



الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة المنارة - كلية الصيدلة

مشروع تخرج أعد لنيل درجة

الإجازة بالصيدلة والكيمياء الصيدلانية

بعنوان:

الاستخدامات العلاجية خارج التسمية للأدوية والعقاقير

**(Off Label Therapeutic Uses of Drugs)**

إعداد

حازم عاطف صقور      مريم علاء يوسف

إشراف:

**الدكتورة ديما نبيل محمد**

العام الدراسي: 2022\_2023

## الإهداء

وصلت رحلتي الجامعية إلى نهايتها بعد تعب ومشقة والكثير من العوائق، ومع ذلك حاولت أن أتخطأها بقوة وثبات وعزيمة بفضل من الله ومنه.

إلى أبي وأمي وأخي وأصدقائي، فلقد كنتم بمثابة العُضد والسند في سبيل استكمال رحلتي الجامعية.

إلى أساتذتي ممن كان لهم الدور الأكبر في مُساندتي ودعمي ومَدِّي بالمعلومات القيِّمة وأخص بالشكر الدكتورة ديما محمد والدكتورة كندة درويش.

إلى الشموع التي تحترق لتضيء للآخرين

إلي كل من أضاء بعلمه عقل غيره

أو هدى بالجواب الصحيح حيرة سائله

فأظهر بسماحته تواضع العلماء

وبرحابته سماحة العارفين.

أهدي لكم بحث تخرُّجي.....

داعياً المولى - عزَّ وجلَّ - أن يُطيل في أعماركم، ويرزقكم بالخيرات

حازم صقور

الى قدوتي و رفيقة روعي

لكِ و لكلِ تضحياتكِ , لِحُبكِ الصادق , لجلسات  
النصائح الطويلة

للسهرات الليلية التي فرقته المسافات و جمعتها  
قلوبنا

إلى من تقف كل كلمات اللغة العربية عاجزة لوصف  
نقاء روحها

و طيبة قلبها

إلى الصلابة القوية و من أسعى يوماً أن أكافئها  
أضعافاً

إلى الزهرة المضيئة و التي دونها لانطفأت نجوم  
المجرة أجمع

إلى ماما طيبة قلبي و مكن أسراري

قدوتي أولاً و أخيراً و دائماً

الى صديقي الكبير الصغير

أول من نطقت شفاهي ذات الستة أشهر  
اسمه حبيبي الأول و رفيق دربي و حضني  
الداقي

الحنون

النصوح

البشوش

إلى أحاديثنا العميقة و عنقاتنا الطويلة

إلى تماثل الآراء و المظهر

إلى ملجأ من الدنيا و مهندس أفكارني

من أعلو باسمه لأصبح نجمة في السماء

من أحلم كل يوم بعقلٍ كعقله

و فكرٍ كفكره و علمٍ كعلمه

إلى مصدر فخري حبيبي الأولي

بابا

وحيدي

مجدي القادم و ملجأي

أمني تي الاولي

شريك لحظات منتصف الليل الطائشة

لنا و لأماني نسجنا خيوطها تحت جدران وردية

لك و لفرحي بنجاحاتك القادمة يا حبيب القلب

لك يا مجد

الى النساء اللاتي لوجودهن الشكر الاعظم

و منهن ينبع جوهر الحياة و المغزى

الى الجدة الحنونة و الام الثانية و الخالة النصوحة و المرأة المستقلة القوية

لكن و لوجودكن المؤنس كل الحب

جدتي اميرة /خالتي هزار /خالتي ميسون/خالتي بشرى

رفيقتي الأولى و سري الصغير لدروسنا المشتركة و أفكارنا الغريبة و علامتنا الضائعة

إلى صبا الحياة الآن و غداً و كلّ يوم

لك يا حبيبتى

لك يا صبا

شريكة مقاعد الدراسة و سهراتٍ طِوالٍ نتحدثُ فيها عن أحلام أيام قادمة باذن الله

لك يا اميرتي الشقراء

ديانا

إلى عالمة النبات الأولى

الجوهرة المتميزة

لمن اطمح بأن اغدو مثلها يوماً

لكِ حبي بقدر محبتي بعقائيرك الطبية

لكِ احترامي على كل ما بذلته من جهود على تفاصيل هذا المشروع

إلى دكتورتي الغالية

الدكتورة ديما نبيل محمد

إلى المتميزة قلباً و قالباً جميلة الروح و العقل و المظهر إلى عمادة منارتنا و اسسها و المصدر

إلى الغالية العزيزة

الدكتورة كندة عدنان درويش

إلى منارات هذا المكان و قاماته العلمية المثقلة بالذهب إلى الدكاترة و الاساتذة أجمع

شكراً لكم

لكم جميعاً لمن عبروا سبيل مريم و كانوا سبباً لما هي عليه لأثركم ..

لأثر الفراشة

إلى مسرح الحياة

من الألف حتى الياء شكراً لكم

**مريم يوسف**

## فهرس المحتويات:

1	أولاً: المقدمة
4	1. فينوباربيتال
7	2. فينيتوين
10	3. دابوكسيتين
12	4. ميزوبروستول
14	5. بروبرانولول
17	6. مينوأكسيديل
20	7. فيناسترأيد
22	8. كولشيسين
27	9. بوتوكس
31	10. كلوروكين
34	11. ديكساميثازون
37	12. ميتفورمين
40	13. ميتوترأكسات
43	14. ليفوتأروكسين
46	15. تاستوستأرون
49	16. بروموكربتن
52	17. كلوميفين
56	18. سيلدينافيل
59	19. السأبرونولأكتون
63	20. الخلاصة
64	21. المراجع

## المقدمة

### 1. تعريف الاستخدامات العلاجية خارج التسمية للأدوية والعقاقير:

بحسب تعريف وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) هي الحالات التي يتم بها استخدام منتج طبي عن قصد لغرض طبي لا يتوافق مع معلومات المنتج المصرح بها (1)

والاستخدام خارج التسمية للأدوية (OFF LABEL DRUGS USES) \_ (OLDU) يصف الأدوية المتوفرة والمسوقة حالياً ولكن لاستطببات غير موافق عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA وغير المدرجة في المعلومات المطلوبة من قبل FDA عن الدواء.

يمكن أن ينطبق هذا المصطلح أيضاً على استخدام دواء ما على مجموعة مرضى أو بجرعة أو بشكل جرعي غير موافق عليها من قبل FDA ، وإن إدارة الغذاء والدواء لا تحدد كيفية وصف الأدوية المتوفرة والمسوقة من قبل الأطباء. (2)

### 2. قانونية استخدام الأدوية خارج التسمية:

أظهرت المراجعة للمناقشات واللوائح القانونية الوطنية في النمسا وفرنسا وألمانيا وإسبانيا والمملكة المتحدة وسويسرا باستمرار أن استخدام الأدوية خارج التسمية يمثل مشكلة وموضع جدل وخلاف في جميع البلدان ويمثل مشكلة أثناء علاج بعض الأمراض، حيث اتخذت الدول المختلفة مسارات مختلفة للتعامل مع المشكلة وتخفيف آثارها السلبية، نظراً لاعتماد كل بلد على لائحة الأدوية الوطنية الخاصة (قد يكون للدواء حالة ترخيص مختلفة في بلدان مختلفة) ففي فرنسا مثلاً، تم التقييم والموافقة على استخدامات علاجية محددة خارج التسمية من قبل مجموعة رسمية من الخبراء. (1)

### 3. دوافع الاستخدام خارج التسمية:

قد تكون دوافع الاستخدام لدواء خارج التسمية أن الدواء لم تتم دراسته والموافقة عليه لمجموعة معينة من السكان مثل: (الأطفال، المسنين، الحوامل) أو وجود حالة طبية مهددة للحياة التي تدفع أخصائي الرعاية الصحية لإعطاء أي دواء منطقي ومتوفر سواء موافق عليه من قبل الـ FDA أو لا، إذا كانت الـ FDA موافقة على دواء واحد من زمرة دوائية لأجل استطببات ما فإن الأطباء عادة ما يستخدمون أدوية من نفس الزمرة دون موافقة FDA على هذا الدواء لنفس الاستطببات، وإذا تشابهت الصفات المرضية والفيزيولوجية لحالتين وكان موافق على استخدام دواء معين لأحدهما يمكن استخدام الدواء

نفسه للحالة الثانية مثل: (مرض السكري ومتلازمة التمثيل الغذائي أو الأمراض النفسية مثل القلق واضطراب ما بعد الصدمة).

#### **4. الحصول على موافقة لتحويل استخدام الأدوية خارج التسمية الى استطببات جديدة:**

إن الحصول على موافقة FDA من أجل استطببات جديدة لدواء Off-label ما لتصبح label قد تكون مكلفة ومضیعة للوقت وحتى لو تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء فإن الإيرادات الناتجة من صرف الدواء للاستطببات الجديد قد لا تعوض التكلفة والجهد المبذولين من أجل الحصول على الموافقة. (1)

قد تصبح الاستخدامات خارج التسمية للأدوية شائعة على نطاق واسع في الممارسة السريرية وتصبح علاج سائد لحالة سريرية معينة.

بالرغم من ذلك فإن العديد من الأدوية توصف غالباً لاستخدام خارج التسمية مع غياب أو ضعف في الأدلة السريرية، وقد يترافق ذلك مع زيادة في أخطاء وصف الأدوية حيث أظهرت الدراسات أن 73% من الأدوية الموصوفة لاستخدامات خارج التسمية كانت تفتقر للأدلة العلمية ولاسيما مضادات الاكتئاب حيث وجد أن 77% من إجمالي مرات وصفها لاستطببات خارج التسمية كان خاطئاً. (2)

## هدف البحث:

إن الغاية من هذا البحث تسليط الضوء على الاستخدامات غير الاعتيادية للتأثيرات الدوائية لبعض الأدوية انطلاقاً من فكرة الاستفادة من التأثيرات الجانبية (side effect) لبعض الأدوية واستخدامها بشكل علاجي في بعض الحالات.

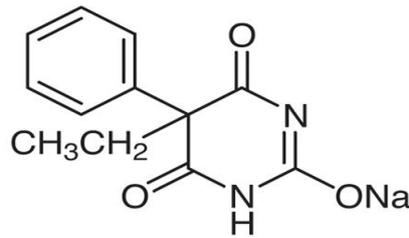
إن معرفة الاستخدامات العلاجية خارج التسمية للأدوية والعقاقير يفتح آفاقاً جديدة لمقدمي الرعاية الصحية لصرف الأدوية ويساعد الصيادلة على تطوير مهاراتهم وخبراتهم بالتأثيرات العلاجية.

سنقوم في هذا المشروع بمناقشة عدد من هذه الأدوية والعقاقير واستخداماتها العلاجية خارج التسمية.

## 1. دواء فينوباربيتال (Phenobarbital)

الفينوباربيتال هو دواء ينتمي إلى مجموعة من الأدوية تسمى الباربيتورات (Barbiturate).

يصنع كيميائياً على شكل فينوباربيتال الصوديوم, يمتص بشكل جيد وحوالي 50% من محتوى البلازما منه مرتبط بالألبومين ويطرح بشكل بطيء وعمره النصفى يتراوح بين (50-140) ساعة يعتبر الفينوباربيتال محفز قوي للإنزيمات الكبدية ويسبب نقصان في تراكيز البلازما لعدة أدوية كالستيروئيدات وموانع الحمل الفموية ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة.



الشكل رقم (1) الصيغة الكيميائية لدواء الفينوباربيتال

### 1.1 الأشكال الصيدلانية:

أقراص: 10, 15, 30, 50, 60, 100 ملغ

شراب: 15 ملغ

محلول معد للحقن: 200 ملغ



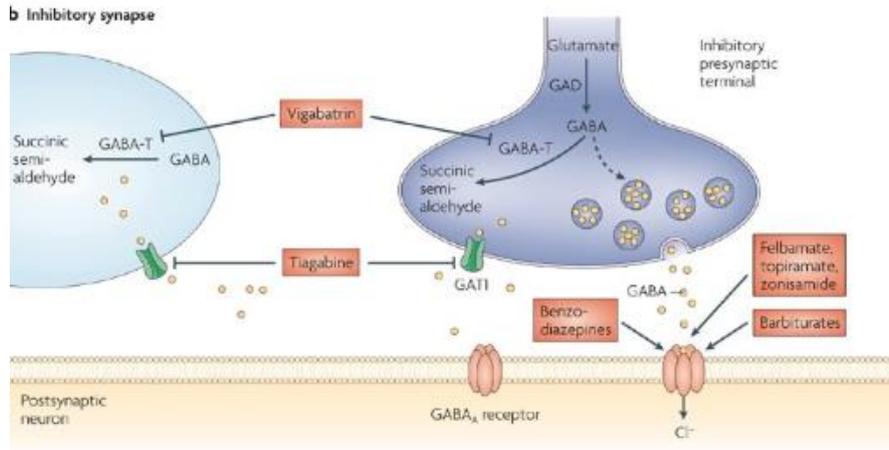
الشكل رقم (2) الشكل الصيدلاني لأقراص الفينوباربيتال

## 1.2. الاستطبابات:

- يستعمل في معالجة لصرع الجزئي والمعمم.
- يستعمل كمهدئ ومخفف للقلق للمساعدة على الاسترخاء.
- يمنع الأعراض الانسحابية لدى الأشخاص الذين يعانون من الإدمان على دواء آخر من مجموعة الباربيتورات وسيتوقفون عن تناوله.

## 1.3. آلية التأثير:

يعزز الفينوباربيتال من فعل الغابا عن طريق الارتباط بمستقبلات (  $GABA_A$  ) على موقع ارتباط مختلف عن موقع ارتباط البنزوديازيبينات، والتأثير على عملية نقل النبضات من المهاد إلى القشر الدماغي.



الشكل رقم (3) آلية عمل الفينوباربيتال

## 1.4. الاستخدامات خارج التسمية لدواء فينوباربيتال:

### 1.4.1. علاج اليرقان الولادي (Neonatal jaundice):

يكون فرط بيليروبين الدم في حديثي الولادة ناتجاً عن مزيج من زيادة حمل البيليروبين وانخفاض التخلص منه، حيث ينتج البيليروبين نتيجة تحلل كريات الدم الحمراء وتخرب الهيم ويظهر على شكل اصفرار بشرة وعين الطفل نتيجة عدم اكتمال تطور كبد المولود الجديد بشكل كامل، لذا فهو أقل فعالية

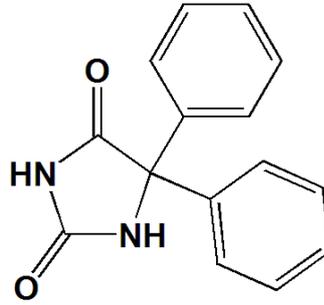
في معالجة البيليروبين وإزالته من الدم، وعلى الرغم من فهم المسارات الأنزيمية التي تؤدي إلى إنتاج البيليروبين والتخلص منه، يتم استخدام عدد قليل جداً من التدخلات الدوائية لمنع فرط بيليروبين الدم ويظل العلاج بالضوء هو الدعامة الأساسية للعلاج، بالإضافة إلى ذلك يعتبر استخدام دواء phenobarbital كعلاج خارج التسمية مفيد حتى الآن، حيث يقوم الفينوباربيتال بتحفيز استقلاب البيليروبين في الكبد عن طريق تحفيز اقترانه مع حمض الغلوكورونيك وإطراحه، حيث أظهرت العديد من الدراسات أن الفينوباربيتال فعال في تقليل متوسط قيم البيليروبين في الدم خلال الإسبوع الأول من الحياة، حيث يعطى الفينوباربيتال بجرعة 5 ملغ/كغ مقسمة إلى جرعتين. (3)

## 2. دواء فينتوين (Phenytoin)

دواء فينتوين هو من مضادات الصرع وينتمي من حيث البنية إلى مجموعة الباربيتورات (Barbiturate).

يمتص جيداً عند إعطائه فموياً ويرتبط 80-90 % منه مع الألبومين.

يستقلب في الكبد بواسطة أنزيمات الأكسدة (oxidase system) وي طرح على شكل غلوكورونيد. تحفز بعض الأدوية مثل الكاربامازيبين والفينوباربيتال من فعالية هذه الأنزيمات مما يقلل من تراكيز الفنتوين في حين أن بعض الأدوية الأخرى مثل الإيزونيازيد يثبط من استقلاب الفنتوين مما يزيد من تراكيزه إذا أعطي معها. يحفز الفنتوين الأنزيمات الكبدية وهذا يزيد من معدل استقلاب بعض الأدوية كمضادات التخثر الفموية. (4)



Phenytoin

الشكل رقم (4) الصيغة الكيميائية لدواء الفينتين

### 2.1 الأشكال الصيدلانية:

كبسول: 30 ملغ

مضغوطة: 300 ملغ

معلق فموي: 30, 125 (ملغ/5 مل)

محلول معد للحقن 50 ملغ



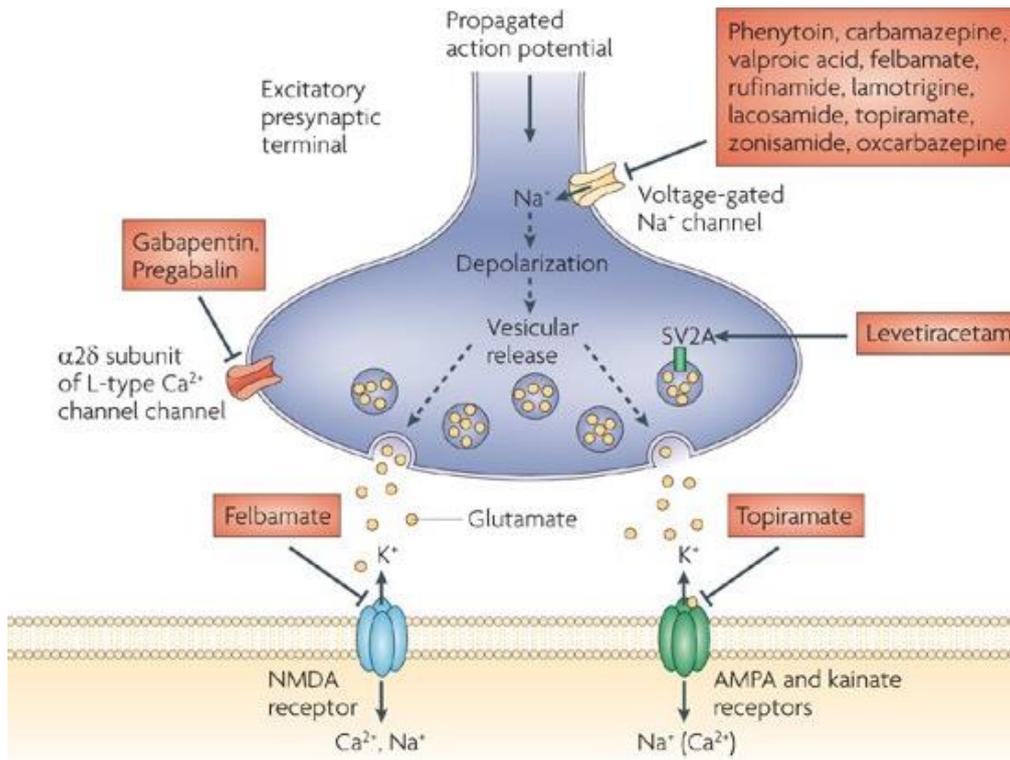
الشكل رقم (5) الشكل الصيدلاني لأقراص الفينيتوين

## 2.2. الاستطبابات:

علاج الاختلاجات والنوب الجزئية، والمعممة الرمعية والحالة الصرعية.

## 2.3. آلية التأثير:

يعمل الفينيتوين على تقليل استثارة الخلايا عن طريق إنقاص معدل دخول شوارد الصوديوم عبر الغشاء الخلوي العصبوني خلال مرحلة توليد النبضات العصبية.



