

حالات القلق والمنومات

Anxiolytic and hypnotic drugs

القلق

القلق هو حالة غير مبررة من عدم الارتياح أو الانقباض أو التوتر أو الخوف من مصدر غير معروف أحياناً.

تتجلى استجابة الانسان للخوف الطبيعي بالعديد من المكونات مثل:

- اظهار تصرفات دفاعية defensive behaviors
- منعكسات ذاتية (تسرع قلب tachycardia، تعرق sweating، ارتعاش trembling)
- اهتياج وتيقظ arousal and alertness
- تحرر الستيروئيدات القشرية corticosteroid secretion
- مشاعر سلبية negative emotions

في القلق، تحدث ردود الأفعال هذه بشكل توقعي بعيداً عن وقوع حدث خارجي. إن تحديد فيما اذا كان هذا القلق طبيعياً أو مرضي يتم من خلال معرفة مدى تأثير أعراض هذا القلق على فعالية الانسان الطبيعية. تتم معالجة القلق باستخدام الأدوية الحالة للقلق anxiolytic drugs وتسمى أيضاً بالمهدئات الصغرى minor tranquilizers ومن خلال المعالجة النفسية.

تصنيف القلق:

قد يحدث القلق بشكل ثانوي بعد الاصابة بالعديد من الأمراض مثل احتشاء القلب والذبحة الصدرية والقرحة الهضمية التي تتطلب علاجاً بحد ذاتها أو نتيجة الخوف من اجراء جراحي طبي أو من مرض عائلي (situational anxiety) أما اضطرابات القلق الأولية فتصنف إلى:

- اضطرابات القلق المعمم (generalised anxiety disorder) حالة مستمرة من القلق الشديد المتواصل طوال اليوم دون سبب واضح أو مبرر.
- اضطرابات الهلع (panic disorder) حالات مفاجئة من الخوف الشديد المترافق مع أعراض جسدية مثل تسرع القلب والألم الصدري والرعاش والاختناق.
- حالات الرهاب (phobias) خوف شديد من أشياء محددة أو أماكن محددة مثل الأفاعي، الأماكن المرتفعة المفتوحة، التواصل الاجتماعي.
- الاضطرابات الناتجة عن الشدة النفسية (post-traumatic stress disorder, PTSD) حالة قلق تنجم عن تذكر حالة شدة سابقة.
- اضطراب الوسواس القهري (obsessive compulsive disorder, OCD): أفكار تسيطر على الشخص تجعله يقوم بتصرفات طقسية كالخوف من التلوث مثلاً مما يجبر الشخص على غسيل يديه بشكل متكرر (يعتقد أنه ينجم عن نقص فعالية السيروتونين وكذلك زيادة فعالية الدوبامين).

الفيزيولوجيا المرضية للقلق:

- يتم تنظيم الاستجابات السلوكية المرتبطة بالخوف والقلق من قبل اللوزة الدماغية (Amygdala) التي تشكل جزءاً من الجهاز اللمبي (الحوافي) والتي تلعب إضافة إلى ذلك دوراً في إدراك وتقييم العواطف والمدارك الحسية. الوظيفة الأساسية للوزة هي تحديد المحفزات التي يمكن أن تهدد الكائن الحي حيث يرتبط الجزء السفلي الجانبي منها مع القشرة المخية وتتلقى منها الاشارات البصرية والسمعية واللمسية والذوقية القادمة من الوسط الخارجي. عندما يتم تحليل هذه المعلومات على انها تشكل خطراً على الكائن الحي، تؤدي إلى تفعيل مسارات الخروج من منطقة الوطاء، وجذع الدماغ. مما يؤدي إلى توليد استجابات من نظام الغدد الصماء والجهاز العصبي الذاتي والمسارات الحسية الحركية المرتبطة بالعواطف.
- فسر حدوث القلق بالعديد من النظريات وسنذكر منها نظرية النواقل العصبية.
- وجد أنه يزداد تحرر النورايبينفرين في بعض مناطق الدماغ مثل الموضع الأزرق (locus ceruleus) الذي يعتبر مسؤولاً عن الاستجابة الفيزيولوجية للشدة والدعر، ويؤدي إلى استجابة عصبية مستقلة مفردة.

- كما ويعتقد أنه يقل تحرر السيروتونين في بعض مناطق الجملة العصبية المركزية (التي يمارس فيها السيروتونين فعل مثبط للخلايا العصبية).
- كما وتقل فعالية نواقل عصبية أخرى مثبطة للجملة العصبية مثل GABA.

الأرق Insomnia واضطرابات النوم sleep disorders:

فيزيولوجيا النوم: تتكرر أثناء النوم دورات متعاقبة من نوم NREM ونوم REM ويصل عدد هذه الدورات إلى 4 أو 6 خلال الليل الواحد.

NREM (non rapid eye movements): يتألف من ثلاث مراحل يقل فيها نشاط الجمل الاستقلابية ويفرز هرمون النمو بأعلى مستوياته في المرحلة الثالثة والثالثة العميقة منه.

REM (rapid eye movements): وتكون الجمل الاستقلابية في الجسم فعالة و يترافق مع الأحلام.

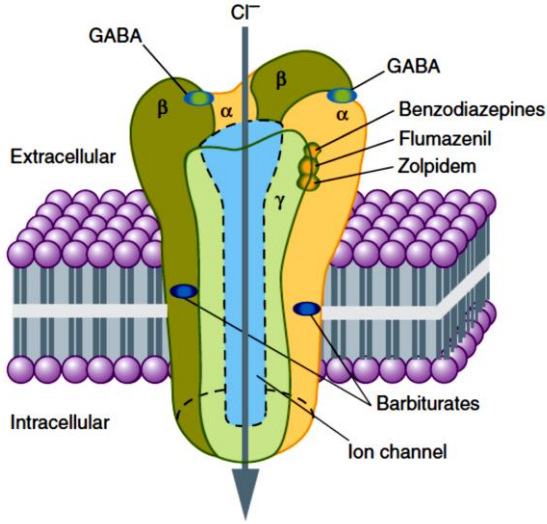
تستمر الدورة الأولى حوالي 90 د أما الدورات التي تليها فتتراوح بين 100 . 120 د.

يلعب الميلاتونين المفرز من الغدة الصنوبرية أثناء الظلام دوراً في تحريض النوم من خلال العمل على مستقبلاته M1, M2. يثبط الضوء المار عبر العين إلى الغدة الصنوبرية افراز الميلاتونين مما يؤخر من حدوث النوم.

وسنستعرض فيما يلي أهم الأدوية المنومة والحالة للقلق.

تستخدم مجموعة من الأدوية في علاج القلق تتضمن البنزوديازيبينات و Buspirone و Zolpidem و Barbiturates التي أصبحت نادرة الاستخدام. تستخدم العديد من مضادات الاكتئاب ومضادات الاختلاج لاحداث التريكين وعلاج القلق. كما وتستخدم بعض مضادات الدهان اللانموجية ومثبتات المزاج (الليثيوم) في علاج القلق. وتستخدم مضادات الهيستامين من الجيل الأول مثل diphenhydramine و hydroxyzine و promethazine لاحداث التريكين وتعتبر من أدوية OTC.

البنزوديازيبينات (Bdz) Benzodiazepines



آلية التأثير:

تعمل البنزوديازيبينات من خلال الارتباط بموقع ارتباط خاص بها على مستقبل $GABA_A$ الذي يعمل كقناة شاردية نفوذة للكور مما يؤدي إلى زيادة الشحنة السالبة داخل الخلية وحدوث فرط استقطاب مما يقلل من استثارية العصبونات.

تتضمن أفعال البنزوديازيبينات كل ممايلي:

1. انقاص القلق anxiolytic: يستخدم Alprazolam لعلاج

اضطرابات الهلع والرهاب ويظهر أن له تأثير أكثر نوعية لهذا الاستعمال مقارنة بالبنزوديازيبينات الأخرى. يعتمد اختيار البنزوديازيبينات في علاج القلق على عوامل فارماكولوجية عدة تتضمن سرعة بدء التأثير، ارتفاع الهامش العلاجي للدواء ووجود flumazenil (المضاد لمستقبلات البنزوديازيبينات) لعلاج فرط الجرعة، انخفاض خطر التداخلات الدوائية فيما يخص الاستقلاب بالأنزيمات الكبدية وكذلك انخفاض التأثيرات القلبية الوعائية.

2. التريكين Sedation: تمتلك البنزوديازيبينات تأثيراً مهدئاً إضافة إلى التأثير الحال للقلق.

3. تأثير منوم Hypnosis: تسبب النوم بالجرعات العالية ويعتمد تأثيرها على

مراحل النوم على الجرعة المعطاة وتواتر اعطاء الدواء. يسبب اعطاء البنزوديازيبينات انقاص الزمن اللازم لبدء النوم

sleep onset، زيادة زمن نوم NREM، انقاص زمن نوم REM. أهم أفرادها المستعملة كمنومة: Flurazepam، Triazolam.

