvastatin الذي له نصف عمر  $T_{1/2}=14$  hrs

**التأثيرات الجانبية:**

إن مثبطات HMG-CoA Reductase جيدة التحمل، ولكن قد تظهر بعض التأثيرات غير المرغوبة مثل:

- ◆ اضطرابات هضمية.
- ◆ سمية كبدية (لا تستدعي إيقاف العلاج إلا في حال المدمنين على الكحول أو المصابين أساساً بمرض كبدي عندها يجب إيقافها فوراً).
- ◆ لا توصف للحوامل فهي مولدة للطفرة teratogenic.

الاستعمالات السريرية:

تستخدم بشكل أساسي في:

◆ ارتفاع كوليسترول الدم العائلي.

◆ فرط شحوم الدم المترافق مع زيادة تركيز الكوليسترول.

**Fibric Acid Derivatives الفيبيرات**

يستعمل العديد من مشتقات Fibric acid (الفيبرات) بما فيها bezafibrate، ciprofibrate، fenofibrate، gemfibrozil و clofibrate.

تحدث هذه الأدوية انخفاضاً ملحوظاً في VLDL الجائل في الدم، وبالتالي تخفض الغليسيريدات الثلاثية مع تأثير خفيف 10% في إنقاص LDL وتزيد 10% من HDL.

إن آلية تأثير الفيبرات معقدة فهي تعتبر شادات لمستقبلات Peroxisome proliferator-activated Receptor من النمط  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )، وهو مستقبل ينتمي لعائلة المستقبلات النووية (يؤثر بالآلية النسخ الجيني) وهو مسؤول عن تحفيز الأكسدة التدرجية  $\beta$  للحموض الدسمة وزيادة اصطناع apo A-I و apo A-II مما يؤدي لزيادة تراكيز HDL.

كما تعمل على زيادة تعبير lipoprotein lipase (expression) وبالتالي تزيد من حمهة  
الجليسيريدات الثلاثية في الكيلوميكرونات و VLDL وتحرر الحموض الدسمة ليتم تخزينها  
في النسيج الشحمية واستقلابها في العضلات المخططة .  
وتعمل الفيبرات على إنقاص إنتاج VLDL الكبدي وتزيد من قبط LDL الكبدي، وبالإضافة  
لهذه التأثيرات على الليبوبروتينات ، فالفيبرات تنقص من الفيبرينوجين البلاسمي (الذي يدخل  
في عملية الخثار).  
**الحركية الدوائية:**

يتمص جيداً ويطرح معظمه ٧٠% بدون تغيير، نصف العمر تقريباً ١.٥ ساعة.

#### التأثيرات الجانبية:

- ◆ طفح جلدي .
- ◆ اضطرابات نظم قلبية arrhythmias .
- ◆ اعتلال عضلة القلب myopathy
- ◆ اضطرابات هضمية.
- ◆ انخفاض كالسيوم الدم hypokalemia و الأمينو ترانسفيراز و ارتفاع الفوسفاتاز القلبية.
- ◆ تشكل حصيات مرارية cholesterol gallstones.

#### مضادات الاستطباب:

- ◆ القصور الكبدي والكلوي.
- ◆ انسداد القناة المرارية يؤهب الكلو فبرات لتشكل حصيات مرارية.