الشكل رقم (6) آلية عمل الفنتونين

## 2.4. الاستخدامات خارج التسمية لدواء الفينيتوين:

### 2.4.1. المساعدة على التئام الجروح وعلاج الجروح المزمنة (Chronic skin wound):

حيث وجد أن الفينيتوين يعزز التئام الجروح من خلال آليات متعددة، بما في ذلك زيادة تكاثر الخلايا الليفية، وتشكيل الأنسجة الحبيبية، والنشاط المضاد للبكتيريا، وتسكين الألم.

تم إجراء تجربة دراسية لتقييم تأثير الفينيتوين الموضعي على التئام الجروح الرضحية من حيث تكوين الأنسجة الحبيبية وتسكين الألم والوقت الذي يستغرقه التئام الجروح عن طريق تقسيم خمسين مريضاً يعانون من إصابات رضحية إلى مجموعتين متساويتين وقابلة للمقارنة وبعد تنظيف الجرح تم إجراء تضميد الفينيتوين في مجموعة الدراسة والتضميد بمحلول ملحي في مجموعة التحكم. بعد ذلك، تم عمل ضمادات منتظمة للجروح، وتم تقييم الشفاء بعدها.

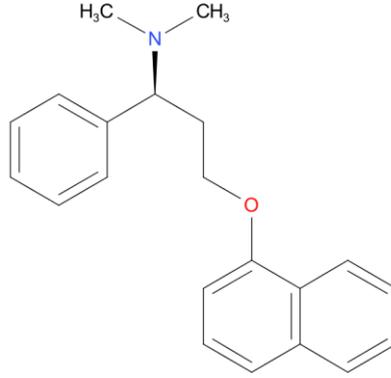
حيث لوحظ في المجموعة التي تم تضميدها بالفينيتوين زيادة كبيرة في تكوين الأنسجة الحبيبية، وتخفيف الألم، وتقليل الوقت الذي يستغرقه التئام الجروح، ووجد أن الفينيتوين الموضعي هو عامل آمن وفعال ومتوفر بسهولة واقتصادي يمكنه تسريع التئام الجروح من خلال تأثيراته المتعددة. (6)



الشكل رقم (7) صور متسلسلة لالتئام الجروح بضمادات الفينيتوين

### 3. دابوكسيتين (Dapoxetine)

يعتبر دابوكسيتين Dapoxetine من مضادات الاكتئاب حيث ينتمي لمجموعة مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRI). وهي شائعة الاستخدام بسبب سهولة تناولها وأمانها حتى بالجرعات العالية وتحملها من قبل المريض وكلفتها المقبولة، ويتميز الدابوكسيتين بالوصول لأعلى تركيز في المصل بوقت قصير حوالي ساعة.



الشكل رقم (8) الصيغة الكيميائية لدواء الدابوكسيتين

### 3.1 الأشكال الصيدلانية:

أقراص: 60,30 ملغ



الشكل رقم (9) الشكل الصيدلاني لأقراص الدابوكسيتين

### 3.2 الاستطبابات:

علاج الاكتئاب والاضطرابات الناتجة عن الشدة النفسية.

### 3.3. آلية التأثير:

يعمل دابوكستين على تثبيط إعادة قبط السيروتونين بشكل انتقائي، مما يؤدي إلى زيادة تراكيز الناقل العصبي في الفراغ المشبكي فتزيد الفعالية العصبونية بعد المشبكية.

### 3.4. الاستخدامات خارج التسمية للدابوكستين:

#### 3.4.1. علاج سرعة القذف عند الرجال (Premature ejaculation):

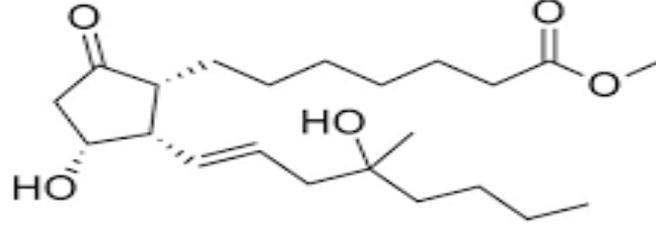
تعتبر سرعة القذف مشكلة شائعة تصيب الرجال بنسبة تقدر بين 20% و 40% وتسبب تأثيرات سلبية كثيرة على العلاقة بين الشريكين، دابوكستين هيدروكلورايد هو مثبط قوي لناقلات إعادة امتصاص السيروتونين، ويعتبر دواء مناسب لعلاج سرعة القذف بسبب امتصاصه السريع وعمره النصفى الأولي القصير.

حيث أظهرت الأدلة أن دابوكستين بجرعة ( 30 ملغ أو 60 ملغ ) يؤدي إلى زيادة ملحوظة في زمن إطالة القذف بعد مقارنته مع الدواء الوهمي، مما يشير إلى سيطرة أكبر على القذف، ومزيد من الرضا عن العملية الجنسية، وهو علاج فموي فعال وآمن ويمكن أن يؤدي استخدامه إلى تحسين نوعية حياة المريض وشريكه الجنسي. (7)

الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا مع دابوكستين هي الغثيان، والدوخة، والنعاس، والصداع، والإسهال، والأرق.

#### 4. الميزوبروستول (Misoprostol) :

الميزوبروستول هو نظير صناعي من البروستاغلاندين E1 .



الشكل رقم (10) الصيغة الكيميائية لدواء الميزوبروستول

#### 4.1. الأشكال الصيدلانية:

أقراص: 200,100 مكغ

أقراص مهبلية: 800 مكغ



الشكل رقم (11) الشكل الصيدلاني لأقراص الميزوبروستول

#### 4.2. الاستطبابات:

الوقاية من القرحات الهضمية وخاصة لدى المرضى الذين يتناولون NSAIDs بشكل أساسي.

### 4.3. آلية التأثير:

الميزوبروستول هو نظير صناعي للبروستاغلاندين E1 يحفز مستقبلات البروستاغلاندين E1 على الخلايا الجدارية في المعدة لتقليل إفراز حمض المعدة.

كما يقوم بزيادة إفراز المواد المخاطية والبيكربونات حتى يتمكن الغشاء المخاطي من إنتاج خلايا جديدة.

### 4.4. الاستخدامات خارج التسمية لدواء الميزوبروستول:

#### 4.4.1. الإجهاض الدوائي ( Medication Abortion ) :

الميزوبروستول وحده فعال وآمن وهو خيار للنساء اللواتي يطلبن الإجهاض في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (8)

حيث أظهرت تجربة سريرية كبيرة حديثة أنه مع إعطاء الميزوبروستول داخل المهبل بجرعة 800 ميكروغرام يمكن من تحقيق معدل إجهاض بنسبة 84٪ خلال 8 أيام. أثبتت هذه التجربة أيضًا أن النساء يفضلن الميزوبروستول على الإجهاض الجراحي أظهر تقييمان اقتصاديان أن العلاج بالميزوبروستول أقل تكلفة من التدخل الجراحي (9)

يعتبر استخدام الميزوبروستول المهبلي هو خط التدبير الأول في الإجهاض الدوائي في الثلث الثاني والثالث من الحمل (10)

#### - آلية عمله الإجهاضية:

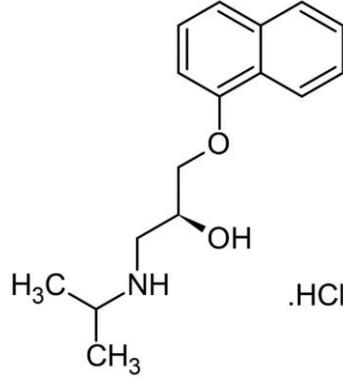
يحفز الميزوبروستول مستقبلات البروستاغلاندين (EP2,EP3,EP4)، ويؤثر على عضلة الرحم من خلال أحداث تقلصات عضلية شديدة تؤدي إلى طرد الجنين والأنسجة بداخله وإلى إحداث تليين وتمدد عنق الرحم. (11)

#### 4.4.2. علاج نزيف ما بعد الولادة:

يقلل الميزوبروستول الفموي أو تحت اللسان من خطر النزف التالي للوضع الشديد تم تأكيد هذه النتائج من خلال العديد من الدراسات. (12)

## 5. بروبرانولول ( Propranolol )

البروبرانولول هو دواء من حاصرات بيتا غير الانتقائية ( Non selective bata blocker ).



الشكل رقم (12) الصيغة الكيميائية لدواء البروبرانولول

### 5.1 الأشكال الصيدلانية:

أقراص: 90,80,60,40,20,10 ملغ



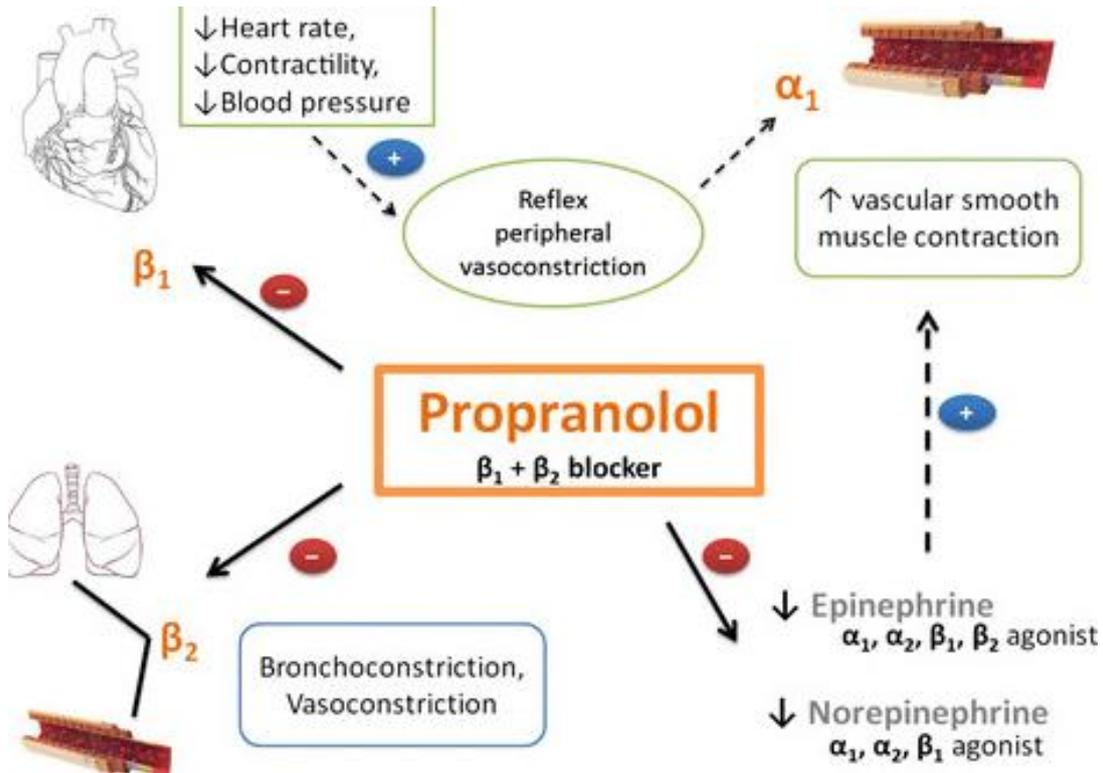
الشكل رقم (13) الشكل الصيدلاني لأقراص البروبرانولول

## 5.2. الاستطبابات:

علاج كل من فرط ضغط الدم (Hypertension)، والزرق (Glaucoma)، وفرط الدرقية (hyperthyroidism)، والذبحة الصدرية (angina)، واحتشاء عضلة القلب (Myocardial infarction).

## 5.3. آلية التأثير:

- يحصر مستقبلات  $\beta_1$  فينقص نتاج القلب واستهلاك الأوكسجين، ويثبط النشاط الجيبي الأذيني والأذيني البطيني.
- يحصر مستقبلات  $\beta_2$  فيمنع توسع الأوعية، كما يؤدي تناقص نتاج القلب إلى هبوط ضغط الدم الذي يحرض حدوث تقبض وعائي محيطي انعكاسي وبالتالي نقص جريان الدم المحيطي، بسبب تناقص تدريجي في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي عند المصابين بفرط ضغط الدم.
- تقبض قصبي بسبب حصر مستقبلات  $\beta_2$ .



الشكل رقم (14) آلية عمل دواء البروبرانولول

## 5.4. الاستخدامات خارج التسمية للبروبرانولول:

### 5.4.1. علاج القلق:

إن حاصرات بيتا بشكل عام تفيد في علاج الأعراض الجسدية للقلق وخاصة القلق الاجتماعي والتحدث أمام الآخرين حيث يقلل من أعراضه مثل: التوتر، التعرق، احمرار الوجه، عدم انتظام دقات القلب. حيث يساعد البروبرانولول على تخفيض ضربات القلب وإنقاص التوتر الشرياني ويساعد على السيطرة أعراض الخوف وإزالة التوتر أثناء التحدث أمام الجمهور. (13)

### 5.4.2. الوقاية من الشقيقة:

تشكل الشقيقة أعباء صحية ومالية كبيرة، حيث يستفيد حوالي 38% من المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي العرضي من العلاج الوقائي حيث يقلل العلاج الدوائي الوقائي من تكرار الشقيقة وشدتها والضيق المرتبط بالصداع ويحسن العلاج الوقائي أيضاً نوعية الحياة ويمنع تطور الشقيقة بشكل مزمن يعتبر البروبرانولول من أدوية الخط الأول التي أثبتت فعاليتها على أساس الأدلة السريرية. (14)

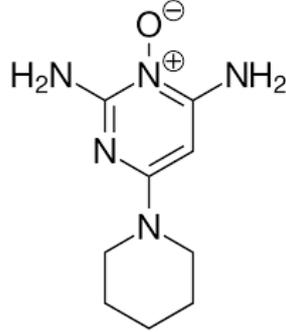
### - آلية عمل البروبرانولول في الوقاية من الشقيقة:

آلية البروبرانولول في الوقاية من الشقيقة غير مفهومة بالكامل، من التفسيرات المحتملة أن البروبرانولول يؤثر بالآليات التالية:

- يثبط تحرر النورإينفرين عن طرق الفعل الحاصر ل  $\beta_1$  مما يؤدي لتقليل النشاط الزائد للكاتيول امينات المركزية.
- كما أنه يحصر مستقبلات (5-HT1A) و (5-HT2B) وبالتالي تقليل الاستثارة العصبية.
- يثبط إنتاج NO عن طريق تثبيط NOS المحرض ( nitric oxide synthase ) عن طريق حصر مستقبلات  $\beta_2$ . (15)

## 6. المينوكسيديل ( Minoxidil ) :

المينوكسيديل هو خافض ضغط من الموسعات الوعائية يعمل على الارخاء المباشرة للعضلات الملساء.



الشكل رقم (15) الصيغة الكيميائية لدواء المينوكسيديل

### 6.1. الاشكال الصيدلانية:

بخاخ موضعي: 5%, 2%

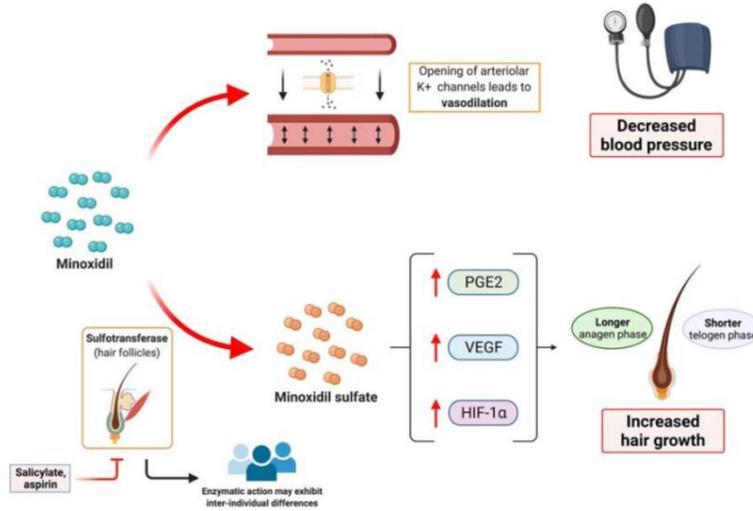
جل موضعي: 5%, 2%

شامبو: 5%, 2%

### 6.2. الاستطبابات:

خافض ضغط يعطى فمويا في حالات ارتفاع الضغط الشديد إلى الخبيث المعند على الأدوية الأخرى.

### 6.3. آلية التأثير:



الشكل رقم (16) آلية عمل المينوكسيديل

موسع مباشر للأوعية الدموية، حيث ينقص المقاومة وبالتالي ينقص ضغط الدم، يؤثر في الشرايين ولا يؤثر في الأوردة، حيث يفتح قنوات البوتاسيوم الموجودة على العضلات الملساء للشريان المحيطي، مما يتسبب في فرط استقطاب غشاء الخلية وبالتالي توسيع وعائي. يسبب هذا الدواء تنبيهها انعكاسياً للقلب ينتج عنه منعكسات تنافسية من ازدياد قلووية القلب وسرعة القلب واستهلاك الأوكسجين. (16)

### 6.4. الاستخدام خارج التسمية:

#### 6.4.1. علاج الصلع الوراثي (AGA) (androgenic alopecia) :

المينوكسيديل هو دواء خافض للضغط، ولكن أدى اكتشاف أثره الجانبي الشائع، وهو فرط الشعرانية، إلى تطوير تركيبة موضعية لتعزيز نمو الشعر حتى الآن المينوكسيديل الموضعي هو العلاج الأساسي للصلع الوراثي والثعلبة عند الذكور على الرغم من تطبيقه على نطاق واسع، إلا أن الآلية الدقيقة لعمل المينوكسيديل لا تزال غير مفهومة تماماً. (17)

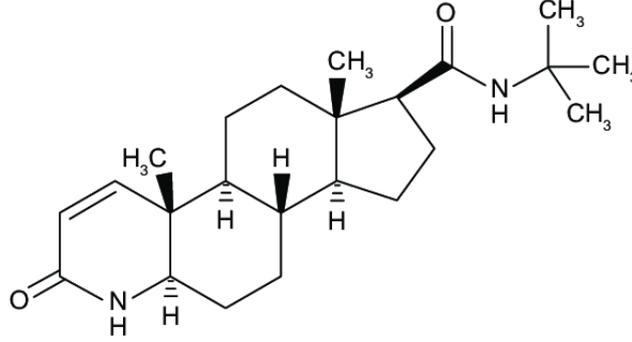
يرجع التأثير الإيجابي للمينوكسيديل على نمو الشعر أساساً إلى مستقبله الفعال كبريتات المينوكسيديل، والأنزيم المسؤول عن هذا التحويل هو سلفوترانسفيراز الموجود في بصيلات الشعر، ويختلف وجوده بين الأفراد حيث أن الأفراد الذين يملكون نشاط أفضل للأنزيم كانت استجاباتهم أفضل للمينوكسيديل الموضعي.

أظهرت التجارب السريرية على مرضى AGA عولجوا بمحلول مينوكتسيديل زيادة ملحوظة في نمو الشعر وانخفاض في تساقطه. وأظهر الدراسات أن المينوكتسيديل يطيل طور التنامي في الحليمة الجلدية عن طريق تحفيز نشاط بيتا كاتينين وتحفيز تكاثر وتمايز جريبات الشعر (18)

يعتبر المينوكتسيديل الدواء الموضعي الوحيد لعلاج تساقط الشعر عند الإناث والذكور، تمت الموافقة على المينوكتسيديل بدون وصفة طبية (OTC) بتركيز 5% للذكور وتركيز 2% للإناث. (19)

## 7. فيناسترايد (Finasteride)

فيناسترايد هو مضاد اندروجيني ومثبط نوعي تنافسي لأنزيم (5 $\alpha$ -Reductase) .



الشكل رقم (17) الصيغة الكيميائية لدواء الفيناسترايد

### 7.1. الاستطبابات:

يستخدم على نطاق واسع في علاج تضخم البروستات الحميد (20)

### 7.2. آلية التأثير:

فيناسترايد هو مماكب للتستوسترون يثبط بشكل تنافسي أنزيم (5 $\alpha$ -Reductase) مما يؤدي الى تثبيط تحويل التستوستيرون إلى دي هيدروتستوستيرون (DHT) المسبب لتساقط الشعر وحدوث الصلع.