BENZODIAZEPINES

Alprazolam

Bromazepam

Clobazam

Chlordiazepoxide

Clonazepam

Clorazepate

Diazepam

Desmethyldiazepam

Estazolam

Flurazepam

Lorazepam

Midazolam

Nitrazepam

Oxazepam

Quazepam

4. تأثير مضاد للاختلاج Anticonvulsant effects: تستخدم العديد من البنزوديازيبينات للسيطرة على النوبات الصرعية

مثل nitrazepam وlorazepam وdiazepam وclobazam

5. تأثير مرخي للعضلات Muscle relaxation: تمتلك البنزوديازيبينات تأثيراً مرخياً للعضلات بالجرعات العالية من خلال

تثبيط النقل في الوصل العصبي العضلي مثال: diazepam.

6. التخدير Anesthesia: يستخدم diazepam وlorazepam وmidazolam حقناً وريدياً كمخدرات مرافقة للمخدرات

العامة الجهازية. يستخدم midazolam قبل الاجراءات التنظيرية الهضمية.

7. التحمل والاعتماد Tolerance & Dependence: التحمل هو نقص التأثير الدوائي بعد الاستعمال المتكرر للدواء مما

يستلزم زيادة الجرعة للحصول على نفس التأثير أما الاعتماد فينجم عن تأقلم الجسم مع الدواء وهذا يعني أن إيقاف

الدواء فجأة سيترافق مع مجموعة من الأعراض تسمى أعراض السحب التي تتمثل بحدوث تخليط، قلق، هيجان، أرق،

وأحياناً اختلاجات خطيرة. تكون التأثيرات الحالة للقلق أقل عرضة لحدوث التحمل من التأثيرات المنومة حيث يحدث

التحمل على الفعل المنوم خلال 1-2 أسبوع.

التأثيرات الجانبية:

نعاس، وضعف إدراك وتركيز بسبب التأثير المثبط لـ CNS، وبالتالي يجب تجنب قيادة السيارة. وقد تسبب بالجرعات

العالية والمركز المحرك الوعائي وقد تسبب نقصان في قلوصلية العضلة القلبية ونقصان في المقوية الوعائية وبالتالي قد

تسبب هبوط شديد في ضغط الدم. تسبب كما ذكر سابقاً التحمل والاعتماد.

يعاكس تأثيرها بواسطة flumazenil (معاكس تنافسي لمستقبلات البنزوديازيبينات) وهو ذو بدء تأثير سريع وفترة تأثير

قصيرة ويكرر إعطائه إذا لزم الامر.

شادات مستقبلات البنزوديازيبينات الجديدة:

وتضم zolpidem ، zaleplon ، zopiclone وeszopiclone. لا تتشابه هذه الأدوية مع بعضها من حيث البنية ولا مع

البنزوديازيبينات ولكنها تعمل من خلال الارتباط بموقع البنزوديازيبينات على مستقبل $GABA_A$.

تمتلك فعالية مضادة للاختلاج ومرخية للعضلات أقل من البنزوديازيبينات ولكنها حلت محل البنزوديازيبينات في علاج الأرق وتمتلك قدرة أقل على احداث التحمل. تسبب بالجرعات العالية أعراضاً مماثلة لأعراض الجرعات العالية من البنزوديازيبينات وتعالج باعطاء flumazenil.

مشاهات الميلاطونين:

وتضم Ramelteon ويستعمل لعلاج الأرق ويعمل من خلال الارتباط بمستقبلات الميلاطونين M1، و M2 في النواة فوق التصالبية في الوطاء. لا يسبب الاعتماد أو الانزعاج في اليوم التالي ولا يسبب أعراض سحب.

الباربيتورات Barbiturates

BARBITURATES

Phenobarbital

Thiopental

أصبحت نادرة الاستخدام وحلت محلها البنزوديازيبينات والأدوية الأخرى، وهي تسبب تحمل واعتماد فيزيولوجي وتترافق مع أعراض سحب خطيرة جداً، وتسبب بالجرعات العالية سبات وموت.

آلية التأثير:

ترتبط مع مستقبلات الغابا في موقع يختلف عن موقع ارتباط البنزوديازيبينات ويترافق ذلك مع بقاء قنوات الكلور مفتوحة لفترة أطول مما يسبب فرط الاستقطاب وتثبيط حدوث كمون العمل، كما أنها تحصر مستقبلات الغلوتامات المنشطة وبالتراكم العالية المستعملة في التخدير فهي تحصر قنوات الصوديوم.

التأثير على الجملة العصبية المركزية:

تسبب الباربيتورات تثبيط الجملة العصبية المركزية ويتراوح هذا التثبيط من احداث التركين إلى التخدير ويمتلك بعض أفرادها تأثيراً مضاداً للاختلاج أما التأثير الحال للقلق فهو أقل من البنزوديازيبينات.

التأثير على التنفس:

تثبط الباربيتورات بالجرعات العالية استجابة المستقبلات الكيميائية في مركز التنفس لنقص الأكسجة وبالتالي يمكن أن تسبب تثبيط تنفسي وموت.

على الكبد:

تحفز الباربيتورات أنزيمات السيتوكروم مما يزيد من استقلاب العديد من الأدوية مثل الهرمونات الستيروئيدية وفيتامين D و K وموانع الحمل الفموية والوارفارين ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة.

التأثيرات الجانبية:

نعاس وضعف في التركيز وانزعاج وتتضمن أعراض السحب رعاش، قلق، غثيان، اقياء، اختلاج، توقف قلب. يعالج التسمم بالباربيتورات بالتنفس الصناعي وغسيل المعدة ولا يوجد دواء يعاكس فعل هذه الأدوية.

:Buspirone

شاد جزئي على مستقبلات السيروتونين 5-HT_{1A} ويمتلك تأثيراً حاداً للقلق دون تأثير مركن أو منوم أو مسبب للنشوة ولا يمتلك تأثيراً مضاداً للاختلاج أو خواص مرخية عضلية. لا يسبب أعراض سحب أو عودة أعراض القلق بعد الانقطاع عن تناوله. يحتاج لأكثر من أسبوع حتى يبدي فعله لذلك لا يستخدم لعلاج القلق الحاد وإنما يستخدم لعلاج القلق المعمم وهو قليل الفعالية في علاج اضطرابات الذعر.

لا يسبب خللاً في الفعالية الحركية أو القدرة على القيادة ولا يزيد من التأثير المركن للأدوية الأخرى. يستخدم بأمان عند الحوامل.

مقدمة فيزيولوجية عن الدوبامين (Dopamine)

يعتبر الدوبامين ذو أهمية خاصة فيما يختص بالأمراض العصبية كمرض باركنسون والفصام واضطرابات نقص الانتباه والاعتماد على الأدوية وبعض الاضطرابات الغذائية.

يتوزع الدوبامين في الدماغ في منطقة الجسم المخطط التي تعتبر جزءاً من الجهاز الحركي خارج الهرمي والمسيطر على تنسيق الحركات وكذلك تتواجد تراكيز عالية منه في الجهاز اللمبي والوطاء حيث يتحرر إلى الغدة النخامية ويثبط إفراز البرولاكتين.

مسالك الدوبامين في الجملة العصبية المركزية (Dopaminergic pathways in the CNS):

- السبيل الأسود المخطط وتتألف من أجسام الخلايا في المادة السوداء واستطالاتها التي تنتهي في الجسم المخطط وهي هامة في مراقبة وتنسيق الحركات.
- السبيل المتوسط اللمبي والمتوسط القشري مسؤول عن التصرفات والمشاعر، الشعور بالمكافأة والدوافع، الذاكرة والمعرفة، الاتصال مع الآخرين ومعالجة الأمور والاستجابة للشدة والاعتماد على الأدوية.
- السبيل النخامي الاحدودي وهو مسؤول عن مراقبة الوظائف الغذائية.

اصطناع وتخزين وتحرر الدوبامين:

يصطنع الدوبامين ابتداءً من التيروسين بواسطة أنزيم التيروسين هيدروكسيلاز ليتكون L-DOPA يتم لاحقاً نزع الكربوكسيل من الـ L-DOPA بواسطة أنزيم دوبا دي كربوكسيلاز ليتحول إلى دوبامين الذي يتم اختزانه في الحويصلات المشبكية بواسطة نواقل خاصة به وبذلك تتم حمايته من الأنزيمات المحللة له.

يتحرر الدوبامين إلى الفراغ المشبكي (عندما تأتي إشارة لتحرره) ويرتبط بمستقبلاته ليبيدي تأثيراته.

يتم انهاء فعل الدوبامين بشكل رئيسي من خلال إعادة قبضه بواسطة نواقل خاصة إلى الخلايا قبل المشبكية ليعاد تخزينه في الحويصلات وكذلك من خلال استقلابه بفعل أنزيمات مونوأمين أوكسيداز (MAO) (المتواجدة في كلا الخليتين قبل وبعد

المشيك) والكاتيكول-او-ميتيل ترانسفيراز COMT (الموجود في الخلية بعد المشبك). يقود استقلاب الدوبامين إلى تشكل مركبات ميلانية بنية اللون.

