

داء باركنسون والأدوية المضادة له Parkinson's Disease & Anti Parkinson's Drugs

الامراض الاسكالية في الجملة العصبية المركزية داء باركنسون P.D

الشلا الرعاش
SHAKING
PALSY
1816
وهي
نقص الدوام

AD داء الزهايمر
HD داء هنتنغتون
James

أولاً - تعريف داء باركنسون :

هو حالة مرضية أول من وصفها الطبيب الإنكليزي باركنسون عام 1816 ويتميز هذا الداء بحدوث استئالة وظيفية تصيب النوى القاعدية وينجم عنها تغيرات وظيفية في هذه النوى ثانياً وهي التي تشمل :

- الجسم الشاحب Corpus Pallidum (الكرة الشاحبة) .
- المادة السوداء Substantia nigra والنواة الزرقاء
- جسم لوبيس .
- وهي تؤلف مع :

- الجسم المخطط Striatum والنواة المخفية Caudate N. واللحاء Putamen
- إضافة إلى التشكلات الشبكية النازلة والحزمة الحمراء الشوكية والتي تؤلف مجموعتها
- الجملة خارج الهرمية .

وهذه الجملة مسؤولة في الحالة الطبيعية عن تنظيم ومراقبة الحركات الإرادية والمقوية العضلية ، إضافة إلى وظيفة التنسيق والتوافق بين الحركات العضلية .

ثانياً - الآلية المرضية لداء باركنسون : الرئيسية هي استئالة النوى كما عرفت
يعمل حدوث داء باركنسون بالأسباب التالية : ١ - استئالة النوى القاعدية

- ٢ - نقص في كثافة وتركيز الدوبامين في مستوى النوى القاعدية الرمادية خاصة المادة السوداء والجسم المخطط .
- ٣ - زيادة وفرط نشاط الجهاز العصبي نظير الودي .
- ٤ - كما يتدخل في إحداث امراضية داء باركنسون نقص مستوى الوسيط الحيوي المثبط GABA .
- ٥ - يمكن أن يكون السبب نقص المنغنيز في الجسم .
- ٦ - كما يمكن أن يكون الإصابة بأحد أنواع الفيروسات .

نسبة المهدت : محدث بنسبة : ١/١٠ من الحنفيه المتقدمه في العمر

٧ - ٧٥٪ من مرضى باركنسون جبرلة كسب + ٥٠٪ سبب وراثية لوجود ١٠ جينات تعرف باسم باك كسب

للشعبي

ثالثاً - الأمراض السريرية لداء باركنسون :

يتظاهر داء باركنسون بما يلي :

- 1- رجفان نهايات الأطراف Tremor خاصة في الأصابع وتظهر علامة عد النقود .
- 2- الصلابة العضلي Muscle Rigidity (صلابة عضلية) حيث تظهر علامة الدولاب المسنن أو علامة السكين . Cog wheel Sign
- 3- عسرة الحركة AKINESIA خاصة عند البدء بالتحرك والانطلاق في المشي وتكون الخطى قصيرة ويميل المريض برأسه نحو الأمام بحيث يكون مسقط الرأس دائماً أمام القدمين .
- 4- يترافق داء باركنسون باحتقان / وسيلان أنفي ودماع وبطء قلب وزلة تنفسية ... نتيجة فرط نشاط الجهاز نظير الودي .

رابعاً - المعالجة الدوائية لداء باركنسون :

ليس هناك دواء شاف لداء باركنسون وإنما تهدف المعالجة إلى تخفيف الأعراض الناجمة عنه ، ويختلف التأثير باختلاف المركبات الدوائية المستخدمة من حيث تأثيرها على الرجفان العضلي والصلابة العضلي وعسرة الحركة . وتعمل المركبات الدوائية بشكل أساسي على تعويض نقص الدوبامين أي تعمل على زيادة كثافته في النوى القاعدية ويتم ذلك :

إما بإعطاء طليعة الدوبامين ↑ أو :

بمشاركته مع مشتقات أترزيم دوبا دي كربوكسيلاز ↑ أو :
بتثبيط نشاط القدرة الكولينرجية ↑ أو :
بتثبيط مستقبلات الدوبامين D2 مثل أمانتادين ، برومكريبتين ، أپومورفين ، بيرغوليد ، إل.س.أ.أو :
وعلى هذا الأساس تصنف المركبات المستخدمة في علاج داء باركنسون إلى الفئات الأربعة التالية :

I- الأدوية المعوضة للدوبامين DOPAMINE

REPLACEMENT DRUGS : ويمثلها مركب L-DOPA .

II- الأدوية المنبهة لمستقبلات D2 D2-Receptor Stimulants

III- الأدوية المضادة للقدرة الكولينرجية Anticholinergic Drugs

IV- الأدوية المضادة للهستامين H1: H1 Anti Histamine

V- مثبطات أترزيم COMT : TOLCAPON , ENTACAPON

VI- مركبات دوبا منبهة لمستقبلات الدوبامين D3

PRAMIPEXOLE - ROPINIROLE

مثبات أترزيم
COMT
TOLCAPON, ENTACAPON
الأدوية المضادة لداء باركنسون
Anti-Parkinson's Disease

الأدوية المعوضة للدوبامين

L-Dopa

الأدوية المنبهة لمستقبلات D2

Amantadine

Bromocryptine

Apomorphine

Pergolid

El. S. A.

حالات نظير الودي

Atropine

TrihexyPhendil = Benzhexol

Benzatropine

Procyclidine

مضادات الهستامين H1

Diphenhydramine

Orphenadrine

Dopamine Receptor Agonist

D3

ROPINIROLE

PRAMIPEXOLE

Carbidopa
كاربيدوبا
مسيرازين

D2 مستقبلات
مثبات أترزيم
مثبطات أترزيم
Pramipexol
Ropinirol

وستبدأ دراستها تفصيلاً :

I- الأدوية المعيضة للدوبامين : ويمثلها مركب ليفودوبا (Levodopa)

مركب ليفودوبا L-Dopa

- وهو طبيعة الدوبامين ويتميز عن الدوبامين بأنه قادر على اجتياز الحواجز الدماغية الوعائية B.B.B .
- الجرعة الدوائية : يعطى بشكل أقراص 500 ملغ يومياً تزداد تدريجياً حتى تصل إلى 3-4 غ في اليوم لذلك تظهر التأثيرات الجانبية .
- المشاركات الدوائية :

يخضع L-Dopa للاستقلاب في المحيط (خارج C.N.S) بواسطة أنزيم دوبا دي كاربوكسيلاز ويتحول إلى دوبامين وهذا الأخير لا يتمكن من عبور B.B.B وهو المسؤول عن إحداث التأثيرات الجانبية المزعجة للمريض ، كما أن تحول L-Dopa إلى دوبامين في المحيط يضطر الطبيب لإعطاء L-Dopa بجرعات كبيرة ، لذلك يشارك L-Dopa مع مركبات مثبطة لأنزيم دوبا دي كاربوكسيلاز وذلك بغية تحقيق هدفين :

- تخفيض جرعة L-Dopa

- تخفيف حدة الأعراض الجانبية المركزية والمحيطية .

