الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

الاستخدامات غير المصرح بها للأدوية:
المفتاح لعلاجات غير تقليدية

Off-label uses of medicines:
A key to unconventional treatments

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبات

نور أيمن أبولبدة **لانا وائل سكري**

إشراف الدكتورة

صباح دندشلي

2025-2024 م

جدول الاختصارات

باللغة الانكليزية	المصطلح	باللغة العربية
absorption, distribution, metabolism excretion	ADME	الامتصاص والتوزع والاستقلاب والإطراح
Investigational New Drug	IND	دواء جديد تحت البحث
Good laboratory practice	GLP	ممارسات المختبر الجيد
European Medicines Agency	EMA	الوكالة الأوروبية للأدوية
Food and Drug Administration	FDA	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
Marketing Authorization Holders	MAHs	حاملي تراخيص التسويق
Hepatic venous pressure gradient	HVPG	تدرج ضغط الوريد الكبدي
Endoscopic variceal ligation	EVL	ربط الدوالي بالمنظار
Botulinum toxin	BoNT	الذيفان الوشيقي
Hidradenitis Suppurativa	HS	التهاب الغدد العرقية القيحي
Hyperhidrosis Disease Severity Scale	HDSS	مقياس شدة فرط التعرق
Dermatology Life Quality Index	DLQI	مؤشر جودة الحياة للأمراض الجلدية
Calcitonin gene-related peptide	CGRP	الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين
Vasoactive intestinal peptide	VIP	الببتيد المعوي الفعال وعائيًا
BroadBand Light	BBL	العلاج بالضوء عريض النطاق
Raynaud Phenomenon	RP	ظاهرة رينود
Systemic lupus erythematosus	SLE	الذئبة الحمامية الجهازية
type 2 diabetes mellitus and adult-onset diabetes	T2DM	مرض السكري من النمط 2
Advanced glycation end-products	AGEs	المنتجات النهائية لإضافة الغلوكوز
insulin-like growth factor	IGF	عامل النمو الشبيه بالإنسولين
Insulin-degrading enzyme	IDE	إنزيم تحلل الأنسولين
Ornithine Carbamoyltransferase	OTC1	أورنيثين كاربامويل ترانسفيراز

جدول الاختصارات

باللغة الانكليزية	المصطلح	باللغة العربية
streptozotocin	**STZ**	الستربتوزوتوسين
Amyloid β protein	**Aβ**	ببتيد بيتا النشواني
Neurofibrillary tangles	**NFT**	التشابكات الليفية العصبية
Amyloid precursor protein	**APP**	بروتين السلائف النشوية
fat mass and obesity-associated	**FTO**	كتلة الدهون والسمنة المرتبطة بها
Glucagon-like peptide-1	**GLP-1**	الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1
liraglutide	**LRGT**	الليراغلوتيد
Protein kinase A	**PKA**	بروتين كيناز ألفا
dipeptidyl peptidase 4	**DPP4**	ثنائي ببتيديل ببتيداز-4
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	**PPAR-γ**	مستقبلات تكاثر البيروكسيسوم المنشَّطة
Pioglitazone	**PGZ**	بيوجليتازون
Rosiglitazone	**RSG**	روزيجليتازون
low-density lipoprotein receptor-related protein 1	**LRP1**	البروتين المرتبط بمستقبلات البروتين الدهني- 1
Sodium/glucose cotransporter 2	**SGLT2**	ناقل الغلوكوز صوديوم- 2
Brain-derived neurotrophic factor	**BDNF**	عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ
Empagliflozin	**EMP**	إمباغليفلوزين
Acetylcholinesterase	**AchE**	الأسيتيل كولين إستراز
Androgen receptor	**AR**	مستقبلات الاندروجين
Multiple drug resistance	**MDR**	المقاومة للأدوية المتعددة
Gamma-aminobutyric acid	**GABA**	حمض الغاما-أمينوبيوتيريك
Histone deacetylase	**HDAC**	هيستون دي أسيتيلاز

فهرس الأشكال

الشكل	رقم الصفحة
الشكل(1): مراحل اكتشاف دواء جديد	11
الشكل (2): أسباب ونتائج إعادة توظيف الأدوية	12
الشكل (3): دواء البروبرانولول	15
الشكل (4): استخدام البروبرانولول في أمراض القلب والأوعية الدموية	19
الشكل (5): استخدام البروبرانولول في علاج الشقيقة	21
الشكل(6): صور تعبيرية عن الرعاش الأساسي	22
الشكل (7): تأثير البروبرانولول على القلق	24
الشكل (8): استخدام البروبرانولول في علاج ارتفاع ضغط الدم البابي	25
الشكل (9): الذيفان الوشيقي	27
الشكل (10): التهاب الغدد العرقية القيحي	30
الشكل (11): الوردية	32
الشكل (12): ظاهرة رينود	33
الشكل (13): الثعلبة الأندروجينية	35
الشكل (14): مرض هيلي-هيلي	37
الشكل (15): العلاقة بين الداء السكري ومرض الزهايمر	39
الشكل (16): الميتفورمين	41
الشكل (17): الإنسولين	44
الشكل (18): تأثيرات الإنكريتينات	46
الشكل (19): تأثيرات مثبطات DPP4	48
الشكل (20): البيوغليتازون	50
الشكل (21):الكاناغليفلوزين	51
الشكل (22): مقاومة الأدوية في السرطان	53
الشكل (23): حمض الفالبرويك	56
الشكل (24): الأوكسكاربازيبين	57
الشكل (25): اللاكوساميد	58
الشكل (26): البريفاراسيتام	59

الفهرس

العنوان	رقم الصفحة
جدول الاختصارات	2
فهرس الأشكال	4
1. مقدمة Introduction	7
2. اكتشاف الأدوية وتطويرها Drug Discovery and Development	8
3. إعادة توظيف الأدوية (Drug repurposing)	11
4. الاستخدام بدون التصريح (Off-label use)	13
5. استخدام البروبرانولول خارج النطاق المصرح به	15
1.5. البروبرانولول Propranolol	15
2.5. آلية العمل وحركية الدواء	16
5.3. حركية الدواء	16
5.4. الاستخدامات العلاجية للبروبرانولول	17
1.4.5. استخدام البروبرانولول في أمراض القلب والأوعية الدموية	17
2.4.5. الصداع النصفي (Migraine)	20
3.4.5. الرعاش الأساسي (Essential Tremors)	21
4.4.5. القلق (Anxiety)	22
5.4.5. ارتفاع ضغط الدم البابي (Portal Hypertension)	24
6.4.5. فرط نشاط الغدة الدرقية (Hyperthyroidism)	26
7.4.5. ورم القواتم (Pheochromocytoma)	26
6.الذيفان الوشيقي	27
1.6. آلية العمل	28
2.6. سلامة حقن الذيفان الوشيقي	28
7.استخدام الذيفان الوشيقي خارج النطاق المصرح به	29

الفهرس

العنوان	رقم الصفحة
1.7. التهاب الغدد العرقية القيحي (Hidradenitis Suppurativa)	29
2.7. الوردية (Rosacea)	30
3.7. ظاهرة رينود (Raynaud Phenomenon)	32
4.7. الثعلبة الأندروجينية	34
5.7. الصدفية اللويحية	35
6.7. مرض هيلي-هيلي	36
8. الداء السكري ومرض الزهايمر	37
9. أدوية السكري المعاد استخدامها لعلاج الزهايمر	39
1.9. الميتفورمين	39
2.9. الإنسولين	41
3.9. الإنكريتينات	44
4.9. مثبطات DPP4	46
5.9. منبهات مستقبلات PPAR-γ	48
6.9. مثبطات SGLT2	50
10. السرطان والتحديات المتعلقة بالعلاجات السرطانية الحالية	52
11. التداخل بين الأورام ومسارات الصرع	54
1.11. حمض الفالبرويك (Valproic Acid)	55
2.11. الأوكسكاربازيبين (Oxcarbazepine)	57
3.11. اللاكوساميد (Lacosamide)	58
4.11. بريفاراسيتام (Brivaracetam) وليفيتيراسيتام (Levetiracetam)	58
الحالة السريرية	60
المراجع	63

1. مقدمة Introduction:

يعرّف الدواء بأنه أي مادة كيميائية أو طبيعية تُستخدم لتشخيص أو علاج أو الوقاية من الأمراض، أو لتخفيف الأعراض المصاحبة للأمراض. يمكن أن يكون الدواء على شكل أقراص، كبسولات، حقن، مراهم، أو غيرها من الأشكال الصيدلانية. يعمل الدواء عن طريق التفاعل مع الجسم، إما لتصحيح خلل ما، أو لتعزيز وظيفة معينة (مثل تحسين المناعة)، أو حتى لتغيير كيميائية الدماغ. من المهم أن يتم استخدام الأدوية تحت إشراف طبي، لأنها قد تؤدي لحدوث آثار جانبية أو تتفاعل مع أدوية أخرى. بعض الأدوية تُستخدم لفترات قصيرة (مثل المضادات الحيوية)، بينما قد يحتاج البعض الآخر إلى استخدام طويل الأمد (مثل أدوية السكري أو الضغط).

يمكن استخدام الأدوية في الحالات التالية:

- العلاج: تصحيح خلل أو مرض (علّة) في الجسم. على سبيل المثال، المضادات الحيوية تُستخدم لقتل البكتيريا المسببة للعدوى، والأدوية الخافضة لضغط الدم تساعد في تنظيم مستويات الضغط.
- الوقاية: منع حدوث الأمراض أو الاضطرابات الصحية. اللقاحات هي مثال واضح، حيث تعمل على تحفيز الجهاز المناعي للتعرف على مسببات الأمراض ومكافحتها قبل أن تسبب المرض.
- التشخيص: بعض الأدوية تُستخدم للمساعدة في تشخيص الأمراض. على سبيل المثال، الصبغات المستخدمة في التصوير الطبي تساعد الأطباء على رؤية الأعضاء الداخلية بشكل أوضح.
- تخفيف الأعراض: بعض الأدوية لا تعالج المرض نفسه، ولكنها تُستخدم لتخفيف الأعراض المصاحبة له. مسكنات الألم مثل الباراسيتامول Paracetamol أو الأدوية المضادة للالتهابات Anti-inflammatory drugs تقلل الألم والالتهاب دون معالجة السبب الأساسي.
- تعديل الوظائف الحيوية: بعض الأدوية تعمل على تغيير كيميائية الجسم أو الدماغ. على سبيل المثال، أدوية الاكتئاب تعمل على تعديل مستويات النواقل العصبية في الدماغ لتحسين المزاج.

كما يمكن تعريف استطبابات الدواء (Indications) بأنها الاضطرابات الصحية أو الأمراض المحددة التي يُصرح باستخدام الدواء لعلاجها أو تدبيرها. بمعنى آخر، فإن الاستطباب هو السبب الطبي الذي يبرر وصف الدواء للمريض. يتم تحديد الاستطبابات بناءً على الأدلة العلمية التي تثبت فعالية الدواء في علاج حالة معينة.

2. اكتشاف الأدوية وتطويرها Drug Discovery and Development:

تتضمن عملية اكتشاف الأدوية عدة مراحل تتطلب مهارات متعددة واستخدام أساليب تكنولوجية متطورة (غالبًا ما تكون مزيجًا من الأساليب الحسابية والتجريبية) للتحقق من صحة الأهداف والبحث عن عوامل علاجية. عندما يتم تحسين المركبات التجريبية الأولية بشكل كافٍ لتكون انتقائية وفعالة وآمنة في التجارب الأولية في المختبر In Vitro حيث يتم تجريبها على نماذج حيوانية Animal Models، يمكن ترشيحها كعوامل علاجية. في هذه المرحلة، يتحول تركيز المشروع من اكتشاف الأدوية إلى تطويرها حتى يصبح بالإمكان إجراء التجارب السريرية على البشر Clinical Trials. إذا نجح العامل العلاجي في المراحل الثلاث للتجارب السريرية يخضع للتسجيل التنظيميRegulatory Registration ويمكن تسويق الدواء[1–3]

تبدأ العملية عادةً بالتركيز على مرض معين والبحث عن أهداف محتملة، غالبًا ما تكون بروتينات، التي يمكن تعديلها بواسطة مركبات صغيرة[2]. من المتوقع أن تتداخل هذه المركبات أو تمنع المرض أو على الأقل تحدّ من تطور الأعراض. يمكن تحديد هذه الأهداف باستخدام اختبارات خلوية، دراسات وراثية، دراسات بروتينية (دراسة التفاعلات والوظائف والتركيب والبنية الخاصة بالبروتينات ونشاطها الخلوي)، وغيرها الكثير. ثم يتم اختبار آلاف (أو ملايين أو حتى مليارات المركبات بمساعدة الحاسوب قبل البدء بالاختبارات)، ويتم تقييم عدد قليل من الجزيئات الواعدة باستخدام النماذج الحيوانية. ومن الجدير بالذكر أن النماذج الحيوانية يمكن أن تكون مضللة (على سبيل المثال، قد يكون الدواء سامًا في النماذج الحيوانية ولكنه غير سام للبشر أو العكس)[4] في نفس الوقت، يتم إجراء دراسات الامتصاص والتوزع والاستقلاب والإطراح (ADME). بعد سنوات من البحث، قد تكون بعض المركبات آمنة وفعالة بما يكفي لاختبارها على المرضى.