يرتبط الدوبامين بمستقبلاته أهمها النمط D1 التنشيطي والنمط D2 التثبيطي.

الأدوية المستخدمة في علاج داء باركنسون

(Drugs used in Parkinson's disease)

مرض باركنسون أو الشلل الرعاشي (paralysis agitans) وهو مرض تنكسي يصيب الجملة العصبية المركزية ويتصف باضطرابات متفرقة تصيب النظام الحركي ويحدث عادةً عند المسنين فوق 50 عام (نسبته 1% فوق 65 عام) ويصيب الذكور أكثر من الإناث وبمعدل الضعف.

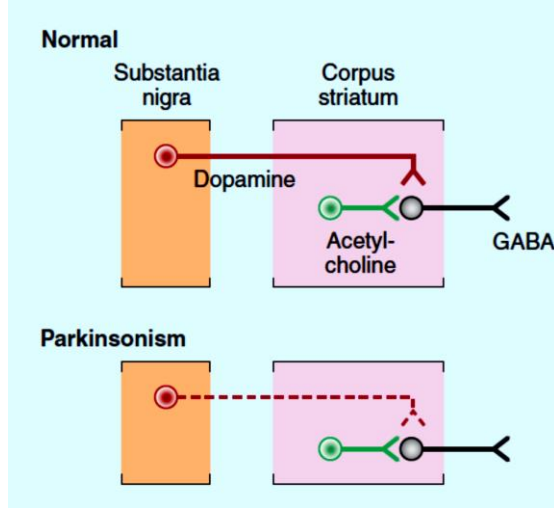
الأعراض:

- رعاش (tremor) وقت الراحة ويقل أثناء النوم
- صلابة عضلية (muscle rigidity)
- بطء في الحركات الإرادية (bradykinesia) (من الصعب البدء بالحركات)
- خلل في الحفاظ على الوضعية وتوازن الخطوات والمشي (Postural disturbance)
- في المراحل المتأخرة يحدث الخرف

الفيزيولوجيا المرضية:

يحدث داء باركنسون بشكل رئيسي بسبب تخرب الخلايا المنتجة للدوبامين في منطقة المادة السوداء في الدماغ والتي تمارس فعلاً تثبيطياً على أعصاب الغابا في الجسم المخطط مما يؤدي إلى حدوث خلل في تنسيق حركات الجسم. يعتقد أن للعصبونات الكولينرجية دور في هذا المرض.

تمارس الأعصاب الكولينية فعلاً منشطاً على أعصاب الغابا في الجسم المخطط (بعكس الأعصاب الدوبامينية). إن نقص



الأعصاب الدوبامينية المثبطة يسبب اختلال في التوازن ورجوح الكفة باتجاه عملية التنشيط من قبل العصبونات الكولينية. وهذا يطلق سلسلة من الاشارات غير الطبيعية تؤدي لفقدان السيطرة على الحركات العضلية وتساهم في احداث المرض. لا تبدأ أعراض المرض بالظهور إلا بعد انخفاض مستوى الدوبامين من 60 إلى 80% بالمقارنة مع المستويات السوية ولذلك فإن الوقاية من هذا المرض أو حتى المعالجة المبكرة مستحيلة.

مسببات المرض:

يحدث في معظم الحالات دون سبب واضح ولكن قد يحدث بعد حدوث السكتات الدماغية والتهابات الدماغ الفيروسي أو بعد التعرض لبعض السموم البيئية (مبيدات حشرية) والمواد الكيميائية وتتأزر العوامل الوراثية مع العوامل البيئية لاحداث المرض. ويعزى حدوث المرض أيضاً إلى حدوث الموت المبرمج للخلايا بسبب تشكل الجذور الحرة وعوامل الشدة التأكسدية حيث تتلقى الخلية اشارات سلبية خاطئة تؤدي إلى موتها التدريجي.

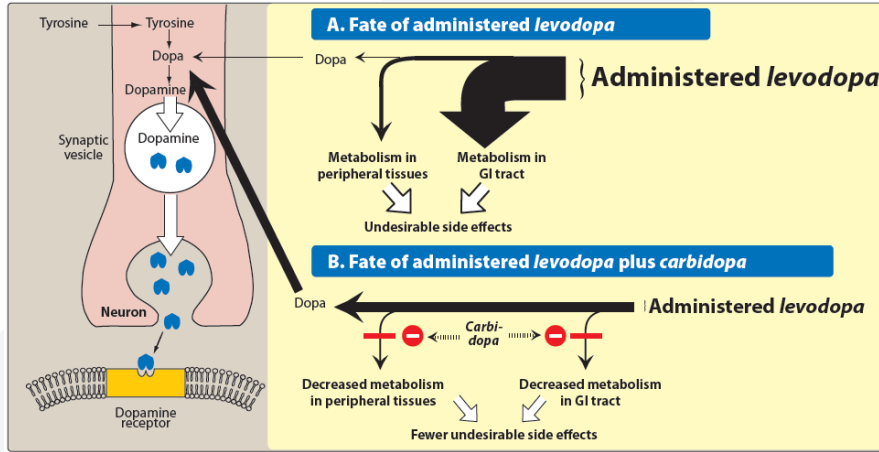
تشير الدراسات إلى أن التدخين وتناول القهوة ومضادات الالتهاب الالاستيروئيدية والمستويات العالية من حمض البول تعتبر عوامل حماية ضد حدوث المرض في حين تزداد نسبة حدوثه عند العاملين في مجال التدريس والعناية الصحية والزراعة أو الأشخاص الذين يتعرضون للرصااص والمنغنيز أو الذين يعانون من نقص في الفيتامين D !!!!!!!!!

المعالجة الدوائية:

تستخدم المعالجة الدوائية لتخفيف أعراض المرض ولكنها لا تمنع تطوره وتتضمن:

ليفودوبا (L-Dopa):

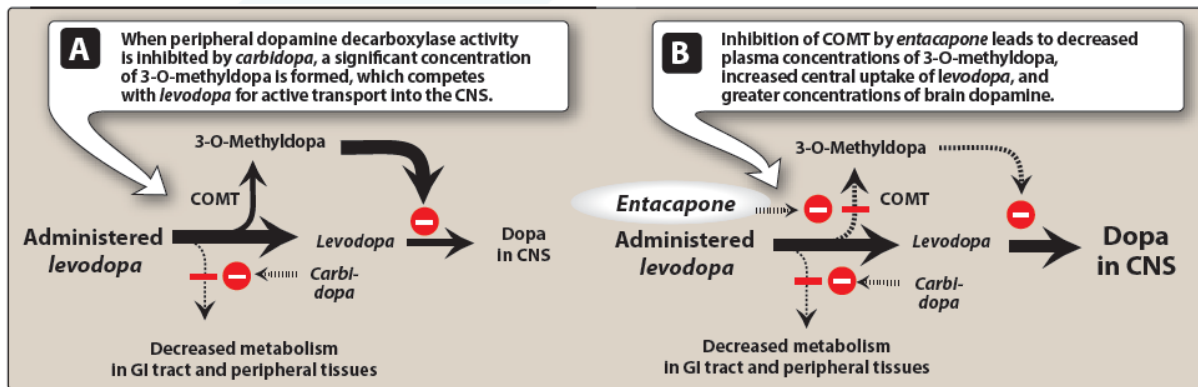
وهو طبيعة استقلابية للدوبامين ويعتبر أكثر الأدوية فعالية حتى الآن وهو يخترق الحاجز الدموي الدماغي BBB (خلافًا للدوبامين) ويتحول بفعل أنزيم الدوبا دي كاربوكسيلاز إلى دوبامين في الدماغ ويعمل الفيتامين B6 (Pyridoxine) كمرافق لهذا الأنزيم.



يعبر الحاجز الدموي الدماغي ويتحول إلى دوبامين. يدخل فقط من 3.1% منه بشكل غير متغير إلى الدماغ.

يقلل الطعام من امتصاصه. يشارك مع مثبطات الدوبا دي كاربوكسيلاز المحيطي لزيادة الكمية الواصلة إلى الجملة العصبية المركزية (carbidopa, Benserazide)

يشارك مع مثبطات COMT لتحسين وصوله إلى الجملة العصبية المركزية (Tolcapone- Entacapone)



التأثيرات الجانبية

- تأثيرات هضمية: قهيم، غثيان وإقياء بسبب تبيه مركز تحريض الإقياء

- تأثيرات قلبية: تسرع قلب وزيادة قلوصلية البطينات ولانظميات (نتيجة تنبيه مستقبلات بيتا 1)
- توسع حدقة نتيجة زيادة الفعالية الادرينالية على القزحية مما قد يسبب هجمة زرق حادة.
- تلون البول واللعب باللون البني بسبب الصباغ الميلانيني الناتج عن أكسدة الدوبامين.