ومن هذه المشاركات :

1- مشاركة الليفودوبا + بنسيرازيد = مادوبان
$$\text{Madopar } 62.5 = 12.5 + \text{mg } 50$$

Livodopa (100 ملغ) + Benserazide (25 ملغ) = مادوبان 125 (Madopar 125)

كنتيجة لجمع غير متجانس وهو عائد لمعمل روش السويسري : « ٢٠٠ ملغ ليفودوبا + ٢٥ ملغ بنسيرازيد = مادوبان ٢٢٥ »

الجرعة من مادوبان 125 : قرص واحد يومياً وتزداد الجرعة تدريجياً حتى تصل إلى 3 أو 4 أو حتى 8 أقراص كحد أقصى .

كما يحضر بتراكيل :

200 ملغ ليفودوبا + 50 ملغ بنسيرازيد لتحصل على أقراص مادوبان 250 .

ونلاحظ أن نسبة التشارك بين هذين المركبين هي يوماً ¼

الجرعة من مادوبان 250 : 3 أقراص يومياً وكحد أقصى 4 أقراص .

ويختار الطبيب التركيز والجرعة المتناسبين مع حالة المريض .

2- مشاركة ليفودوبا + كاربي دوبا = سينيميت : سرعة امتصاص 250
 $\text{Sinemet } 125/250^{\text{®}} = \text{Carbidopa (100 ملغ)} + \text{L-Dopa (100 ملغ)}$

الجرعة : يعطى 1-4 أقراص يومياً حسب حالة المريض .

وكذلك يحضر مركب السينيميت وفق التراكيز التالية :

ليفودوبا 250 ملغ + كاربي دوبا 50 ملغ لتحصل على سينيميت 250/50 ملغ كنتيجة لجمع غير

متجانس ويعطى في الحالات الباركنسونية الشديدة .

تلاحظ أن نسبة التشارك بين مركبي كاربي دوبا وليفودوبا هي 1/10

دراسة دوائية مفصلة لمركب ليفودوبا Livodopa : 100 + 100 ملغ كاربي دوبا أو ليفودوبا 200 + 20 ملغ كاربي دوبا

□ الحرائك الدوائية :

• الامتصاص : يمتص L-Dopa بشكل جيد عن طريق الأمعاء .

• التوزع والانتشار : يتوزع L-Dopa في جميع أنسجة الجسم وبما أنه قليل للانحلال في الدم

فهو يستطيع عبور B.B.B والوصول إلى مكان التأثير في النوى القاعدية .

• الاستقلاب : يتعرض L-Dopa للاستقلاب بواسطة دوبا دي هيدروكسيلاز المحيطي

(في الكبد أو الأمعاء) أو المركزي (في مستوى النوى القاعدية) حيث يتحول

بالنتيجة إلى دوبامين والكمية المستقلة في المحيط غير مستفاد منها لأن الدوبامين المتشكل

لا يستطيع عبور B.B.B (والجزء الأكبر من الليفودوبا يسلك هذا الطريق) .

ثم يستقلب الدوبامين مركزياً بواسطة أنزيم M.A.O إلى داي هيدروكسي فينيل أسيتيك أسيد

والذي يعرف اختصاراً بـ DOPAC ثم يستقلب هذا الأخير بواسطة أنزيم C.O.M.T

إلى 3-ميثوكسي -4-هيدروكسي فينيل أسيتيك أسيد (وهي مستقلبات تشابه تلك التي

تستقلب إليها الكاتيكول أمينات) .

• الإطراح : تطرح المستقلبات بسرعة عن طريق البول .

□ التأثيرات الجانبية : ونميز بين تأثيرات جانبية مركزية وأخرى محيطية .

• التأثيرات الجانبية المركزية : وتتمثل بتظاهرات حركية تصيب نسبة 60% من المرضى

المعالجين بهذا الدواء بجرعات عالية (3-4 غ) ولعدة أشهر وأهم هذه التظاهرات :

- حركات غير طبيعية تصيب ناحية الرأس والعنق (اهتزاز الرأس والتواء العنق) .

- رجفان الشفاه واللسان حيث يجد المريض صعوبة في تناول أي شيء .

كما تسبب هذه الحركات فتح وإغلاق الشفاه بشكل مستمر (وهذا يختلف عن ظاهرة

الفتح والإغلاق التي سندرسها بعد قليل) .

- رجفان في الأجنان وشخوص البصر .

- قد تتطور الحركات في بعض المرضى لتشمل الأطراف وتصبح حركات رقصية في الحالات المتقدمة (داء هانتينغتون Hantington's Disease أو داء الرقص) .

تظهر هذه التأثيرات بعد إعطاء ليفودوبا بساعتين على معدة فارغة وذلك في الصباح لتخف هذه التأثيرات في فترة ما بعد الظهر .

ويرافق التظاهرات الحركية السابقة :

- إعياء نفسي (هذيان وأزمات وقلق) .

- اختلالات عقلية .

- اضطرابات في السلوك تشمل اللامبالاة .

- زلة نفسية .

• التأثيرات الجانبية المحيطة : وتعلل بسبب تشكل الدوبامين في المحيط وتسببها الجرعات العالية من الليفودوبا وتظهر بعد تناوله على معدة فارغة ، وتقسم إلى :

- تأثيرات جانبية هضمية : وتشاهد عند 50% من المرضى ، وتشتمل على : غثيان -

قيء - انعدام شهية لذلك يفضل إعطاء الدواء بعد الطعام وإعطاء مضادات قيء من فئة الأثروبين أو مضادات قيء أخرى مثل ميتوكلوبراميد وهو بحد ذاته مضاد غثيان وقيء إضافة إلى أنه يسرع التفاح معصرة البواب وبالتالي يسرع إفراغ محتويات المعدة إلى الأمعاء .