### 7.3. الأشكال الصيدلانية:

أقراص: 1-5 ملغ



الشكل رقم (18) الشكل الصيدلاني لأقراص الفيناسترايد

## 7.4. الاستخدام خارج التسمية للفيناسترايد:

### 7.4.1. علاج الصلع الذكوري وتساقط الشعر:

في تجربتين لمدة عام واحد، تلقى 1553 رجلاً (تتراوح أعمارهم من 18 إلى 41 عاماً) يعانون من تساقط الشعر الذكوري عن طريق الفم دواء فيناسترايد بجرعة (1 ملغ / يوم) أو دواء وهمي، تم تقييم الفعالية من خلال عدد شعر فروة الرأس، وتقييمات المرضى والمحللين، ومراجعة الصور من قبل لجنة من الخبراء.

أدى علاج فيناسترايد إلى تحسين شعر فروة الرأس من خلال جميع تقنيات التقييم مع حدوث زيادة كبيرة في عدد الشعر عند المرضى، ووجد أن علاج الفيناسترايد يبطئ من تساقط الشعر، ويزيد من نمو الشعر، ويحسن مظهر الشعر.

في الرجال الذين يعانون من تساقط الشعر ذو النمط الذكوري، أدى دواء فيناسترايد بجرعة (1ملغ/ يوم) إلى إبطاء تقدم تساقط الشعر وزيادة نمو الشعر في التجارب السريرية على مدار عامين. (21)

تشمل الأعراض الجانبية السيئة الأكثر شيوعاً التي تم الإبلاغ عنها ضعف الانتصاب وانخفاض الرغبة الجنسية. (22)

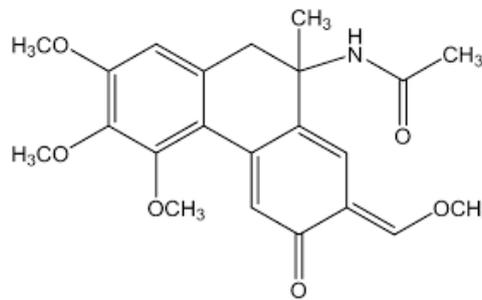
## 8. الكولشيسين (Colchicine)

هو قلويد نباتي مشتق من نبات اللحلاح الخريفي (*Colchicum autumnale*)

يعتبر من الأعشاب الشهيرة في الطب القديم، حيث يعود تاريخ الكولشيسين إلى قدماء المصريين حيث تم وصف استخدام اللحلاح الخريفي لأول مرة لآلام المفاصل وتورمها في الأدب المصري من خلال "بردية إيبيرس" (Ebers Papyrus) في عام 1500 قبل الميلاد، وبعدها تم جلب نبات اللحلاح إلى أميركا من قبل بنجامين فرانكلين، الذي عانى بنفسه من مرض النقرس، تم عزل المركب الطبي لأول مرة في عام 1820 من قبل الكيميائيين الفرنسيين PS Pelletier و JB Caventou. (26)



الشكل رقم (19) نبات اللحلاح الخريفي (*Colchicum autumnale*)

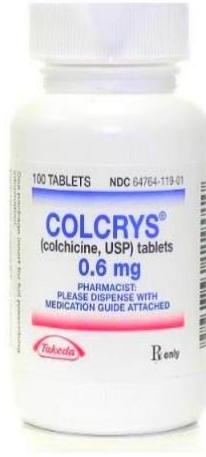


الشكل رقم (20) الصيغة الكيميائية لدواء الكولشيسين

### 8.1 الأشكال الصيدلانية:

أقراص: 0.5 - 0.6 ملغ

محلول معد للحقن: 0.5 ملغ/مل



الشكل رقم (21) الشكل الصيدلاني لأقرص الكولشيسين

## 8.2. الاستطبابات:

يستخدم الكولشيسين في معالجة هجمات النقرس الحادة (acute gout)، وهو ليس طارحا لحمض البول وليس من المسكنات ولكنه يسكن الألم في هجمات النقرس الحادة بحيث يمنع ترقى النقرس إلى التهاب مفاصل نقرسي حاد، وله فعالية وقائية مثبتة تنقص تواتر الهجمات الحادة وتخفف من الألم. (23)

يستخدم أيضاً لتدبير حمى البحر الأبيض المتوسط (familial Mediterranean fever) ومرض الشريان التاجي (coronary artery disease) وحالات التهابية وتليفية أخرى بما في ذلك داء بهجت (Behcet's disease). (24)

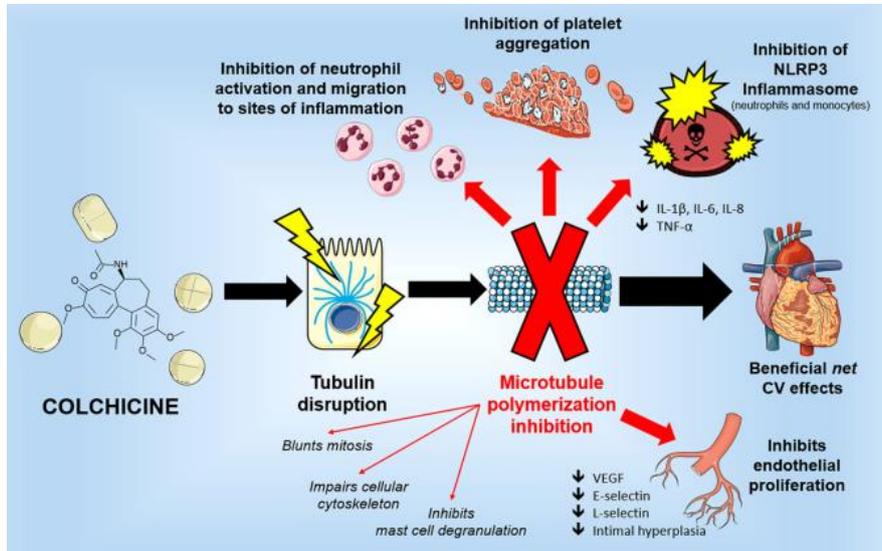
## 8.3. آلية التأثير:

آلية عمل الكولشيسين الرئيسية هي قدرته على الإرتباط بالتوبولين، وبالتالي منع تجميع وبلمره الأنابيب الدقيقة، حيث تتكون الأنابيب الدقيقة، وهي المكونات الرئيسية للهيكل الخلوي من ( $\alpha \beta$ -tubulin) حيث تشارك الأنابيب الدقيقة في العديد من العمليات الخلوية بما في ذلك الحفاظ على شكل الخلية، والنقل داخل الخلايا، وإفراز السيتوكينات، وهجرة الخلايا، وتنظيم القنوات الأيونية وانقسام الخلايا (25)

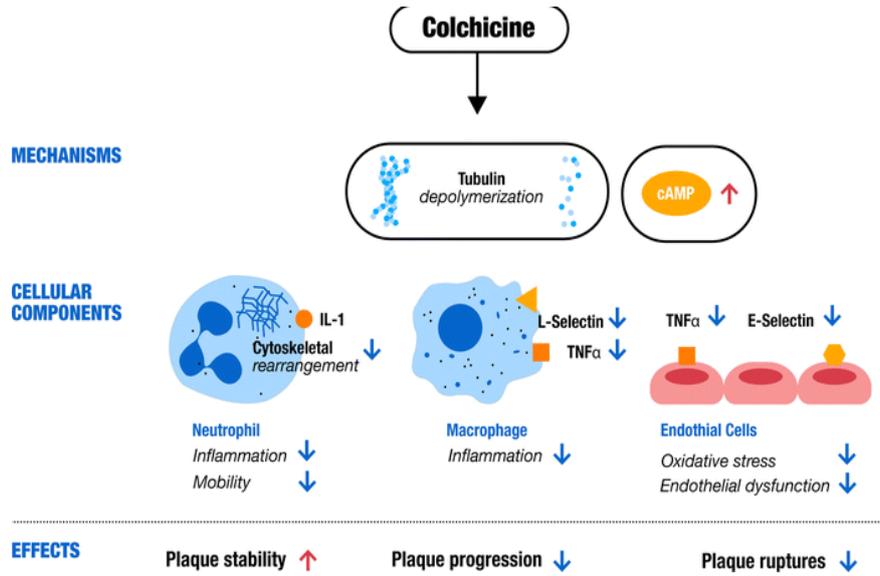
وهو مضاد انقسام خيطي حيث يثبط الإنقسام الخيطي للخلايا في طور الاستوائي (metaphase) حيث يتضمن في بنيته 3 حلقات سداسية (A-B-C) حيث تبين أنه يتم تثبيت بلمرة الأنابيب الدقيقة

عن طريق ارتباطها ب (tropolone methyl ester) والذي يتشابه بنيوياً مع الحلقة C في الكولشيسين، وبذلك فإن الكولشيسين يؤثر في الخلايا عن طريق تثبيط بلمرة الأنابيب الدقيقة، وبما أن الأنابيب الدقيقة تشكل جزء من الهيكل الخلوي cytoskeleton في معظم خلايا حقيقيات النوى فإن الكولشيسين يثبط عن طريق فك بلمرة الأنابيب الدقيقة كل من تكاثر الخلايا (cell proliferation) والانجذاب الكيميائي (chemotaxis) ، والالتصاق (adhesion)، والتحرك (mobilization)، وتوصيل الإشارة (signal transduction) ، والتعبير الجيني (gene expression) وإفراز العدلات لمحتواها الحبيبي (neutrophil secretion of granule) .

كما أنه يثبط تنشيط طليعة الإنترلوكين (IL-1 $\beta$ ) إلى إنترلوكين (IL-1 $\beta$ ) مما يقلل إنتاج السيتوكينات (cytokines) التي تتواسط الحدثية الالتهابية مثل الإنترلوكين (IL-6) وعامل التنخر الورمي (TNF- $\alpha$ ) . (26)



الشكل رقم (22) آلية تأثير الكولشيسين



الشكل رقم (23) آلية تأثير الكولشيسين 2

## 8.4. الاستخدام خارج التسمية:

### 8.4.1. علاج التهاب التامور الحاد (Acute Pericarditis):

التهاب التامور الحاد هو مرض التهابي حاد يصيب التامور يعتمد التشخيص على الأعراض (ألم في الصدر وضيق في التنفس) وتخطيط القلب يعتمد العلاج التجريبي على العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات والاسبرين بالإضافة إلى الكولشيسين كخيار أول. (27)

تسعون بالمائة من حالات التهاب التامور الحاد تكون مجهولة السبب أو فيروسية.

#### - آلية التأثير:

الكولشيسين هو عامل مضاد للالتهابات يعمل عن طريق تثبيط بلزمة التوبولين، وبالتالي يتدخل في الهجرة والبلعمة ويقلل من الدورة الالتهابية، حيث يكون الكولشيسين مفيداً في التهاب التامور المتكرر، والذي يتم بوساطة مناعية نظراً لقدرته على تعطيل الدورة الالتهابية التي تنطوي عليها التسبب في المرض، يستمر العلاج حتى 12 أسبوع ويمكن ان يستمر لمدة عام. (28)

### 8.4.2. علاج الصدفية Psoriasis

الصدفية هي مرض مناعي ذاتي طويل الأمد، يتميز ببقع غير طبيعية في الجلد.

وعلى الرغم من أن معظم مرضى الصدفية يستجيبون للعلاجات القياسية، فإن العديد من الظروف تستدعي استخدام علاجات غير قياسية أو غير موصوفة على سبيل المثال، قد يكون المرضى الذين يعانون من الصدفية المقاومة للعلاج أو الذين لديهم آثار سلبية متعددة للعلاجات الأخرى مرشحين جيدين للعلاجات غير المصنفة، ويستفيد المرضى الذين يعانون من أشكال غير عادية ويصعب علاجها من الصدفية مثل: الصدفية البثرية والصدفية اللويحية من العلاج بالكولشيسين. (29)



الشكل رقم (24) تمثل حالة إصابة بالصدفية اللويحية

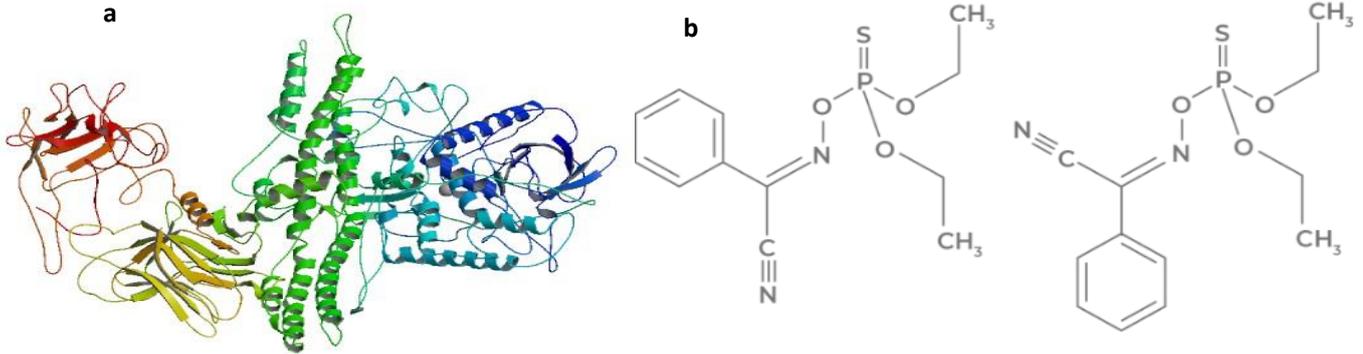
تتميز الصدفية اللويحية بوجود لويحات حمامية حرشفية تؤثر بشكل رئيسي على الأسطح الباسطة ولكنها تنتشر في جميع مناطق الجسم تشمل العلاجات المعتمدة حالياً الستيروئيدات القشرية الموضعية ومشتقات فيتامين D.

تم اقتراح الكولشيسين الموضعي أو الجهازى ولوحظ تحسن الصدفية اللويحية باستخدام الكولشيسين الموضعي 1% في 12 شخصاً، وتم تطبيق العلاج الجهازى أيضاً على 22 مريضاً بجرعة (0.02) ملغ لكل كيلوجرام يومياً. حيث أظهر ثمانية من أصل تسعة مرضى بالصدفية شفاء كامل أو شبه كامل.

(30)

## 9. البوتوكس (Botox)

تم اختبار هذا الذيفان من قبل الجراحين من عام 1978, عندما قرر الطبيب الان سكوت دراسة تأثير الدواء على مرضى الحول بعد موافقة منظمة الغذاء و الدواء الامريكية . بعد عشر سنوات حصلت شركة الاليرغان الايرلندية على الترخيص لتوزيع الدواء حيث غيرت اسمه من ( oculinum ) الى الاسم الذي نعرفه الان (botox) و استخدم في تجارب سريرية لعلاج تشنج الاجفان (belpharospasm) و التوتر العضلي العنقي (cervical dystonia) و في عام 1987 لاحظت مريضة حول غياب تجاعيد المحيطة بعينها بعد العلاج و عند ملاحظة الاطباء لذلك قامو بعدة دراسات الى أن تم استخدام البوتوكس كعلاج خارج التسمية لتخفيف التجاعيد و حصل على الترخيص ليستخدم بشكل علاجي في 2002



الشكل رقم (25) الشكل الفراغي (a) و التركيب الكيميائي (b) لذيفان البوتولونيوم

### 9.1. الاستطبابات:

يستخدم البوتوكس في:

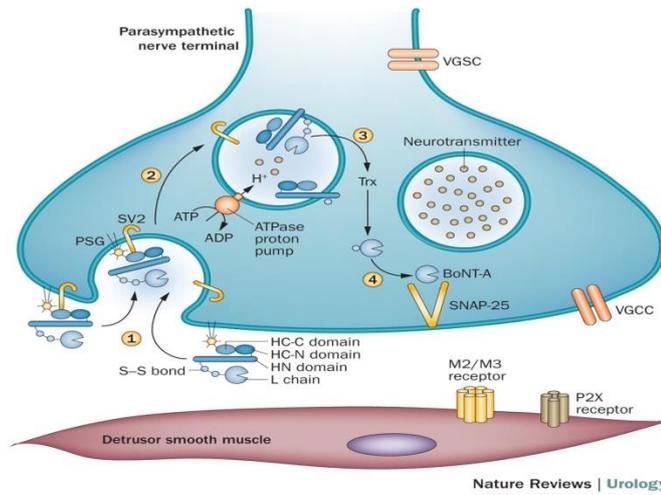
- المعالجات التجميلية
- تجاعيد الوجه و الانف و العبوس
- أحيانا في عمليات تجميل الانف غير الجراحية. (31)

تلعب سموم البوتولينوم الآن دورًا مهمًا للغاية في إدارة مجموعة متنوعة من المجالات الطبية ، وخاصة الحول (strabismus) وخلل التوتر العضلي العنقي (cervical dystonia)، والشلل النصفي (hemiplegia) ، واضطرابات الحركة التشنجية المختلفة ، والصداع (headache) ، وفرط اللعاب (hyper salivation) ، وفرط التعرق (hyperhidrosis) ، وبعض الحالات المزمنة التي لا تستجيب إلا جزئيًا للعلاج الطبي.

تشمل التطبيقات التجميلية تصحيح الخطوط والتجاعيد في جميع أنحاء الوجه والذقن والرقبة والصدر او لتطبيقات جلدية مثل فرط التعرق. عادة ما يتم حمل حقن توكسين البوتولينوم بشكل جيد والآثار الجانبية قليلة. المعرفة الدقيقة وفهم التشريح الوظيفي لعضلات الوجه ضروريان للغاية لاستخدام سموم البوتولينوم بشكل صحيح في الممارسة السريرية. (32)

## 9.2. آلية التأثير:

يعد ذيفان البوتولينوم من أكثر المواد الحيوية السامة المعروفة و هو سم عصبي تنتجه بكتيريا كلوستريديوم بوتولينوم. يطور *Clostridium botulinum* ثمانية سموم خارجية يمكن تمييزها مستضديًا A ، B ، C 1 ، C 2 ، D ، E ، F ، G ، مستضديًا مع النقل العصبي عن طريق تثبيط افراز الأسيتيل كولين ، وهو الناقل العصبي الرئيسي في الوصل العصبي العضلي ، مما يؤدي الى شلل العضلات. وعادةً ما يستمر الضعف الناجم عن الحقن بذيفان البوتولينوم A حوالي ثلاثة أشهر. (32)



الشكل رقم (26) آلية تأثير سم البوتولينوم

## 9.3. الاستخدام خارج التسمية للبتوكس:

### 9.3.1. معالجة الشق الشرجي: (Anal fissure)

يُعرّف بأنه تمزق خطي منتشر في الغشاء المخاطي للقناة الشرجية، وعادة ما يصل من الخط المسنن إلى الحافة الشرجية. يُعتقد أن فرط التوتر وتشنج العضلة العاصرة الشرجية الداخلية والذي يؤدي إلى نقص التروية الموضعي، لهما تأثير كبير على تطور الشقوق الشرجية المزمنة وتوصي جمعية أطباء القولون والمستقيم في بريطانيا العظمى وإيرلندا، والكلية الأمريكية لأمراض الجهاز الهضمي، والجمعية الأمريكية لجراحي القولون والمستقيم حاليًا باستخدام الديلتيازيم كعلاج خط اول ويُفضل على النترات الموضعية (موضعي Glycerol trinitrate).

يمكن استخدام البتوكس كعلاج خط ثاني لمقاومة الشقوق الشرجية بعد الديلتيازيم. و في مراجعة منهجية للتجارب السريرية أكدت أنه على الرغم من معدلات الشفاء المتساوية تقريبًا في 8 أسابيع بين مجموعتي البتوكس والنترات، 66.7% و 63.8% على التوالي، و يكون معدل شفاء أقل قليلًا بنسبة 52.3% للديلتيازيم الموضعي، أظهر علاج البتوكس أعلى تكرارية في استعماله عند 41.7% من المرضى

من بين الإرشادات المذكورة ، تقترح جمعية أطباء القولون والمستقيم في بريطانيا العظمى وإيرلندا جرعة معينة من البتوكس تتراوح من 20 إلى 25 وحدة دولية في جرعتين مقسمتين يتم حقنها في العضلة العاصرة الداخلية على جانبي الشق ومع ذلك ، فإن التوصيات الصادرة عن جمعية أمراض القولون والمستقيم في بريطانيا العظمى وإيرلندا تؤكد أن فعالية البتوكس لا تعتمد على الجرعة ، وأن معدل سلس البراز بعد الجراحة لا علاقة له بجرعة البتوكس و لا يوجد فرق في معدلات الشفاء حسب المواقع وعدد الحقن لكل جلسة . و في إحصائية أخرى لوحظ أن جرعات البتوكس المنخفضة تقلل بشكل طفيف من خطر سلس البراز وتكرار حدوثه على المدى الطويل.