يسبب الاستعمال طويل الأمد لليفودوبا إلى حدوث ظاهرة (on-off) تتجلى بفترات من عدم الاستجابة (تعذر الحركة وعدم القدرة مثلاً على النهوض من السرير ومتابعة المشي) تليها فترات من الاستجابة الطبيعية وتحدث هذه الظاهرة بعد عدة سنوات من اعطائه.

تتجلى التأثيرات المركزية لاستعمال الليفودوبا بـ:

- تأثيرات سلوكية: هذيان وهلاوس سمعية وبصرية (أعراض فصامية) وكوابيس.
- حدوث عسر حركة يتجلى بتقلصات شديدة في الوجه والأطراف.
- تموجات في الاستجابة: تظهر عند تكرار الجرعات

مثبطات المونوأمينوأكسيداز (MAO inhibitors):

مثل Selegiline أو Deprenyl هو مثبط انتقائي غير عكوس لـ MAO B الذي يستقلب الدوبامين داخل العصبونات الدوبامينية. ان استخدام هذا الدواء يزيد من مستويات الدوبامين في الدماغ ويعزز من عمل الليفودوبا إذا أعطي معه. يستقلب هذا الدواء إلى مشتقات أمفيتامينية ويسبب بذلك الأرق فلا يعطى للمرضى بعد الظهر. و Rasagiline هو مثبط انتقائي غير عكوس لـ MAO B يبدي فعالية أكبر بـ 5 مرات من Selegiline ولا يستقلب إلى مشتقات أمفيتامينية.

شادات مستقبلات الدوبامين:

وتتضمن الشادات القديمة (Bromocriptine و pergolide) والحديثة مثل (pramipexole ، apomorphine ، ropinirole ، rotigotine) لا يوجد دليل على أن أحدها أكثر فعالية من الآخر وتتفاوت استجابة المرضى عليها. فعالة في المرضى الذين تحدث لديهم تموجات في الاستجابة لليفودوبا.

Bromocriptine: شاد لمستقبلات الدوبامين D2 استخدم سابقاً في علاج داء باركنسون. يثبط افراز البرولاكتين من الغدة النخامية ولذلك يستخدم في علاج ثر الحليب (فرط برولاكتين الدم). يسبب استعماله غثيان واقياء وقهم وهبوط ضغط دم انتصابي وتشنج وعائي محيطي في الأصابع وكذلك احمرار وألم في مفاصل القدمين واليدين ووذمة محيطية. ويسبب استعماله عند مرضى الفصام تدهور الحالة العقلية ويطور المشاكل القلبية عند المرضى مع سوابق احتشاء عضلة القلب. يستعمل الأيومورفين حقناً تحت الجلد للتدبير الحاد لحالة عسر الحركة أو ظاهرة (off) المحدثة بالليفودوبا وهو يسبب غثيان واقياء شديدين مما يستلزم اعطاء مضادات الإقياء مسبقاً.

العوامل المضادة للموسكارين:

وتضم benztropine, trihexphenidyl, procyclidine, biperidine, orphenadrine

تستخدم لعلاج الأعراض الباركنسونية عند المرضى المعالجين بالأدوية المضادة للذهان.

تسبب التأثيرات الجانبية المرافقة للحصر الموسكاريني من جفاف فم، احتباس بولي، امسك توسع حدقة، بطء قلب جيبي ولا تستخدم عند مرضى الزرق وعند مرضى ضخامة البروستات أو تضيق البواب.

الأدوية المضادة للذهان

(antipsychotic drugs or neuroleptic drugs)

تستخدم الأدوية المضادة للذهان بشكل رئيسي لمعالجة مرض الفصام (schizophrenia) الذي يعتبر واحداً من أهم الأمراض النفسية حيث يصيب 1% من السكان ويصيب الشباب خاصة (في نهاية المراهقة وبداية البلوغ) وهو مرض مزمن وقد يؤدي للانتحار عند 10% من المصابين به ويعتبر للوراثة دور مهم في حدوثه. يتميز الفصام بأنه اضطراب عقلي يتصف بسلوك اجتماعي غير طبيعي وفشل في التمييز بين ما هو حقيقي أو تخيل.

أعراض الفصام:

- أعراض إيجابية وتتضمن:
 - ✓ هلاوس سمعية وبصرية وشمية وحسية
 - ✓ توهمات وشكوك مثلاً كأن يتوهم المريض أن الجيران يمكنهم السيطرة على أفكارهم بالأمواج المغناطيسية أو أن الأشخاص بالتلفزيون يوجهون رسالة خاصة له.
 - ✓ اضطرابات فكرية قد تؤدي إلى كلام غير مفهوم أو توقف مفاجئ عن الكلام
 - ✓ اضطرابات حركية: هيجان في حركات الجسم أو تكرار حركات معينة بشكل مستمر ومستمر.
- أعراض سلبية (قد لا يمكن تمييزها عن الأمراض النفسية الأخرى):
 - ✓ فقدان السعادة في الحياة اليومية وتسطح العواطف والوجدان ما يؤدي إلى انسحاب اجتماعي.
 - ✓ فقدان القدرة على البدء بقيام الأعمال ومتابعتها
 - ✓ قلة الكلام وقلق واكتئاب.
- أعراض ادراكية:
 - ✓ فقدان القدرة على فهم المعلومات واستعمالها وصنع القرارات.
 - ✓ مشاكل في التركيز والانتباه.
 - ✓ مشاكل في الذاكرة والتعلم.

أسباب المرض:

(1) أسباب وراثية وبيئية:

يعتقد العلماء بأن مرض الفصام هو مرض عائلي وهو يصيب كما ذكرنا سابقاً 1% من السكان ولكن نسبة الإصابة بالمرض ترتفع إلى 10% عند الأشخاص ذوي درجة القرابة الأولى بشخص فصامي وكذلك تكون نسبة إصابة الأشخاص ذوي درجة القرابة الثانية أكبر من الأشخاص العاديين. وتكون نسبة إصابة أحد التوائم الحقيقية (عند إصابة الآخر بالفصام) حوالي 50%.

(2) أسباب تتعلق بكيميائية الدماغ وتكوينه:

- حدوث اضطراب في عمل بعض النواقل العصبية (انخفاض فعالية الغلوتامات وفرط فعالية الدوبامين أو السيروتونين).

أدوية الفصام:

كل الأدوية المضادة للذهان تعتبر حاصرات لمستقبلات الدوبامين D2 و/أو مستقبلات السيروتونين ولكن معظمها أيضاً يسبب حصر مستقبلات الأمينات الأولية الأخرى كمستقبلات ألفا الأدرينالية ومستقبلات الهيستامين والمستقبلات الموسكارينية (وفعلها على هذه المستقبلات هو المسؤول عن التأثيرات الجانبية التي تحدثها هذه الأدوية).

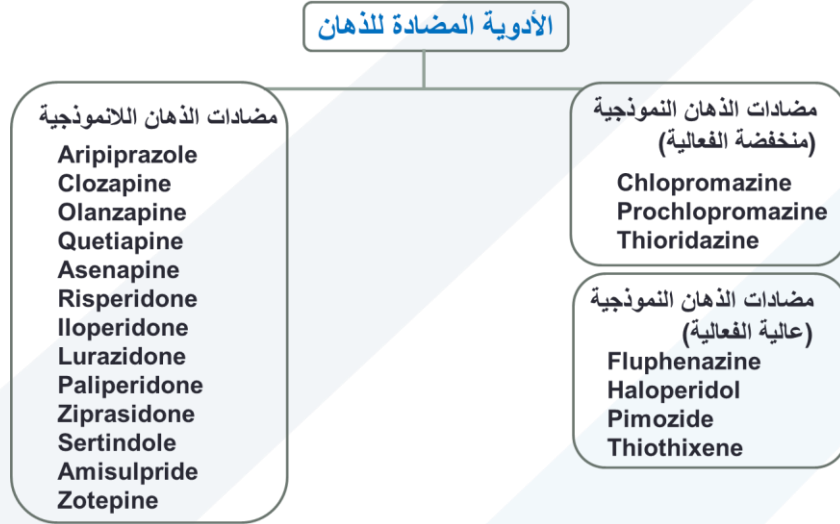
تحصر أدوية الجيل الأول أو الأدوية النموذجية مستقبلات الدوبامين D2 بشكل رئيسي (في طريق الفص المتوسط اللمبي) وتتفاوت هذه الأدوية في فعاليتها وتستخدم في علاج الأعراض الإيجابية للفصام حيث تنقص من الهلوسات والتوهيمات.

أهمها Haloperidol و Fluphenazine و Chlopromazine

وتحصر أدوية الجيل الثاني أو الأدوية اللانموذجية مستقبلات السيروتونين 5-HT_{2A} بشكل أساسي وأقل منها مستقبلات D2. تستخدم هذه الأدوية في تخفيف الأعراض الإيجابية والسلبية كتسطح الوجدان وغياب السرور وضعف الانتباه

والادراك. أهمها Clozapine و Olanzapine و Quetiapine و Risperidone و Amisulpride و Zotepine

تبدي هذه الأدوية تأثيرها بعد عدة أيام إلى عدة أسابيع من إعطائها وهناك نسبة من المرضى (حوالي 30%) لا تستجيب لهذه الأدوية. تعطى فمويًا أو حقنًا عضليًا.



التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للذهان:

1. أعراض باركنسونية (رعاش وبطء حركة وصلابة)
2. اضطرابات غدية: فرط PRL
3. تركيب وخاصة مع كلوبرومازين وتيوريدازين.
4. هبوط ضغط دم انتصابي
5. أعراض الحصر الموسكاريني thioridazine و chlorpromazine و clozapine
6. زيادة وزن وخاصة olanzapine و quetiapine
7. ارتفاع في سكر الدم (مقاومة الإنسولين).

الأدوية المضادة للاكتئاب

Antidepressant drugs

يعتبر الاكتئاب أحد أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً ويتراوح من حالة خفيفة (قريبة من الطبيعي) إلى حالات حادة شديدة قد تترافق مع أفكار جديّة بالانتحار وانعدام الخوف من الموت. يعتبر الاكتئاب سبب رئيسي في انعدام القدرات والموت قبل الأوان وكذلك يعتبر المصابين به عرضة أكثر من غيرهم للإصابة بالأمراض القلبية والسكري.

أعراض الاكتئاب:

أعراض تتعلق بالمشاعر وتتضمن:

- تعاسة وبؤس وخمول وتشاؤم.
- انخفاض حب أو احترام الذات وتشمل الشعور بالذنب وعدم الكفاءة والشعور بقيق المظهر.
- التردد وفقدان الدوافع.

أعراض بيولوجية وتتضمن:

- تراجع في القدرة على التفكير والفعل
- فقدان الشهية ونقصان الوزن
- اضطرابات في النوم.

ملاحظة: يترافق الاكتئاب اللانمذجي بزيادة في الوزن والشهية وفرط في النوم.

أنماط الاكتئاب:

- الاكتئاب أحادي القطب ويتميز بحدوث تبدل في المزاج باتجاه واحد ويضم الاكتئاب الارتكاسي ويشكل 75% من الحالات ويترافق غالباً مع حياة مليئة بالشدة وأعراض قلق وهيجان والأعراض الأخرى المذكورة سابقاً والاكتئاب داخلي المنشأ أو الرئيسي لا يرتبط بالضغوط الخارجية وتكون أعراضه أخف شدة ويشكل 25% من الحالات ويستجيب بشكل خاص للأدوية المضادة للاكتئاب ويميل للشفاء خلال حياة الشخص.

- الاكتئاب ثنائي القطب bipolar depression وهنا يصاحب الاكتئاب فترات من الهوس تتجلى بفرط حيوية وحماس وثقة بالنفس وأفعال مندفعة ومتهورة وتترافق مع هيجان وقلّة صبر وعدوانية وتوهّمات مبالغ بها في الاحساس بالعظمة وتكون هذه الأفعال والمزاج غير متناسبة مع الظروف المحيطة.

النظريات التي تشرح حدوث الاكتئاب:

- نظرية الأمينات الأحادية:

وتفترض هذه النظرية بأن الاكتئاب يحدث كنتيجة لنقص كمية ووظيفة النواقل العصبية أحادية الأمين (وخاصة النورابينفرين والسيروتونين وكذلك الدوبامين) في الجملة العصبية المركزية (وخاصة القشرة والجهاز اللمبي)

- نظرية المغذيات العصبية

وتفترض هذه النظرية بأن الاكتئاب وحالات الشدة والألم تترافق مع نقص في عوامل النمو العصبية مثل (BDNF) brain-derived neurotrophic factor التي تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على لدونة ومرونة وتكون النسيج العصبية ونموها وبقائها. يسبب نقص هذه العوامل تغيرات بنيوية ضمورية في الهيبيوكامبوس والقشرة الأمامية المتوسطة المسؤولة عن العواطف والانتباه والتعلم والذاكرة وتنظيم المحور الوطائي النخامي الكظري HPA.

- الآلية العصبية الغدية:

وتفترض هذه النظرية أن الاكتئاب يترافق مع اضطرابات هرمونية وخاصة ضمن المحور الوطائي النخامي الكظري HPA ووجود مستويات عالية من الكورتيزول (نتيجة زيادة في عمل الهرمون الوطائي المطلق لموجه قشر الكظر CRH وبالتالي زيادة افراز الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH). لا تنخفض مستويات CRH أو ACTH عند حقن الديكساميتازون عند مرضى الاكتئاب (ويستخدم هذا الفحص لتشخيص الاكتئاب).

تكامل النظريات التي تشرح حدوث الاكتئاب:

قد يسبب ارتفاع مستويات الكورتيزول نقص في التعبير عن جين BDNF مما يؤدي إلى نقص في حجم الهيبيوكامبوس. وكذلك إن التفعيل المزمن للكاتيكول أمينات يزيد من انتساخ BDNF وقد يسبب إنقاص نشاط HPA ويصحح من عدم انتظامه.

إن العيب الوحيد في نظرية الأمينات الأحادية أن مضادات الاكتئاب تزيد تراكيز الأمينات الأحادية مباشرة بعد الاستخدام إلا أن تأثيرها لا يظهر إلا بعد عدة أسابيع من استخدامها. ربما يعود هذا الزمن الطويل إلى زمن تصنيع BDNF الذي يتطلب على الأقل اسبوعين من الزمن.

الأدوية المضادة للاكتئاب

تصنف مضادات الاكتئاب كالتالي:

مثبطات إعادة قبض السيروتونين الانتقائية:

(selective serotonin reuptake inhibitors SSRIs)

تثبط نواقل السيروتونين SERT بشكل انتقائي وهي شائعة الاستخدام بسبب سهولة تناولها وأمانها حتى بالجرعات العالية وتحملها من قبل المريض وكلفتها المقبولة. تضم هذه المجموعة الأدوية التالية:

.Escitalopram ، fluvoxamine ، paroxetine ، citalopram ، sertraline ، Fluoxetine.

تستخدم كخط علاج أول للاكتئاب وبالإضافة لذلك تستخدم لعلاج:

- اضطرابات القلق المعممة (generalized anxiety disorder) GAD
- الاضطرابات الناتجة عن الشدة النفسية PTSD (posttraumatic stress disorder)
- الوسواس القهري OCD (obsessive-compulsive disorder) خاصة fluvoxamine.
- اضطرابات الهلع panic disorder
- اضطرابات القلق قبل الدورة الشهرية PMDD وخاصة sertraline و fluoxetine.
- النهام العصبي nervosa bulimia بشكل خاص fluoxetine.

لا تؤثر على المستقبلات الموسكارينية Ach M وألpha الأدرينالية $\alpha 1$ أو المستقبلات الهستامينية H1 ولذلك فهي لا تسبب التأثيرات الجانبية الموافقة لحصر هذه المستقبلات وتعتبر آمنة حتى في جرعاتها المفرطة. تحتاج أسبوعين لتبدي تأثيرها المعدل للمزاج وحتى 12 أسبوع لإعطاء التأثير العلاجي الأعظمي.

التأثيرات الجانبية:

- تزيد SSRIs من فعالية السيروتونين ليس فقط في الدماغ وإنما أيضاً في الأمعاء مما يسبب أعراض هضمية (غثيان، اقياء، إسهال) تتراجع بعد الأسبوع الأول.
 - خلل في الوظيفة الجنسية يبقى طول فترة المعالجة.
 - زيادة في الوزن وخاصة Paroxetine
 - أرق أو نوم طويل غير طبيعي.
- تستعمل بحذر شديد عند الأطفال حيث وجد أن طفل من كل خمسين طفل معالج بهذه الأدوية يصبح أكثر استعداداً للانتحار. يترافق الإيقاف المفاجئ لهذه الأدوية بحدوث أعراض سحب (دوار وصداع وتخيلات وأعراض شبيهة بالإنفلونزا) تظهر بعد أسبوع إلى أسبوعين من سحب الدواء وتستمر لمدة أسبوع.

التداخلات الدوائية:

مثبطات إعادة قبض النورابينفرين/السيروتونين

serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors SNRIs

تضم هذه المجموعة venlafaxine و desvenlafaxine و duloxetine و milnacipran إضافة إلى reboxetine الذي يعد حاصر انتقائي لنواقل النورابينفرين.

تثبط هذه الأدوية نواقل السيروتونين SERT وكذلك نواقل الابنفرين NET مما يزيد من تراكيز هذين الناقلين في الفالق المشبكي. يثبط venlafaxine نواقل السيروتونين بألفة أعلى من نواقل الابنفرين.

لا تؤثر على المستقبلات (H1, ACh M, α) وبالتالي لا تسبب التأثيرات الجانبية المرافقة لحصر هذه المستقبلات.

تستخدم في علاج حالات الاكتئاب عند المرضى الذين تكون لديهم SSRIs غير فعالة وفي الحالات المترافقة مع الآلام العصبية وآلام العضلات والمفاصل (duloxetine) وكذلك في حالات القلق المعمم والقلق الاجتماعي (venlafaxine) والسلس البولوي المرافق للشدة (duloxetine).