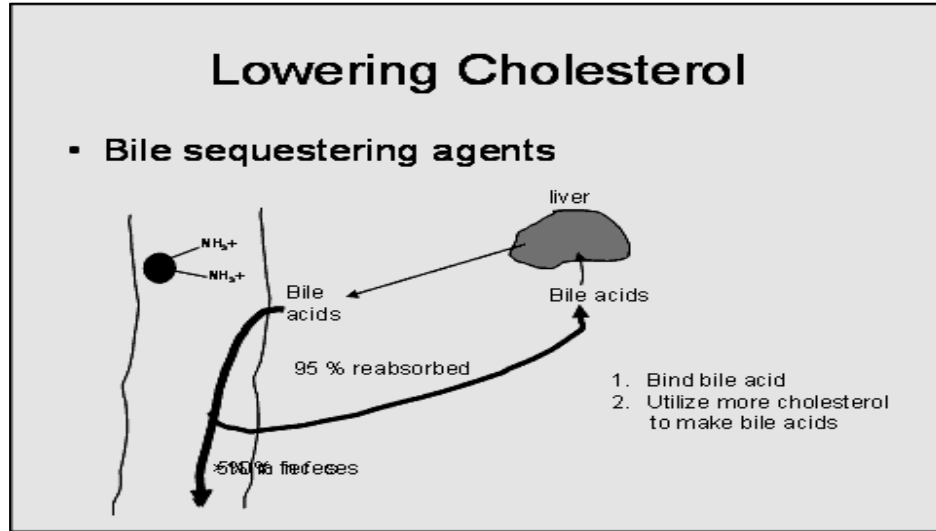
#### الاستعمالات السريرية:

- ◆ ارتفاع الشحوم المختلط (ارتفاع الجليسيريدات الثلاثية والكوليسترول)، و مرضى ارتفاع  
الجليسيريدات الثلاثية لأنه ينقص إنتاج VLDL.

الريزينات التي ترتبط بالحموض الصفراوية

### Bile Acid Binding Resins

يعتبر colestipol و colestyramine من ريزينات التبادل الأنيوني، فعندما تؤخذ عن طريق الفم تقوم بالارتباط بالحموض الصفراوية، وبالتالي حجزها ضمن الأمعاء وطرحها مع البراز، وتمنع إعادة امتصاصها ودخولها للدوران الكبدي فتكون النتيجة إنقاص مدخول الكوليسترول من الأمعاء وازدياد استقلاب الكوليسترول ضمن الكبد إلى الحموض الصفراوية



حيث أن  
زيادة طرح  
الحموض  
الصفراوية  
بشكل  
معقدات مع  
الريزينات  
يؤدي إلى  
زيادة أكسدة

الكوليسترول الكبدي إلى حموض صفراوية مما يؤدي إلى نقص تراكيز الكوليسترول مما يؤدي إلى زيادة التعبير الوراثي لمستقبلات LDL في الخلايا الكبدية (ما يسمى upregulation)، ينتج عنه زيادة في إزالة LDL من الدم وإنقاص تراكيز الكوليسترول LDL في البلازما. ملاحظة:

لا تتأثر تراكيز كوليسترول HDL في البلازما بهذه الأدوية.

التركيب الكيميائي: هي بوليميرات ذات شاردة موجبة .

#### التأثيرات الجانبية:

بما أن الريزينات لا تمتص فإن السمية الجهازية systemic toxicity تكون قليلة، ولكن الأعراض الهضمية مثل الغثيان وانتفاخ البطن abdominal bloating والإمساك تكون شائعة ومتعلقة بالجرعة (أي تزول لدى خفض الجرعة).

عموماً، الريزينات غير مستساغة unappetizing ولذلك يتم تعليقها ضمن عصير الفواكه.

#### التداخلات الدوائية:

تتدخل هذه الأدوية بامتصاص الفيتامينات المنحلة بالدهن (A, D, E, and K) وبامتصاص بعض الأدوية مثل الكلورثيازيد، الديجوكسين والوارفارين.

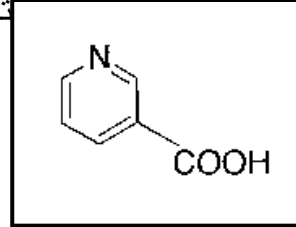


## الاستعمالات السريرية:

◆ تستعمل بالمشاركة مع الستاتينات عند عدم كفاية الاستجابة (مرضى فرط كوليسترول الدم العائلي متماثلي الوراثة).

◆ في فرط كوليسترول الدم العائلي.