يمكن أن تحمل المراحل المختلفة أسماء مختلفة في الأدبيات العلمية، وغالبًا ما يشار إليها بما يلي: مرحلة ما قبل الاكتشاف والبحث الأساسي (حوالي 5–6 سنوات) والتي يتم فيها البحث عن الأهداف والجزيئات المعدلة باستخدام الحاسوب (in silico)، وفي المختبر وخارج الجسم الحي (على الأنسجة أو الأعضاء) (In Vitro)، وفي الجسم الحي باستخدام نماذج حيوانية بسيطة (عادة الفئران أو الجرذان) (In Vivo). ثم تأتي المرحلة قبل السريرية Pre–Clinical Studies (2–3 سنوات) والتي يتم فيها اختيار أفضل الجزيئات باستخدام تجارب مختلفة. بشكل عام، بعد كل هذه الخطوات، يتم اختيار عدد قليل فقط من المركبات للتقدم إلى المرحلة التالية.

يتم التحقق من السمية بشكل شامل على الأقل في نموذجين حيوانيين (واحد من القوارض مثل الجرذان، وآخر من غير القوارض مثل الكلاب أو الخنازير الصغيرة) باستخدام طرق إعطاء مختلفة قبل ترشيحها كعوامل علاجية والحصول على إذن تنظيمي للمضي في التجارب السريرية البشرية. قبل بدء التجارب السريرية، يتم تقديم طلب يسمى "دواء جديد تحت البحث" (IND) إلى الوكالات التنظيمية (مثل إدارة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة FDA). تتضمن هذه الوثائق، بيانات الفعالية والسمية المستمدة من التجارب على الحيوانات (بيانات سمية حيوانية متوافقة مع ممارسات المختبر الجيد (GLP) تبين الجرعة وجدول الجرعات وطريقة الإعطاء)، معلومات التصنيع، البروتوكولات السريرية (مثل عدد المرضى ومدة الدراسة) المقترحة للتجارب السريرية، ومعلومات عن الباحثين المشاركين في الدراسة. إذا تمت الموافقة على طلب الدواء الجديد تحت البحث (IND)، تبدأ بعد ذلك التجارب السريرية Clinical Trials (وتستغرق عادةً من 4 إلى 7 سنوات)[5]. في بعض الحالات الخاصة، مثل السرطان، قد تبدأ ما يُعرف بالمرحلة 0، والتي تتضمن استخدام جرعات صغيرة جدًا من الدواء الجديد على عدد محدود من الأشخاص الأصحاء، وأحيانًا على المرضى وهي دراسة استكشافية تهدف إلى التحقق بسرعة مما إذا كان الدواء يعمل وكيف يعمل.

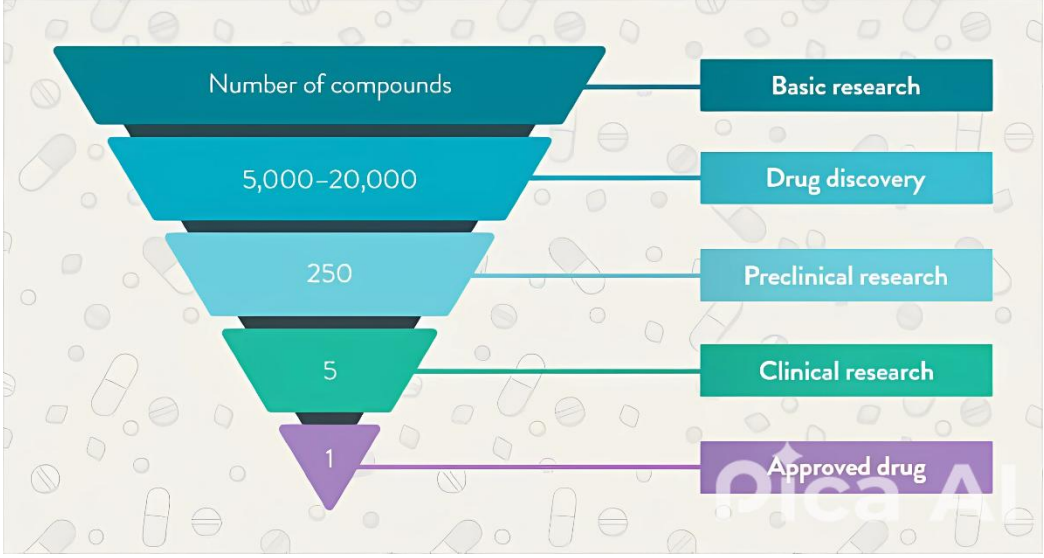
في المرحلة الأولى (Phase I)، يتم اختبار سلامة وتحمل العامل العلاجي (عادةً جرعة واحدة في البداية، ثم دراسات متعددة الجرعات قصيرة الأجل) على عدد صغير من الأفراد الأصحاء (مثل 20–80 شخصًا). يتم أيضًا دراسة معايير أخرى، بما في ذلك تحديد الجرعة المناسبة.

في المرحلة الثانية (Phase II)، يشارك عادةً ما بين 100 إلى 500 مريض، ويمكن أن تجري الدراسة في عدة مستشفيات تقع في دول مختلفة. يتم إجراء هذه المرحلة لتحديد ما إذا كان العامل العلاجي يوفر التأثير العلاجي المطلوب أم لا. تستمر دراسات السلامة خلال هذه المرحلة أيضًا. في الجزء الأول من المرحلة الثانية، المعروف باسم المرحلة IIa، يكون الهدف هو تحسين الجرعة المطلوبة لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب. بمجرد تحديد مستويات الجرعة المناسبة، يمكن بدء المرحلة IIb التي تهدف إلى تحديد الفعالية العامة للدواء في مجموعة محدودة من المرضى. يفشل العديد من العوامل العلاجية الواعدة في هذه المرحلة بسبب مشاكل السلامة أو نقص الفعالية.

في المرحلة الثالثة (Phase III)، يتم تقييم فعالية الدواء على مجموعة أكبر من المرضى. عادةً ما تكون هذه الدراسات عشوائية وتشمل ما بين 1,000 إلى 5,000 مريض في مراكز تجارب سريرية متعددة ومتوزعة في دول مختلفة. يتم تصميم هذه المرحلة لتحديد فعالية العامل العلاجي الجديد مقارنةً بالعلاج القياسي الحالي Standard Therapy أو الدواء الوهمي (placebo)، والتحقق من التفاعلات المحتملة مع أدوية أخرى، وإعادة تقييم الجرعات المختلفة (حيث أن الجرعة المثلى مهمة لفعالية الدواء). عندما لا يعرف الأطباء ولا المرضى أي علاج يتلقاه المريض، تُعرف الدراسة بأنها مزدوجة التعمية (double-blind).

يمكن أن تختلف التكلفة والوقت المرتبطين بهذه المرحلة بشكل كبير. تُعد المرحلة الثالثة من التجارب السريرية الأكثر تكلفة في عملية اكتشاف الأدوية وتطويرها، حيث تتميز بتصميم معقد وتتطلب مشاركة عدد كبير من المرضى. أخيرًا وليس آخرًا، يتم إجراء دراسات الصيغة Formulation والاستقرار Stability خلال مرحلة التطوير لتحديد الشوائب الموجودة (سواء في دفعات الدواء المنتجة أو أثناء ظروف التخزين في مختلف أنحاء العالم)، ويتم أيضاً العمل على تحديد أفضل صيغة دوائية. بعد الانتهاء من المرحلة الثالثة من التجارب السريرية، يتم تقديم طلب دواء جديد إلى الوكالات التنظيمية لإثبات سلامة وفعالية الدواء. قد تتطلب المراجعات التنظيمية وجود معلومات إضافية، أو حتى إجراء تجارب سريرية إضافية لتأكيد السلامة أو الفعالية. في أفضل الأحوال، تؤدي هذه المراجعات إلى الموافقة التنظيمية Regulatory Approval، والموافقة على التسويق Marketing Approval (تستغرق المراجعة والموافقة حوالي 1-2 سنة).

للحصول على الموافقة، يجب أن يكون الدواء ذا جودة صيدلانية كافية، وفعالية علاجية كافية، وسلامة مقبولة. تُعطى الأولوية للأدوية التي تقدم تقدمًا مهمًا في علاج حالة معينة. ومع ذلك، لا تعني موافقة الهيئات التنظيمية نهاية التجارب السريرية. في كثير من الحالات، تطلب الوكالات التنظيمية دراسات متابعة إضافية، غالبًا ما تُعرف باسم المرحلة الرابعة (Phase IV) أو المراقبة بعد التسويق Post-Marketing Surveillance (تجارب "الأدلة الواقعية")، والتي قد تستمر إلى أجل غير مسمى. بشكل عام، يتم تصميم هذه الدراسات للكشف عن الآثار الجانبية النادرة من خلال اختبار الدواء على عدد أكبر بكثير من المرضى، وتهدف هذه المرحلة أيضاً بمعرفة الآثار الجانبية طويلة الأمد.

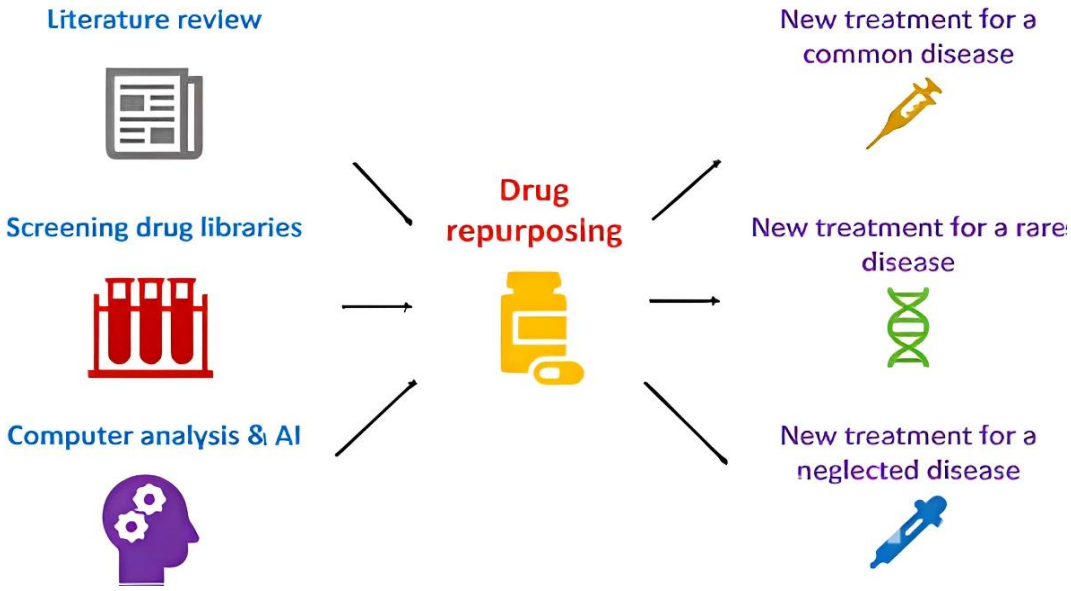


الشكل (1): مراحل اكتشاف دواء جديد.