التأثيرات الجانبية:

مشابهة لتأثيرات SSRIs بالإضافة إلى حدوث ارتفاع في ضغط الدم ومعدل القلب وأرق وقلق وهيجان. ويترافق الإيقاف المفاجئ لهذه الأدوية بحدوث أعراض سحب مشابهة لتلك المحدثة بـ SSRIs.

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

Tricyclic antidepressants TCA

تثبط هذه الأدوية إعادة قبط النورابنفرين والسيروتونين عن طريق تثبيط النواقل الأمينية الخاصة بها على الخلية قبل

Tricyclics
Amitriptyline
Clomipramine
Desipramine
Doxepin
Imipramine
Nortriptyline
Protriptyline
Trimipramine maleate

المشبكية وتزيد بالتالي من تركيز الأمينات الأولية في الفالق المشبكي وتضم هذه الأدوية المركبات الموضحة جانباً

يثبط clomipramine نواقل السيروتونين بألفة أعلى بكثير من نواقل الابنفرين بينما لـ Desipramine و Nortriptyline ألفة عالية لنواقل النورابنفرين.

تحصر TCAs مستقبلات السيروتونين وألpha الأدرينالية والمستقبلات الموسكارينية والهيستامينية (مسؤولة عن ت ج).

تستخدم في علاج الاكتئاب الرئيسي (داخلي المنشأ) متوسط الشدة إلى الشديد وعند المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج بمثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (علماءً أنها تمتلك نفس الفعالية).

ترفع هذه الأدوية المزاج وتحسن التيقظ العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي وتقلل الهواجس والأفكار السوداوية ويكون هذا التأثير بطيئاً ويتطلب أسبوعين أو أكثر. تعطى عادة من فترة 6.4 أسابيع للحكم على فعاليتها وإذا أبدت فعالية جزئية يتابع العلاج دون تعديل الجرعة وتستمر المعالجة لمدة عشرة أشهر على الأقل.

تستخدم هذه الأدوية بالإضافة لعلاج الاكتئاب في:

- علاج الألم العصبي المنشأ (neuropathic pain) وحالات الألم الأخرى غير واضحة الأسباب
- صداع الشقيقة (وخاصة amitriptyline).

- يستخدم Imipramine لعلاج السلس البولي عند الأطفال فوق الست سنوات (بسبب فعله المقبض للمصبرات الداخلي) ويعطى بحذر شديد بسبب تأثيراته القلبية (حدوث اللانظميات).
- ويستخدم clomipramine لعلاج الوسواس القهري كخط علاج ثاني بعد SSRIs
- ويستخدم doxepin كمركن (لعلاج الأرق) ولعلاج الحكمة بسبب تأثيره المضاد للهستامين.

ت ج:

- يؤدي حصر ACh M إلى تغييم الرؤية وجفاف الفم والاحتباس البولي والامساك وتفاقم الزرق.
- يسبب حصر مستقبلات $\alpha 1$ هبوط ضغط دم انتصابي ودوار وتسرع قلبي انعكاسي.
- يسبب حصر مستقبلات H1 الهستامينية حدوث التريكين sedation وزيادة الوزن.
- وتسبب هذه الأدوية في حال فرط الجرعة بطء في التوصيل القلبي ولانظميات مهددة للحياة.
- تسبب اضطرابات في الوظائف الجنسية وخاصة clomipramine (بنسبة أقل من SSRIs)

مضادات الاكتئاب اللانمطية

Atypical anti-depressant

Bupropion: يثبط إعادة قبط النورابنفرين وبشكل أضعف الدوبامين ويزيد من تحرر هذين الناقلين من الخلايا قبل المشبكية ويخفف بذلك من أعراض الاكتئاب. عمره النصفى قصير مما يتطلب إعطاؤه عدة مرات يومياً. من تأثيراته الجانبية حدوث هيجان (نزق) وأرق وقهم. ولا يؤثر على الوظيفة الجنسية.

يستخدم عند الأشخاص الذين يريدون الاقلاع عن التدخين حيث ينقص من شعور الرغبة في التدخين ويقلل من تقلبات المزاج المرافقة لقطع التدخين وكذلك من زيادة الوزن.

Mirtazapine (رباعي الحلقة): يحسن هذا الدواء النقل العصبي المتواسط بالسيروتونين والنورابنفرين عن طريق حصر مستقبلات α_2 قبل المشبكية وحصر مستقبلات $5-HT_{2A}$ ويعتبر حاصر ضعيف لنواقل النورابنفرين. يعتبر مركباً بسبب فعاليته المضادة للهستامين وقد يتضافر فعله مع المركبات الأخرى كالكحول والبنزوديازيبينات. يؤثر على مستقبلات Ach M ولا يؤثر على الوظيفة الجنسية كما تفعل SSRIs. يزيد الشهية والوزن.

Amoxapine و Maprotiline (رباعيا الحلقة): تعمل بآلية مشابهة ل TCAs ولكنها أكثر نوعية في تثبيط نواقل النورابنفرين من تثبيط نواقل السيروتونين. يثبط Amoxapine مستقبلات D2 بعد المشبكية (يعود هذا الفعل إلى مستقبله 7. هيدروكسي أموكساين) ولذلك فهو يمتلك بعض الخصائص المضادة للذهان. لكليهما تأثير على مستقبلات Ach M والمستقبلات الهستامينية وتسببان التأثيرات الجانبية الناتجة عن هذا الفعل. قد يسبب Amoxapine أعراضاً شبيهة بأعراض مرض باركنسون. تستخدم لعلاج الاكتئاب عند المرضى غير المستجيبين على الأدوية الأخرى.

مثبطات المونوأمين أوكسيداز

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

كانت هذه المجموعة من أولى المجموعات المستخدمة لعلاج الاكتئاب وقد قل استخدامها بشكل كبير جداً بسبب سميتها وتداخلاتها الدوائية والغذائية. استعملت سابقاً أيضاً لعلاج القلق والقلق الاجتماعي واضطرابات الهلع. تستخدم كمضاد اكتئاب فقط عندما لا يستجيب المريض لأدوية المجموعات الأخرى. تثبط هذه الأدوية MAO بشكل تام بعد عدة أيام إلا أن تأثيراتها العلاجية لا تظهر إلا بعد عدة أسابيع.

المونوأمين أوكسيداز هو أنزيم يتواجد بشكل رئيسي في ميتاكوندريا الأعصاب والخلايا الكبدية والمعوية يعمل على نزع الأمين من النواقل العصبية (النورابنفرين والدوبامين والسيروتونين) التي تتسرب من الحويصلات المشبكية عندما يكون العصبون في حالة راحة وله نوعين B و A. إن تثبيط هذا الأنزيم بشكل عكوس أو غير عكوس يمنع تخرب النواقل العصبية فتتراكم ضمن العصبون ما قبل المشبك وتتسرب إلى الفالق المشبكي وتفعل المستقبلات بعد المشبكية مما يعطها فعلها المضاد للاكتئاب.

تتحد معظم هذه الأدوية مع MAO وتشكل معقدات ثابتة غير فعالة وبشكل غير عكوس ويتضمن فعلها أيضاً MAO الموجود في القناة الهضمية والمسؤول عن نزع الأمين من الأدوية والمواد ذات السمية الشديدة كالتيرامين الموجود في عدد من الأغذية (السّمك المدخن، الجبن القديم، كبد الدجاج والخمر الأحمر) ولذلك فهي تسبب تداخلات دوائية وغذائية عديدة تتجلى بزيادة تركيز التيرامين في الدوران. يسبب التيرامين انطلاق كميات كبيرة من الكاتيكول أمينات المخزنة في النهايات العصبية وينتج عن ذلك غثيان وتسرع قلب وارتفاع ضغط دم شديد واضطرابات نظم القلب واختلاجات وربما سكتة. وهي تزيد أيضاً من تركيز الأدوية المستقبلية بهذا الأنزيم.

يتوافق استعمالها مع حصر Ach M و 1α و H1 (هبوط ضغط دم انتصابي، تغييم الرؤية، جفاف الفم وعسر التبول والامساك والنعاس)

لا تشارك هذه الأدوية مع مجموعة TCAs ولا مع SSRI أو NSRI خوفاً من حدوث متلازمة السيروتونين. يجب إيقاف الأدوية الأخرى قبل أسبوعين على الأقل من استعمال MAOIs.