وفي دراسة استقصائية التي أجريت في مطلع العام 2020/2019، والتي أجريت على أعضاء الجمعية الأمريكية لجراحي القولون والمستقيم American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)، أعلن 90% من مجموع المستجيبين البالغ عددهم 216 شخصًا عن حقن البتوكس في 50-100 وحدة دولية. إن الغالبية منهم (53%) يقسمون محيط القناة الشرجية الى اربع ارباع و يحقنون في كل ربع الجرعة المحددة و بالتاكيد هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتطوير معايير علاج الشق الشرجي المناسبة باستخدام البتوكس.

### 9.3.2 فرط التعرق الأساسي: (Hyperhidrosis)

يُعرّف فرط التعرق (HH) بأنه إفراز العرق المفرط. نظرًا لتنوع التقارير البحثية التي تحدد انتشار هذه الحالة، فمن الصعب حاليًا تقديرها. ويُعرّف فرط التعرق الأولي (Primary Hyperhidrosis) بأنه تعرق مجهول السبب لا ينتج عن حالات طبية أو آثار جانبية للأدوية. ويؤثر بشكل شائع على الإبطين، وراحتي اليدين، القدمين، والجبهة، مما يقلل من جودة حياة المريض.

لتشخيص PHH، يجب ملاحظة التعرق المفرط لأكثر من ستة أشهر وأن يشمل على الأقل اثنين من المتغيرات التالية: التعرق أكثر من مرة في الأسبوع، المرضى الذين تقل أعمارهم عن 25 عامًا، وجود تاريخ عائلي، التعرق ثنائي الجانب.

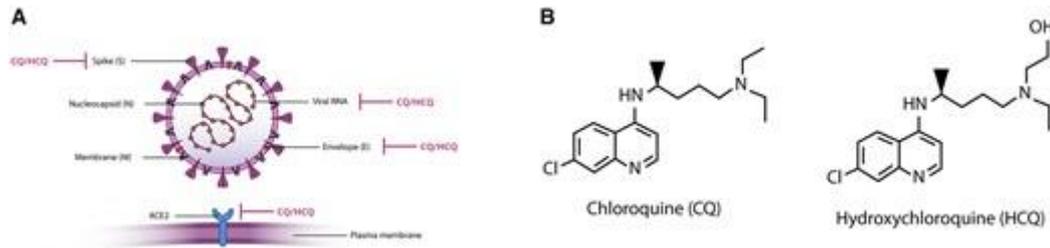
تطبيق كلوريد الألمنيوم هو خيار أول في العلاج، وله آثار جانبية قليلة. عندما تفشل استراتيجيات العلاج الموضعي فإن العلاج الموصي به هو حقن البوتوكس كعلاج فردي أو بالاشتراك مع كلوريد الألمنيوم أشارت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لاستخدام البوتوكس "لعلاج فرط التعرق الإبطيني الأولي الشديد الذي لا تتم إدارته بشكل كافٍ بالعلاجات الموضعية." وتؤكد أنه لم يتم إثبات سلامة وفعالية البوتوكس في حالات فرط التعرق في مناطق الجسم الأخرى واستخدامها في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عامًا.

تركيبة البوتوكس الوحيدة المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) للعلاج هي BoNT-A. يُنصح بجرعة من 50 وحدة داخل الأدمة، من 0.1 إلى 0.2 مل من لكل إبط موزعة بالتساوي في مواقع متعددة (10-15 موقع) تقريبًا 1 - 2 سم على حدى مع تخفيف 100 وحدة / 4 مل مع 0.9 % محلول ملحي.

و قد ثبت أن BoNT-A فعال للاستخدام خارج التسمية لمناطق الأخرى التي تعاني فرط التعرق مثل راحة اليدين، الجذع، النعلين، الجبهة. ويعتبر العلاج باستخدام BoNT-A آمنًا، والآثار الجانبية الرئيسية التي قد تحدث هي ألم ونزيف موضع الحقن والتهاب البلعوم والمتلازمة الشبيهة بالإنفلونزا (29)

## 10. الكلوروكين (Chloroquine)

اشتهر الكلوروكين كعلاج مضاد للملاريا و اشتق كما نعلم من الكينين من أشجار الكينا . و يعد الكينين هو المركب الفعال و كان له العديد من الاستخدامات الطبية من قبل شعوب الانكا لعلاج الرجفان او انخفاض الحرارة الذي كان يعتبر انه بسبب الملاريا بحد ذاتها. و في بداية الدراسات المطبقة لاستخلاص مركبات صناعية من الكينين تم استخلاص اللون البنفسجي في عام 1820 الذي عاد على العالم بيركن بالعديد من الارباح. و لم يتم اصطناع الكينين حتى العام 1944 و لم تستطع اي طريقة اصطناع ان تنافس المادة المستخلصة من اللحاء. في 1934 تم اصطناع الكلوروكين و قيل انه في غاية السمية خوفا من تلون الجلد البشري باللون البنفسجي لكن تم تاكيد استخدامه كعلاج بعد الحرب العالمية الثانية و جاء بعده الهيدروكسي كلوروكين باضافة مجموعة هيدروكسيل على جذر ال N-ethyl و له فعالية مشابهة للكلوروكين.



الشكل رقم (27) يوضح التركيب الكيميائي للكلوروكين و الهيدروكسي كلوروكين و موقع ارتباطه بالمستقبل

### 10.1 الأشكال الصيدلانية:

- حقن عضلي أو تحت الجلد بجرعة 3.5 مجم / كجم 6 ساعات حتى جرعة إجمالية تبلغ 25 مجم / كجم.
- مضغوظات فموية بجرعة 500مغ مرة بالاسبوع لمدة اسبوعين قبل السفر الى المنطقة الموبوءة و لبعد 8 اسابيع من مغادرة المنطقة

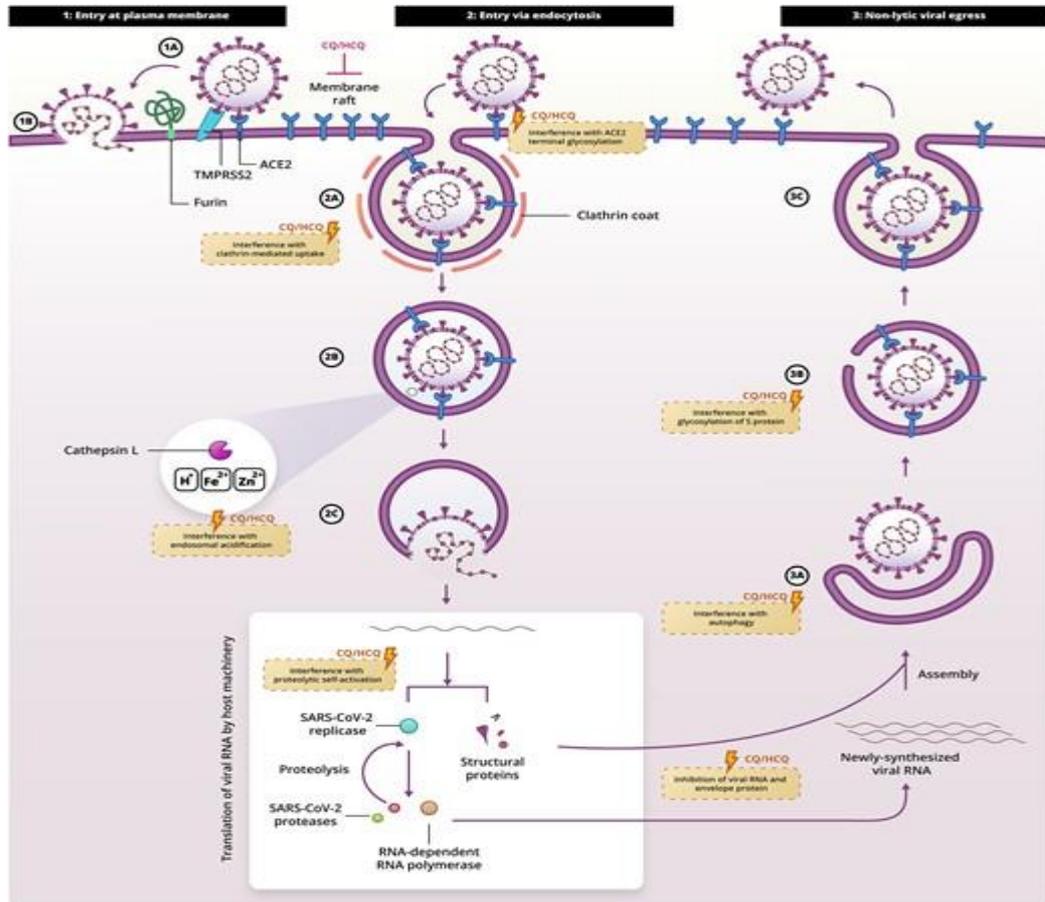
## 10.2. الاستطبانات:

يستطب دواء الكلوروكين ومشتقاته في الحالات التالية:

- علاج الملاريا
- التهاب المفاصل الروماتزمي
- الذئبة الحمامية.

ويعطى هذا الدواء بشكل مضغوطات فموية(31)

ويعتبر الكلوروكين معتمد من (FDA) لعلاج الملاريا كما توصي إدارة الغذاء والدواء الأمريكية به لعلاج داء الزحار. أما استخدامات الكلوروكين الغير المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية هي لعلاج بعض أمراض المناعة الذاتية، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية الجهازية و تشير الأبحاث الحالية أيضاً إلى أن الكلوروكين قد يكون مفيداً كدواء مضاد للأورام لعلاج السرطان بالاشتراك مع العلاج الكيميائي والشعاعي(33)



الشكل(28) يوضح الية تأثير الكلوروكين على مستقبلات الخلية

### 10.3. آلية التأثير:

هو مضاد لجراثيم *Bacillus megaterium* حيث يثبط الاضطناع الحيوي للحمض النووي الريبي والحمض النووي الريبي منقوص الاكسجين و يخرب الحمض النووي الريبي الريبوزومي ويثبط تخليق البروتين (34)

### 10.4. الاستخدام خارج التسمية:

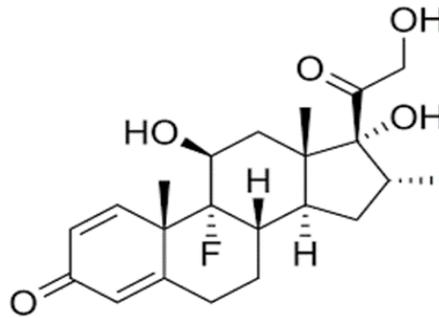
في الآونة الأخيرة، أدى ظهور جائحة COVID-19 إلى زيادة البحث عن علاجات محتملة يمكن أن تثبت فعاليتها في السيطرة على نتائج المرض أو تحسينها. نظرًا لخصائصه المضادة للفيروسات، خاصة تلك التي أظهرت فعاليتها في تقليل تأثيرات SARS-CoV-1، فقد تم التفكير في Hydroxychloroquine لعلاج SARS-CoV-2 وبالتالي فيروس كوفيد 19 (35)

ينتقل SARS-CoV-2 من خلال استنشاق الرذاذ الملوث من الجهاز التنفسي ثم ترتبط الجزيئات الفيروسية بظهارة الجهاز التنفسي مع بروتين السنبل (S) لـ SARS-CoV-2 ومستقبل الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) على سطح الخلايا الظهارية لغزو الخلية المضيفة، ي تنشيط البروتين S عن طريق انقسام بروتيني متسلسل من خطوتين: أولاً انشقاق المنطقة N-terminal S1 والمنطقة C-terminal S2 ثم تنشيط الانقسام للموقع s2

يغزو الفيروس الخلايا بعد الارتباط بمستقبل ACE2 إما عن طريق غشاء الخلية أو عبر مسار داخل الجسم. يؤدي كلا المسارين إلى إطلاق الحمض النووي الريبي الفيروسي في سيتوبلازم الخلية المضيفة. يعيق الكلوروكين و الهيدروكسي كلوروكين الدخول الفيروسي إلى الخلية عن طريق التداخل مع التحمض الداخلي (Endosomal acidification) عبر منع تنشيط الكاثيبسين L واستيراد الحديد وعزل الزنك والتداخل مع الارتباط بالجليكوزيل الطرفي لـ ACE2 و العديد من الآليات الأخرى. قد يمنع أيضا الانتشار الفيروسي عن طريق التداخل مع الارتباط بالجليكوزيل لبروتين (3B) S و / أو التداخل مع الالتهام الذاتي (autophagy). (36)

## 11. الديكساميثازون (Dexamethasone)

اكتشفت مجموعة من الكيميائيين في شركة Merck الديكساميثازون ، وهو هرمون ستيرويدي ، اكتشف في عام 1958 باعتباره من الستيرويدات المضادة للالتهابات. قامت شركة Merck بتسويق الديكساميثازون باسم العلامة التجارية Decadron في عام 1959. كدليل على مدى المنافسة في هذا المجال أثناء العصر الذهبي لعقاقير هرمون الستيرويد، صنعت شركة شيرينغ في وقت واحد نفس المركب أيضًا. واعتبر الكورتيزون دواء سحري لكل الامراض في وقتها حتى اكتشفت اثاره الجانبية الضارة على المدى الطويل بعد ذلك



الشكل رقم (29) يوضح الصيغة الكيميائية للديكساميثازون

### 11.1. الاشكال الصيدلانية:

- حقن عضلي
- حقن وريدي
- حقن شرياني
- مضغوطات فموية
- شراب

## 11.2. الاستطباب:

يحتوي الديكساميثازون على مجموعة متنوعة من الاستخدامات في المجال الطبي. كعلاج التصلب اللويحي والحساسية والوذمة الدماغية والالتهاب والصدمة والغثيان. يستخدمه الأطباء كعامل تشخيص لمرض كوشينغ.

في علاج الالتهاب، يُنصح بالبدء بجرعات منخفضة تبلغ 0.75 مجم / يوم، والتي يمكن معايرتها إلى 9 مجم / يوم، مع تقسيم الجرعات إلى 2 إلى 4 جرعات على مدار اليوم، والتي تنطبق على الحقن الوريدي والعضلي والقموي. يمكن استخدامه بشكل أقل عند إعطائه مباشرة على الآفة أو الأنسجة المتحسسة بجرعات تتراوح من 0.2 إلى 6 ملغ في اليوم.

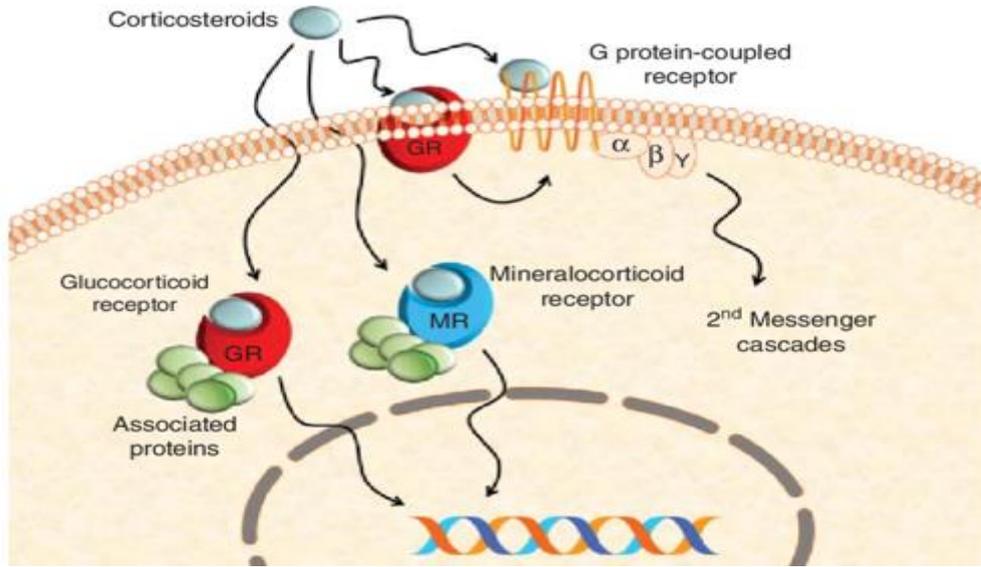
## 11.3. آلية التأثير:

إن الديكساميثازون هو ستيروئيد قشري سكري يعمل عن طريق قمع هجرة العدلات وتقليل تكاثر مستعمرات الخلايا الليمفاوية وتقليل نفوذ الغشاء الشعري. يثبط البروستاغلاندين، وبعض السيتوكينات (إنترلوكين-1، إنترلوكين-12، إنترلوكين-18، عامل نخر الورم، إنترفرون-جاما، وعامل تحفيز الخلايا المحببة-الضامة).

و إن آلية تأثيره المضادة للغثيان سببها تثبيط اصطناع البروستاغلاندين أيضا، من خلال إظهار الفعالية المضادة للالتهاب .

حيث يعطى كمضاد التهاب بجرعة بين 0.5 إلى 40 مغ

أما كعامل مضاد للغثيان، جرعه تتراوح بين 2.5-10 مغ في اليوم(37)



الشكل رقم (30) يوضح آلية عمل الستيروئيدات القشرية

#### 11.4. الاستخدام خارج التسمية:

نظرًا لآلية عملها المضادة للالتهابات، إن الستيروئيدات القشرية تعتبر مسكنًا فعالًا للألم المرتبط بالالتهاب وفي إدارة المضاعفات المرتبطة بالسرطان كالأورام الخبيثة في الدماغ وانضغاط الحبل الشوكي بسبب وجود نقائل ورمية. ومع ذلك، فإن الستيروئيدات القشرية لها مجموعة واسعة من الآثار الضارة حسب الجرعة والوقت.

الديكساميثازون مفيد في علاج الغثيان الناجم عن العلاج الكيميائي. كما أنه يستخدم في وقاية وعلاج داء المرتفعات.