- تأثيرات جانبية قلبية وعائية : أهمها هبوط ضغط شرياني انتصابي يعلل بسبب زيادة انطراح شوارد الصوديوم الذي يسبب نقص حجم البلازما ، إضافة إلى نقص فعالية الجهاز العصبي الودي .

انظر انظم القلب

كما يحدث اضطراباً في نظم القلب يشمل ظهور خوارج انقباض وتسرع قلب ورجفان بطيئسي وقصور إكليلي واسترخاء قلب في بعض الحالات .

يمكن الإقلال من هذه التأثيرات بتخفيف جرعة الليفودوبا أو بإعطاء مثبطات دوبا دي كربوكسيلاز في المحيط وهذا أفضل .

- تأثيرات جانبية استقلابية : وتتضمن : ① ارتفاع نسبة البولة في الدم .

② نقص سكر الدم .

③ زيادة تركيز ونشاط SGPT .

④ زيادة تركيز ونشاط الفوسفاتاز القلوية .

- تأثيرات جانبية دموية : تتمثل بنقص عدد الكريات البيض والصفائح .

- تأثيرات جانبية غدية أو إفرازية : ① زيادة إفراز اللعاب .

② زيادة السيالان الأنفي .

③ تعرق .

④ زيادة تحرر هرمون النمو .

⑤ اضطراب الشم والذوق .

□ ظاهرة الفتح والإغلاق ON-OFF Phenomena :

تتناقص فعالية L-Dopa تدريجياً مع استمرار العلاج لعدة أشهر أو سنوات وتحدث تبدلات مبالغية وفقدان مفاجئ في تيار التأثير العلاجي الخاص بالليفودوبا (بسبب نقص فعالية) وتغير الاستجابة الدوائية وينجم عن ذلك ازدياد حالة المريض سوءاً فتتفاقم الصلابة العضلية وتصبح لديه عسرة حركة وخيمة ويحدث هذا الانقطاع في تيار التأثير عدة ساعات كما يمكن أن تحدث هذه الظاهرة عدة مرات في اليوم ، وهذا الانقطاع المتكرر في تيار التأثير والعودة إليه مرة أخرى دعا إلى تسمية هذه الظاهرة بظاهرة الفتح والإغلاق ، ويتم التغلب على هذه الظاهرة بإحدى الطرق التالية :

1- زيادة جرعة الليفودوبا ولا تفضل هذه الطريقة لأنها تؤدي إلى زيادة التأثيرات الجانبية .

2- استبدال أحد مضادات قدرة الكولين بالليفودوبا .

3- مشاركة L-Dopa مع البروموكريبتين .

4- مشاركة L-Dopa مع أحد مثبطات الأنزيم دوبا دي كربوكسيلاز في المحيط .

5- (وهي أفضل طريقة) مشاركة L-Dopa مع مركب حيث هو **سيليجيلين** Seligelline

وهو مركب إنشائي مثبط نوعي لأنزيم M.A.O المركزي (الموجود في النوى القاعدية)

على β

ونظراً لأهميته ستقوم بدراسته تفصيلاً :

مركب السيليجيلين :

ويعرف تجارياً باسم **ديبريفيل** .

وهو مركب إنشائي مثبط لأنزيم M.A.O نمط B .

حيث تبين الدراسات الحديثة وجود تمطين من M.A.O :

- نمط A : وهو موجود في المحيط (الأمعاء - الكبد) وهو المسؤول عن استقلاب

النورأدرينالين والسيروتونين والتيرامين . هذه المركبات الثلاثة هي الأنزيم MAO على A : **Moclobemide** **موكلوبميد**

- نمط B : وهو موجود في النويات القاعدية خاصة الجسم المخطط وهو المسؤول عن استقلاب

الدوبامين المركزي وتحويله إلى مستقلب DOPAC .

آلية تأثيره :

يعمل السيبي جيلين على زيادة تركيز الدوبامين في النوى القاعدية وذلك بتنشيط استقلابه من قبل الأنزيم M.A.O ؛ فالمشاركة بين الليفودوبا والسيبي جيلين تدعم فعالية الليفودوبا من خلال ما يلي :

- إطالة زمن تأثير وفعالية الليفودوبا وذلك بتنشيط استقلاب الدوبامين الأمر الذي يسمح بتخفيض جرعة الليفودوبا وبالتالي الإقلال من التأثيرات الجانبية .

- المحافظة على كثافة وتركيز فعالين من الليفودوبا في البلازما وداخل النويات القاعدية .

- منع حدوث التقلبات والتوججات في تركيز الليفودوبا في البلازما وبالتالي المحافظة على تركيز فعال وثابت من الليفودوبا في تيار التأثير الأمر الذي يخول دون إحداث ظاهرة الفتح والإغلاق .

ملاحظة : يتميز السيبي جيلين بأنه لا يحدث ارتفاع ضغط شرياني ضاعق رغم أنه مثبت نوعي لـ M.A.O نمط B ويعمل ذلك بالأسباب التالية :

- استمرار استقلاب النورأدرينالين في المحيط بسبب توفير M.A.O من النمط A وبالتالي لا تحدث زيادة في تركيز النورأدرينالين .

- استمرار استقلاب التيرامين في المحيط خاصة في الأمعاء والكبد بواسطة M.A.O نمط A ويحول التيرامين إلى مستقلبات الكاتيكول أمين وبالتالي فإن تناول الأغذية الحاوية على التيرامين في هذه الحالة لا يسبب حدوث نوبات حادة من ارتفاع الضغط الشرياني الضاعق .

الجرعة : 5-10 ملغ/يوم .

□ الاستعمالات السريرية لمركب L-Dopa : يفيد الليفودوبا في تراجع الأعراض الباركنسونية وتحسينها حيث يخفف من حالة الاخرية والصلل العضلي (خاصة المشي) أما التغلب على الترجفان فيطلب عدة أشهر من العلاج . كما يتأخر التأثير على التشنج والكتايب . هذا وتختلف الاستجابة نحو هذا الدواء من مريض لآخر .