الأدوية المستخدمة في معالجة الاكتئاب ثنائي الطور أو مثبتات المزاج

mood-Stabilizing drugs

الاضطراب العاطفي (الاكتئابي. الهوسي) ثنائي القطب هو مرض يحدث عند 3.1% من الناس البالغين. قد يبدأ في مرحلة الطفولة ولكن لا يشخص حتى الثلاثينات أو الأربعينات من العمر. تضم الأعراض الهوسية حماس وفرط نشاط واندفاع وفقدان السيطرة على الذات واهتياج وقلة الحاجة للنوم وبعض أعراض الذهان ونقص الإدراك عند بعض المرضى. تشبه أعراض الطور الاكتئابي أعراض الاكتئاب الرئيسي من مزاج سيء واضطرابات في النوم وقلق. يميل معظم المرضى إلى الانتحار. لم تعرف آلية حدوث هذا المرض بالضبط ولا كيفية الانتقال من الطور الاكتئابي إلى الطور الهوسي ولكن يعتقد أن للأمينات الأحادية دور في ذلك حيث أن الأدوية التي تزيد من فعلها تعزز الطور الهوسي والأدوية التي تقلل فعل الدوبامين والابنفرين تهدأ منه وهناك أدلة على كون هذا المرض وراثياً.

تقلل مثبتات المزاج من تأرجح المزاج بين طوري المرض. تعطى لمدة طويلة ويبدأ تأثيرها العلاجي بعد 3.4 أسابيع. تضم هذه الأدوية:

- أملاح الليثيوم lithium
- بعض مضادات الصرع مثل valproic acid و carbamazepine و gabapentin و Lamotrigine و topiramate.
- مضادات الذهان (ziprasidone ، risperidone ، quetiapine ، olanzapine ، chlorpromazine ، Aripiprazole)
- لعلاج الطور الهوسي
- مشاركة من Olanzapine و fluoxetine مع quetiapine.

سنتحدث هنا فقط عن الليثيوم.

تستخدم كربونات الليثيوم في العلاج والوقاية من المرض ثنائي الطور وهي فعالة عند 60.80 % من المرضى ولكن يجب استخدامها بحذر بسبب مشعرها العلاجي الضيق

لم تعرف آلية عمله في تثبيت المزاج

التداخلات الدوائية:

تقلل المدرات وكذلك مضادات الالتهاب الالاستيروئيدية (ما عدا الأسبرين) من تصفية الليثيوم بمعدل 25% ولذلك يجب خفض الجرعة بنفس المقدار عند مشاركته معها.

التأثيرات السمية:

تتضمن التأثيرات السمية الخفيفة صداع وجفاف فم وعطش وتعدد بيلات وزيادة الشهية وشدة هضمية ورعاش خفيف (يمكن السيطرة عليه باستخدام Propranolol أو atenolol). تشمل الآثار الجانبية المرافقة للاستعمال المزمن قصور درق، اضطرابات في الوظيفة الكلوية وزيادة وزن ووذمة.

أدوية الصرع

Antiepileptic drugs

يعتبر الصرع اضطراب عصبي يصيب حوالي 0.5 - 1% من السكان ويعتبر ثاني أشيع مرض عصبي بعد السكتة الدماغية (stroke) وترتفع النسبة إلى 3% عند بلوغ الانسان عمر الثمانين.

طبيعة الصرع:

لا يعتبر الصرع مرضاً مفرداً وإنما هو مجموعة من الاضطرابات والمتلازمات الاختلاجية المختلفة (seizure) التي تنشأ عبر آليات متعددة وتشارك بحدوث تفرغ كهربائي (electrical discharge) مفاجئ وعالي التواتر للدفعات العصبية في مجموعة من العصبونات الدماغية وينتج عن هذا النشاط الكهربائي الشاذ مجموعة من الأعراض تتضمن فقدان الوعي وحركات غير طبيعية وسلوك غريب وإدراك شاذ وتكون هذه الأعراض محدودة من حيث زمنها إلا أنها قابلة للنكس في حال عدم المعالجة.

يبدأ الشذوذ في منطقة محددة من الدماغ وينتشر الى مناطق أخرى وتعتمد الأعراض الناتجة على المنطقة التي نشأ منها الشذوذ وكذلك على طريقة امتدادها في الدماغ وترواح من حدوث غياب قصير للانتباه الى نوبة اختلاجية (convulsion) تستمر لبضع دقائق. مثلاً إذا حدث التفرغ في منطقة القشرة المحركة (motor cortex) تكون الأعراض على شكل حركات شاذة وتشنجات معمة أما إذا بدأ الشذوذ في منطقة الفص القفوي (occipital) أو الجداري (parietal) تحدث هلوسات سمعية وبصرية وشمية بالإضافة إلى الاختلاجات.

يتم تقصي الفعالية الكهربائية الشاذة خلال النوبة أو بعدها بواسطة تخطيط الدماغ (electroencephalography) (EEG).

أسباب الصرع (Etiology of epilepsy):

يصنف الصرع بحسب السبب إلى:

1. الصرع الأولي (Idiopathic) أو الصرع مجهول السبب: (ليس هناك سبب تشريحي للاختلاجات كالأذيات الدماغية أو الأورام) ولكنه قد ينجم عن أسباب جينية كحدوث خلل في الجينات المشفرة للقنوات الشاردية العصبية أو أسباب تتعلق بمرحلة ما قبل الولادة (prenatal).

2. صرع ثانوي (symptomatic): تحرض الاختلاجات بعدد من الأسباب مثل

- الأذيات الدماغية: كالرضوح والأخماج والأورام وبعض الأمراض العصبية الدماغية الوعائية ونقص الأكسجة والأخماج السحائية وتبدلات درجة الحموضة والشوارد.
- سحب الكحول المفاجئ عند الكحوليين.
- استخدام الأدوية غير المشروع.
- هبوط سكر الدم.
- سحب بعض الأدوية مثل حالات القلق ومضادات الاكتئاب.

أنواع الصرع:

يصنف الصرع الى صرع جزئي وصرع معمم

1. الصرع الجزئي partial epilepsy: ينشأ من منطقة محددة من الدماغ ويبقى فقط في أحد نصفي الدماغ وقد يترافق مع اضطرابات حسية أو اضطرابات سلوكية أو أعراض عصبية ذاتية وهذا حسب مكان التفريغ وهذا بدوره يصنف الى:

❖ الصرع الجزئي البسيط: لا ينتشر التفريغ لأية منطقة أخرى ولا يترافق مع غياب الوعي إنما يبدي المريض نشاطاً شاذاً في مجموعة عضلية محددة تسيطر عليها المنطقة الدماغية التي حدث فيها التفريغ وقد تحدث بعض الاضطرابات الحسية.

❖ الصرع الجزئي المعقد: يترافق مع هلوسات حسية مركبة واضطرابات عقلية وتبدلات في الوعي بسبب انتشار التفريغ الى المنطقة المسؤولة عن الوعي.

يترافق الصرع الجزئي غالباً مع حدوث ما يسمى بالندسمة (Aura) وهي عبارة عن أعراض تسبق النوبة الصرعية تضم هلاوس سمعية، غثيان وإقياء ودوخة.

2. الصرع المعمم generalized epilepsy: يترافق بالضرورة مع فقدان للوعي ويحدث تفرغ للشحنات في كل من نصفي الدماغ وله عدة أنماط:

- النوب التوترية الرمعية tonic-clonic seizure أو الداء الكبير grand mal: وهي الأكثر شيوعاً ويترافق مع تشنج وتقلصات عضلية شديدة لكل عضلات الجسم تستمر لدقائق ويغيب المريض عن الوعي ويسقط على الأرض ويترافق مع صرخة وتبول وتغوط وإلعاب وازرقاق الوجه، بعدها يعود المريض تدريجياً للوعي ولكن يشكو من تخطيط وتعب ويغبط في نوم عميق بسبب نفاذ مخازن الغلوكوز والطاقة.
- نوب الغيبة absence أو الداء الصغير petit mal: وتحدث عادة عند الأطفال بعمر 3-5 سنوات عدة مرات في اليوم حيث يتوقف الطفل فجأة عن انجاز ما كان يقوم به، يغيب عن الوعي ولكن دون أن يسقط على الأرض وإنما يفقد الانتباه ولا يشعر بما يدور حوله وعادة يترافق مع ذهول وحملقة وحركات سريعة للعين، يستمر لثوان ثم يعود للوضع الطبيعي وعادة يتراجع بعد البلوغ. يتميز عند اجراء EEG بوجود ثلاثة ارتفاعات مفاجئة (spike) في الثانية.
- النوب الرمعية العضلية (myoclonic): وتتألف من نوب قصيرة من التقلصات العضلية التي قد تستمر لعدة دقائق. تحدث عموماً بعد الاستيقاظ وقد تتضمن رعشات قصيرة في الأطراف. تبدأ هذه النوبات عادة بعد سن البلوغ.
- النوب الحموية: وتحدث لدى الأطفال الصغار عند وجود مرض مترافق مع حسي عالية وتتألف من اختلاجات توترية رمعية معممة ولا تؤدي بالضرورة إلى تشخيص الصرع.
- الحالة الصرعية (status epilepticus) وهي عبارة عن نوب اختلاجية تتكرر بسرعة من دون فواصل وهي حالة مهددة للحياة.