وفي دراسة عشوائية وبوجود البلاسيبو لتقييم فعالية جرعة وريدية واحدة من 20 ملغ ديكساميثازون كمضاد للغثيان في 31 مريضًا يتلقون العلاج الكيميائي للسرطان. عانى المرضى الذين عولجوا بالديكساميثازون من الغثيان والإقياء بشكل أقل دون تأثير ملحوظ على الشهية أو نشاط المريض، مع انعدام وجود الآثار الجانبية. نستنتج أن جرعة واحدة من الديكساميثازون التي تعطى عن طريق الوريد عيار 20 ملغ هي مضاد آمنة وفعالة كمضاد للإقياء للمرضى الذين يتلقون علاج كيميائي للسرطان باستثناء دواء السيسلاتين (38)(39)(40)

## 12. الميتفورمين (Metformin)

اصبح الميتفورمين (ثنائي ميثيل بيجوانيد)الخط الاول لخفض غلوكوز الدم لإدارة مرض السكري من النوع 2. يرتبط تاريخه بـ *Galega officinalis* (المعروف أيضًا باسم شارع الماعز) ، وهو دواء عشبي تقليدي في أوروبا ، وجد أنه غني بـ *guanidine* ، والذي اظهر في عام 1918 أنه يخفض نسبة الغلوكوز في الدم. تم تصنيع مشتقات الغوانيديين ، بما في ذلك الميتفورمين ، وبعضها ( لكن ليس الميتفورمين) كان يستخدم لعلاج مرض السكري في عشرينيات وثلاثينيات القرن الماضي ولكن تم إيقافه بسبب السمية وزيادة توافر الأنسولين. تمت إعادة اكتشاف الميتفورمين في البحث عن العوامل المضادة للملاريا في الأربعينيات من القرن الماضي ، وخلال الاختبارات السريرية ، أثبتت فعاليتها في علاج الإنفلونزا عندما خفضت في بعض الأحيان نسبة الغلوكوز في الدم. تمت متابعة هذه الخاصية من قبل الطبيب الفرنسي جان ستيرن ، الذي أبلغ عن استخدام الميتفورمين لعلاج مرض السكري في عام 1957. ومع ذلك ، لم يتلق الميتفورمين اهتمامًا محدودًا لأنه كان أقل فاعلية من البيجوانيدات الأخرى التي تخفض الجلوكوز (الفينفورمين والبوبفورمين) ، والتي توقفت في أواخر السبعينيات بسبب ارتفاع مخاطر الإصابة بالحمض اللبني.(41)



الشكل رقم(31) الصيغة الكيميائية للمتفورمين



الشكل(32) نبات شارع الماعز (goat's rue)

## 12.1. الأشكال الصيدلانية:

مضغوطات فموية (500/850/1000)مغ



الشكل رقم (33) يوضح الاسم التجاري للميتفورمين

## 12.2. الاستطبابات:

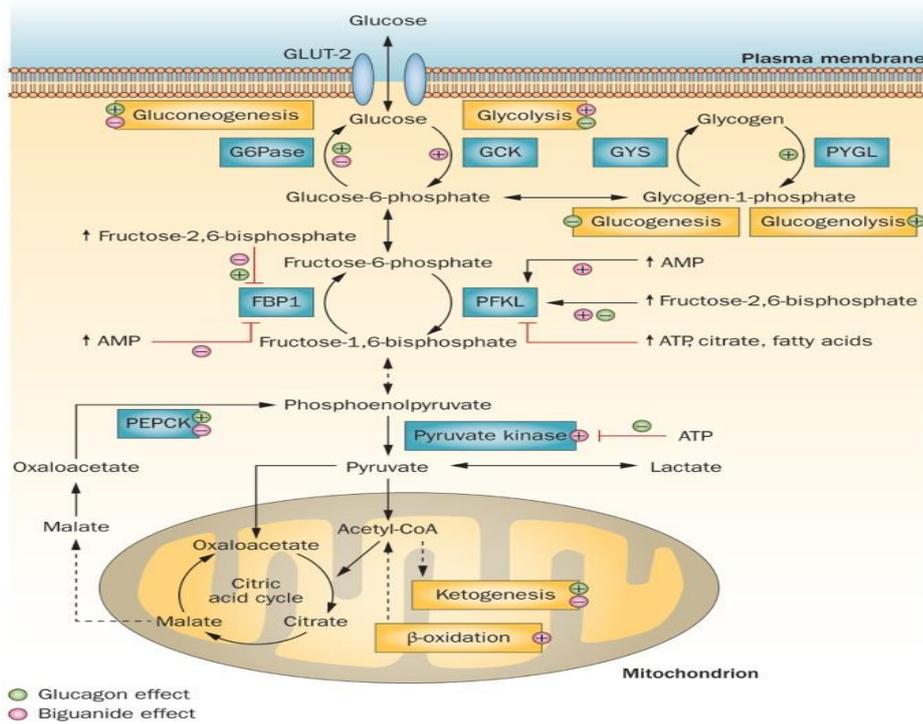
يعتبر الميتفورمين العلاج الدوائي الأول لمرض السكري من النوع 2 و هو من الأدوية الأكثر شيوعًا لهذه الحالة في جميع أنحاء العالم ، إما بمفرده أو بالاشتراك مع أدوية أخرى. الميتفورمين هو أحد أنواع البيغوانيد ، وهي فئة عقاقير من أصل عشبي تستخدم على نطاق واسع لعلاج مرض السكري (42)

## 12.3. آلية التأثير:

لقد ثبت أن الميتفورمين يعمل على البروتين كيناز المنشط AMP والمعتمد على AMPK عن طريق تثبيط عمل الميتوكوندريا وأيضًا عن طريق تثبيط نازعة هيدروجين الغليسيروفوسفات في الميتوكوندريا (43)

ينقص غلوكوز الدم الصيامي والارتفاع التالي للوجبات حيث يثبط الاصطناع الجديد للغلوكوز في الكبد والكلى و ينه قبط الغلوكوز من قبل العضلات المخططة والأنسجة الأخرى و يبطئ امتصاص الغلوكوز من السبيل المعدي المعوي

حيث ينقص من التراكيز البلازمية للغلوكاجون و لا يسبب زيادة في الوزن كمركبات السلفونيل يوريا ولذلك يعطى لدى مرضى النمط الثاني البدينين و يسبب قههم ويحرض نقصان الوزن. و يقلل الميتفورمين من خطر الإصابة بالسكري عند الشباب البدينين ذوي الخطر العالي. يستخدم لخفض السكر بجرعة بدئية 500 مغ في اليوم قد تصل إلى 2.55 غ يوميا(44)



الشكل رقم (34) يوضح الية تأثير الميتفورمين

## 12.4. الاستخدام خارج التسمية:

الميتفورمين هو الدواء المرجعي خارج التسمية الذي يعالج العقم عند النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCO) والمترافق مع حدوث مقاومة للانسولين (45)

### 12.4.1. متلازمة المبيض متعدد الكيسات

#### (polycystic ovarian syndrome):

السبب الدقيق لمتلازمة تكيس المبايض غير معروف ، لكنه غالبًا وراثي.كونه مرتبط بمستويات الهرمونات غير الطبيعية في الجسم ، بما في ذلك المستويات العالية من الأنسولين، الأنسولين هو هرمون يتحكم في مستويات السكر في الجسم، حيث تقاوم العديد من النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض عمل الأنسولين في أجسامهن وينتجن مستويات أعلى من الأنسولين للتغلب على ذلك.مما يساهم

في زيادة إنتاج ونشاط الهرمونات مثل التستوستيرون. قد تزيد السمّة أيضاً من كمية الأنسولين التي ينتجها الجسم مما يساعد الحالة على التفاقم(46)

## 12.5. الجرعة لمرضى السكري:

الجرعة الدوائية عن طريق الفم (أقراص):

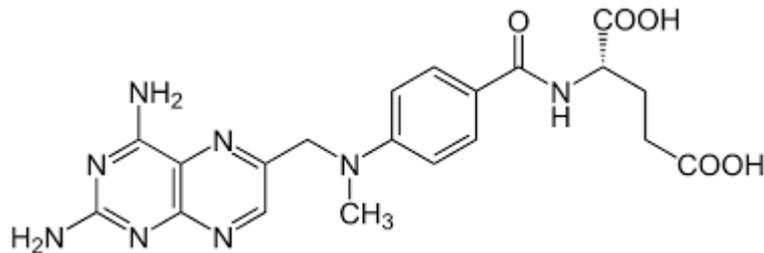
في البداية ، 500 ملليغرام مرتين في اليوم مع وجبات الصباح والمساء ، أو 850 ملليغرام يومياً مع وجبة الصباح(48)(47)

## 12.5.1. الجرعة لمرضى تكيس المبايض:

علاج النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض بالميتفورمين بجرعة 2000 ملغ يومياً(50)(49)

## 13. الميثوتريكسات (Methotrexate):

ينتمي الميثوتريكسات إلى مجموعة الأدوية المعروفة باسم مضادات الأورام (أدوية السرطان). حيث يثبط هذا الدواء الإنزيم الذي تحتاجه الخلايا لتعيش. مما يتعارض مع نمو الخلايا السرطانية التي يتلفها الجسم في النهاية. حيث استخدم لعلاج أورام الدم ثم في علاج الصدف و بعدها في التهاب المفاصل الرثياني.



الشكل رقم (35) يوضح الصيغة الكيميائية للميثوتريكسات

### 13.1. الأشكال الصيدلانية:



الشكل رقم (36) يبين الأشكال الصيدلانية للميثوتريكسات

- مضغوطات فموية
- حقن عضلي
- حقن تحت الجلد
- شراب فموي

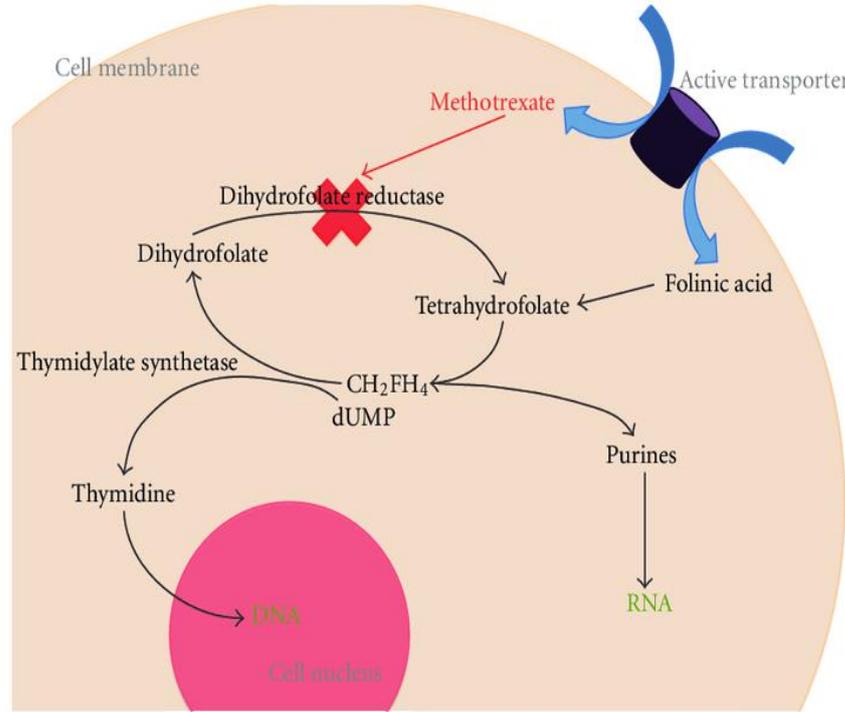
### 13.2. الاستطبابات:

يعد الميثوتريكسات أحد مضادات الاستقلاب ومن استطباباته الأكثر شيوعاً:

- في العلاج الكيميائي لأنواع مختلفة من السرطانات
- مثبط للمناعة في أمراض المناعة الذاتية
- لمرضى الصدفية
- الذئبة الحمامية الجهازية (51)

### 13.3. آلية التأثير:

يدخل الميثوتريكسات إلى الأنسجة ويتم تحويله إلى ميثوتريكسات بولي غلوتامات بواسطة فولي بولي غلوتامات سنتاز و يعمل الميثوتريكسات عبر تثبيط الإنزيمات المسؤولة عن اصطناع النوكليوتيدات بما في ذلك ثنائي هيدرو فولات ريدوكتاز ، ثيميديلات سنتاز ، أمينو إيميدازول كربوكساميد ريبونوكليوتيد ترانسفيراز (AICART) ، واميذوفسفوريبوسيل ترانسفيراز و بالتالي فان تثبيط اصطناع النوكليوتيدات يمنع انقسام الخلايا.



الشكل رقم (37) يوضح الية عمل الميثوتريكسات

### 13.4. الاستخدام خارج التسمية:

استخدم الميثوتريكسات خارج نطاق التسمية في علاج الحمل خارج الرحم (Ectopic Pregnancy)

عن طريق تثبيط بعض الإنزيمات التي تحافظ على الحمل مثل

( $17\alpha$ -hydroxylase), ( $\Delta 5-4$  isomerase) , ( $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase)

الأنسجة من النمو بشكل أكبر ويمنعها من التمزق (الانفجار). ثم يتم امتصاص أنسجة الحمل تدريجياً من

قبل الجسم (52)

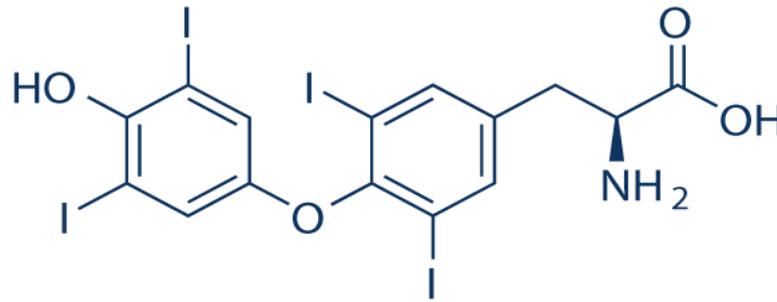
في حالة عدم وجود أي سبب يدعو للقلق، فإن البروتوكول الموصى به للعلاج الطبي للحمل خارج

الرحم هو حقنة عضلية واحدة من الميثوتريكسات (MTX) بجرعة 1 مجم / كجم أو 50 مجم / م

(53)

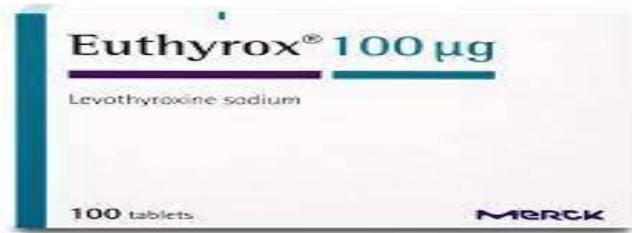
## 14. الليفوتيروكسين (Levothyroxine)

تم عزل هذا المركب من الغدة الدرقية للخنزير في عام 1914 و من ثم تم اصطناعه و لأول مرة في مخبر عيادات مايوكلينيك باميركا عام 1927 و تم تقديم الليفوتيروكسين لأول مرة بواسطة شركة Merck، ألمانيا ، في عام 1972 ، ومنذ ذلك الحين ظلت الشركة تشارك بنشاطات البحث حول هذا الدواء لعلاج قصور الغدة الدرقية.



الشكل رقم (38) يوضح الصيغة الكيميائية لليفوتيروكسين

### 14.1. الأشكال الصيدلانية:



الشكل رقم (39): يوضح الاسم التجاري لليفوتيروكسين

- مضغوطات فموية
- كبسولات فموية
- حقن عضلي
- حقن وريدي

### 14.2. الاستطبابات:

استعمل الليفوتيروكسين فمويا لعلاج قصور الغدة الدرقية الأولي والثانوي. يحدث قصور الغدة الدرقية الأولي عندما يكون الخلل في الغدة النخامية، ويؤدي ذلك الى انخفاض إنتاج هرمون الغدة الدرقية (TSH) . بالإضافة إلى ذلك، حصل

الليفوثيروكسين على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لتثبيط عمل الغدة النخامية وحصل الثيروتروبين كدور عامل مساعد للجراحة والعلاج باليود المشع لإدارة سرطان الغدة الدرقية المعتمد على الثيروتروبين. يعطى الليفوثيروكسين حقناً لعلاج غيبوبة الوذمة المخاطية (myxedema coma) أو قصور الغدة الدرقية الحاد (acute hypogonadism) وهو علاج معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية

### 14.2.1. قصور الغدة الدرقية الأولي (Primary hypothyroidism):

هو ناجم عن خلل في الغدة الدرقية، والسبب الأكثر شيوعاً هو في أمراض المناعة الذاتية (التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو) وقصور الغدة الدرقية علاجي المنشأ (بعد استئصال الغدة الدرقية).

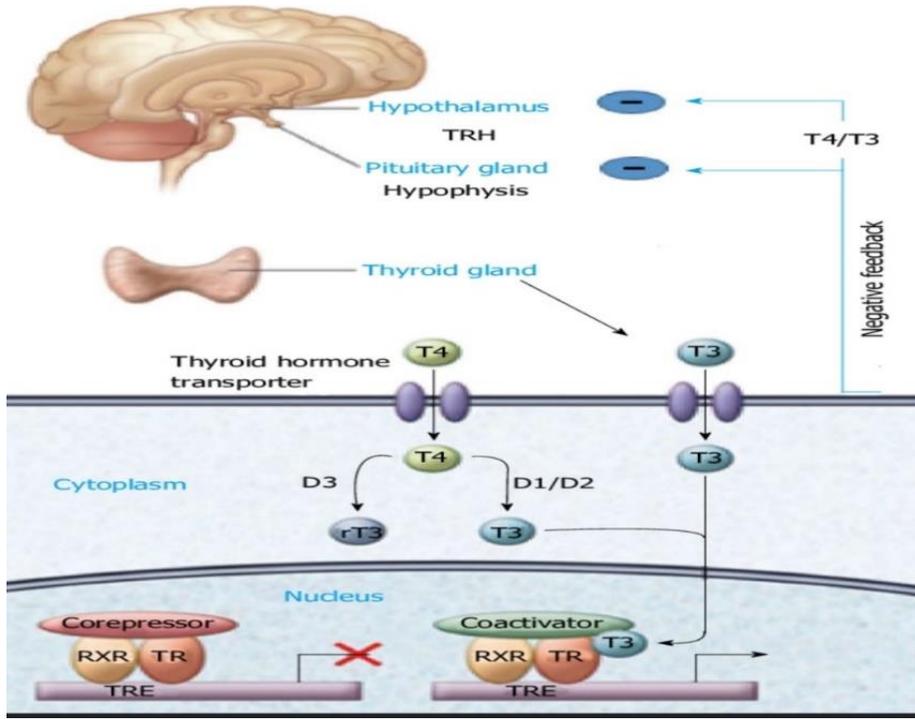
### 14.2.2. قصور الغدة الدرقية الثانوي (Secondary)

**hypothyroidism):** يحصل عند وجود خلل في الغدة النخامية (من أورام الغدة النخامية إلى التدخل الجراحي)، مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج هرمون الغدة الدرقية (TSH) ويعد قصور الغدة الدرقية الشديد أمراً نادراً، حيث يكون الخلل في منطقة ما تحت المهاد مع انخفاض إنتاج هرمون (TRH).

## 14.3. آلية التأثير:

إن الليفوثيروكسين (T4) مصطنع من هرمون الغدة الدرقية الطبيعي في الجسم. حيث يفرز الوطاء الهرمون المطلق للثيروتروبين (TRH) ، مما يحفز الغدة النخامية الأمامية على إفراز الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) ، والذي يحفز الغدة الدرقية لاحقاً على إفراز 80% من (T4) و 20% triiodothyronine (T3) ثم يتم تحويل خمسين بالمائة من هرمون الغدة الدرقية (T4) إلى مستقبله النشط L-triiodothyronine (T3) بعدها تعمل هرمونات الغدة الدرقية عن طريق الارتباط ببروتينات مستقبلات الغدة الدرقية الموجودة في نواة الخلية.