3. إعادة توظيف الأدوية (Drug repurposing):

تهدف إعادة توظيف الأدوية أو إعادة تحديد استخدامها إلى أخذ دواء معتمد أو في مراحل سريرية متقدمة (أو حتى دواء تم سحبه من السوق) واستخدامه لعلاج أمراض أخرى، وبالتالي استخدام جزيء خضع بالفعل لاختبارات مكثفة للسلامة والفعالية، لعلاج حالة إضافية أو غير مرتبطة بالاستخدام الأصلي[6–8] في بعض الحالات، يمكن إعادة توظيف أدوية تم سحبها، مثل دواء التاليدوميد Thalidomide، الذي كان يُستخدم في الأصل كمهدئ، ثم تم استخدامه لعلاج مجموعة واسعة من الحالات، بما في ذلك غثيان الصباح لدى النساء الحوامل. تم سحب الثاليدوميد لاحقًا بسبب تسببه في تشوهات خلقية، ولكن بعد ذلك تمت الموافقة عليه لعلاج الجذام (في عام 1998) والورم النقوي المتعدد (في عام 2006)[9]. يمكن أن تكون استراتيجية إعادة توظيف الأدوية ذات قيمة كبيرة في العديد من الحالات، بما في ذلك حالات الطوارئ مثل الجوائح، والأمراض النادرة والمهملة (التي غالبًا ما تفتقر إلى تطوير أدوية محددة من قبل شركات الأدوية)[10]. يتم الترويج لهذه الاستراتيجية كنهج فعال من حيث التكلفة والوقت لتوفير أدوية جديدة. غالبًا ما يُزعم أن إعادة توظيف الأدوية يمكن أن تكون أسرع وأكثر اقتصادًا وأقل خطورة ولديها معدلات نجاح أعلى مقارنة بالنهج التقليدي، وذلك بشكل أساسي لأنه من الناحية النظرية يمكن تجاوز المراحل المبكرة من التطوير مثل إثبات سلامة الدواء. تشمل الفوائد الأخرى لهذا النهج توفر المواد الأولية وسلاسل التوريد التصنيعية بسهولة.

يمكن أن تكون إعادة توظيف الأدوية مربحة للغاية، كما في حالة دواء فينفلورامينFenfluramine، ففي عام 2022، استحوذت شركة UCB Pharma على شركة Zogenix بصفقة قدرت ب 1.9 مليار دولار أمريكي؛ حيث أن الدواء المذكور هو دواء تم تطويره في الأصل لفقدان الوزن، ثم تم سحبه، ويُستخدم الآن في عدة دول لعلاج بعض أشكال الصرع[11]. ومع ذلك، وعلى الرغم من المزايا، تواجه إعادة توظيف الأدوية عدة تحديات. أحد العقبات هو عدم وجود إمكانية لتحسين الجزيء العلاجي دون فقدان إمكانية إعادة استخدامه، حيث إن أي تغيير بسيط في هيكل العامل العلاجي يعني الحاجة إلى عملية تصنيع جديدة كاملة واختبارات ما قبل سريرية وتحديد ملف السلامة. كما أن تحديد الجرعة المثلى والصيغة المناسبة للدواء لعلاج المرض الجديد يمكن أن يستغرق وقتًا طويلاً ويتطلب دراسات جديدة، وأيضاً قد تظهر الآثار الجانبية بسبب الاستطباب الجديد أو عند تغيير الجرعات. ومع ذلك، يمكن أن يكون التعمق في الآليات الجزيئية الكامنة وراء إعادة استخدام الأدوية ذا قيمة كبيرة، حيث يمكن أن يساعد في تحديد أهداف جديدة، ويمكن اعتبار الأدوية المعاد توظيفها نقطة انطلاق لتطوير مركبات جديدة (على سبيل المثال، لينااليدوميد Lenalidomide و بومااليدوميد Pomalidomide تم اشتقاقها من الثاليدوميد)، وبالتالي يمكن أن تظهر كابتكارات ثورية في وقت أقل وتكلفة أقل مقارنة بالبدء من الصفر.



الشكل (2): أسباب ونتائج إعادة توظيف الأدوية.

4. الاستخدام بدون التصريح (Off-label use) :

يعتبر استخدام الأدوية من دون تصريح مفهومًا موجودًا منذ سنوات عديدة، وقد زاد الوعي بهذا المفهوم في السنوات الأخيرة بسبب فوائده السريرية، والتركيز الرئيسي على سلامة المرضى. على الرغم من أن هذه الممارسة سبقت العلاجات التقليدية وممارسات وصف الأدوية، إلا أنه لم يكن هناك وعي أو تنظيم فيما يتعلق بهذا الأمر. كانت نقطة التحول في تنظيم المجال الطبي والصيدلاني مرتبطة بمأساة استخدام دواء التاليدوميد في ستينيات القرن الماضي، مما أدى إلى بدء فرض شروط أكثر صرامة لمنح الموافقة على تسويق الأدوية [12]. تم الاعتراف باستخدام الدواء من دون تصريح لأول مرة في المؤتمر الأوروبي EU84/2010/ [13]حيث بذلت محاولات من قبل اللجنة الأوروبية والوكالات الحكومية الأخرى لتوفير نظرة شاملة عن استخدام الأدوية من دون تصريح من منظور قانوني وتنظيمي. أشار تقرير حديث من اللجنة الأوروبية إلى أن بعض العوامل الدافعة لهذه الممارسة ترتبط بعملية الترخيص والتسويق (مثل فترات التطوير الطويلة والتكاليف العالية، والحوافز المحدودة لاستكشاف استطبابات جديدة)، والتسعير واسترداد التكاليف، بالإضافة إلى عوامل تتعلق بالمرضى. كما أشار التقرير إلى حالات محددة أدت فيها مجموعة من العوامل المذكورة سابقاً إلى اللجوء إلى استخدام الدواء من دون تصريح [14]. ربما يكون الجانب الأكثر أهمية في استخدام الدواء من دون تصريح، وأحد أبرز مزاياه، هو قدرته على تلبية الاحتياجات الطبية غير الملباة من خلال الأساليب العلاجية التقليدية، مما يزيد من فرص الوصول إلى الأدوية لفئات خاصة من المرضى. وفقًا لتقرير اللجنة الأوروبية، تكشف الأدبيات العلمية أن استخدام الدواء من دون تصريح منتشر على نطاق واسع في مجالات مثل:

- الأمراض النادرة [15–18]
- الأورام[19–22]
- طب الأطفال [23–29]
- الطب النفسي (خاصة لدى الأطفال وكبار السن) [30–34]

من الصعب تحديد مدى انتشار أو نمط وصف الأدوية دون تصريح، حيث إنها تشمل أشكالًا عديدة وتنقسم إلى فئات متعددة. تشمل الفئات الأكثر شيوعًا لهذه الممارسة:

- تعديل نظام الجرعات
- تغيير طريق الإعطاء

- تغيير الشكل الصيدلاني
- استخدام الدواء لاستطباب مختلف
- استخدامه لفئة عمرية مختلفة
- استخدامه لفئات خاصة من المرضى

يتمثل الوعي المتزايد حول استخدام الأدوية من دون تصريح بشكل رئيسي من خلال موقف الوكالات التنظيمية. على مستوى العالم، تُبذل جهود إما للحد من هذا الاستخدام، مثل البرامج المخصصة لحاملي تراخيص التسويق (MAHs)لتشجيعهم على إجراء المزيد من الأبحاث من خلال تقديم حوافز، أو من أجل ضمان استخدام الدواء من دون تصريح بشكل آمن عبر لوائح وطنية[35]. من المهم فهم الآثار والتحديات المرتبطة بالاستخدام خارج النشرة الطبية في المجالات العلاجية التي تفتقر إلى علاجات مناسبة أو التي لا تلبي فيها الأساليب العلاجية التقليدية احتياجات المرضى. تعد مخاوف السلامة جزءًا مهمًا من عملية الاستخدام خارج النشرة الطبية، حيث إن نقص المعلومات حول نسبة الفائدة إلى المخاطر Benefit to Risk Ratio يمكن أن يؤدي إلى نتائج غير متوقعة للعلاج. يجب التمييز بوضوح بين الاستخدام من دون تصريح والاستخدام غير المرخص به لمنتج دوائي؛ حيث يشير الأخير إلى استخدام منتج دوائي في بلد لم يتم فيه منح ترخيص تسويق من قبل السلطات المعنية، حتى إذا كان هذا المنتج مرخصًا في بلدان أخرى. تقوم الوكالات التنظيمية ذات الصلة مثل الوكالات الوطنية للأدوية، الوكالة الأوروبية للأدوية (EMA)، وإدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) بمنح حاملي تراخيص التسويق (MAHs) الإذن بتسويق المنتج الدوائي في بلد ما تحت شروط محددة [36]. يحدث وصف الأدوية من دون تصريح بشكل متعمد في الغالب. ومن أهم الأسباب المرتبطة بهذه الممارسة[37]:

- الاحتياجات الطبية غير الملباة في مجال علاجي معين.
- الفئات الخاصة من السكان التي لم يتم دراستها لأسباب قانونية أو أخلاقية أو عملية (مثل الأطفال، النساء الحوامل والمرضعات، وكبار السن).
- عدم وجود أشكال صيدلانية مناسبة لبعض الفئات العمرية أو المرضى.
- غياب البدائل العلاجية المتاحة.
- الخصائص الفيزيولوجية أو المرضية الفردية للمريض (مثل الأمراض المصاحبة، أو ضعف وظائف الأعضاء).
- فشل العلاج الدوائي التقليدي في تحقيق النتائج المرجوة

5. استخدام البروبرانولول خارج النطاق المصرح به:

1.5. البروبرانولول Propranolol:

أحدث اختراع حاصِر مستقبلات بيتا الأدرينالية، البروبرانولول، على يد السير جيمس بلاك في الستينيات من القرن الماضي، ثورة في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية. وقد مُنح السير جيمس بلاك جائزة نوبل في الطب عام 1988 تقديرًا لعمله [38,39] حيث بدأ عمله في عام 1958 بهدف إيجاد طريقة لتقليل استهلاك الأكسجين في عضلة القلب لدى المرضى الذين يعانون من نقص في إمدادات الأكسجين بسبب أمراض الشرايين مما أدى إلى تطوير البروبرانولول[40,41,42] قبل اختراع البروبرانولول، كانت زمرة النترات هي الأدوية الوحيدة المتاحة لعلاج الذبحة الصدرية Angina Pectoris، وكانت فعالة جزئيًا فقط. سرعان ما اكتُشف أن البروبرانولول ليس فقط فعالًا في علاج الذبحة الصدرية، بل يملك أيضًا تأثيرات علاجية في حالات قلبية أخرى مثل ارتفاع ضغط الدم، واحتشاء عضلة القلب، واضطرابات نظم القلب.[43,44.45] على مر السنين، تم التعرف على استخدامات أخرى للبروبرانولول في عدة حالات غير قلبية، بما في ذلك الصداع النصفي (الشقيقة Migraine) ، والرعاش الأساسي، والقلق، وارتفاع ضغط الدم البابي، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وورم القواتم[46]. ومن المثير للاهتمام أن العديد من هذه الاستخدامات تم اكتشافها عن طريق الصدفة ومن دون تخطيط مسبق.[47] أصبح البروبرانولول أداة مهمة للأطباء في إدارة العديد من الحالات القلبية وغير القلبية.



الشكل (3): دواء البروبرانولول

2.5. آلية العمل وحركية الدواء:

البروبرانولول هو حاصِر غير انتقائي لمستقبلات بيتا، حيث يعمل على منع تأثير الكاتيكولامينات Catecholamines (الأدرينالين Adrenaline والنورأدرينالين Noradrenaline) على كل من مستقبلات بيتا-1 وبيتا-2 الأدرينالية. من خلال حصر مواقع مستقبلات بيتا الأدرينالية. يثبط البروبرانولول التأثيرات الودية (Sympathetic) التي تعمل من خلال هذه المستقبلات[48,49]

- حصر مستقبلات بيتا-1: يؤدي إلى تقليل معدل ضربات القلب وقوة انقباض عضلة القلب، مما يقلل من استهلاك الأكسجين في القلب. هذا الأمر مفيد بشكل خاص في حالات مثل الذبحة الصدرية وقصور القلب.
- حصر مستقبلات بيتا-2: يؤثر على العضلات الملساء في الأوعية الدموية والشعب الهوائية، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية وتضيق الشعب الهوائية. ومع ذلك، فإن الفائدة الرئيسية للبروبرانولول تكمن في تأثيره القلبي.

3.5. حركية الدواء:

الامتصاص: يتم امتصاص البروبرانولول بشكل جيد بعد تناوله عن طريق الفم، لكنه يخضع لتأثير المرور الكبدي الأول (First Pass Effect)، مما يقلل من توافره الحيوي.

التوزع: يتوزع البروبرانولول بشكل واسع في أنسجة الجسم، بما في ذلك الدماغ.

الاستقلاب: يتم استقلاب البروبرانولول بشكل رئيسي في الكبد.