□ الجرعة الدوائية : يعطى 500 ملغ يومياً تزداد كل خمسة أيام حتى تصل إلى جرعة يومية قدرها 3-4 غ مقسمة على عدة دفعات والحد الأقصى للجرعة هو 5 غ يومياً .

® الاسم التجاري : Laro Dopa .

□ الأشكال الصيدلانية :

• أقراص 500 ملغ .

• كما يحضر بالمشاركة مع مثبطات دوبا دي كربوكسيلاز كما مر معنا .

❑ مضادات الاستطباب : لا يعطى الليفودوبا في الحالات التالية :

- ① انقرخة الهضمية .
- ② اضطراب نظم القلب .
- ③ هبوط الضغط الشرياني .
- ④ احتشاء العضلة القلبية .
- ⑤ حالات الهوس والذهان والهوس .
- ⑥ الزرق .

❑ التداخلات الدوائية : هاماً

1- لا يجوز تناول قلويدات الكزانثين مع الليفودوبا (والأدوية المعالجة لذاء باركنسون بشكل عام) لأن ذلك يؤدي إلى تفاقم الحالة الباركنسونية والرجقان والصلابة العضلية وعسرة الحركة لذلك ينصح مرضى ذاء باركنسون بالابتعاد عن الشاي والقهوة والتبacco .

2- تداخل الليفودوبا مع :

- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (إيميبرامين)
- مقلدات الودي (النورأدرينالين)
- المخدرات العامة (سيكلوبروبان)
- 3- تداخل الليفودوبا مع مثبطات M.A.O¹ يؤدي إلى إمكانية حدوث ارتفاع ضغط شرياني .
- 4- الليفودوبا + الديجوكسين ⇒ زيادة انطراح الديجوكسين .
- 5- الليفودوبا + كلونيدين (خافض ضغط)

هاماً 6- دوزين (خافض ضغط ومضاد ذهان) ⇒ نقصان فعالية الليفودوبا .

II- الأدوية المنبهة لمستقبلات D2 : هاماً
بينت الدراسات وجود 5 أنواع من مستقبلات الدوبامين تعطى الرسون D1 ⇒ D5 ، أهمها D1 و D2 التي تتواجد في النويات القاعدية (أساساً D1 فتتواجد في مستوى D2 في الجهاز القلبي الوعائي) .
وتشمل الأدوية المنبهة لـ D2 ما يلي :

- 1- الأمانتادين Amantadine : ويعرف تجارياً باسم سيمترل Symmetrel .
- 2- مركب البروموكريبتين Bromocryptine : ويعرف تجارياً باسم بورتادل Portadel .
- 3- مركب الأپومورفين Apomorphine .
- 4- مركب البيرغوليد Pergolid : ويعرف تجارياً باسم بيرماكس Permax .
- 5- مركب ليزريرد مركب ١١ عوى
- 6- كابرغولين مركب ١٢ عوى

1- الأمانتادين Amantadine :

وهو دواء إثنائي صناعي يستخدم أصلاً كمضاد للفيروسات (الإنفلونزا) وعطري وينتمي لفئة الأدوية المضادة للفيروسات .

وقد بينت الدراسات فيما بعد أن له تأثيراً منبهاً لمستقبلات D2 وبالتالي فهو ينشط اصطناع وتحرر الدوبامين في النوى القاعدية .

وهو يتميز عن الليفودوبا بأنه لا يحدث حركات غير طبيعية .

يفيد بشكل أساسي في معالجة اللاهركية (عسرة الحركة) ثم في تحسين الصل العظمي وأخيراً وبدرجة أقل في التخفيف من الرجفان ولكن أوصى فقط في الـ فعاليتها مع الاستمرار في المعالجة .

□ التأثيرات الجانبية :

• يسبب الإعياء الدوائي مع الاستمرار في المعالجة .

• يسبب هبوط ضغط الدم .

• أرقى وهلس واضطرابات عقلية .

• وذمات في العينين .

• نوبات اختلاجية عضلية ارتجاجية وذلك بالجرعات الكبيرة (أكثر من 800 ملغ) .
وللتغلب على هذه التأثيرات ينبغي تخفيض الجرعة أو المشاركة مع دواء آخر .

□ الجرعة الدوائية : 200-400 ملغ/يومياً مقسمة على أربع جرعات أو جرعتين .

□ الشكل الصيدلاني : أقراص 100 ملغ أو 200 ملغ باسم سيمترل .

2- البروموكريبتين Bromocryptine :

وهو مركب إثنائي مشتق من الإرغوكريبتين Ergocryptine (وهو أحد قلويدات الإرغوت) .

□ يبدى البروموكريبتين التأثيرات التالية :

1- ينبه مستقبلات D2 ويثبط جزئياً مستقبلات D1 مما يحررها .

فيعمل بذلك على :

• زيادة مستوى وكثافة الدوبامين ويسبب فعالية تجاه

اللاهركية والصل العظمي والرجفان .

• الوقاية من حدوث ظاهرة الفصح والإغراق

وذلك عند مشاركته مع الليفودوبا .

2- يثبط تحرر البرولاكتين من النخاسي الأمامية وبالتالي يستفاد منه في معالجة جميع الحالات

المرضية التي يسببها فرط البرولاكتين مثل : ^{الحليب} Galactorrhea
• ضخامة الثدياء واختناقها وامتلاؤها بالحليب وخاصة بعد الولادة الأمر الذي يسبب آلاماً شديدة وفي هذه الحالة توجد طريقتان للمعالجة :

الأولى ميكانيكية خارجية تتمثل بمص الحليب بواسطة جهاز خاص (شراش)
والثانية هي استعمال مركب البروموكريبتين .

• معالجة جميع حالات العقم عند الجنسين والمقترنة بارتفاع مستوى البرولاكتين .

• حالات اضطراب الدورة الطمثية الناجمة عن زيادة البرولاكتين .

زيادة إفراز هرمون النمو
بالإضافة إلى
زيادة إفراز
هرمون النمو
بالإضافة إلى

3- يحرض إفراز هرمون النمو عند الأشخاص الطبيعيين أما عند المصابين بضخامة النهايات

والعلاقة فإنه يثبط إفراز هرمون النمو .