بمجرد دخولها إلى النواة، تؤثر هرمونات الغدة الدرقية بشكل مباشر على انتساخ الحمض النووي لتؤدي إلى زيادة عمليات الاستقلاب في الجسم عن طريق زيادة استحداث السكر واصطناع البروتين وتعبئة مخازن الغليكوجين والعديد من الوظائف الأخرى. في الحالات التي تتوقف فيها هذه العملية (كما يظهر في قصور الغدة الدرقية الأولي والثانوي)، يمكن أن يحاكي الليفوثيروكسين (LT4) إنتاج الجسم الداخلي للـ T4 بواسطة الغدة الدرقية (54)



الشكل رقم (40) يوضح آلية عمل الـ T3 و T4 في الجسم

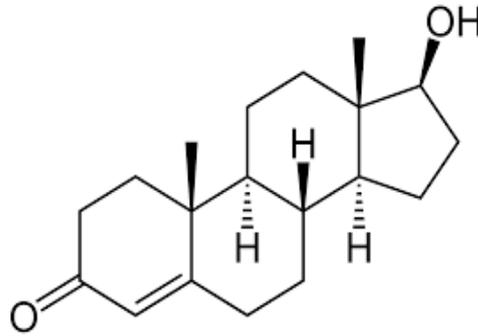
#### 14.4. الاستخدام خارج التسمية:

تم إساءة استخدام ليفوثيروكسين لفقدان الوزن أو لزيادة الطاقة البدنية وهو ليس بالأمر الشائع، ولكنه يحدث، خاصة بين الرياضيين. من المرجح أن يتم تعاطي عقاقير كهذه لخداع اختبارات المخدرات عند الرياضيين مع الحصول على فوائد مماثلة لفوائد المنشطات

على الرغم من احتمال إساءة استخدام الليفوثيروكسين أو إساءة استخدامه من قبل بعض الرياضيين لفقدان الوزن في المسابقات، إلا أن الوكالة العالمية لمكافحة المنشطات (WADA) لم تدرج هذا الدواء بعد في قائمة المواد المحظورة. وعلى الرغم من مخاطره، يتمتع الرياضيون حاليًا بحرية تناول هذا الدواء حتى لو كان وظيفة الغدة الدرقية سليمة. (55)

## 15. التستوستيرون: Testosterone

تم عزل التستوستيرون و اصطناعه في عام 1935 و بعدها بسنتان اصبح من الممكن استعماله على شكل حبيبات تحت الجلد و من ثم تم الحصول على شكله الاستري في حقن عضلية في الاسم العلمي المعروف (تستوستيرون بروبيونات) تم تسويقه لحالة تدعى ( andropause ) و هو مشابه لظاهرة سن الأياس عند النساء. و بسبب تسويقه كمنشط للرجال بأشكال متعددة اصبح اعتماد الرجال في السنين المتقدمة على هذا المركب كبير



الشكل رقم (41) يوضح التركيب الكيميائي للتستوستيرون

### 15.1 الأشكال الصيدلانية:

- لصاقات جلدية
- جيل موضعي
- مضغوطة فموية
- زرعة تحت الجلد
- حقن عضلية

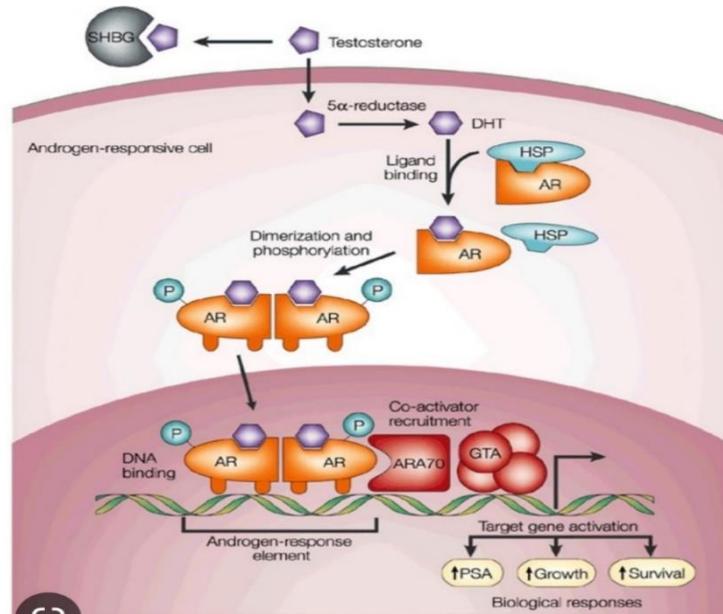
### 15.2 الاستطبابات:

التستوستيرون هو هرمون يستطب للاستخدامات التالية:

- لعلاج قصور الغدد التناسلية
- سرطان الثدي عند النساء
- الأعراض الحركية الوعائية لانقطاع الطمث(56)

### 15.3. آلية التأثير:

يعزز التستوستيرون مستقبلات الأندروجين المسؤولة عن التعبير الجيني الذي يؤدي الى نمو وتطور الأعضاء الجنسية الذكورية والخصائص الجنسية الثانوية وقد تختلف مدة عمل التستوستيرون من مريض لآخر مع نصف عمر يتراوح من 10 إلى 100 دقيقة. إن المؤشر العلاجي واسع بالنظر إلى مستويات هرمون التستوستيرون الطبيعية في رجل بالغ تتراوح بين 300-1000 نانوغرام / ديسيلتر وبالطبع يجب تقديم المشورة للمرضى فيما يتعلق بخطر التعرض الثانوي لمنتجات التستوستيرون الموضعية للأطفال.(57)



يوضح الشكل رقم(42) آلية عمل التستوسترون الطبيعي في الجسم على مستقبلاته

## 15.4. آلية العمل:

يوجد مستقبل الأندروجين في السيتوبلازما بشكل مرتبط ببيروتينات الصدمة الحرارية HSP90 و HSP70 بعد الارتباط بالأندروجين، ينفصل مستقبل الأندروجين عن HSP90 ويتم تغيير شكله لإبطاء معدل الانفصال عن مستقبلات الأندروجين. يتم نقل معقد مستقبلات الأندروجين إلى النواة حيث يرتبط بالحمض النووي ويجند منظمات النسخ الأخرى لتشكيل معقد ما قبل البدء و يؤدي الى التعبير عن جينات معينة . التستوستيرون ومستقبله النشط ثنائي هيدروتستوستيرون (DHT) يثبط مستقبل الأندروجين المسؤول عن تطوير الأعضاء الجنسية الذكورية بما في ذلك البروستاتا والحوصلات المنوية والقضيب وكيس الصفن.

إن هذا التأثير على مستقبلات الأندروجين مسؤول أيضًا عن تطور الخصائص الجنسية الثانوية بما في ذلك شعر الوجه والجسم، وتضخم الحنجرة، وثخانة الحبال الصوتية، والتغيرات في توزيع العضلات والدهون

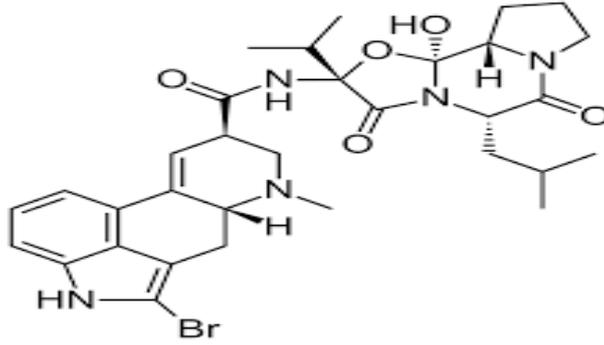
## 15.5. الاستخدام خارج التسمية:

غالبًا ما يتم الترويج لعلاج التستوستيرون للرجال لعلاج انخفاض الطاقة وانخفاض الرغبة الجنسية وضعف الانتصاب وأعراض أخرى(58)

### 15.5.1. قصور الغدد التناسلية (Hypogonadism): وهي حالة مرضية

تتميز بانخفاض مستويات هرمون التستوستيرون، يتم علاجها عادةً باستبدال التستوستيرون هذا في حال كان القصور بسبب ثانوي. كما هو الحال مع أي علاج، يجب على الأطباء أن يوازنوا بين مخاطر وفوائد كل عامل تحت تصرفهم. يعتبر استبدال التستوستيرون الخارجي هو العلاج الأكثر شيوعًا في حالة قصور الغدد التناسلية الذي يصيب البالغين. هناك مجموعة متنوعة من الأدوية التي تعمل على مجموعة واسعة من المواقع على محور الوطاء - الغدد التناسلية الطبيعي والتي يمكن أن تغير إنتاج هرمون التستوستيرون. تُستخدم هذه الأدوية لعدة أسباب في الطب وبما أنه لا توجد موافقة محددة من إدارة الغذاء والدواء لاستخدامها في قصور الغدد التناسلية، فإنها تعتبر "خارج التسمية" عند وصفها للرجال الذين يعانون من انخفاض هرمون التستوستيرون. إن أكثر ما يميز هذه المجموعة من الأدوية هو أنها تؤثر على إنتاج هرمون التستوستيرون الداخلي وبالتالي يمكن اعتبارها علاجًا ترميميًا وليس علاجًا بديلاً.(59)

## 16. البروموكربتين (Bromocriptine)



الشكل رقم (43) يوضح الصيغة الكيميائية للبروموكربتين

### 16.1. الأشكال الصيدلانية:

- مضغوطات و كبسولات فموية



الشكل رقم (44) يوضح الاسم التجاري العالمي للبروموكربتين

### 16.2. الاستطبابات:

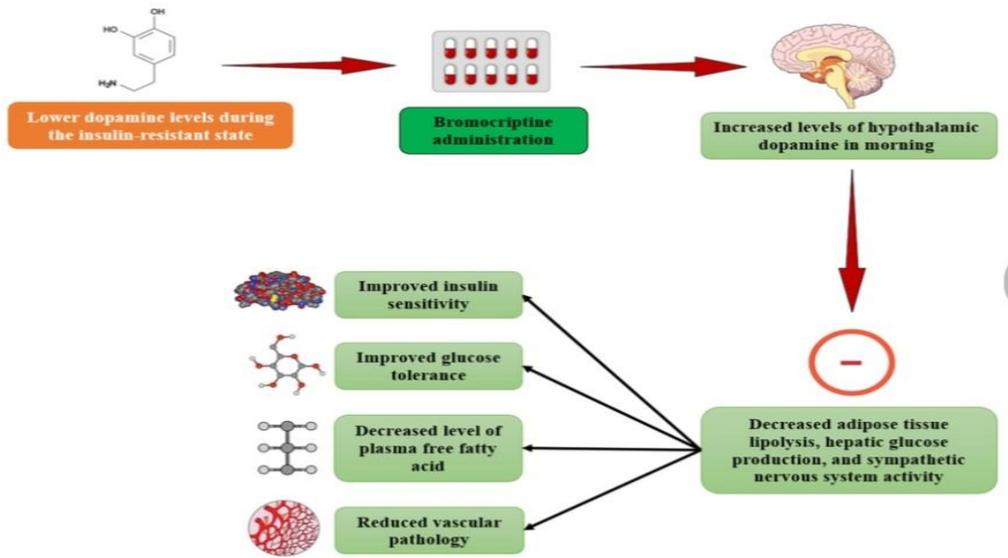
يعد البروموكربتين من مشتقات الإرغوت الأقدم و نادرًا ما يتم استخدامها في مرض باركنسون هذه الأيام بسبب خطر الإصابة بالتليف الرئوي والصمامي(60)  
لكن يعد البروموكربتين هو أحدث دواء معتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج داء السكري من النوع 2(61)

### 16.3. آلية التأثير:

يحفز البروموكريبتين مستقبلات الدوبامين الموجودة مركزياً مما يؤدي إلى عدد من التأثيرات الدوائية. تم تحديد خمسة أنواع من مستقبلات الدوبامين من فئتين فرعيتين من الدوبامين. تتكون فصيلة مستقبلات الدوبامين D1 من مستقبلات فرعية D<sub>1</sub> و D<sub>5</sub>، والتي ترتبط باضطرابات الحركة. تتكون فصيلة مستقبلات الدوبامين D2 من مستقبلات فرعية D<sub>2</sub> و D<sub>3</sub> و D<sub>4</sub>، والتي ترتبط بتحسين أعراض اضطرابات الحركة أيضاً. وبالتالي، فإن التأثير الناهض الخاص بمستقبلات D2، وبشكل أساسي النوعين الفرعيين لمستقبلات D<sub>2</sub> و D<sub>3</sub>، هو من الأهداف الأساسية لعوامل مضادات مرض باركنسون الدوبامينية. ويعتقد أن التحفيز بعد المشبكي ل D<sub>2</sub> هو المسؤول الأول عن التأثير المضاد لمرض باركنسون لمنبهات الدوبامين، في حين أن التحفيز قبل المشبكي D<sub>2</sub> يمنح تأثيرات عصبية. يُظهر مشتق الإرغوت النصف الصناعي هذا نشاطاً ناهضاً agonist على مستقبلات الدوبامين D<sub>2</sub> بالإضافة إلى أن لها نشاط ناهض على مستقبلات 5-هيدروكسي تريبتامين (5-HT)<sub>1D</sub>، الدوبامين D<sub>3</sub>، 5-HT<sub>1A</sub>، 5-HT<sub>2A</sub>

، 5-HT<sub>2B</sub>، 5-HT<sub>1B</sub>، أما النشاط المضاد على المستقبلات الأدرينرجية هو α<sub>2A</sub> و α<sub>2C</sub> و α<sub>2B</sub>. تظهر متلازمة باركنسون عندما يُفقد ما يقرب من 80% من نشاط الدوبامين في المادة السوداء في الدماغ. نظراً لما ذكر سابقاً نقول إن الدوبامين يشارك في تعديل شدة النشاط العضلي المنسق (مثل الحركة والتوازن والمشي)، فقد يؤدي فقدان النشاط إلى خلل التوتر العضلي (تقلص عضلي حاد) *dystonia* والشلل الرعاشي (بما في ذلك أعراض بطء الحركة والرعدة والصلابة) *Parkinsonism*، (تململ داخلي) *akathisia* أو حركات عضلية لا إرادية *tardive dyskinesia* و عادة ما ترتبط بفقدان

نشاط الدوبامين على المدى الطويل، والمتلازمة الخبيثة للذهان *neuroleptic malignant syndrome* (62)، والتي تظهر عند انسداد إفراز كامل للدوبامين بالإضافة إلى أن ارتفاع نشاط الدوبامين في مسار المادة السوداء للدماغ يسبب الهلوسة والأوهام. هذه الآثار الجانبية لمنبهات الدوبامين تظهر في مرضى الفصام الذين يعانون من فرط النشاط في هذه المنطقة من الدماغ و قد يحدث التليف الرئوي بسبب التأثير الناهض للبروموكريبتين في مستقبلات 5-HT<sub>1B</sub> و 5-HT<sub>2B</sub>



الشكل (45) يوضح كيف يؤثر البروموكربتئين في الجسم عبر تثبيطه للمللمستقبلات الدوبامينية

## 16.4. الاستخدام خارج التسمية:

يستخدم هذا الدواء خارج السياق في :

### 16.4.1. -علاج فرط برولاكتين الدم (Hyperprolactinemia): حيث يوصى بجرعة

البدء عن طريق الفم من بروموكربتئين 1.25 إلى 2.5 ملغ / يوم. يمكن معايرة الجرعة تدريجياً بالزيادة بمقدار 2.5 مجم / يوم / كل 2 إلى 7 أيام حتى الوصول الى الجرعة المعتادة من 2.5 إلى 15 مجم / يوم(63)

بسبب تأثيره المثبط للبرولاكتين وإفراز هرمون النمو أدى ذلك إلى استخدامه في الحالات التالية:

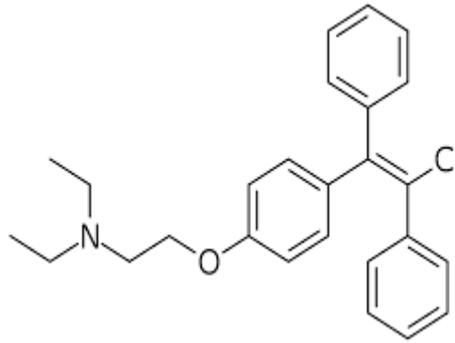
- ضخامة النهايات
- العقم
- ثر الحليب(64)

و يعد العلاج الناهض (agonist) للدوبامين هو العلاج الأساسي للأورام الغدية التي تفرز البرولاكتين وعادة ما ينتج عنها سمية برولاكتين الدم. يتفوق الكابيرجولين على البروموكربتئين فيما يتعلق بالفعالية والألفة. يمكن محاولة سحب الكابيرجولين في المرضى الذين لديهم مستويات برولاكتين طبيعية عند تناول جرعات منخفضة من الأدوية وإثبات تناقص الورم بالأشعة. تم استخدام ناهضات الدوبامين خارج التسمية في المرضى الذين يعانون من ضخامة النهايات، ومرضى كوشينغ، والأورام الغدية غير الوظيفية. يمكن أن تكون تجربة العلاج بالكابيرجولين فقط فعالة في المرضى الذين يعانون من ضخامة

النهايات الخفيفة. تعمل تركيبة كابيرجولين مع روابط مستقبلات السوماتوستاتين أو بيغفيسومانت على تحسين مستوى عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 في غالبية المرضى(65)

## 17. الكلوميفين (Clomiphene)

يصنف الكلوميفين من محفزات الإباضة لعلاج العقم عند النساء. حيث يحفز الإباضة عند النساء اللاتي يعانين من اضطرابات في الإباضة (نقص في دورات الإباضة). تم إنشاء هذا الدواء من قبل فرانك بالوبولي في عام 1956 أثناء عمله في شركة ميريل. و نجح لأول مرة في إحداث الإباضة عند النساء في عام 1961 وتمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) في عام 1967. يمكن استخدام هذا الدواء لمساعدة النساء على الحمل بشكل طبيعي ، أو لتحديد أوقات الإباضة للتلقيح داخل الرحم ، أو لتحفيز نضوج البويضات ليتم استخلاصها واستخدامها في إجراءات مثل الإخصاب في المختبر (IVF)(طفل الانبوب) ، وتقنية نقل الأمشاج الى داخل قناة فالوب(GIFT) ، ونقل الزيجوت داخل قناة فالوب (ZIFT)



الشكل (46) التركيب الكيميائي للكلوميفين

### 17.1. الأشكال الصيدلانية:

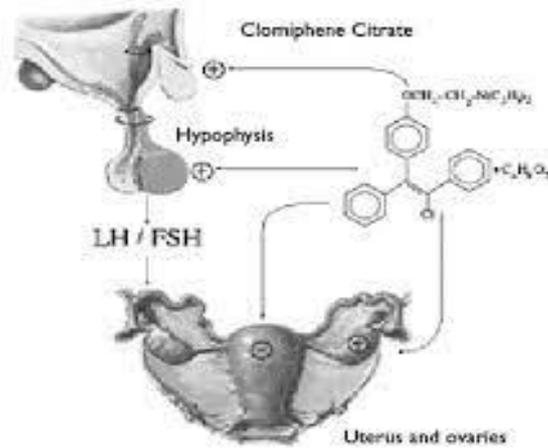
يعطى الكلوميفين بشكل مضغوطات فموية مما يجعله مفضل عن العلاجات الهرمونية الأخرى

### 17.2. الاستطباب:

هو دواء غير ستيروئيدي يتسبب في إفراز الغدة النخامية للهرمونات اللازمة لتحفيز عملية الإباضة يستخدم عقار كلوميفين لإحداث الإباضة لدى النساء المصابات بحالات طبية معينة (مثل متلازمة المبيض المتعدد الكيسات) التي تمنع حدوث الإباضة بشكل طبيعي. (66)

### 17.3. آلية التأثير:

يعد الكلوميدين من مُعدّلات مستقبلات هرمون الاستروجين الانتقائية (SERMs) التي تعدل بشكل انتقائي مستقبلات هرمون الاستروجين مما يؤدي إلى التأثير على عدد من الأنسجة المختلفة. في الجهاز العصبي المركزي، تعمل بعض SERMs ، وهي سيترات الكلوميدين clomiphene citrate، التي تثبط التلقيح الراجع السلبي لهرمون الاستروجين إلى ما تحت المهاد والغدة النخامية. و الذي يؤدي إلى زيادة مستويات الجونادوتروبين الذاتية التي تحفز إنتاج هرمون التستوستيرون (67)



الشكل رقم (47) يوضح آلية عمل الكلوميدين

### 17.4. الاستخدام خارج التسمية:

إن عقار كلوميدين سترات هو بديل آمن لعلاج قصور الغدة التناسلية الوظيفي المركزي لدى الرجال (Functional-central Hypogonadism)، حيث أفادت العديد من الدراسات عن زيادة كبيرة في مستويات هرمون التستوستيرون باستخدام هذه الأدوية. ومع ذلك، فإن استخدامها خارج التسمية والبيانات التي تدعم فعالية عقار كلوميدين سترات في أعراض قصور الغدة التناسلية هي غير كافية. لهذا السبب، لا ينبغي استخدام كلوميدين سترات في الممارسة السريرية الروتينية لعلاج الأعراض الجنسية لدى الرجال المصابين بقصور الغدة التناسلية المركزي (68)

#### 17.4.1. نظم العلاج في الاستخدام خارج التسمية:

يستخدم الكلوميدين سترات والتاموكسيفين خارج التسمية لعلاج الرجال المشخصين بقصور الغدة التناسلية المركزي الوظيفي و هي حالة تنخفض بها مستويات التستوستيرون بسبب خلل في النخامى او

الوطاء . تحافظ هذه الأدوية على الخصوبة حيث حددت دراسة عند 66 رجلاً ان حجم الخصية المعالجة كان  $\leq 14$  مل أي ان مستوى LH 6 وحدة دولية / مل وهذا كان مؤشراً للاستجابة الجيدة للعلاج باستخدام سترات الكلوميدين

تشمل مزايا SERMs (التي من ضمنها الكلوميدين و التاموكسيفين) على TRT (علاج التستوستيرون البديل) أولاً بان الكلوميدين يعطى فمويًا و ثانياً بالحفاظ على الخصوبة، و تجنب ارتفاع مستويات التستوستيرون الكلية وتقليل خطر الإصابة باحمرار الدم.