الإطراح: يتم إفراز نواتج الاستقلاب بشكل أساسي عبر الكلى.

هذه الخصائص تجعل البروبرانولول دواءً فعالًا في إدارة العديد من الحالات القلبية وغير القلبية، كما تم توضيحه سابقًا. البروبرانولول هو دواء محب للدهون Lipophilic بدرجة عالية. بعد تناوله عن طريق الفم، يتم امتصاص كامل للدواء. ومع ذلك، يتم استقلاب الجزء الأكبر من الجرعة عن طريق الكبد، ويصل 25٪ فقط من الدواء إلى الدورة الدموية الجهازية. يتم استقلابه بشكل كبير، ويتم إفراز معظم مستقلباته في البول. يبلغ عمر النصف للبروبرانولول في البلازما 3-6 ساعات [48.49] كما تم تطوير مستحضر طويل المفعول (Long Acting) من البروبرانولول بنصف عمر 8-11 ساعة.

يوفر هذا المستحضر طويل المفعول ميزة إعطاء الجرعة مرة واحدة يوميًا بفعالية مماثلة ومطاوعة أفضل للمريض[50]. يتمتع بروبرانولول بتوافر حيوي متغير Variable Bioavailability ويجب تحديد جرعته بناءً على الاستجابة. تتراوح الجرعة من 80 ملغ / اليوم إلى 320 ملغ / اليوم.

4.5. الاستخدامات العلاجية للبروبرانولول:

تم اكتشاف استخدام البروبرانولول في أمراض القلب والأوعية الدموية بما في ذلك أمراض القلب الإقفارية (Ischemic Heart Diseases) واضطرابات نظم القلب (اللانظمية القلبية) واحتشاء عضلة القلب منذ أكثر من 50 عامًا.

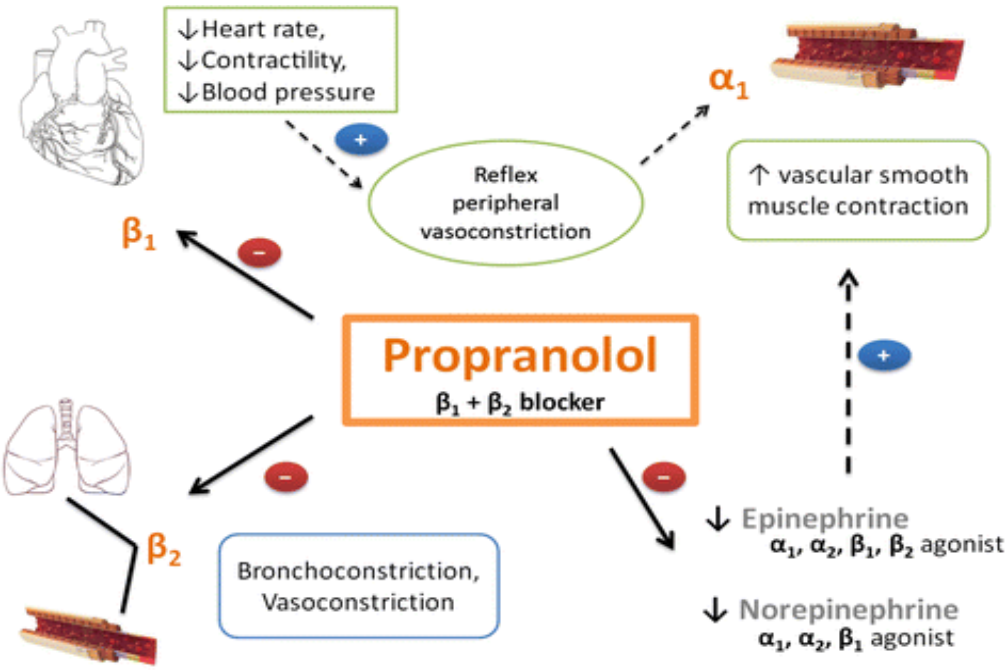
بالإضافة إلى استخدامه في العديد من الحالات غير القلبية الوعائية مثل علاج الصداع النصفي والرعشة الأساسية كاستخدامات مصرح بها (approved use) والقلق وارتفاع ضغط الدم البابي وورم القواتم وفرط نشاط الغدة الدرقية كاستخدامات من دون تصريح (off-label use).

1.4.5. استخدام البروبرانولول في أمراض القلب والأوعية الدموية:

حتى اليوم، وبعد أكثر من نصف قرن من طرحها لأول مرة، لا تزال حاصرات بيتا هي الفئة الأكثر استخدامًا من الأدوية لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية. وعلى الرغم من تطوير البروبرانولول لأول مرة لعلاج الذبحة الصدرية، إلا أنه سرعان ما تم اكتشاف إمكانية استخدامه في أمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى مثل ارتفاع ضغط الدم واضطرابات نظم القلب واحتشاء العضلة القلبية[51]. في تجربة معشاة متعددة المراكز ومزدوجة التعمية وخاضعة للتحكم الوهمي A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial (عدد المشاركين = 3837)، صُممت لتقييم ما إذا كان إعطاء عقار البروبرانولول بعد احتشاء عضلة القلب يؤدي إلى انخفاض في الوفيات Mortality.

كانت النتائج مشجعة ولوحظ انخفاضات ذات دلالة إحصائية في إجمالي الوفيات (9.8% مقابل 7.2%)، والوفيات القلبية الوعائية (8.9% مقابل 6.6%)، والوفيات الناجمة عن تصلب شرايين القلب (8.5% مقابل 6.2%)، والوفاة المفاجئة (4.6% مقابل 3.3%). وقد تبين أن ملف سلامة الدواء مقبول. كما أظهرت النتائج أن عقار البروبرانولول له تأثير مضاد لاضطراب النظم والذي قد يكون مسؤولًا عن الانخفاض الملحوظ في الوفاة القلبية المفاجئة.أدت النتائج الإيجابية لهذه الدراسة إلى الاستخدام الواسع النطاق للبروبرانولول لتقليل معدلات الإصابة والوفيات المرتبطة باحتشاء عضلة القلب[52]. يتوفر الآن العديد من حاصرات بيتا الانتقائية للقلب من الجيل الجديد. ومع ذلك، لا يزال البروبرانولول يستخدم في حالات محددة. وقد وجد أن البروبرانولول مفيد مثل حاصرات بيتا من الجيل الثالث، كارفيديلول Carvedilol. يمكن تفضيل البروبرانولول، نظرًا لكونه فعالاً من حيث التكلفة مقارنة بالكارفيديلول[53]. قام بارتون وزملاؤه بتقييم فعالية وسلامة استخدام جرعات عالية من البروبرانولول في علاج تسرع القلب فوق البطيني (supraventricular tachyarrhythmias – SVTs) لدى الرضع (عدد المشاركين = 287). تم علاج هذا المرض بنجاح في 67.3% من المرضى خلال فترة إقامتهم في المستشفى، وتمكن 87.7% من الذين وصف لهم البروبرانولول من البقاء دون انتكاسة خلال فترة المتابعة [54]هناك عدة دراسات أخرى تدعم فعالية البروبرانولول في علاج تسرع القلب فوق البطيني لدى الرضع [55,56] . بالإضافة إلى البروبرانولول، تم استخدام الديجوكسين (digoxin) أيضًا لعلاج هذه الحالة. في دراسة كبيرة بأثر رجعي Large retrospective study أجراها بولين وزملاؤه شملت 2657 من حديثي الولادة، وجد أن الديجوكسين والبروبرانولول كانا أكثر الأدوية شيوعًا لعلاج تسرع القلب فوق البطيني لدى الرضع. ومع ذلك، انخفض استخدام الديجوكسين إلى 23% بينما ارتفع استخدام البروبرانولول إلى 77% من إجمالي الأدوية المضادة لاضطرابات النظم التي تم وصفها بين عامي 2004 و2015. كما وجدت الدراسة أن احتمالية الوفاة في مجموعة البروبرانولول كانت 0.32 مرة مقارنة بمجموعة الديجوكسين. بالإضافة إلى ذلك، كانت تكاليف العلاج في مجموعة البروبرانولول أقل بشكل ملحوظ مقارنة بمجموعة الديجوكسين وبالتالي، يمكن اعتبار أن البروبرانولول يتفوق على الديجوكسين في علاج تسرع القلب فوق البطيني لدى الرضع.[57] بالإضافة لذلك، أظهر البروبرانولول نتائج واعدة في علاج فشل القلب الناجم عن اعتلال عضلة القلب التضخمي لدى الأطفال (pediatric hypertrophic cardiomyopathy)، ويُعتبر حاليًا العلاج المفضل في هذه الحالة[58]. من المعروف جيدًا أن الصفائح الدموية تلعب دورًا حيويًا في الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

وقد تم تقييم ما إذا كانت حاصرات بيتا، التي تُوصف بشكل أساسي بسبب فوائدها في تنظيم معدل ضربات القلب وضغط الدم وتقليل احتياج عضلة القلب للأكسجين، لها أيضًا تأثير مباشر على تجمع الصفائح الدموية (platelet aggregation) قام بونتن وزملاؤه بإجراء تحليل تلوي(meta-analysis) شمل 31 دراسة، ووجدوا أن حاصرات بيتا قللت بشكل كبير من تجمع الصفائح الدموية بالإضافة إلى ذلك، كان هذا التأثير أكثر وضوحًا في حاصرات بيتا غير الانتقائية والذوابة في الدهون مثل البروبرانولول[59] يُستخدم البروبرانولول على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم الأساسي (essential hypertension) وعلى الرغم من أن الآلية الدقيقة لتأثيره الخافض للضغط غير معروفة تمامًا، إلا أنه يعمل من خلال عدة آليات تشمل توسيع الأوعية الدموية الطرفية، وتثبيط الجهاز العصبي الودي ، وتقليل النتاج القلبي، وتثبيط محور الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون , بناءً على النتائج السابقة ، يتم حاليًا النظر في استخدام البروبرانولول لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني المقاوم (resistant arterial hypertension). هناك تجربة سريرية معشاة مزدوجة التعمية وخاضعة للتحكم بالعلاج الوهمي (APROPRIATE study) (عدد المشاركين= 200) جارية حاليًا لتقييم تأثير إضافة البروبرانولول إلى نظام علاج دوائي متعدد في حالات ارتفاع ضغط الدم المقاوم[60].

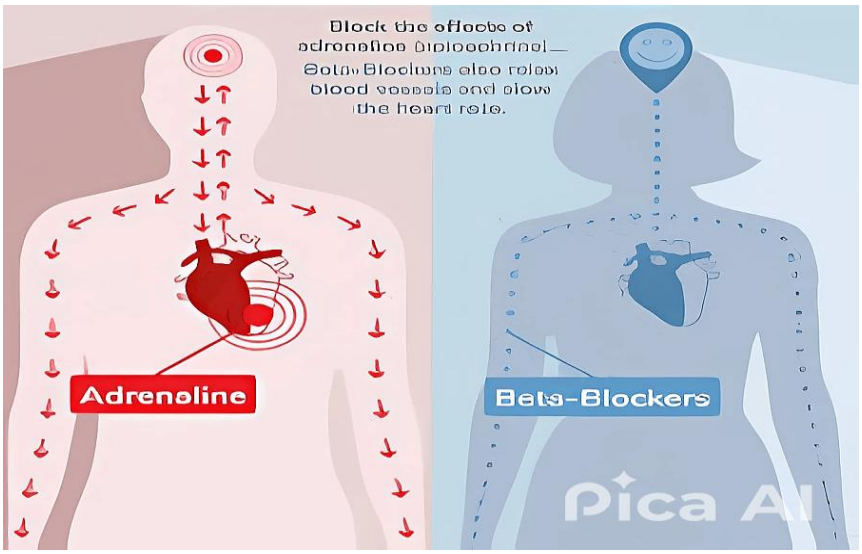


الشكل (4): استخدام البروبرانولول في أمراض القلب والأوعية الدموية

2.4.5. الصداع النصفي(Migraine)