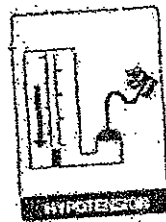
□ التأثيرات الجانبية :

• ارتكاسات نفسية وألام في وهديان .

• وتشنجات في الأطراف وبشكل خاص في العقبين .

• هبوط ضغط شرياني انتصابي .

• اختناق أنفي .



بعض التأثيرات الجانبية للبروموكريبتين

□ الشكل الصيدلاني : أقراص بتركيز 2.5 ملغ .

□ الجرعة الدوائية : تبدأ بجرعة 2.5 ملغ يومياً أي قرص واحد يومياً تزداد تدريجياً

حتى تصل إلى 15-20 ملغ مقسمة على 3-4 جرعات والتحد الأعظمي الذي يمكن الوصول إليه هو 100 ملغ يومياً .

3- الأومورفين Apomorphine :

وهو من مشتقات المورفين يحضر بمفاعلة المورفين مع الحموض مثل حمض كلور الماء أو حمض الكبريت .

□ وله التأثيرات التالية :

1- يثبه مركز القيء في البصلة بالية مركزية مباشرة وذلك عند إعطاء 5 ملغ منه حقناً تحت الجلد فيحدث فعل الإقياء خلال 2-5 دقائق .

2- يثبه مستقبلات D2 عند حقن 5 ملغ منه تحت الجلد ويستفاد منه في معالجة داء باركنسون حيث يفيد في تحسين ما يلي على الترتيب : الرجفان - الصلابة العضلي - اللاهركية .

□ مدة تأثيره : 15-30 دقيقة وبالتالي يحتاج لعدة جرعات في اليوم الواحد وتمكن مشاركته مع الليفودوبا . وله التأثيرات الأخرى أنه يحسن من الشهية عند الذكور .

4- البيرغوليد Pergolid : ليفوريد Lisuriden

□ وهو مركب إنشائي حديث مشتق من مركبات الإزغوت وبنيه من تقابلات D1 و D2

بتأثير أقوى من البروموكريبتين .

□ الجرعة : 0.75 ملغ يومياً تزداد تدريجياً حتى تصل إلى جرعة قصوى 3 ملغ .

ويتميز عن البروموكربين بأن له مدة تأثير أطول كما أنه أقل إحداثاً لطائفة الفتح والإغلاق

□ الأعراض الجانبية : • يهبط ضغط انتصابي ويزيد نسبة D_1, D_2, D_3 و $5HT_2$ و $Lerogotril$

• در یک عدد از هر یک از اعداد ۱ تا ۱۰۰ •

III- الأدوية المضادة للقدرة الكولينرجية (حالات نظير الودي)

يتسبب ذلك بارتفاع مستوى النشاط الكهربائي للجهاز العصبي نظراً إلى أن

لذلك تعطى مضادات القدرة الكولينرجية .

ويستفاد من هذه المركبات في تحسين حالات الرجفان ودرجة أقل الصلابة العظمية

وليس لها أي تأثير على الآخرين ،

حيث يؤدي هذه المركبات تأثيراً حاداً للظهور الودي في مستوى الجسم المخطط الذي يحوي على

تركيز عالٍ من الأسيتيل كولين وتعطى هذه المركبات بشرط عدم وجود مضادات استقلاب لها ،

وأهمها : الزرق - ضخامة البروستات، وتعطى بيجراحات خفيفة تزداد تدريجياً مع مراقبة الشائبات

الجانبية الهضمية والقلبية والعينية .

وأهم هذه المركبات ما يلي :

1- الأتروپين Atropine :

وهو من القلويذات الطبيعية الحالة لتظير السودي ولكن له تأثيرات جهازية عديدة

أفلاكم يتعاضد عليه بمركبات أفضل منه هو الهايوسين أو السكوبولامين تجارياً

وهو مضاد قشرة كوليتريجية يستخرج من أوراق عشبية جيمسون (الداتورا سترامونيوم).

أو من أوراق نبات البانج وهو منوم ومهدئ ومخفف للنفورات

2- مركب التري هكسي فينديل Trihexyphenidil ^{ايفانها} ^{بنز هك} Benzhexol

٢٠ الاسم التجاري: آر تان Artane أو باركوبام Parkopam .

□ وهو مركب صناعي يبدى تأثيراً جالاً لتظير الودى بتأثيرات محيطية ومركبة

مُشابهةً بذلك الأوروبيين إلا أنه أقل سمعية منه ويوسع الحقيقة لفترة أقصر منه .

□ الاستعمالات السريرية : وله استعمالات مختلفة أهمها :

- تعديل حالة الرجفان والجمود في داء باركنسون .
- إزالة الرجفان المحدث تجريبياً في حيوانات التجريب باستخدام مركبي تريمورين وأوكسي تريمورين ، وهما من مقلدات نظير الودي الصناعية وتعمل على زيادة تركيز الأسيتيل كولين المركزي وبالتالي تحدث علامات الباركنسونية ويعلل ذلك بأنها تنشط أنزيم أسيتيل كولين ترانسفيراز وبالتالي تنشط تشكل الأسيتيل كولين اعتباراً من الأسيتات و الكولين .

وتبدي هذه المركبات تأثيرات محيطية (نظيرة ودية) مثل : زيادة إفراز اللعاب - دماغ - تضيق حدقة - بطء القلب

وتستخدم هذه المركبات لإحداث داء باركنسون تجريبياً عند الجرذان وذلك بهدف تقييم فعالية الأدوية المضادة لداء باركنسون حيث تظهر التأثيرات الباركنسونية بعد 20 دقيقة من حقن هذه المركبات بتركيز (20 ملغ/كغ من وزن الجرذ) .

- معالجة متلازمة الباركنسونية الثانوية المحدثه دوائياً نتيجة تنبيه الجملة خارج الهرمية وأهم الأدوية المحدثه لذلك هي الأدوية المضادة للذهان مثل كلوربرومازين وهالوبيريدول .

□ التأثيرات الجانبية لمركب تري هيكسي فينيليدل :

- بالجرعات العلاجية : • توسع الحدقة . • تشوش الرؤية . • صداع . • جفاف الفم .
- وبالجرعات الكبيرة : • طنين في الأذن .