عادة ما يتم إعطاء عقار كلوميدين سترات بجرعة 25 أو 50 مجم يوميًا أو كل يومين. تتراوح الجرعات من 6.25 إلى 25 مجم / يوم ولم يتم اختبار SERMs الأخرى لعلاج الرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية.

## 17.4.2. النتائج:

أولاً، من المهم التنبيه إلى أن الدراسات التي أجريت على عقار كلوميدين سترات غالباً ما تكون غير متجانسة ويفتقر معظمها إلى وصف واضح للعينة المدروسة. لا تميز غالبية الدراسات بين قصور الغدد التناسلية العضوي والوظيفي في العينة المدروسة. حتى أن البعض لا يستبعد قصور الغدد التناسلية الأولي. ومع ذلك إن مركب سترات الكلوميدين ليس فعال في الرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية الأساسي أو العضوي المركزي. هذا يعني أنه يجب تفسير نتائج الدراسة بحذر.

أفادت العديد من الدراسات عن زيادة ملحوظة في مستويات هرمون التستوستيرون لدى الرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية مع وصول تركيز الحالة المستقرة إلى 4 أسابيع بعد بدء العلاج باستخدام سترات الكلوميدين

على الرغم من أن SERMs لها تأثيرات إيجابية على السائل المنوي لدى الرجال الذين يعانون من العقم مجهول السبب ، إلا أن تأثير عقار كلوميدين سترات على معايير السائل المنوي لدى الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية الوظيفي المركزي لا يزال غير واضح، حيث أشارت دراسة واحدة فقط إلى زيادة عدد الحيوانات المنوية.

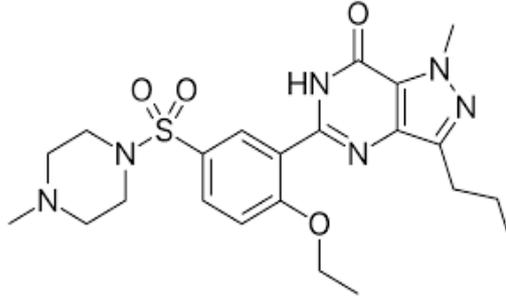
فيما يتعلق بتأثير عقار كلوميدين سترات على الأعراض الجنسية، تختلف نتائج الدراسة. حيث أظهرت دراسة أجريت على 86 رجلاً مصاباً بقصور الغدد التناسلية تحسناً ملحوظاً في 5 من أصل 10 أسئلة حول استبيان نقص الأندروجين لدى الذكور (Androgen Deficiency in Males) ADAM (بما في ذلك التحسن في الرغبة الجنسية، والتمتع بالحياة، ومستوى الطاقة والمزاج) خلال فترة العلاج المتوسطة باستخدام عقار كلوميدين سترات لمدة 19 شهراً. ومع ذلك ، في 10 ٪ من المرضى الذين

عولجوا بهذا العقار لم تتحسن الأعراض الجنسية و في دراسة أخرى أجريت على 65 رجلاً يعانون من قصور الغدد التناسلية المركزي ومتوسط أعمارهم 42 عامًا ، تحسن تسجيل ADAM بشكل ملحوظ أثناء العلاج باستخدام سترات الكلوميدين و أفادت الاختبارات على الرجال الذين عولجوا بسترات الكلوميدين أو TRT لقصور الغدد التناسلية المصحوب بأعراض ، عن تحسينات مماثلة في درجات ADAM بين المجموعة التي عولجت بستيترات الكلوميدين و TRT ، أظهرت تجربة عشوائية معشاة (RCT) مع عقار الكلوميدين في 78 مريضًا يعانون من السمنة المفرطة مع قصور الغدد التناسلية الوظيفي المركزي عدم وجود فرق في النتيجة الإجمالية لاستبيان ADAM بين المجموعتين بعد فترة علاج مدتها 12 أسبوعًا فقط يجب على المرء أن يضع في اعتباره أن نظام نقاط ADAM يفتقر إلى الخصوصية. ومع ذلك ، حتى الآن ، هذا هو الاستبيان الأكثر استخدامًا لقياس الأعراض الجنسية تضمنت أكبر دراسة بأثر رجعي حتى الآن 400 مريض يعانون من انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون الذين عولجوا بستيترات الكلوميدين. في معظم الرجال ، لوحظ تحسن في درجات ADAM وتصدر الإشارة إلى أن هذه هي الدراسة الوحيدة التي تقدم بيانات عن الاستخدام طويل الأمد لأكثر من ثلاث سنوات. في هذه المجموعة الفرعية أيضًا ، أبلغ 77٪ عن تحسن في أعراض قصور الغدد التناسلية مع سترات الكلوميدين

كما أظهرت تحسينات كبيرة في الكتلة الخالية من الدهون وكتلة العضلات في المجموعة المعالجة بعقار كلوميدين مقارنة بالدواء الوهمي. تم تضمين مرضى السمنة فقط في هذه الدراسة وأفادت إحدى الدراسات التي أجريت على 46 مريضًا يعانون من قصور الغدد التناسلية الذين يعانون من أعراض زيادة كبيرة في كثافة المعادن في العظام أثناء العلاج باستخدام سترات الكلوميدين

بالختم، نعتبر أنه لا يوجد دليل كافٍ لتبرير استخدام كلوميدين سترات كعلاج للأعراض الجنسية في قصور الغدد التناسلية الوظيفي المركزي (69)

## 18. السيلدينافيل (Sildenafil)



الشكل رقم (48) يوضح التركيب الكيميائي للسيلدينافيل

تم اصطناع السيلدينافيل من قبل كيميائيين لصالح شركة فايزر و كان الهدف من اصطناعه لعلاج ارتفاع الضغط و الذبحة القلبية لكن اكتشف لاحقا في مرحلة الدراسات السريرية الاولى أن هذا الدواء تأثيره على الذبحة محدود مقارنة بباقي الادوية المختصة في علاج الذبحة و لكن اكتشف صدفة تأثيره على الانتصاب. تم ترخيص الدواء في عام 1996 وتم تسويقه لعلاج لضعف الانتصاب عند الذكور في عام 1998 ليصبح اول علاج فموي لضعف الانتصاب في الولايات المتحدة الأمريكية تحت الاسم المعروف الفياغرا. وقد حقق هذا مبيعات هائلة لصالح الشركة المصنعة منذ ذاك الوقت.

### 18.1. الاشكال الصيدلانية:

- حقن وريدي بحال ارتفاع الضغط الرئوي عند الاطفال
- مضغوطات فموية لمعالجة ضعف الانتصاب



الشكل رقم (50) هو الشكل الصيدلاني الحقني للسيلدينافيل



الشكل رقم (49) لاشكل التجاري للسيلدينافيل

## 18.2. الاستطابات:

يستخدم السيلدينافيل بشكل اساسي لمعالجة ضعف الانتصاب عند الرجل و هو معروف أيضاً باسم الضعف الجنسي ، و هي حالة تتمثل بصعوبة الحصول على الانتصاب والحفاظ عليه. و تم الإبلاغ عن أن أكثر من نصف الرجال الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و 70 عاماً يعانون من ضعف الانتصاب

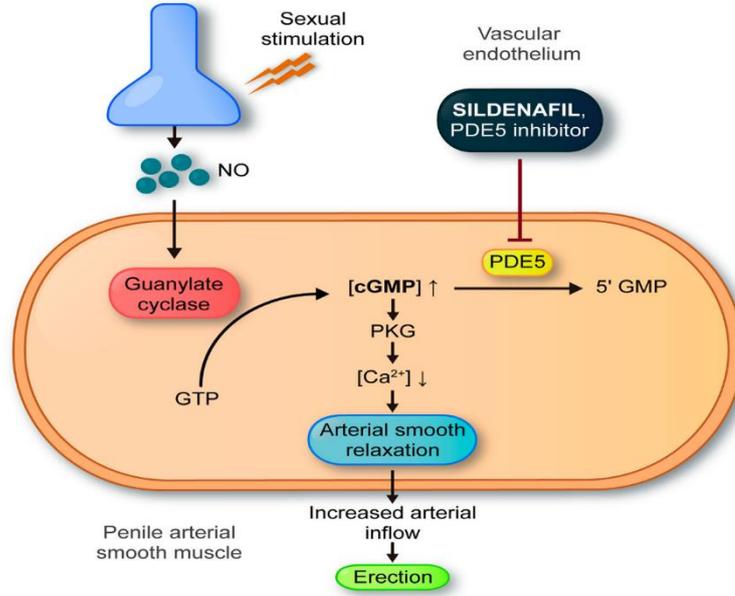
## 18.3. آلية التأثير:

إن السيلدينافيل هو حاصر انتقائي ل-(cGMP) فسفودي استيراز 5. ليس لهذا الدواء تأثير مباشر على الجيب الكهفي للقضيب الذكري لكنه يحسن تأثير أكسيد النتريك عبر تثبيط الفسفوديستراز من النمط 5 وهو يؤدي الى تفكك cGMP في الجيب الكهفي. (70)

اعتمد الانتصاب الطبيعي للقضيب على استرخاء العضلات الملساء في الجسم الكهفي واستجابة

للمنبهات الجنسية، تقوم الأعصاب الكهفية والخلايا البطانية بإفراز أكسيد النتريك (NO) ، الذي يحفز تشكل أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي (GMP) بواسطة محلقة الغوانيلات. ويجب التنويه ان السيلدينافيل ليس له تأثير مرخي مباشر على الجسم الكهفي. السيلدينافيل هو مثبط انتقائي لفوسفوديستراز (PDE) النوعي الدوري GMP من النوع 5، وهو الأنزيم السائد الذي يقوم باستقلاب الـ GMP في الجسم الكهفي. يتسبب التحفيز الجنسي في إطلاق لـ NO ، ويؤدي تثبيط PDE 5 بواسطة السيلدينافيل إلى زيادة مستويات cyclic-GMP في الجسم الكهفي، مما يؤدي إلى ارخاء العضلات وتدفق الدم إلى الجسم الكهفي. لا يؤثر السيلدينافيل في الجرعات الموصى بها على التحفيز الجنسي. يعتبر السيلدينافيل انتقائياً للغاية لـ PDE 5 ، مقارنة بـ PDE 1، 2، 3، 4 ولكن تأثيره يكون 10 أضعاف PDE5 مقارنة بـ PDE6 ، وهو إنزيم موجود في شبكية العين ويعتقد أنه يقوم بالنقل الضوئي. يُعتقد أن هذه الحساسية المنخفضة هي أساس التثوهات المتعلقة برؤية الألوان التي لوحظت بجرعات أعلى. لا يكون السيلدينافيل فعالاً إلا في حالة الانتصاب الجزئي في حين أنه إذا كان هناك عجز شديد في الشرايين أو

الأوردة، أو تليف عضلي بالعضلات الملساء أو تشوهات وعيوب تشريحية في القضيب، فإن السيلدينافيل غير فعال (71)



الشكل رقم (51) يوضح الية عمل السيلدينافيل

#### 18.4. الاستخدام خارج التسمية:

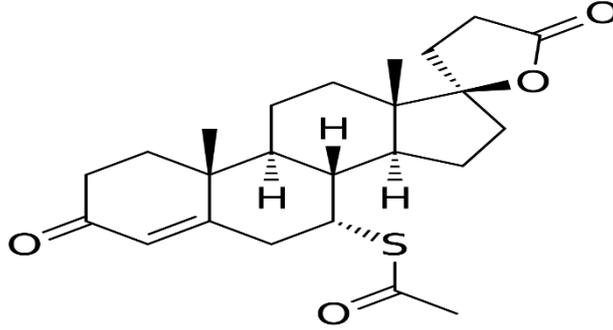
يستخدم السيلدينافيل في ارتفاع الضغط الرئوي عند الأطفال و هو مرض قاهر ترافقه صعوبات معيشية للطفل من الصغر و يحدث عند ارتفاع ضغط الدم بين القلب والرئتين. وعندها يجب أن يعمل القلب بجهد أكبر لضخ كمية كافية من الدم عبر الرئتين. استخدم هذا الدواء للعلاج لكن الآن يتم استخدام أدوية أكثر تطوراً مثل (ريوسيجات و سيليكسيباغ) الذين يتم دراسة تأثيرهم حالياً على الأطفال. بسبب اختلاف الأمراض عن الأطفال لا يوجد دليل على أن العلاج الثنائي هو أفضل من العلاج الأحادي للمرض. و يجب الانتباه الى الآليات الدوائية لهذه الأدوية المختلفة بسبب تداخلات دواء- دواء التي قد تحصل.

طبعاً يجب إجراء دراسات متعمقة أكثر على المشاركات الدوائية لهذا الدواء, كما يجب تصنيف البيانات المأخوذة من المرضى لتحسن تطور و تقييم الدواء , تصميم التجارب و العلاج الصيدلاني المبني على تجارب من الأطفال المصابين (72)

يستخدم السيلدينافيل أيضاً في كل من الرجال والنساء لعلاج أعراض ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي ويعمل السيلدينافيل على إنزيم PDE5 في الرئتين لإرخاء الأوعية الدموية. مما سيؤدي إلى زيادة تدفق الدم إلى الرئتين وتقليل عبء العمل على القلب.

يستخدم أيضا لمعالجة اضطراب الاستثارة الجنسية لدى النساء في بعض الحالات.(73)

## 19. سبيرونولاكتون ( Spironolactone )



الشكل رقم (52) يوضح التركيب الكيميائي  
للسبيرونولاكتون

### 19.1. الأشكال الصيدلانية:

- مضغوطات فموية
- معلق فموي
- حقن وريدي و لكن لسوء انحلالها بالماء لا يتم استخدامها

### 19.2. الاستطبابات:

يستطب هذا الدواء لعلاج الحالات التالية :

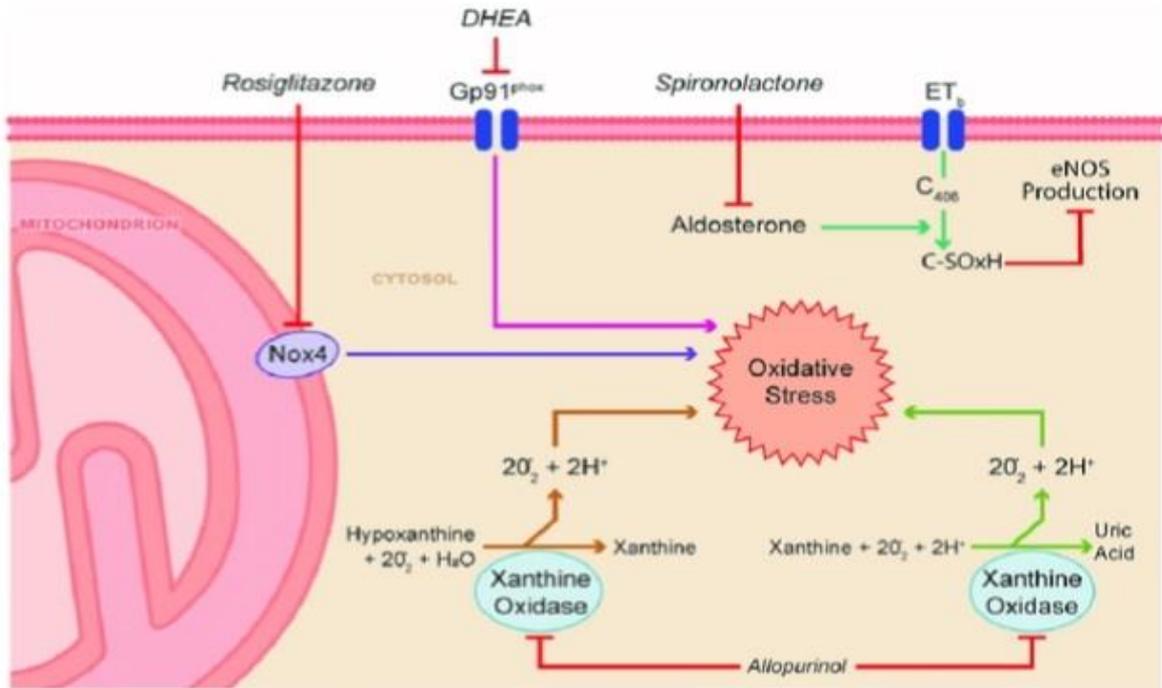
- حب الشباب
- متلازمات الأندروجين الزائدة مثل الشعرانية عبر تقليل معدل إنتاج هرمون التستوستيرون وزيادة التصفية الأيضية لهرمون التستوستيرون، مما يدعم استخدامه في بعض المرضى بشكل مساعد مع الديكساميثازون وموانع الحمل الفموية(74)
- بالاشتراك مع أدوية أخرى لعلاج ارتفاع ضغط الدم (ارتفاع ضغط الدم) وفشل القلب مما يؤدي الى خفض خطر الإصابة بالسكتات الدماغية والنوبات القلبية.
- يستخدم سبيرونولاكتون أيضا لتقليل الحاجة إلى الاستشفاء لفشل القلب.
- لتشخيص وعلاج فرط الألدوستيرونية، وهي حالة تنتج فيها الغدة الكظرية الألدوستيرون بشكل مفرط.
- لعلاج احتباس السوائل (الوذمة) في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني أو تليف الكبد أو المتلازمة الكلوية.

السبيرونولاكتون هو مدر للبول يحافظ على البوتاسيوم و يمنع الجسم من امتصاص الكثير من الأملاح ويحافظ على مستويات البوتاسيوم من الانخفاض. يستخدم هذا الدواء أيضاً لعلاج أو منع نقص بوتاسيوم الدم (انخفاض مستويات البوتاسيوم في الدم)(75)

### 19.3. آلية العمل:

ينتمي سبيرونولاكتون إلى فئة الأدوية لمناهضات ANTAGONIST مستقبلات القشرانيات المعدنية، وهو مضاد غير انتقائي يمكنه الارتباط بمستقبلات الأندروجين والبروجسترون و الألدوستيرون، وهو أحد مكونات نظام الرينين - أنجيوتنسين - الألدوستيرون، يرتبط بمستقبلاته في الأنابيب البعيدة والقناة الجامعة ويسبب إعادة امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم، وزيادة نسبة التصلب العصيدي وإعادة تشكيلها، وزيادة خطر الاضطرابات القلبية.

يعمل سبيرونولاكتون عن طريق حصر مستقبلات الألدوستيرون بشكل تنافسي. وإن التأثير الحاصر هو معتمد على منع إعادة امتصاص الصوديوم مع احتباس الماء، زيادة في احتباس البوتاسيوم. في علاج حب الشباب الشائع، قد يقلل سبيرونولاكتون من إنتاج الزهم عن طريق منع ارتباط ديهدروتستوستيرون بمستقبلاته الأندروجين



الشكل رقم (53) يوضح آلية عمل السبيرونولاكتون على مستقبلاته

## 19.4. الاستخدام خارج التسمية:

تشمل المؤشرات غير المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية علاج حب الشباب والشعرانية. تم إيقاف استخدام سيبرونولاكتون كعامل بديل يستخدم لعلاج حب الشباب عند الإناث البالغات المصابات بحب الشباب المستمر و / أو المتأخر الظهور. تم اعتبار سيبرونولاكتون كبديل محتمل عن دورة مدتها ثلاثة أشهر من المضادات الحيوية عن طريق الفم ، وتحديدًا فئة التتراسيكلين من المضادات الحيوية ، لعلاج مزمن لحب الشباب المعتدل إلى الشديد لأنه قد يقلل من خطر تطوير مقاومة على المضادات الحيوية عند المرضى تحت علاج لفترات طويلة جدًا من المضادات الحيوية وتوفر تحسينًا مناسبًا سريريًا في حب الشباب. (76)

يستخدم سيبرونولاكتون فمويًا خارج التسمية لعلاج حب الشباب المستمر والمتأخر في الإناث البالغات. حب الشباب هو ثامن أكثر الأمراض انتشارًا على مستوى العالم هذه الحالة الالتهابية المزمنة تؤثر في الغالب على المراهقين، إن الإناث البالغات يمثلن الغالبية العظمى من الحالات.