يُعد الصداع النصفي أحد أكثر أسباب الصداع الأولي شيوعًا. وهو مرض منهك يتميز بنوبات من الصداع النابض في جانب واحد من الرأس، يرافقه أعراض مثل الغثيان، الإقياء، الحساسية للضوء(photophobia) ، والحساسية للصوت(phonophobia) [61]. تهدف إدارة المرض بشكل رئيسي إلى تقليل تواتر النوبات ومدتها وشدتها، وزيادة استجابة النوبات الحادة للعلاج، وتحسين جودة الحياة. تشمل الأدوية من الخط الأول للوقاية من الصداع النصفي: ديڤالبروكس الصوديومDivalproex Sodium، فالبروات الصوديوم Sodium Valproate، توبيراماتTopiramate ، ميتوبرولول Metoprolol، بروبرانولولPropranolol، وتيمولول Timolol[62,63] اكتشف رابكين وزملاؤه بالصدفة التأثير العلاجي للبروبرانولول للصداع النصفي أثناء دراسة استخدامه في علاج الذبحة الصدرية. منذ ذلك الحين، أُجريت عدة دراسات أثبتت أن البروبرانولول آمن وفعال في علاج الصداع النصفي[64–67] أجرى هولرويد وزملاؤه تحليلًا تلويًا لتقييم نتائج 53 دراسة (عدد المشاركين = 2403) قامت بدراسة تأثير البروبرانولول على الصداع النصفي؛ ووجدوا أن البروبرانولول قلل من نشاط الصداع النصفي بنسبة 44% (عند استخدام تسجيلات يومية للصداع لتقييم الفعالية) وبنسبة 65% (عند استخدام مقاييس أقل تحفظًا مثل التقييمات السريرية للتحسن وتقارير المرضى العامة). في المقابل، كانت نسبة التحسن مع العلاج الوهمي (placebo) فقط 14%[68] في مراجعة منهجية Systematic Review تم تقييم 58 تجربة سريرية لدراسة فعالية وسلامة البروبرانولول مقارنةً بالعلاج الوهمي وأدوية أخرى (بما في ذلك حاصرات بيتا أخرى، ومضادات الكالسيوم، وأدوية أخرى) لدى البالغين الذين يعانون من الصداع النصفي. أظهرت النتائج أن البروبرانولول كان أكثر فعالية من العلاج الوهمي، وبنفس مستوى الفعالية والسلامة مقارنة بالأدوية الأخرى[69]. أجري مؤخرًا تحليل تلوي شبكي (network meta–analysis) لمقارنة فعالية الأدوية المختلفة المستخدمة للوقاية من الصداع النصفي. التحليل الشبكي التلوي هو مفهوم جديد نسبيًا يتم فيه مقارنة علاجات متعددة من خلال مقارنات مباشرة بين التدخلات في التجارب المعشاة المضبوطة، بالإضافة إلى مقارنات غير مباشرة عبر الدراسات بناءً على معيار مشترك. شملت الأدوية التي تمت مقارنتها: توبيرامات Topiramate ، جابابنتين Gabapentin ، بروبرانولول Propranolol ، أميتريبتيلين Amitriptyline ، ديڤالبروكس Divalproex، وفالبروات Valproate . من بين هذه الأدوية الستة، أظهر البروبرانولول، التوبيرامات، والديڤالبروكس انخفاضًا كبيرًا في متوسط أيام الصداع النصفي مقارنةً بالعلاج الوهمي (placebo) كما أظهر المرضى الذين تناولوا التوبيرامات أو البروبرانولول انخفاضًا كبيرًا في تواتر الصداع مقارنةً بالعلاج

الوهمي. بالإضافة لذلك، كان البروبرانولول أكثر أمانًا وتحملًا مقارنةً بالتوبيرامات والديڤالبروكس. وبالتالي، عند النظر إلى جميع المعايير معًا، كان البروبرانولول العلاج الأكثر فائدة للصداع النصفي[70] أظهر البروبرانولول أيضًا فعالية في علاج الصداع النصفي لدى الأطفال. في مراجعة منهجية هدفت لتقييم الأدوية المستخدمة لعلاج الصداع النصفي لدى الأطفال، كان البروبرانولول واحدًا من دواءين فقط أثبتا فعاليتهما مقارنةً بالعلاج الوهمي[71] في تجربة معشاة مزدوجة التعمية قارنت بين البروبرانولول وفالبروات الصوديوم (sodium valproate) للوقاية من الصداع النصفي لدى الأطفال، كان كلا الدواءين متساويين في الفعالية من حيث جميع المعايير، إلا أن البروبرانولول كان أفضل في تقليل تواتر الصداع [72]



الشكل (5): استخدام البروبرانولول في علاج الشقيقة

3.4.5. الرعاش الأساسي(Essential Tremors)

الرعاش الأساسي هو حركات لا إرادية وإيقاعية وتذبذبية تحدث عندما يكون الطرف في وضعية ثابتة عكس الجاذبية أو أثناء الحركة النشطة، ولكنها تختفي في حالة الراحة (باستثناء الحالات المتقدمة). عندما تكون الحالة شديدة، يمكن أن تؤثر على الأنشطة اليومية مثل الكتابة والأكل واللبس، وقد تؤثر سلباً على الحالة النفسية والاجتماعية مع انخفاض في جودة الحياة[73]. يُنصح بالعلاج الدوائي عندما يبدأ الرعاش في التأثير على الأنشطة اليومية.

يعتبر البروبرانولول (propranolol) وبريميدون (primidone) (دواء مضاد للصرع) من أدوية الخط الأول، ويُعد البروبرانولول الدواء الوحيد المعتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج الرعاش الأساسي[74] تم الإبلاغ عن فعالية البروبرانولول في علاج الرعاش الأساسي لأول مرة في أوائل السبعينيات. وعلى الرغم من أن الآلية الدقيقة لعمل البروبرانولول في الرعاش الأساسي غير واضحة تمامًا، إلا أنه يُعتقد أن حصر مستقبلات بيتا-2 الطرفية غير القلبية الموجودة في المغازل العضلية هو المسؤول عن التأثير المضاد للرعاش[74] توصي الإرشادات القائمة على الأدلة Evidence- Based Guidelines الصادرة عن الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب (American Academy of Neurology) باستخدام البروبرانولول وبريميدون كخط علاج أول (مستوى A، ثبتت فعاليتهما) للرعاش الأساسي[75]. لوحظ أن حوالي 50%-70% من المرضى يستجيبون للبروبرانولول، بينما يستجيب 50% للبريميدون، مقارنةً بالعلاج الوهمي. وبالتالي، يبدو أن البروبرانولول يتمتع بميزة على البريمدون.



الشكل(6): صور تعبيرية عن الرعاش الأساسي

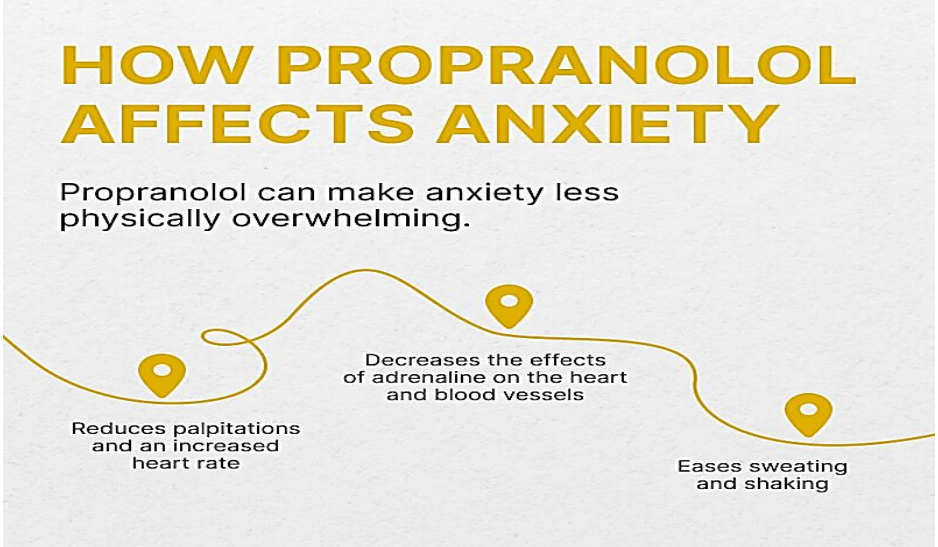
4.4.5. القلق(Anxiety)

تصنف منظمة الصحة العالمية (WHO) القلق وفقًا لـ التصنيف الدولي للأمراض-10 (ICD-10) إلى أربع فئات رئيسية:

- اضطرابات القلق الرهابي (Phobic Anxiety Disorders) : تشمل رهاب الخلاء (أو الأماكن الفسيحة) (agoraphobia) مع أو بدون اضطراب الهلع، الرهاب الاجتماعي (social phobias)، والرهاب المحدد(specific phobia)

- اضطرابات القلق الأخرى: تشمل اضطراب الهلع، اضطراب القلق العام، اضطراب القلق والاكتئاب
- الاضطراب الوسواسي القهري.
- ردود الفعل على الإجهاد الشديد واضطرابات التكيف تشمل: رد الفعل الحاد للإجهاد ، اضطراب ما بعد الصدمة ، واضطرابات التكيف[76]

يتضمن علاج اضطرابات القلق مزيجًا من العلاج السلوكي المعرفي والعلاج الدوائي. تشمل الأدوية الشائعة الاستخدام لعلاج اضطرابات القلق: مثبطات إعادة التقاط السيروتونين الانتقائية(SSRIs) ، فينلافاكسين Venlafaxine، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic antidepressants ، والبنزوديازيبينات benzodiazepines [77]. يستجيب فرط النشاط اللاإرادي وفرط الاستثارة المرتبطان باضطرابات القلق بشكل جيد للبروبرانولول. يُستخدم البروبرانولول لتقليل الأعراض الجسدية المرتبطة باضطراب القلق العام (GAD) الناتجة عن التحفيز الودي، مثل تسرع القلب، خفقان القلب، التعرق، والرعشة. يمكن أيضًا وصف البروبرانولول لتناوله قبل المواقف التي تتطلب أداءً عالياً، مثل إلقاء محاضرة أو الغناء في حفل موسيقي[78] أظهر البروبرانولول فعالية في علاج القلق المرتبط بالعمليات الجراحية. في دراسة معشاة مزدوجة التعمية، كانت درجات القلق والاكتئاب أقل بشكل ملحوظ في مجموعة البروبرانولول مقارنةً بمجموعة العلاج الوهمي[79]. كما أظهرت دراسة أخرى انخفاض القلق لدى المرضى الذين تلقوا جرعتين مختلفتين من البروبرانولول (20 ملغ و40 ملغ) مقارنةً بالمجموعة الشاهدة (Control) التي لم تتلق أي دواء مضاد للقلق. تم استخدام البروبرانولول لأول مرة لعلاج القلق في الستينيات. في البداية، كان يُعتقد أن استخدامه في الطب النفسي يقتصر على القلق فقط، ولكن هذا الاعتقاد قد تغير في السنوات الأخيرة. أظهرت الدراسات أن البروبرانولول يمكن أن يغير طريقة تخزين الذكريات في الدماغ ويمكن أن يكون له تأثير مثبط على الذكريات غير السارة[80,81]. أدى هذا الاكتشاف إلى إجراء العديد من الدراسات لتقييم فعالية البروبرانولول في علاج اضطراب ما بعد الصدمة PTSD. أظهرت دراسة أجراها فايفا وزملاؤه أن أعراض اضطراب ما بعد الصدمة انخفضت بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين تعرضوا للصدمة وتلقوا البروبرانولول مقارنةً بمن لم يتلقوا الدواء[82]. أفاد ماهابير وزملاؤه أن البروبرانولول لا يخفف من تخزين الذكريات غير السارة المرتبطة بالصدمة فحسب، بل يبدو أيضًا أنه يحسن الوظيفة الإدراكية لدى هؤلاء المرضى [83].