• اضطرابات ذهانية ونفسية (هذيان وهوس وحيرة...) ^{الزهايمري}

□ الجرعة الدوائية : 2-5 ملغ يومياً عن طريق الفم أو الحقن العضلي تزداد تدريجياً حتى تصل إلى جرعة يومية تقدر بـ 5-15 ملغ/يوم .

□ الأشكال الصيدلانية : أقراص بتراكيز 2 ملغ و 5 ملغ ، حبيبات بتراكيز 5 ملغ/مل .

3- مركب بنز تروبين Benz tropine :

⊗ الاسم التجاري : يعرف تجارياً باسم Cogétine .

وينتج من مشاركة الأتروبين ½ ملغ مع أحد مضادات الهيستامين وهو داي فن هيدرامين 2 ملغ .

□ الاستعمالات السريرية :

- تخفيف أعراض داء باركنسون خاصة الرجفان ودرجة أقل الصل العنقلي .
- تسكين الآلام العضلية التشنجية ^{معد} عند المسنين لأنه يتصف بأنه ذو تحمل جيد وله تأثيرات أتروپينية خفيفة .
- له تأثيرات مسكنة مركبة ومهدئة بسبب تأثيراته المضادة للهيستامين (وكذلك جميع مضادات الهيستامين لها هذه التأثيرات) .

□ الجرعة : قرص واحد مرة أو مرتين يومياً وكحد أقصى 4 أقراص يومياً .

4- مركب البروسيكلدين Procyclidine :

® الاسم التجاري : يعرف تجارياً باسم كيماجرين Kemadrine

□ وهو مركب إنشائي يبدى تأثيراً فعالاً في جميع أشكال الباركنسونية سواء منها الأساسية

أو تلك التالية لالتهاب الدماغ أو الثانوية الناجمة عن التثبيط بالأنوية المضادة للامان .

يبدى تأثيراً إيجابياً في التخفيف من الرجفان ودرجة أقل الصلابة العضلية

وأخيراً حسرة الحركة .

□ التأثيرات الجانبية :

يسبب بالجرعات الخفيفة والمعتدلة ما يلي :

• جفاف فم • توسع حدقة

• إمساك • تعرق

• صعوبة في الكلام والكتابة والمشى

وبالجرعات العالية يسبب :

نواراً - هلساً - أورثيكاً

□ مضادات الاستطباب (وهي نفس مضادات استطباب الأثروبين)

وتشمل :

• ضخامة البروستات

• زرق

• حرث

• انسداد الأمعاء والإمساك

• احتباس البول

□ الجرعة : 2.5 ملغ 3 مرات يومياً تزداد تدريجياً حتى 5 ملغ يومياً

وكحد أقصى 10 ملغ 3 مرات يومياً . أي الجرعة القصوى 30 ملغ يومياً .

□ الأشكال الصيدلانية :

• أقراص 5 ملغ

• دواء حقن 10 مل

• سكر عنب 10 مل

حيوانات 5 ملغ/مل سعة الحبة 2 مل

• *Piperidine* 2 مل 2 X مرات يومياً 20 مل وفي حالات فرط الحساسية 10 مل

ويوصى عند وصف هذه الفئة من الأدوية المضادة للداء باركنسون باتباع ما يلي :

1- تناول الدواء قبل الطعام بنصف ساعة أو بعده بنصف ساعة أو ساعة .

2- عدم تناول الدواء مع البروتينات في وقت واحد .

3- عدم تناول القهوة والشاي مع الأدوية المضادة للباركنسونية .

4- تناول كميات كافية من السوائل والبروتينات مع الطعام ولكن بعيداً عن الدواء المضاد للداء باركنسون .

IV- مضادات الهيستامين ^{H₁} : أهمها :

1- داي فن هيدرامين DiPhenhydramine :

Ⓢ الاسم التجاري : يعرف تجارياً باسم Benadryl .

□ وله تأثيرات أتروبينية واضحة وهو مركب مهدئ ومحدث للنعاس .

□ الجرعة : 50 ملغ 3-4 مرات يومياً .

□ الأشكال الصيدلانية : • أقراص 25 ملغ و 50 ملغ .

• شراب 10 ملغ/5 مل .

2- أورفينادرين Orphenadrine :

Ⓢ الاسم التجاري : يعرف تجارياً باسم Disipal .

□ ويتميز بأنه يبدي تأثيراً مضاداً لقدرة الكولين إضافة إلى تأثيره المضاد للهيستامين .

و يتميز بأنه محدث للنشوة ومعدل للمزاج عند المرضى وله تأثيرات أتروبينية ومضادة مسكارينية خفيفة فلا يسبب جفاف الفم أو توسع الحدقة ولا يؤثر بالتالي على المطابقة .

□ الجرعة : 50 ملغ مرة واحدة في اليوم يمكن أن تزداد لحد أقصى 4 مرات في اليوم .

← V مضادات COMT : توكابون TOLCAPONE, ENTACAPONE

متلازمة الباركنسونية الثانوية

Secondary Parkinsonism Syndrome

وهي حالة مرضية تتميز بظهور علامات وأعراض داء باركنسون بإحداث بوائي وتشمل مجموعة من الأدوية التي تعمل إما بالآلية ضرب حصار حول مستقبلات D₂ أو بالآلية إنقاص مستوى الدوبامين في مراكز الدخار أو بالآلية تثبيع الجملة خارج الهرمية فتظهر عندها أعراض الباركنسونية الكاذبة أو الثانوية وهي تأثيرات قابلة للتراجع عند تخفيض الجرعة الدوائية أو سحب الدواء المحدث نهائياً .

وتشمل هذه المركبات ما يلي :

1- الرزربين : وهو قلويد طبيعي يستخرج من جذور الراوفيا الشعبية وهو خافض رديء

للضغط الشرياني من جهة ومضاد للألم من جهة أخرى كما يحاصر مستقبلات D₂ ويعمل على إنقاص مستوى الدوبامين مسبباً باركنسونية كاذبة .

2 - تترابيناز Tetrabenazine : يمدد عاصمة مستقبلات D₂ ، وانقاص مستوى الدوبامين

ويستخدم في معالجة مرض باركنسون

2- ألفا مثيل دوبا : وله استعمال مديد وهو خافض الضغط الشرياني حيث يحل محل النورادرينالين في مستقبلات الأخير المعنوية وبالتالي يخفض الضغط ، يسبب باركنسونية ثانوية بتثبطه نشاط أنزيم دوبا دي كربوكسيلاز .