آلية حدوث الصرع:

يحدث الصرع نتيجة لحدوث التفريغ الشاذ في خلايا قشرة الدماغ والهيبيوكامبوس (الحصين).
إن الأساس الكيميائي العصبي لحدوث التفريغ الشاذ غير مفهوم حتى الآن ولكن يمكن القول أن العوامل التالية قد تؤدي إلى حدوثه:

- زيادة في فعالية أو ناقلية الأحماض الأمينية المنشطة مثل الغلوتامات.
- تعطل في الناقلية المثبطة كنقص فعالية الغابا.
- خلل في الخصائص الكهربائية للخلايا المتأذية (خلل في عمل القنوات الشاردية).

مستقبلات الغلوتامات glutamate:

1. مستقبلات مرتبطة مع قنوات شاردية وهي على ثلاثة أنواع:
 - مستقبلات NMDA: قنوات شاردية تدخل شوارد الكالسيوم والصوديوم مع انتقائية عالية للكالسيوم.
 - مستقبلات AMPA: وتدخل شوارد الصوديوم بشكل أساسي.
 - مستقبلات Kainate: وتدخل شوارد الصوديوم بشكل أساسي.
2. مستقبلات مرتبطة مع البروتين G.

غاما أمينو بوتريك أسيد (gamma-aminobutyric acid):

يعتبر الغابا الناقل العصبي الرئيسي ذو التأثير المثبط في الدماغ. يصطنع الغابا بشكل رئيسي من الغلوتامات. يستقلب الغابا داخل الخلايا العصبية والخلايا الدبقية بواسطة أنزيم الغابا ترانس أميناز.
يخزن الغابا في الحويصلات المشبكية ويتحرر في الفراغ المشبكي بعد تنبيه الخلية قبل المشبك ليرتبط بمستقبلاته التي تتواجد على نوعين:

- مستقبلات $GABA_A$: وهي مستقبلات مرتبطة مباشرة مع قنوات شاردية نفوذة للكلور وتتواجد على الخلية بعد المشبك. إن دخول شوارد الكلور يؤدي إلى تخفيض استثارة الخلية.
 - مستقبلات $GABA_B$: وهي مستقبلات مرتبطة مع البروتين G وتفعيلها يؤدي إلى نقص في تركيز cAMP وتتواجد على الخلية قبل وبعد المشبك.
- يتم انهاء فعله بشكل رئيسي عن طريق إعادة قبضه إلى داخل الخلية ($GAT-1$) وكذلك عن طريق نزع الأمين ($GABA-T$).

معالجة الصرع بالأدوية:

تعتمد آلية الأدوية المستخدمة في علاج الصرع على:

- معاكسة بدء حدوث التفريغ وانتشاره عن طريق حصر قنوات الصوديوم.
- زيادة فعالية الغابا (تثبيط استقلاب الغابا بتثبيط أنزيم الغابا ترانس أميناز وتثبيط إعادة قبط الغابا أو زيادة عدد وألفة مستقبلات الغابا بعد المشبكية).
- إنقاص فعالية النواقل العصبية المنشطة كالغلوتامات.

فينتوين (Phytoin):

يقلل من استثارة الخلايا بمنع دخول الصوديوم. يستعمل في معالجة النوب الجزئية والمعممة التوتيرية الرمعية والحالة الصرعية ولا يستعمل في معالجة صرع الغيبية.

يحفز الفنتوين الأنزيمات الكبدية وهذا يزيد من معدل استقلاب بعض الأدوية كمضادات التخثر الفموية.

ت.ج: فقر دم ضخم الأرومات ، تلين عظام، وتأثير ماسخ (Teratogenic).

كاربامازيبين (Carbamazepine):

ويقوم بحصر قنوات الصوديوم كالفنتوين. يستعمل في معالجة النوب المعممة التوتيرية الرمعية والنوب الجزئية مع فعالية خاصة في علاج الصرع الجزئي المعقد ولا ينصح بمشاركته مع مضادات الصرع الأخرى.

يستخدم أيضاً في علاج آلام الاعتلال العصبي (ألم العصب مثلث التوائم) والاكنتاب الهوسي ثنائي القطب.

يحفز الكاربامازيبين الأنزيمات الكبدية ويسرع بالتالي من استقلاب بعض الأدوية مثل مانعات الحمل الفموية والوارفارين والستيروئيدات القشرية.

ت.ج: دوار، ازدواج الرؤية، نعاس وقد يسبب اضطرابات حركية وذهنية شديدة وقد يسبب احتباس للماء وبالتالي انخفاض تركيز الصوديوم والعديد من التأثيرات الجانبية القلبية والهضمية.

او كسكاربازيبين (Oxcarbazepine):

وهو طليعة دواء يستقلب لإعطاء مركب بفعالية شبيهة بالكاربامازيبين.

فينوباربيتال (Phenobarbital):

يعزز الفينوباربيتال من فعل الغابا عن طريق الارتباط بمستقبلات $GABA_A$ على موقع ارتباط مختلف عن موقع ارتباط البنزوديازيبينات. يستعمل في معالجة الصرع الجزئي والمعمم ولا يستعمل في معالجة صرع الغيبة ويفضل استخدام الفينتوين عن الفينوباربيتال كونه لا يسبب التكرين.

يعتبر الفينوباربيتال محفز قوي للأنزيمات الكبدية ويسبب نقصان في تراكيز البلازما لعدة أدوية كالستيروئيدات وموانع الحمل الفموية والوارفارين ومضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة.

ت.ج: تركين، فقر دم ضخمة الأرومات، تلين عظام.

فالبرويك أسيد (Valproic acid) أو الفالبروات:

فعال في علاج عدة أنواع من الصرع وخاصة صرع الغيبة وذلك لسميته المنخفضة ولانعدام تأثيره المرن ويستخدم عند الكبار الذين يجتمع عندهم الصرع الكبير والصرع الصغير. يستخدم أيضاً في علاج الإكتئاب ثنائي القطب.

يحصر قنوات الصوديوم ولكن أقل من الفنتوين

ت.ج: اضطرابات هضمية (غثيان واقياء وألم بطني وحرقة في الفؤاد). قد يتساقط الشعر ويتجدد عند 10% من المرضى وفي حالات نادرة جداً تسمم كيدي. له تأثير مشوه للأجنة لذلك لا يعطى للحوامل أو في فترة التخطيط للحمل.

ايتوسوكسيميد (Ethosuximide):

يستخدم في علاج صرع الغيبة مع فعالية منخفضة جداً في علاج أنواع الصرع الأخرى.

الآلية الرئيسية لفعله هي حصر قنوات الكالسيوم من النوع T مما يقلل من تحرر النواقل العصبية المنشطة.

البنزوديازيبينات (Benzodiazepines):

مثل Diazepam ، Clonazepam ، Lorazepam ، clobazam.

يعطى الديازيبام بشكل حقن وريدية أو بشكل تحاميل شرجية ويستعمل لعلاج الحالة الصرعية

Clonazepam: دواء ذو زمن تأثير طويل يستخدم في علاج صرع الغيبة والنوب الرمعية العضلية

ت.ج: التركيب والتحمل وحدوث أعراض سحب عند الايقاف المفاجيء للدواء.

لاموتريجين (Lamotrigine):

يحصر قنوات الصوديوم. له طيف علاجي واسع ويعتبر فعالاً في معالجة النوب الجزئية والمعممة وفي معالجة صرع الغيبة

وبعض الإضطرابات النفسية (الاضطراب ثنائي القطب)..

توپيرامات (Topiramate):

وهو دواء يتميز بتأثير قليل على كل شيء فهو يحصر قنوات الصوديوم ويحصر مستقبلات AMPA وله فعالية شادة

لمستقبلات الغابا. يستخدم كالفنتولين في علاج النوب الجزئية والنوب التوترية الرمعية. وكذلك في معالجة الشقيقة.

ت.ج: كمعظم مضادات الصرع لا يعطى للفتيات في سن الانجاب كون له تأثيراً ماسخاً (teratogenic) وما عدا ذلك يعتبر

خالياً من التأثيرات الجانبية.

غابابنتين (Gabapentin) وبريغابالين (pregabalin):

تحصر قنوات الكالسيوم من النوع T ويثبط افراز العديد من النواقل العصبية.

يستخدم كدواء مفرد لعلاج نوبات الصرع الجزئي البسيطة والمركبة ولعلاج ألم الاعتلال العصبي ويستخدم في علاج اضطرابات الهلع والقلق الاجتماعي.

ت.ج: تركين ورنج.

ليفيتيراسيتام (Levetiracetam):

يستخدم كخط علاج أولي في حالات الصرع الجزئي وبالمشاركة مع الأدوية الأخرى في علاج النوب التوتيرية الرمعية. تم ترخيصه في عام 2008. آلية تأثيره غير معروفة تماماً ولكن هذا الدواء يرتبط بالغلوكوبروتين الحويصلي المشبكي (synaptic vesicle glycoprotein) ويحصر قنوات الكالسيوم قبل المشبكية مما يؤدي إلى نقص في تحرر النواقل العصبية. يستخدم أيضاً كحال للقلق وفي علاج الزهايمر وقد يستخدم أيضاً في علاج آلام الاعتلال العصبي والرعاش الأساسي. ت.ج: صداع، دوار، ضعف واضطرابات في النوم.