الشكل (7): تأثير البروبرانولول على القلق

5.4.5. ارتفاع ضغط الدم البابي(Portal Hypertension)

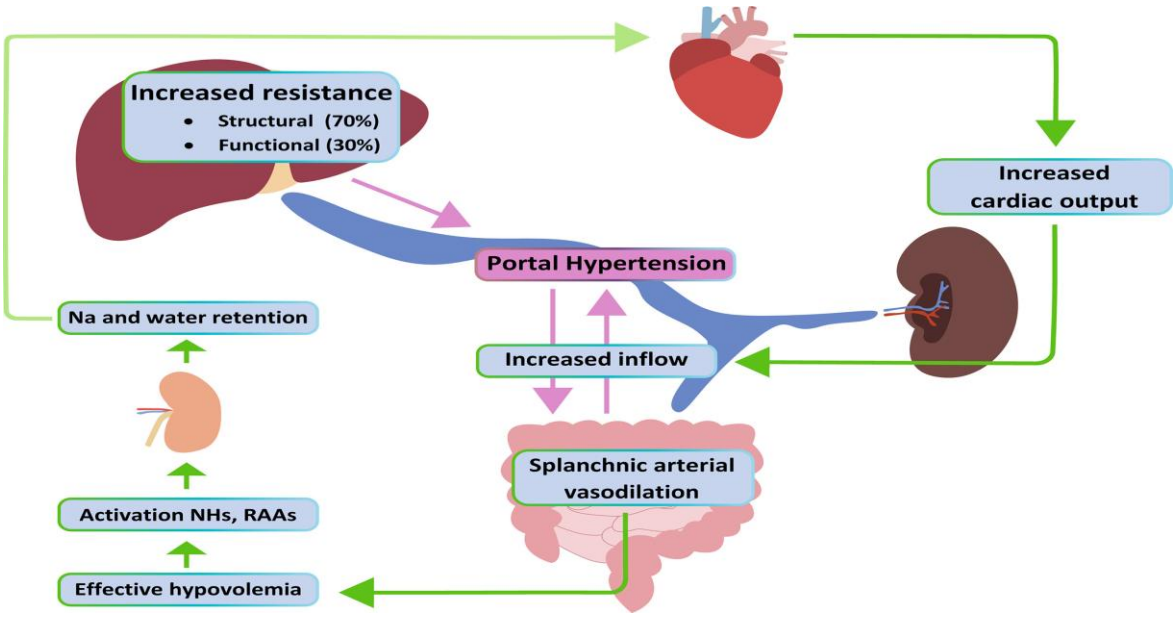
ارتفاع ضغط الدم البابي هو زيادة في ضغط الوريد البابي، ويُعرّف بأنه تدرج ضغط الوريد الكبدي (Hepatic venous pressure gradient – HVPG) أكثر من 5 ملم زئبق. ومع ذلك، فقط عندما يكون HVPG 10ملم زئبق أو أكثر، يؤدي ذلك إلى مضاعفات مثل تطور الدوالي ، فشل الكبد ، وسرطان الخلايا الكبدية، وبالتالي يُعتبر ذا أهمية سريرية[84] تسبب دوالي الجهاز الهضمي الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم البابي نزيفًا دواليًا(variceal hemorrhage) ، والهدف الرئيسي من العلاج هو منع هذا النزيف. تشمل خيارات العلاج حاصرات بيتا غير الانتقائية مثل البروبرانولول (propranolol) وربط الدوالي بالمنظار (EVL).

آلية عمل البروبرانولول في حالة ارتفاع ضغط الدم البابي:

- حصر مستقبلات بيتا–1: يؤدي إلى انخفاض في النتاج القلبي، مما يقلل من تدفق الدم البابي.
- حصر مستقبلات بيتا–2: يسبب انقباض الأوعية الدموية الحشوية مما يقلل أيضًا من تدفق الدم البابي[85,86]

أظهرت الدراسات أن البروبرانولول و EVL متساويان في الفعالية من حيث منع نزيف الدوالي [87,88] ومع ذلك، فإن EVL إجراء جراحي ويعتبر طريقة باضعة (إجراء رضّي)، بينما يُعتبر البروبرانولول سهل الإعطاء، فعال من حيث التكلفة، وهو طريقة غير باضعة[89] لذلك، يُعتبر البروبرانولول خط العلاج الأول

. بالإضافة إلى ذلك، يُعتقد أن البروبرانولول يلعب دورًا في الوقاية من التهاب الصفاق الجرثومي العفوي (spontaneous bacterial peritonitis)، والذي قد يكون مسؤولًا عن نزيف الدوالي لدى مرضى تليف الكبد. يعود هذا التأثير المفيد للبروبرانولول إلى تقليل النقل الجرثومي (bacterial translocation) عن طريق زيادة حركة الأمعاء وتقليل تدفق الدم الحشوي، مما يقلل من الوذمة والاحتقان المخاطي[90] لذلك تشير إلى التوصيات إلى أن المرضى الذين يعانون من دوالي صغيرة ولكن مع خطر عالي للنزيف: يُوصى باستخدام البروبرانولول، حيث قد يكون إجراء EVL صعبًا في هذه الحالات أما المرضى الذين يعانون من دوالي متوسطة إلى كبيرة: يمكن علاجهم إما بـ البروبرانولول أو EVL ومن أجل الوقاية من نزيف الدوالي المتكرر: يتم استخدام مزيج من البروبرانولول وEVL. كشفت دراسة أجراها هيبول وزملاؤه عن وجود ارتباط إيجابي بين ارتفاع تدرج ضغط الوريد الكبدي وانخفاضه بعد العلاج بالبروبرانولول. هذا يدل على أن العلاج بالبروبرانولول فعال أيضًا في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم البابي المتقدم[91] في الماضي، كان يُعتقد أن استخدام حاصرات بيتا في مرضى تليف الكبد الذين يعانون من فشل الكبد قد لا يرتبط بنتائج إيجابية. ومع ذلك، أظهرت دراسة حديثة أجريت على مجموعة كبيرة من 2419 مريضًا يعانون من تليف الكبد وارتفاع ضغط الدم البابي أن معدل الوفيات الإجمالي كان أقل لدى المرضى الذين يتناولون حاصرات بيتا غير الانتقائية (مثل البروبرانولول، نادولول، وكارفيديلول) مقارنةً بمن لم يتناولوا هذه الأدوية[92].



الشكل (8): استخدام البروبرانولول في علاج ارتفاع ضغط الدم البابي

6.4.5. فرط نشاط الغدة الدرقية(Hyperthyroidism)

في حالة فرط نشاط الغدة الدرقية، تزداد مستويات هرمونات الغدة الدرقية في الدورة الدموية، مما يؤدي إلى أعراض مثل تسرع القلب، خفقان القلب، الرعشة، والقلق. يُستخدم البروبرانولول على نطاق واسع لعلاج هذه الأعراض الناتجة عن تحفيز مستقبلات بيتا الأدرينالية في فرط نشاط الغدة الدرقية. تتمثل فوائد البروبرانولول في فرط نشاط الغدة الدرقية من خلال تخفيف الأعراض المزعجة: مثل تسرع القلب، الخفقان، الرعشة، والقلق. وأيضاً من خلال تقليل التحويل الطرفي لهرمون التيروكسين (T4) إلى هرمون ثلاثي يود التيرونين (T3) حيث أن T3 هو الهرمون النشط بيولوجيًا، وبالتالي يساعد البروبرانولول في تقليل تأثيره[93]. أما بالنسبة لاستخدام البروبرانولول قبل جراحة فرط نشاط الغدة الدرقية؛ يجب أن يكون المرضى الذين يعانون من تسمم الغدة الدرقية والذين يريدون إجراء جراحة لهم في حالة سوية الدرقية (euthyroid) سريريًا وكيميائيًا. يُعتبر البروبرانولول من أكثر حاصرات بيتا شيوعًا المستخدمة لهذا الغرض، وقد ثبت أنه آمن وفعال في تحضير المرضى للجراحة [94]

7.4.5. ورم القواتم(Pheochromocytoma)

ورم القواتم هو ورم مفرز للكاتيكولامينات (catecholamines) في الغدة الكظرية، والخيار العلاجي الأساسي له هو الاستئصال الجراحي. ومع ذلك، ترتبط الجراحة عادةً بمخاطر عالية بسبب المضاعفات القلبية الوعائية الخطيرة الناتجة عن إفراز كميات كبيرة من الكاتيكولامينات أثناء التعامل الجراحي مع الورم. للمساعدة في منع هذه المضاعفات، يتم استخدام علاج تحضيري يشمل: حاصر ألفا–أدرينالي مثل فينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine وحاصر بيتا مثل البروبرانولول. يُستخدم هذا المزيج لتثبيط التأثيرات الضارة للكاتيكولامينات على القلب والأوعية الدموية قبل الجراحة[95,96].

6. الذيفان الوشيقي:

الذيفان الوشيقي (BoNT) هو سم عصبي تنتجه بكتيريا المطثية الوشيقية(Clostridium botulinum) ، ويوجد على شكل سبعة أنواع مصلية مختلفة وهي: BoNT–A, B, C, D, E, F, and G ومن بين هذه الأشكال، يُستخدم تجارياً فقط BoNT–A وBoNT–B. تم توثيق استخدام الذيفان الوشيقي في الطب كخيار علاجي لأول مرة في الأدبيات العلمية من قبل "إيه بي سكوت (AB Scott) "في دراسة حالة أظهرت تحسنًا ملحوظًا في علاج الحول باستخدام BoNT ، وفي عام 1989، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدام الذيفان الوشيقي لأول مرة لعلاج الحول[97].ومنذ ذلك الحين، تمت الموافقة على استخدام BoNT لعلاج عدة اضطرابات، بما في ذلك الصداع النصفي المزمن، وفرط التعرق، وسلس البول الناتج عن فرط نشاط العضلة الدافعة (detrusor overactivity)، بالإضافة إلى استخداماته في التجميل[98]. كما توجد تقارير واعدة عديدة حول الاستخدام خارج النطاق المصرح به (off–label) لـ BoNT، مما يشير إلى فعاليته المحتملة في أمراض أخرى لا تزال غير معروفة على نطاق واسع. ومن بين هذه الأمراض، يتم حاليًا دراسة حالات جلدية مثل الوردية (Rosacea)، وظاهرة رينود (Raynaud phenomenon)، وكذلك التهاب الغدد العرقية القيحي (Hidradenitis Suppurativa).



الشكل (9): الذيفان الوشيقي

1.6. آلية العمل:

BoNT–A و BoNT–Bهما عديدا ببتيد ثنائي السلسلة يتكونان من سلسلة ثقيلة وسلسلة خفيفة مرتبطتين بواسطة رابطة ثنائية الكبريت. في كلا النوعين A وB، تكون السلسلة الثقيلة مسؤولة عن الارتباط الانتقائي للذيفان الوشيقي بالنهايات العصبية الكولينية، بينما تمنع السلسلة الخفيفة إطلاق الأسيتيل كولين[99]. عند هذه النقطة، يختلف النوعان A و B حيث تقوم السلسلة الخفيفة للنوع A بقطع بروتين25–SNAP ، بينما تقوم السلسلة الخفيفة للنوع B بقطع بروتين الغشاء المرتبط بالحويصلة .[100] تتمثل الآلية المعروفة لعمل BoNT في تثبيط إطلاق الأسيتيل كولين (Ach) والنواقل العصبية الأخرى عند الوصلة العصبية العضلية قبل المشبكية (Pre–Synaptic NMJ)، وذلك من خلال تعطيل بروتينات SNARE. وبفضل هذا التأثير، يمكن لـ BoNT أن يمنع عمل النهايات العصبية الودية واللاودية على حد سواء[101].

2.6. سلامة حقن الذيفان الوشيقي:

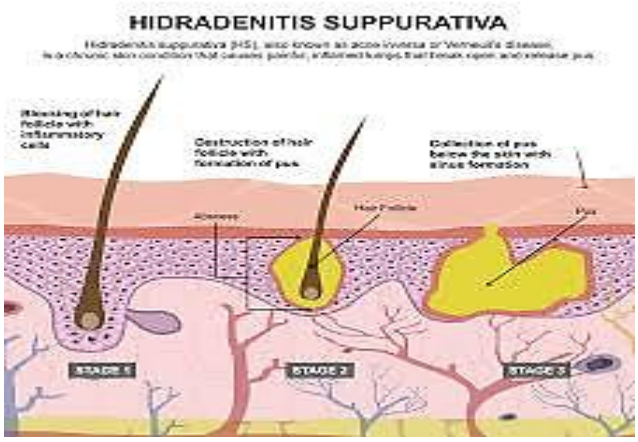
عادةً ما يُنظر إلى العلاج بالذيفان الوشيقي على أنه آمن وفعال وخالٍ نسبيًا من الآثار الجانبية الرئيسية. يعتبر الألم والوذمة والاحمرار والكدمات والخدر قصير المدى هي الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا لحقن الذيفان الوشيقي[102]. قد تحدث أيضًا آثار جانبية خطيرة؛ ومع ذلك، فهي أقل تواترًا بشكل ملحوظ من الآثار الخفيفة والعابرة. وقد ورد أن الآثار الجانبية الخطيرة لحقن الذيفان الوشيقي غالبًا ما تُلاحظ عند الاستخدام العلاجي وليس التجميلي، وهو ما يرتبط على الأرجح بمتوسط الجرعة المستخدمة من الذيفان الوشيقي، والتي تكون أعلى بأربع مرات عند استخدامه للأغراض العلاجية مقارنة بالأغراض التجميلية[103]. يعتبر عسر البلع وضعف العضلات والاستجابات التحسسية من بين الآثار الجانبية الخطيرة الناجمة عن استخدام الذيفان الوشيقي في المجال التجميلي[103]. من الآثار الجانبية الخطيرة أيضاً التسمم الغذائي، والذي يعتمد على الجرعة ويحدث بسبب انتشار الذيفان الوشيقي إلى العضلات القريبة من العضلات المحقونة. في التحليل السريري، لاحظ ليلي باي وزملاؤه مظاهر التسمم الغذائي في 86 مريضًا بعد الحقن التجميلي بالذيفان الوشيقي[104]. وقد تجلت هذه الأعراض على شكل صداع، دوار، أرق، تعب، عدم وضوح الرؤية، صعوبة في فتح العينين، التلعثم في الكلام، عسر البلع، الإمساك، القلق، حيث تختلف شدة الأعراض اعتمادًا على شدة التسمم الغذائي[104]. يعتمد علاج الحالة السابقة بشكل رئيسي على إعطاء الأدوية العصبية، والمعالجة العرضية، بالإضافة إلى حقن مصل مضاد للذيفان الوشيقي[105].