يتم التعرف على عدد من المتغيرات لحب الشباب عند النساء البالغات بناءً على سن ظهورها وتوزيعها ونوعها وعناد الحبوب، والعوامل المؤهبة (مثل التدخين، والعرق)، والخلل في الغدد الصم، والأكثر شيوعًا متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (متلازمة تكيس المبايض) ومع ذلك، فإن العديد من المرضى لا تظهر عليهم علامات فرط الأندروجين المحيطي بخلاف حب الشباب. غالبًا ما تكون العلامات الحيوية في المصل للأندروجين والغونادوتروبينات الطبيعية.

يؤدي ارتفاع مستويات الأندروجينات وعامل النمو الشبيه بالأنسولين 1- (IGF) إلى إفراز الدهون في كلا الجنسين بواسطة البكتيريا اللاهوائية، والخاصة بحب الشباب *Propionibacterium* التي تتكاثر داخل الجريبات الشعرية الدهنية المعرضة لحب الشباب، والتي تحتبس نتيجة للتكاثر غير الطبيعي للخلايا الكيراتينية استجابة لإشارات من مكونات الزهم. هذا يؤدي إلى تسلسل الكريات البيض عبر آليات المناعة الفطرية والمكتسبة، تستكمل الاستجابة الالتهابية الخلوية ، حيث تسود الخلايا الضامة والخلايا التائية المساعدة 1- (Th) و Th-17

و يعمل السيبرونولاكتون كمضاد لمستقبلات القشرانيات المعدنية غير الانتقائية مع تأثير معتدل لكل من مستقبلات البروجسترون والأندروجين يستخدم سيبرونولاكتون في الغالب في الممارسة السريرية كمدد للبول حافظ للبووتاسيوم، ومع ذلك فقد تم استخدامه خارج التسمية لعلاج حب الشباب منذ الثمانينيات. يمكن خفض الدهون عن طريق منع ارتباط ثنائي هيدروتستوستيرون بمستقبلات الأندروجين داخل الخلايا الدهنية وتثبيط تكاثر الخلايا الدهنية الناجم عن الأندروجين و قد تساهم التأثيرات الجهازية

للسبيرونولاكتون على انتاج الغدة الكظرية لسلائف الأندروجين أيضاً في الفعالية السريرية، على الرغم من أن هذا قد يكون غير محتمل في الجرعات العلاجية. قد يفيد التأثير المدر للبول للسبيرونولاكتون النساء اللواتي يعانين من توهج حب الشباب السابق للحيض المرتبط باحتباس السوائل.

تمثل الإدارة الناجحة طويلة المدى لحب الشباب عند النساء البالغات تحدياً علاجياً كبيراً. بصفته مضاداً للأندروجين ومثبطاً محتملاً للتكوين الدهني، يمثل السبيرونولاكتون بديلاً محتملاً للأيزوترتينوين الفموي وموانع الحمل الفموية المشتركة (Combined oral contraceptives) ، وهي الأدوية الوحيدة المرخصة المضادة لحب الشباب التي تقل بشكل كبير من إفراز الدهون، ولكنها قد تترافق مع آثار ضارة خطيرة في بعض المرضى غالباً ما يتم وصف المضادات الحيوية بشكل مفرط في علاج حب الشباب، مما يؤدي إلى مقاومة المضادات الحيوية في الجراثيم المستهدفة وغير المستهدفة ، وليس لها تأثير على تخليق الزهم.

تضمن المقال المرجعي للباحثة التي ركزت بشكل أساسي على الشعرانية و هي تجربة ذات شواهد واحدة من سبيرونولاكتون عن طريق الفم لعلاج حب الشباب في تحليلاتها ولخصت إلى عدم وجود أدلة كافية على الفعالية في علاج حب الشباب في المقابل ، سلط المقال المرجعي الضوء على الفائدة العلاجية المحتملة للسبيرونولاكتون الفموي في إدارة حب الشباب عند الإناث البالغات ، وتوصيات مفصلة حول الاستخدام المناسب والمراقبة أثناء العلاج.

في ضوء عدم اليقين السريري هذا، أجرينا مراجعة منهجية هجينة لجميع الدراسات التي قيمت الفعالية السريرية لسبيرونولاكتون عن طريق الفم لعلاج حب الشباب عند النساء. كان الهدف الأساسي هو تحديد ما إذا كان العلاج الأحادي بالسبيرونولاكتون عن طريق الفم ينتج درجة من التحسن في حب الشباب وهو أمر مهم سريريًا ويمكن مقارنته بالعلاجات التقليدية القائمة على الأدوية. كانت الأهداف الثانوية هي تحديد الأدلة التي يمكن أن تطلع الأطباء بشكل أفضل على اختيار المرضى الذين يحتمل أن يستفيدوا، و / أو الكشف عن نظام الجرعات الأنسب. (77) (78)

## الخلاصة:

إن وصف دواء بطريقة جديدة لم يتم اختبارها مسبقاً قد يعرض الأطباء للمساءلة القانونية والأخلاقية، لذلك وجب على الأطباء الموازنة بين احتياجات المريض وخصائصه الفردية والأدلة العلمية المتاحة عند اتخاذ قرار بشأن وصف الأدوية خارج التسمية خاصة عندما يعالجون مرضى ذوي حالات معقدة سريريا.

ويكون الاستخدام خارج التسمية مناسباً عندما يكون في مصلحة المريض على أساس بيانات علمية موثوقة ومنشورة تدعم استخدام الدواء بهذه الطريقة ولا ينبغي أن تفوق مخاطر استخدام دواء خارج التسمية الفوائد المرجوة منه.

وعلى الرغم من أن وصف الأدوية خارج التسمية ممارسة شائعة في الطب ولكن للأسف أحيانا يفتقر لتبرير هذه الممارسة بأدوات مبنية على أسس علمية موثوقة.

أما في حال توفر الأدلة العلمية الموثوقة على فعالية وسلامة الدواء وعندما تكون الممارسة مدعومة بإجماع الخبراء أو إرشادات الممارسة يجب تفعيل صنع القرار المشترك حيث يكون المرضى والأسر شركاء متساوين في عمليات اتخاذ القرار السريري، والتي يمكن أن تساعد الطبيب في تقييم مخاطر وفوائد علاج معين بعناية وفقاً للظروف الخاصة لكل مريض.

## المراجع

- 1 Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2014 Jul 12;10:537-46. doi: 10.2147/TCRM.S40232. PMID: 25050064; PMCID: PMC4103928.
- 2 Christopher M. Wittich, MD, PharmD; Christopher M. Burkle, MD, JD; and William L. Lanier, MD. Ten Common Questions (and Their Answers), About Off-label Drug Use. *Mayo Clin Proc.* October 2012;87(10):982-990
- 3 Dennerly, Phyllis A. "Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice." *Seminars in neonatology.* Vol. 7. No. 2. WB Saunders, 2002.
- 4 مقرر علم تأثير الأدوية (2) للدكتورة نغمى حسن, جامعة المنارة, الصفحة 137 للعام الدراسي 2018/2019
- 5 Bhatia A, Prakash S. Topical phenytoin for wound healing. *Dermatol Online J.* 2004 Jul 15;10(1):5. PMID: 15347487.
- 6 Kumar CS, Vasudeva N, Rao DV, Naidu CRSA. Outcomes of topical phenytoin in the management of traumatic wounds. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Dec 1;13:116-121. doi: 10.1016/j.jcot.2020.11.019. PMID: 33680809; PMCID: PMC7919940.
- 7 Russo A, Capogrosso P, Ventimiglia E, La Croce G, Boeri L, Montorsi F, Salonia A. Efficacy and safety of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an evidence-based review. *Int J Clin Pract.* 2016 Sep;70(9):723-33. doi: 10.1111/ijcp.12843. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27456527.
- 8 Raymond EG, Harrison MS, Weaver MA. Efficacy of Misoprostol Alone for First-Trimester Medical Abortion: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):137-147. doi: 10.1097/AOG.0000000000003017. PMID: 30531568; PMCID: PMC6309472.
- 9 Doggrell SA. Misoprostol for the treatment of early pregnancy failure. *Curr Clin Pharmacol.* 2007 Jan;2(1):1-9. doi: 10.2174/157488407779422267. PMID: 18690850.
- 10 Pluchon M, Winer N. Misoprostol dans les IMG aux deuxième et troisième trimestres. Essais comparatifs [Misoprostol in case of termination of pregnancy in the second and third trimesters. *Trials*]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014

Feb;43(2):162-8. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.11.009. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24440001.

11 “Medical Methods for first trimester abortion” The Who Medical Reproductive library, 2 Aug 2014

12 Garrigue A, Pierre F. Misoprostol : utilisation hors AMM dans la prise en charge de l'hémorragie du post-partum [Misoprostol: off-label use in the treatment of post-partum hemorrhage]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Feb;43(2):179-89. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.11.011. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24457021.

13 Dr. Wilson “Beta Blockers” [Anxieties.com](http://Anxieties.com)

14 Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17-24. PMID: 30600979.

15 Ramadan N M. Prophylactic Migraine Therapy: Mechanisms and Evidence. *Current Pain and Headache Reports* 2004, 8:91–95.

16 Whalen K. collaborating editors: Radhakrishnan R. Field C. Lippincott illustrated reviews. seventh editions. chapter 16: 647

17 Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Aug 9;13:2777-2786. doi: 10.2147/DDDT.S214907. Erratum in: *Drug Des Devel Ther*. 2020 Feb 10;14:575. PMID: 31496654; PMCID: PMC6691938.

18 Stough D. stenn k. haber R. parsley W M. vogel J E. whinting D A. washenik K. Psychological Effect, Pathophysiology, and Management of Androgenetic Alopecia in Men. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(10):1316-1322

19 Goren A, Naccarato T. Minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther*. 2018 Sep;31(5):e12686. doi: 10.1111/dth.12686. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30155952.

20 Carreño-Orellana N, Moll-Manzur C, Carrasco-Zuber JE, Álvarez-Véliz S, Berroeta-Mauriziano D, Porrás-Kusmanic N. Efectos adversos de finasteride: mitos y realidades. Una revisión actualizada [Finasteride adverse effects: An update]. *Rev*

Med Chil. 2016 Dec;144(12):1584-1590. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872016001200010. PMID: 28393993.

21 Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, Price VH, Van Neste D, Roberts JL, Hordinsky M, Shapiro J, Binkowitz B, Gormley GJ. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. J Am Acad Dermatol. 1998 Oct;39(4 Pt 1):578-89. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70007-6. PMID: 9777765.

22 Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Finasteride for hair loss: a review. J Dermatolog Treat. 2022 Jun;33(4):1938-1946. doi: 10.1080/09546634.2021.1959506. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34291720.

23 Whalen K. collaborating editors: Radhakrishnan R. Field C. Lippincott illustrated reviews. seventh editions. Chapter 38 . p: 1489

24 Schattner A. Colchicine - new horizons for an ancient drug. Review based on the highest hierarchy of evidence. Eur J Intern Med. 2022 Feb;96:34-41. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.002. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34657777.

25 Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum. 2015 Dec;45(3):341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26228647; PMCID: PMC4656054

26 Sardana k. Sinha S. and Sachdeva S. Colchicine in Dermatology: Rediscovering an Old Drug with Novel Uses. 19 Sep 2020. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_475\_20

27 Imazio M, Gaita F. Acute and Recurrent Pericarditis. Cardiol Clin. 2017 Nov;35(4):505-513. doi: 10.1016/j.ccl.2017.07.004. PMID: 29025542.

28 Nicole M Maisch pharm D, Maha Saad pharm D “Acute pericarditis treatment: Update on colchicine” US pharmacist.com 18 Apr 2014

29 Halverstam cp, Lebwohl M. Nonsyandard and off-label therapies for psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008 sep-oct;26(5):546-

53. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.10.023. PMID:18755374

30 Dastoli, S.; Nisticò, S.P.; Morrone, P.; Patruno, C.; Leo, A.; Citraro, R.; Gallelli, L.; Russo, E.; De Sarro, G.; Bennardo, L. Colchicine in Managing Skin Conditions: A Systematic Review. *Pharmaceutics* 2022, 14, 294.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020294>

31 Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol.* 2010;55(1):8-14. doi: ..10.4103/0019-5154.60343. PMID: 20418969; PMCID: PMC2856357

32 Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W. Off-Label Use of Botulinum Toxin in Dermatology-Current State of the Art. *Molecules.* 2022 May 13;27(10):3143.

..doi: 10.3390/molecules27103143. PMID: 35630620; PMCID: PMC9147387

33 Kattimani V, Tiwari RVC, Gufran K, Wasan B, Shilpa PH, Khader AA. Botulinum Toxin Application in Facial Esthetics and Recent Treatment Indications (2013-2018). *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019 Mar-Apr;9(2):99-105. doi:

110.4103/jispcd.JISPCD\_430\_18. Epub 2019 Apr 3

34 Goel P, Gerriets V. Chloroquine. 2022 Jul 11. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.* PMID: 31855356.

12. PMID: 31058058; PMCID: PMC6489509.

35 Goel P, Gerriets V. Chloroquine. 2022 Jul 11. In: *StatPearls [Internet]. Treasure 23 Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.* PMID: 31855356.

36 Ciak J, Hahn FE. Chloroquine: mode of action. *Science.* 1966 Jan 21;151(3708):347-9. doi: 10.1126/science.151.3708.347. PMID: 49552 93.

37 Younis NK, Zareef RO, Al Hassan SN, Bitar F, Eid AH, Arabi M. Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: Pros and Cons. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 19;11:597985. doi: 10.3389/fphar.2020.597985. PMID: 33364965; PMCID: PMC7751757.

38 Dania Altulea, Sjors Maassen, Maksim V Baranov, G van den Bogaart, What makes (hydroxy)chloroquine ineffective against COVID-19: insights from cell biology, *Journal of Molecular Cell Biology*, Volume 13, Issue 3, March 2021

Pages 175–184, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab016>

39 Demirhan A, Tekelioglu YU, Akkaya A, Ozlu T, Yildiz I, Bayir H, Kocoglu H, Duran B. Antiemetic effects of dexamethasone and ondansetron combination during cesarean sections under spinal anaesthesia. *Afr Health Sci*. 2013 Jun;13(2):475-82. doi: .10.4314/ahs.v13i2.39. PMID: 24235952; PMCID: PMC3824506

40 Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, Hardy JR. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 24;2015(4):CD010756. doi: ..10.1002/14651858.CD010756.pub2. PMID: 25908299; PMCID: PMC8127040

41 Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B. Dexamethasone. 2022 May 15. In: *StatPearls* .[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29489240

42 Parry H, Martin K. Single-dose i.v. dexamethasone--an effective anti-emetic in :cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991;28(3):231-2. doi .BF00685518. PMID: 1855281/10.1007

43 Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776081.

44 Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019 May 21;321(19):1926-1927. doi: 10.1001/jama.2019.3805. PMID: 31009043; PMCID: PMC7552083

45 Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776086; PMCID: PMC5552828.

46 2019 / 2018 من مقرر علم تأثير الادوية 2 للدكتورة نعمة حسن , جامعة المنارة ,الصفحة (52) للعام الدراسي

47 Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myoinositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Mar;35(3):198-206. doi: 10.1080/09513590.2018.1540578. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30614282

48 <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/metformin-oral-route/proper-use/drug-20067074>

49 <https://www.nhs.uk/conditions/polycystic-ovary-syndrome-pcos>

50 John E. Nestler, Metformin and the Polycystic Ovary Syndrome, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 86, Issue 3, 1 March 2001, Page 1430, [.https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7352-9](https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7352-9)

51 <https://go.drugbank.com>

52 [https://www.imperial.nhs.uk/-/media/website/patient-information-leaflets/gynaecology/early-pregnancy-and-acute-gynaecology-units/treating-ectopic-pregnancy-with-methotrexate.pdf?rev=9f0d074cb75a4c2e89fbd4af6994b708&sc\\_lang=en](https://www.imperial.nhs.uk/-/media/website/patient-information-leaflets/gynaecology/early-pregnancy-and-acute-gynaecology-units/treating-ectopic-pregnancy-with-methotrexate.pdf?rev=9f0d074cb75a4c2e89fbd4af6994b708&sc_lang=en)

53 Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M, Fernandez H, Mimoun C, Tourette C, Curinier S, Rabishong B, Agostini A. Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Oct;205:105-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.489. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27572300.

54 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539808/>

55 <https://lagunatreatment.com/drug-abuse/levothyroxine/>

56 <https://go.drugbank.com/indications/DBCOND0001010>

57 <https://go.drugbank.com/drugs/DB00624>

58 Irwig MS, Fleseriu M, Jonklaas J, Tritos NA, Yuen KCJ, Correa R, Elhomsy G, Garla V, Jasim S, Soe K, Baldeweg SE, Boguszewski CL, Bancos I. OFF-LABEL USE AND MISUSE OF TESTOSTERONE, GROWTH HORMONE, THYROID HORMONE, AND ADRENAL SUPPLEMENTS: RISKS AND COSTS OF A GROWING PROBLEM. Endocr -Pract. 2020 Mar;26(3):340-353. doi: 10.4158/PS-2019

PMID: 32163313 0540

59 DiGiorgio L, Sadeghi-Nejad H. Off label therapies for testosterone replacement. Transl Androl Urol. 2016 Dec;5(6):844-849. doi: 10.21037/tau.2016.08.15. PMID: .28078215; PMCID: PMC5182219

60 <https://go.drugbank.com/drugs/DB01200>

61 Choi J, Horner KA. Dopamine Agonists. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31869150

62 Valiquette G. Bromocriptine for diabetes mellitus type II. *Cardiol Rev*. 2011 Nov-Dec;19(6):272-5. doi: 10.1097/CRD.0b013e318229d2d2. PMID: 21983314

63 Choi J, Horner KA. Dopamine Agonists. 2022 Jun 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31869150

64 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Bromocriptine. 2017 Jul 20. PMID: 31643914

65 Giraldi EA, Ioachimescu AG. The Role of Dopamine Agonists in Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020 Sep;49(3):453-474. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.006. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32741482

66 Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 22;22(1):21. doi: 10.3390/ijms22010021. PMID: 33375030; PMCID: PMC7792781

67 <https://www.drugs.com/clomiphene.html>

68 Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 22;22(1):21. doi: 10.3390/ijms22010021. PMID: 33375030; PMCID: PMC7792781

69 Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 22;22(1):21. doi: 10.3390/ijms22010021. PMID: 33375030; PMCID: PMC7792781

70 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020895s033lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020895s033lbl.pdf)

71 Srinath N, Kotwal SV. SILDENAFIL-ORAL MEDICATION FOR ERECTILE DYSFUNCTION-A REVIEW. *Med J Armed Forces India*. 1999 Jul;55(3):233-236. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30452-5. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28775638; PMCID: PMC5531881

72 Gorenflo M, Ziesenitz VC. Treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Aug;11(4):1144-1159. doi: 10.21037/cdt-20-912. PMID: .34527540; PMCID: PMC8410503

73 <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/sildenafil-oral-route/side-effects/drq-20066989?p=1>

74 Cumming DC. Use of spironolactone in treatment of hirsutism. *Cleve Clin J Med.* 1990 May;57(3):285-7. [PubMed]

75 <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/spironolactone-oral-route/description/drq-20071534>

76 Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Apr;18(2):169-191. [PMC free article] [PubMed]

77 Charny JW, Choi JK, James WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Jun;3(2):111-115. [PMC free article] [PubMed]

78 Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Apr;18(2):169-191. doi: 10.1007/s40257-016-0245-x