3- المركبات المضادة للذهان : وتمثلها فئتان :

• الفئة الأولى : مشتقات فينوثيازين Phenothiazines : ومنها مركب الكلوربرومازين Chlorpromazine ومركب بروكلوربيرازين Prochlorperazine
ومركب ثيوريدازين Thioridazine ومركبات هذه الفئة تحاصر مستقبلات D2 وتسبب نقص الدوبامين كما تنهية الجملة خارج الهرمية .

• الفئة الثانية : مشتقات البوتيروفينون Butyrophenones : ويمثلها مركب هالوبيريدول Haloperidol وهو أكثر إحداثاً للباركنسونية الثانوية وذلك بآلية محاصرة مستقبلات D2 وتنهية الجملة خارج الهرمية .

معالجة الباركنسونية الثانوية :

- 1- إيقاف الدواء المحدث .
- 2- إعطاء مضادات القدرة الكولينرجية مثل بروسيكليدين وكري هكسي فينيديل ومضادات الهيستامين مثل داي فن هيدرامين ولا يستفاد على الإطلاق من الأدوية المعيشية للدوبامين L-Dopa ولا من منبهات D2 مثل أمانتادين وبروموكريبتين .

نهاية المحاضرة الخامسة بحسرة

M.B. Jabri

&

V. Sabbaghi

Dopamine Receptor Agonists

① ميرابيكل Mirapex = Pramipexole
② رابينرول Ropinirole

D2+

Mirapex = Pramipexole

الجرعة 6.25 - 1.5 mg ثلاث مرات يوميا

الأعراض الجانبية : دوام ، غثاس ، هلاسه ، ارتباك ، غثاس ، هلاسه

③ رابينرول Ropinirole
الجرعة 6.25 - 1 mg / 2 مرات يوميا

الأعراض الجانبية : نفس الأعراض الجانبية السابقة مع الشلل الحركي

Sudden Sleep Attacks Requits

الشلل الحركي

تابع الأدوية المستخدمة في معالجة داء باركنسون

عامساً : المركبات المثبطة لأنزيم COMT كانيكول - O - ميتيل ترانسفيراز
: COMT INHIBITORS

تشمل مجموعة من المركبات التي تتصف بآلية تأثير نوعية وهي تثبط أنزيم كانيكول - O - ميتيل ترانسفيراز COMT

ويشمل الجيل الأول مركبات تروبولون Tropolone وبوتليغاللات Butligallate ، أما الجيل الثاني فيضم مركبين :

- الأول تولكابون Tolcapon المعروف باسم Tasmar تم اكتشافه عام ١٩٨٠ لمعمل F. Hoffman Laroche وقد تم سحب هذا الدواء من التداول السريري في الولايات المتحدة وسويسرا والنرويج بسبب ما يحدثه من حالات التهاب كبد حاد صاعق Acute Fulminant Necrotic Hepatitis وتنخر في الكبد .

- وأما المركب الثاني ويدعى ENTACAPON انتاكابون وهو معروف باسم COMTAN لمعمل أوريون فارموس Orion - Farmos .

خصائص ومميزات مثبطات أنزيم COMT النوعية في معالجة داء باركنسون:

١- تحسين الأعراض وضبط التموجات والتقلبات الحركية من خلال تأمين تركيز ثابت من الدوبامين وتحريض تنبيهات مستمرة في العصبونات الدوبامينرجية .

٢- ولتحقيق هذا الاستمرار في تحريض العصبونات الدوبامينرجية ينبغي إطالة هذا التأثير من خلال خفض وانقاص مستوى الليفودوبا مع المحافظة على تركيزه العلاجي الفعال ضمن مجال النافذة العلاجية Therapeutic Window بحيث يبقى مستوى التركيز أكبر وأعلى من العتبة الضرورية لاستمرار تنبيه العصبونات الدوبامينرجية وفي نفس الوقت يجب المحافظة على أن يبقى هذا التركيز العلاجي الفعال أسفل أو دون أو أقل من العتبة الدنيا السمية .

٣- يمكن مشاركة هذه المثبطات النوعية لأنزيم COMT مع مثبطات أنزيم دوبا دي كاربوكسيلاز في المحيط مثل كاريبي دوبا ، أوبنسيرازيد والتي تعمل على زيادة تركيز الوسيط من الليفودوبا المتواجدة في الدماغ بنسبة ١٠% إلى ٥٠% وحتى ١٠٠% ولكن لا يشترط أن تحقق مستوى ثابت في البلازما من الليفودوبا .

٤- في غياب وإزالة نشاط أنزيم دوبيديكاربوكسيلاز في المحيط باستخدام مثبطات هذا الأنزيم وهما : (كاريبي دوبا ، بنسيرازيد) والذي يعمل على

٥- ومن ناحية أخرى فإن هذه المثبطات الحديثة لأنزيم COMT تعمل على زيادة وتحسين والتقاط الليفودوبا في الدماغ بسبب إطالة نصف العمر البيولوجي لمركب الليفودوبا في البلازما.

The diagram illustrates the pharmacological management of Parkinson's disease, showing the conversion of L-Dopa to Dopamine across the blood-brain barrier (BBB). The diagram is divided into three main regions: Periphery (المحيط), BBB (الحاجز الدماعي الوعائي), and Brain (الدماغ).

- Periphery (المحيط):**
 - 30 MD 3-O-Methyle Dopa:** A horizontal line indicates a dose of 30 MD.
 - COMT inhibitors:** A box labeled "COMT inhibitors" with an upward arrow pointing to the 30 MD line.
 - AADC Amino acid Decarboxy lase:** A box labeled "AADC Amino acid Decarboxy lase" with a downward arrow pointing to Levodopa.
 - DCI Decarboxy lase inhibitors:** A box labeled "DCI Decarboxy lase inhibitors" with a downward arrow pointing to the AADC box.
- BBB (الحاجز الدماعي الوعائي):**
 - Levodopa:** A horizontal line indicates the presence of Levodopa.
 - BBB:** A box labeled "BBB" with a downward arrow pointing to the Levodopa line.
- Brain (الدماغ):**
 - Levodopa:** A horizontal line indicates the presence of Levodopa.
 - AADC:** A box labeled "AADC" with a downward arrow pointing to Dopamine.
 - Dopamine Direct Effect:** A box labeled "Dopamine Direct Effect" with a downward arrow pointing to the Dopamine box.