7.استخدام الذيفان الوشيقي خارج النطاق المصرح به:

1.7. التهاب الغدد العرقية القيحي(Hidradenitis Suppurativa) :

التهاب الغدد العرقية القيحي(HS) ، المعروف أيضًا باسم العد الشائع العكسي(acne inversa) ، هو مرض جلدي التهابي مزمن، مترقي، ومُضعف، يتميز بظهور عقيدات، خراجات، ونواسير شديدة الألم ومستمرة، توجد غالبًا في ثنايا الجلد مثل الإبطين، المنطقة الأربية، الأرداف، والمنطقة الشرجية[8]. على الرغم من أن الآلية المرضية لالتهاب الغدد العرقية القيحي لا تزال قيد البحث، إلا أنه يُعتبر حاليًا مرضًا مناعياً التهابيًا[106]. تتعدد العوامل المسببة للمرض، حيث تساهم العوامل الوراثية، والهرمونية، واضطرابات التنظيم المناعي، ونمط الحياة، واختلال التوازن البكتيري في فرط التقرن وانسداد الوحدة الشعرية الدهنية، مما يؤدي إلى التهاب لمفاوي حول الجريبات[107]. في النهاية، يتمزق الجريب الشعري، يليه إطلاق محتوياته إلى الأدمة[108].على الرغم من توفر خيارات علاجية متعددة، إلا أن علاج المرض غالبًا ما يكون صعبًا. في دراسة تجريبية عشوائية مزدوجة التعمية خاضعة للتحكم بالعلاج الوهمي (randomized, double-blind, placebo-controlled trial) أجراها غريمستاد وزملاؤه، تم تقييم فعالية BoNT-B في 20 مريضًا يعانون من التهاب الغدد العرقية القيحي[108]. من بين مجموعة الدراسة، أبلغ 55% من المرضى عن وجود فرط التعرق، والذي تم تقييمه باستخدام مقياس شدة فرط التعرق (HDSS) . تم تقسيم المشاركين في الدراسة (ن = 20) بشكل عشوائي بنسبة 1:1 لتلقي إما BoNT-B أو العلاج الوهمي. بعد 3 أشهر، تلقى كلا المجموعتين العلاج بـ-BoNT B. تم حقن المرضى بجرعات متغيرة من المادة الفعالة اعتمادًا على موقع الآفات. حيث تلقت مجموعتا الدراسة إما علاجًا واحدًا أو علاجين بـBoNT-B ، بعد 6 أشهر من حقن BoNT-B، لوحظ تحسن كبير في العدد الإجمالي للآفات الجلدية في كلا المجموعتين. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ تحسن كبير في مؤشر جودة الحياة للأمراض الجلدية (DLQI) في المتابعة بعد 3 و6 أشهر، مع وجود اتجاه نحو التحسن في المجموعة التي تلقت العلاج الكامل بـ BoNT-B والمجموعة التي تلقت العلاج الوهمي ثم BoNT-B على التوالي. خلص المؤلفون إلى أن حقن BoNT-B يحسن جودة الحياة والأعراض التي يعاني منها المرضى بالإضافة إلى ذلك، تم اكتشاف وجود علاقة مشتركة بين التهاب الغدد العرقية القيحي وفرط التعرق. حتى الآن، تم نشر عدة تقارير حالة تصف استخدام حقن البوتولينوم (BoNT) كان أول تقرير عن استخدام ذيفان البوتولينوم من النوع A في علاج العد الشائع العكسي (acne inversa) في عام 2005 [109].

أبلغ أوريلي وزملاؤه عن استخدام ناجح لحقن BoNT–A في مريض يعاني من التهاب الغدد العرقية القيحي (HS)تم حقن 250 وحدة من السم في آفات جلدية في منطقة الإبط، وبعد أربع جلسات علاجية، لوحظ استجابة كاملة مع هدوء المرض لمدة 10 أشهر. كما لوحظت نتائج مماثلة في دراستين أخريين على مرضى يعانون من التهاب الغدد العرقية القيحي متوسط الشدة[110,111]. قدم شي وزملاؤه حالة لامرأة تبلغ من العمر 41 عامًا تعاني من التهاب الغدد العرقية القيحي في المرحلة الثالثة بعد فشل جميع العلاجات المتاحة. تلقت المريضة حقن BoNT–A كل 3 أشهر، بإجمالي أربع مرات. تم إذابة الذيفان الوشيقي في محلول ملحي عادي (100 وحدة في 2 مل من المحلول الملحي) وحُقن داخل الأدمة، بواقع 5 وحدات في 0.1 مل لكل حقنة، وتم إعطاء حوالي 20 حقنة في منطقة واحدة. لوحظت استجابة ممتازة في فحص المتابعة، مع انخفاض ملحوظ في الالتهاب وتصريف بعض القنوات الجيبية. كما أبلغت المريضة عن تخفيف عام للألم بنسبة 50% على الأقل. لم يتم تطبيق أي علاجات أخرى خلال فترة العلاج [112]



الشكل (10): التهاب الغدد العرقية القيحي

2.7. الوردية(Rosacea) :

الوردية هي مرض جلدي التهابي مزمن يتميز بالاحمرار، والحمامى، وتوسع الشعيرات، والآفات التكاثرية، والحطاطات، والبثور. تظهر هذه الأعراض غالبًا في منطقة الوجه، بما في ذلك الجبهة، الأنف، الخدين، والذقن. يُقدّر انتشار المرض بنحو 10% بين السكان القوقازيين. تكون الوردية أكثر شيوعًا بشكل ملحوظ لدى النساء، وعلى الرغم من أن ظهورها قد يحدث في أي عمر، إلا أن الأعراض الأولى تظهر غالبًا بعد سن الثلاثين[113].

تعد الآلية المرضية للوردية متعددة العوامل ولا تزال غير مفهومة بالكامل، حسب المعلومات الحالية فإن المرض ناجم عن تفاعل عدد من العوامل وهي: العوامل الوراثية، والمناعية، والبيئية، بالإضافة إلى اضطرابات الأوعية الدموية. تلعب الكائنات الحية الدقيقة مثل المكورات العنقودية البشروية Staphylococcus) (epidermidis دورًا مهمًا في الآلية المرضية أيضاً[114]. تشمل العوامل التي تفاقم مسار المرض: التوتر، الأشعة فوق البنفسجية، الكحول، وبعض الأدوية. حاليًا، تتوفر العديد من العلاجات للوردية، ولكن لا يزال هناك حاجة إلى أساليب جديدة تفتح آفاقًا علاجية مبتكرة. تعتمد آلية الذيفان الوشيقي على تثبيط إطلاق الأسيتيل كولين من الحويصلات قبل المشبكية عند الوصلة العصبية العضلية[115]. بالإضافة إلى تعديل الببتيدات العصبية الأخرى، بما في ذلك الببتيد P، والببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين(CGRP) ، والببتيد المعوي الفعال وعائيًا(VIP) [116]. يعتبر الأسيتيل كولين والببتيد المعوي الفعال وعائيًا من الوسائط الرئيسية لتوسع الأوعية والاحمرار؛ لذا فإن تثبيط إطلاقهما يفسر تأثير الذيفان الوشيقي في علاج الوردية. أجريت دراسة على 20 مريضًا كوريًا يعانون من الوردية الحمامية الوعائية المقاومة للعلاج، حيث تم تقييم فعالية حقن الذيفان الوشيقي داخل الأدمة[117]. تلقى جميع المرضى في مجموعة الدراسة جرعة إجمالية قدرها 20 وحدة دولية من الذيفان الوشيقي من النوع A، مع تباعد نقاط الحقن بمسافة 1 سم لتغطية الآفات الحمامية في كلا الخدين باستخدام إبرة أنسولين. تم تقييم المرضى في زيارات متابعة بعد 1، 2، 4، و8 أسابيع من العلاج. شملت المعايير التي تم تقييمها شدة الحمامى وتوسع الشعيرات، بالإضافة إلى رضا المرضى وأي آثار جانبية. من بين 20 مريضًا، أكمل 17 منهم الدراسة. أظهرت النتائج أن حقن الذيفان الوشيقي داخل الأدمة قلل بشكل ملحوظ من شدة الحمامى لدى المرضى المشمولين في الدراسة. في دراسة أخرى عشوائية مزدوجة التعمية أجريت على 24 مريضًا يعانون من الوردية، تم حقن 15 وحدة دولية من BoNT–A في خد واحد ومحلول ملحي في الخد الآخر[118]. بعد شهرين من الإجراء، لوحظ تحسن ملحوظ في الحمامى، وزادت مرونة الجلد، ونضارته في الجانب المعالج بـ BoNT–A. تم الحصول على نتائج مماثلة في دراسة أجراها دايان وزملاؤه على مرضى يعانون من الوردية[119]. حيث لوحظ تحسن مستمر في أعراض الوردية في المجموعة المعالجة بالذيفان الوشيقي بعد 4 أسابيع من العلاج. بعد 16 أسبوعًا، تلقى كلا المجموعتين العلاج بـ BoNT–A، مما أدى لظهور تحسن كبير في الأعراض المرتبطة بالوردية وزيادة في مؤشر رضا المرضى. في دراسة حديثة أجراها تونغ وزملاؤه [120]، قام الباحثون بتقييم فعالية وسلامة استخدام الذيفان الوشيقي (BoNT) بالاشتراك مع العلاج بالضوء عريض النطاق (BBL) من أجل علاج الحمامى والاحمرار المرتبطين بالوردية.

شملت الدراسة 22 مشاركًا يعانون من الوردية الحمامية التوسعية الشعيرية. تم تقسيم المشاركين بشكل عشوائي إلى مجموعتين: مجموعة الدراسة (Study Group) والمجموعة الشاهدة (Control Group)، حيث تلقى المشاركون العلاج ثلاث مرات. خلال الجلسة العلاجية الأولى، تلقت مجموعة الدراسة علاجًا مشتركًا يتكون من BBL وحقن الذيفان الوشيقي داخل الأدمة، بينما تلقت المجموعة الشاهدة علاج BBL مع حقن كمية مماثلة من المحلول الملحي داخل الأدمة. في الجلستين الثانية والثالثة، تلقى كلا المجموعتين نفس العلاج بـ BBL. أظهرت نتائج الدراسة تحسنًا في ترطيب الجلد، بالإضافة إلى انخفاض في نوبات الاحمرار، والحمامى، وفقدان الماء عبر البشرة، وإفراز الدهون في مجموعة الدراسة مقارنة بالمجموعة الشاهدة. خلص الباحثون إلى أن حقن الذيفان الوشيقي بالاشتراك مع العلاج بالضوء عريض النطاق (BBL) تملك ملف أمانٍ عالٍ وفعاليةً كبيرةً في علاج الحمامى والاحمرار المرتبطين بالوردية، وهو أفضل من استخدام BBL بمفرده.