يستعمل فيتامين B<sub>3</sub> كعامل خافض للشحوم بمقادير من مرتبة الغرام.



حمض النيكوتين

يرتبط النيكوتينيك اسيد بمستقبلات على سطح الخلية انتقائية

◆ تمنع هذه الأدوية تحرير الحموض الدسمة من الأنسجة الشحمية المحيطة

◆ تثبط إنتاج الغليسريدات الثلاثية الكبدية مما يؤدي الى:

◆ تثبيط اصطناع وتحرير VLDL من الكبد، وهذا يؤدي بشكل غير مباشر لخفض

مستويات LDL

يستعمل في ارتفاع الشحوم المختلط .

◆ زيادة HDL عن طريق تنشيط اصطناع الـ

◆ كما تزيد من فعالية الليباز الليبوبروتيني LPL.

◆ يعتقد أن للسمية الكبدية لهذا المركب دورا في تثبيط اصطناع الـ LDL-Cholesterol

## التأثيرات الجانبية:

◆ تورد flushing، خفقان قلب palpitations، واضطرابات قلبية.

◆ ارتفاع بولة الدم hyperuricemia.

◆ قد تسبب قرحة هضمية peptic ulcer disease.

◆ تسبب الجرعات العالية اضطرابات كبدية وانخفاض تحمل الجلوكوز (زيادة تراكيز

الجلوكوز).

## الحرائك الدوائية:

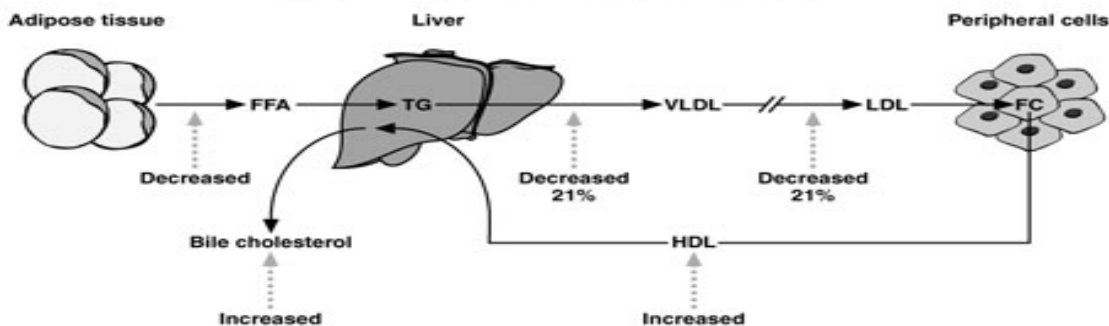
◆ منحل بالماء، سريع الامتصاص، عمره النصفى ٢٠-٤٠ دقيقة.

◆ قسم منه يطرح كما هو، وقسم يطرح بعد استقلابه.

## مضادات الاستطباب:

◆ القرحات الهضمية والسكري، أمراض الكبد والنقرس واللانظميات القلبية.

Figure 1. Niacin's mechanism of action



**:Ezetimibe**

وهو طليعة دواء :

- ◆ يمنع هذا الدواء امتصاص الكوليسترول في مستوى الأمعاء، ويشارك مع الستاتينات.
- ◆ يعمل على إنقاص جميعة cholesterol pool الكولسترول، وبالتالي زيادة مستقبليات LDL مما يؤدي إلى زيادة إزالة LDL من الدم كما أنه ينقص الغليسيريدات الثلاثية.

**الاستخدام السريري:**

- ◆ يستخدم في فرط الكولسترول وفرط التريغليسيريدات.
- ◆ يعتبر الإيزيتيميب جيد التحمل، ولكنه يزيد احتمال السمية الكبدية لدى مشاركته مع الستاتينات.

**مضادات الاستطباب:**

- ◆ خلل الوظيفة الكبدية.
- ◆ هبوط كولسترول الدم hypercholesterolemia.