The overall flow is: 3-O-Methyle Dopa (30 MD) → COMT inhibitors → Levodopa (30 MD) → AADC → Dopamine (Direct Effect).

أول هذه المركبات اكتشاف عام ١٩٩٧ تولكابون يعرف باسم تاسمار لمعمل رويش ٢٠٠ ملغ في القرص والجرعة ١٠٠ ملغ - ٢٠٠ ملغ مشاركة مع جرعة الليفودوبا.

أما المركب الثاني والأكثر سلامة فهو انتاكابون ويعرف باسم كومتان والجرعة منه ٢٠٠ ملغ بالمشاركة مع جرعة الليفودوبا .

✓ أهمية وعلاقة الأنزيم COMT بداء باركنسون والأدوية المضادة لداء

باركنسون :

COMT أحد الأنزيمات المستقلبة لمركب ليفودوبا ، دوبامين وبقية مركبات الكاتيكولامين (أدريالين ، نورادرينالين) .

هذا الأنزيم واسع الانتشار والتواجد ويشمل ذلك الجهاز العصبي المركزي والخلايا الدبقية النجمية Astroglial cells .

وبالنسبة لمركب ليفودوبا فإنه يستقلب بعدة أنزيمات منها دوبا دي كاربوكسيلاز في المحيط وأنزيم COMT وفي حالة مشاركة الليفودوبا مع كاريبي دوبا أوبنسيرايد (وهي مركبات مثبطة لأنزيم دوبا دي كاربوكسيلاز في المحيط) فإن الأنزيم المسيطر على استقلاب الليفودوبا هو أنزيم COMT حيث يتحول إلى مستقلب ٣-٥- ميتيل دوبا وهذا المستقلب بدوره ينقص من امتصاص وفعالية الليفودوبا .

وفي هذه الحالة ويهدف زيادة فعالية ومستوى الليفودوبا يتم استخدام مثبطات أنزيم COMT النوعية في المحيط وهي مركبات تولكابون وانتاكابون وعلى هذا الأساس يمكن مشاركة الليفودوبا مع التولكابون أو انتاكابون وهذه المشاركة تعمل على زيادة تركيز وكثافة الدوبامين في الجسم المخطط بشكل ملحوظ وكما أن التنشيط المركزي لأنزيم COMT يعمل أيضاً على زيادة تركيز وكثافة الدوبامين في الجسم المخطط وبالتالي يمنع تحول واستقلاب الدوبامين إلى مستقلب هيموفانيليك أسيد H.V.A : Hemo Vanillic Acid .

آلية تأثير المركبات المثبطة النوعية لأنزيم COMT تولكابون

وانتاكابون :

وهي مركبات تمثل الخط الحديث في معالجة داء باركنسون وتعمل على زيادة تركيز الدوبامين في النويات القاعدية والجسم المخطط وتزيد من فعالية الليفودوبا ووصولها إلى الدماغ كما تعمل على زيادة التوافر الحيوي وفعالية كل من الليفودوبا والدوبامين ومن خلال تثبيط الأنزيم COMT يحافظ الدوبامين على تركيزه الفعال مما يؤدي إلى تنبيه وتنشيط وتفعيل العصبونات الدوبامينية وتحسين وظائفها عند المرضى المصابين بالباركنسونية .

ومن ناحية ثانية فإن المشاركة ما بين أحد هذه المثبطات لأنزيم COMT والليفودوبا تسمح بتخفيض الجرعة من الليفودوبا بنسبة ٢٠% - ٢٥% مع

المحافظة على نفس الفعالية وفي نفس الوقت تفيد هذه المشاركة في التغلب على التأثيرات الجانبية المحيطية لمركب الليفودوبا بسبب تخفيض الجرعة وما ينجم عنه من تخفيض وإتقاص في ظهور التأثيرات الجانبية المحيطية وفائدة أخرى تنجم عن هذه المشاركة وهي تخفيض وإتقاص نسبة حدوث عسرة الحركة التي تشاهد وتصادف عند استعمال مركب الليفودوبا بمفرده. بالجرعات الكبيرة دون الحاجة إلى الزيادة اليومية التدريجية.

وأهم ما يميز مركب انتاكايون عن التولكاين هو أن الانتاكايون لا يستطيع اجتياز وعبر الحواجز الدماغية الوعائية BBB وبالتالي يقتصر عمله على تثبيط الأنزيم COMT في المحيط.

التأثيرات الجانبية :

أهمها الإسهالات وعند استخدام التولكاين تكون بنسبة ١٥% أما الانتاكايون فتحدث بنسبة أقل ٥% وهذه الإسهالات تكون أحياناً السبب والإضطراب إلى إيقاف العلاج.

وتأثير جانبي آخر وهو حدوث مفاجئ لعسرة الحركة وتلون البول باللون البرتقالي كما أن المعالجة بهذه المركبات تخفف وتخفيض من نسبة حدوث ظاهرة الفتح والإغلاق.

ومن المخاطر الهامة والخطيرة حول مركب التولكاين حدوث اختلاطات سمية كبدية وأخطرها تنخر الكبد الصاعق الحاد Acute Fulminant Hepatic Disease وقد سجلت ثلاث حوادث وفاة عام ١٩٩٨ مما دعى مؤسسة الغذاء والدواء الأمريكية FDA إلى إصدار علية سواداء Black box تحذيراً من استخدام التولكاين ولهذا السبب يجب مراقبة وظائف الكبد في أثناء المعالجة بهذه المركبات وإعادة إجرائها كل أسبوعين في السنة الأولى من العلاج وفي حالة الاستمرار بعد السنة الأولى تجري الاختبارات كل ٤ أسابيع ثم كل ٨ أسابيع. وحديثاً تم اكتشاف واستخدام مشاركة فعالة ما بين ثلاثة مركبات مضادة للباركنسونية الليفودوبا و كاربى دوبا و انتاكايون وتعرف باسم ستاليفو Stalevo.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

MAEL SHABAN

ولم اليوم قوم كفي عذابي
كما ينمو مشيبي في شبابي
فني وأبيك تمر في العتاج

ألا يا عبل قد زاد القصابي
وظل هواك ينمو كل يوم
عابت صروف مجري فيك حتى