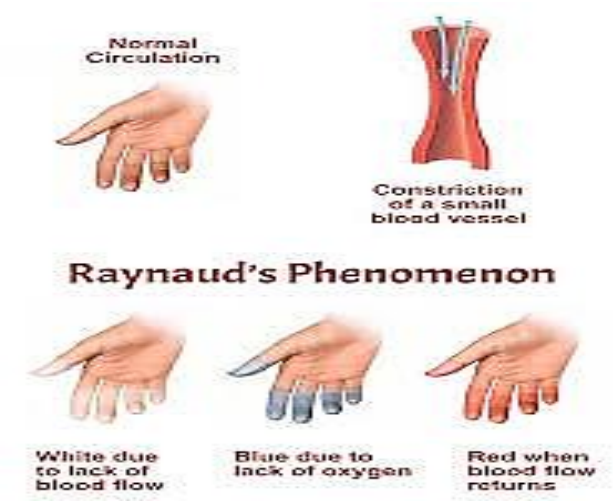


الشكل (11): الوردية

3.7. ظاهرة رينود(Raynaud Phenomenon) :

ظاهرة رينود (RP) هي استجابة مبالغ فيها للأطراف تجاه البرد أو الضغوط العاطفية. يمكن تمييز نوعين رئيسيين: ظاهرة رينود الأولية، وهي اضطراب ناتج عن تغيرات في وظيفة الأوعية الدموية و/أو تعصيبها ولا تؤدي إلى تلف دائم في الأنسجة، وظاهرة رينود الثانوية، التي تنتج عن أمراض مصاحبة مثل تصلب الجلد الجهازي ، الذئبة الحمامية الجهازية(SLE) ، التهاب الأوعية الدموية، تصلب الشرايين، وقصور الغدة الدرقية[121]. على الرغم من الانتشار المرتفع نسبيًا (4.85%) ومعدل الحدوث السنوي (0.25%) للمرض، لا يزال هناك نقص في الإجماع الدولي المنشور حول علاج هذا الاضطراب[122].

توصي الإرشادات الحالية للجمعية الأوروبية لطب الأوعية الدموية لعام 2017 ببدء علاج ظاهرة رينود من خلال القيام بتعديلات في نمط حياة المريض، بما في ذلك الحماية من البرد، الإقلاع عن التدخين، وتجنب التعرض للاهتزازات. بالنسبة للأشخاص الذين لم يستجيبوا لهذه الإجراءات، يتم اللجوء إلى العلاج الدوائي أو الجراحة[123]. وفقًا للإرشادات، يشمل الخط الأول من الأدوية حاصرات قنوات الكالسيوم، مثل النيفيديبين Nifedipine، بينما تشمل أدوية الخط الثاني موسعات الأوعية الدموية الأخرى مثل مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين أو البروستاغلاندين الوريدي. لا يُشار إلى الجراحة في حالات ظاهرة رينود الأولية؛ ومع ذلك، قد تكون ضرورية لمرضى ظاهرة رينود الثانوية الذين يعانون من تقرحات الأصابع و/أو الغرغرينا. في الرعاية الثانوية لتنخر الأصابع، تكون هناك حاجة إلى إزالة الأنسجة الميتة جراحيًا أو عمليات استئصال أجزاء من السلامية الأخيرة وقد يكون هناك حاجة للبتر.[123] لا تكون العلاجات التقليدية فعالة دائمًا، مما يجعل البحث عن علاجات بديلة أمرًا ضروريًا، وقد يشمل ذلك استخدام الذيفان الوشيقي. الآلية الدقيقة لعمل BoNT-A غير معروفة بشكل كامل، على الرغم من أنها ربما تسبب أكثر من مجرد توسع الأوعية الدموية عن طريق شل عضلات الشرايين عن طريق منع تحرر الأستيل كولين[124]. أظهرت غالبية الدراسات، الفعالية الجيدة لـ BoNT-A في تخفيف تشنج الأوعية الدموية وتخفيف الألم لدى مرضى RP [125-130]



الشكل (12): ظاهرة رينود

4.7. الثعلبة الأندروجينية:

الثعلبة الأندروجينية هي النوع الأكثر انتشارًا من تساقط الشعر غير الندبي، حيث تؤثر على حوالي 80% من الرجال و50% من النساء خلال حياتهم، ويزداد معدل الإصابة مع التقدم في العمر بعد البلوغ.[131] في الوقت الحالي، أصبح موضوع الثعلبة الأندروجينية ذا أهمية متزايدة لأن الشعر أصبح جزءًا مهمًا من الصورة الشخصية في المجتمع، وغالبًا ما يرتبط الشعر الكثيف والصحي بالشباب والجاذبية والنجاح.

تشمل العلاجات الأكثر توصية حاليًا للثعلبة الأندروجينية ما يلي:

- فيناسترايد 1 ملغ مرة يوميًا (للرجال).
- مينوكسيديل 5% مرتين يوميًا (محلول أو رغوة، للرجال).
- مينوكسيديل 2% مرتين يوميًا (محلول) أو مينوكسيديل 5% (رغوة) مرة يوميًا (للنساء).
- زراعة الشعر (للرجال والنساء).
- العلاج بالليزر منخفض المستوى (للرجال والنساء).

أحد التدخلات المذكورة في أحدث إرشادات المنتدى الأوروبي للأمراض الجلدية لعام 2017 هو استخدام سم الذيفان الوشيقي، بناءً على تجربة سريرية أجراها فروند وشفارتز عام 2009. نُشرت دراستان سريريتان. الأولى أجراها ياغوانغ تشو وزملاؤه على 63 مريضًا تم تقسيمهم عشوائيًا إلى مجموعتين: مجموعة تلقت الذيفان الوشيقي من النوع A (n=30) ومجموعة تلقت BoNT–A مع الفيناسترايد (n = 33). لاحظ الباحثون فعالية العلاج بعد أربع جلسات، حيث بلغت 73.3% لمجموعة BoNT–A و84.8% لمجموعة BoNT–A مع فيناسترايد، واستنتجوا أن BoNT–A قد يكون استراتيجية علاجية آمنة وفعالة لعلاج الثعلبة الأندروجينية دون آثار جانبية، وأن الجمع بين BoNT–A وفيناسترايد أظهر تأثيرًا علاجيًا أفضل من استخدام BoNT–A بمفرده[132]. في هذه الدراسة، تم حقن جرعة إجمالية قدرها 100 وحدة/مل في العضل، مع تباعد كل موقع حقن بمقدار 1.5–2 سم. في دراسة أخرى شملت 18 مريضًا من الذكور تم علاجهم بحقن BoNT داخل الجلد كل 4 أسابيع لمدة 24 أسبوعًا[133]. تم حقن جرعة إجمالية قدرها 30 وحدة دولية من BoNT في 20 موقعًا مختلفًا في فروة الرأس في كل جلسة علاج. بعد 24 أسبوعًا، لوحظ زيادة كبيرة في تعداد الشعر مقارنة بالحالة قبل العلاج. كما أظهرت مقارنة الصور قبل وبعد العلاج تحسنًا كبيرًا في الأسبوع 24.

بالإضافة إلى ذلك، أجرى الباحثون دراسة مخبرية تشير إلى أن حقن الذيفان الوشيقي داخل الجلد قد يثبط إفراز TGF-B1 في بصيلات الشعر، وهي آلية العمل المحتملة لـ BoNT-A في علاج الثعلبة الأندروجينية.



الشكل (13): الثعلبة الأندروجينية

5.7. الصدفية اللويحية:

الصدفية هي مرض جلدي قشري مزمن يتميز بوجود بقع أو لويحات حمامية وقشرية. النوع الأكثر شيوعًا، والذي يمثل حوالي 80-90% من جميع الحالات، هو الصدفية اللويحية[134]. عادةً ما تشمل المناطق المصابة فروة الرأس والجذع والمرفقين والركبتين وثنية الأرداف. تتراوح الآفات من حطاطات صغيرة حمامية وقشرية إلى لويحات كبيرة وسميكة. يعتمد العلاج عادةً على العوامل الموضعية مثل الكورتيكوستيروئيدات Corticosteroids أو حالّات الكيراتين Keratolytics، بالإضافة إلى العلاج الضوئي والأدوية الجهازية الفموية والعلاجات البيولوجية[135] . في دراسة أجراها خطاب وزملاؤه، تم دراسة فعالية وسلامة استخدام الذيفان الوشيقي وحقن 5-فلوروبوراسيل (5-Fluoro Uracil) داخل الآفة[136]. تم علاج 35 مريضًا يعانون من الصدفية اللويحية المزمنة إما بحقن الذيفان الوشيقي أو بحقن 5-فلوروبوراسيل داخل الآفة لكل لويحتين متماثلتين بشكل ثنائي. أبلغ الباحثون أن معدل الاستجابة للعلاج بلغ 85% في الجانب المعالج بالذيفان الوشيقي و90% في الجانب المعالج بـ 5-فلوروبوراسيل. لم يلاحظ أي فرق كبير في الاستجابة السريرية أو الآثار الجانبية. في كلا الجانبين، عانى ما يصل إلى 15% من المرضى من انتكاسة. أظهرت دراسة أخرى أجريت عام 2020 تحسنًا سريريًا في لويحات الصدفية بعد حقن الذيفان الوشيقي لدى ثمانية مرضى خضعوا للعلاج[137]. بالإضافة لذلك، أبلغ اثنان من المرضى عن انخفاض كبير في الحكة المرتبطة بآفاتهم. لم يبلغ الباحثون عن أي آثار جانبية مرتبطة بحقن الذيفان الوشيقي، ولم ينسحب أي من المرضى خلال الدراسة.

أيضًا، أثبتت تقرير حالة فردي فعالية حقن الذيفان الوشيقي من النوع A حيث تلقى المريض المصاب بالصدفية المقاومة للعلاج 30 وحدة دولية من BoNT-A في لويحة واحدة، وأظهر تحسنًا كاملاً استمر لمدة 7 أشهر.[138]

6.7. مرض هيلي-هيلي:

مرض هيلي-هيلي هو مرض وراثي جلدي نادر ينتقل بالوراثة السائدة، ويحدث بسبب طفرة في جين ATP2C1 ، ويظهر سريريًا على شكل آفات متكررة من الحويصلات والتآكلات في مناطق الثنيات الجلدية[139]. تشمل العوامل التي قد تفاقم المرض: الحمل، والتهابات الجلد، والحيض، والتعرق، والحرارة. على الرغم من التطورات في فهم المرض، لا يزال التعامل معه تحديًا، خاصةً بسبب طبيعته المزمنة والمقاومة للعلاج. حاولت عدة دراسات تقييم فعالية الذيفان الوشيقي في علاج مرض هيلي-هيلي. أول من أبلغ عن استخدام ناجح للذيفان الوشيقي من النوع (BoNT-A) في مريض مصاب بمرض هيلي-هيلي كان لابيير وزملاؤه في عام 2000. ترتبط فعالية حقن BoNT-A بانخفاض إنتاج العرق، مما يقلل من خطر العدوى الثانوية وتفاقم حالة المرض.[140] في دراسة مفتوحة أجراها دريفوس وزملاؤه، تم تقييم فعالية حقن BoNT-A في 26 مريضًا مصابًا بمرض هيلي-هيلي[141]. تم تخفيف BoNT-A بـ 8 مل من محلول ملحي معقم، وتم حقن 2 مل (50 وحدة) باستخدام إبرة قياس 30، وتم إعطاء حوالي 20 حقنة داخل الجلد في المنطقة المعالجة. كان التركيز المستهدف 50 وحدة دولية لكل 100 سم². لوحظ تحسن في ثلثي المرضى بعد شهر واحد، واستمر هذا التحسن خلال فترة المتابعة التي استمرت 6 أشهر. ومع ذلك، عانى حوالي 37% من المرضى الذين يعانون من أشد أشكال المرض من انتكاسة خلال الدراسة. قد يشير هذا الأمر إلى أنه في مثل هذه الحالات، يجب استخدام BoNT-A بجرعات أعلى أو بالاشتراك مع علاجات أخرى. بالإضافة إلى ذلك، لم يتم ملاحظة أي آثار جانبية خطيرة. في دراسة أخرى أجراها تشارلتون وزملاؤه، تم الإبلاغ عن حالة شديدة من مرض هيلي-هيلي مع لويحات مؤلمة وتقرحات وشقوق في الإبطين والفخذ، وكانت قد عولجت سابقًا دون نتائج مرضية[142]. تم حقن المريض بـ 50 وحدة دولية من BoNT-A في كل موقع في الإبطين ومنطقة الفخذ. لوحظ انخفاض ملحوظ في الأعراض والآفات. بالإضافة لذلك، قارنت دراسة أخرى تأثير BoNT بتأثير الاستئصال بالليزر وتقشير الجلد[143].

أثبت الباحثون أن الذيفان الوشيقي وحده كان فعالًا في إحداث تحسن في مرض هيلي–هيلي لمدة 12 شهرًا على الأقل. في عام 2019، اقترح كوتابالي وزملاؤه استخدام حقن BoNT كعلاج أولي لمرض هيلي–هيلي.[144]



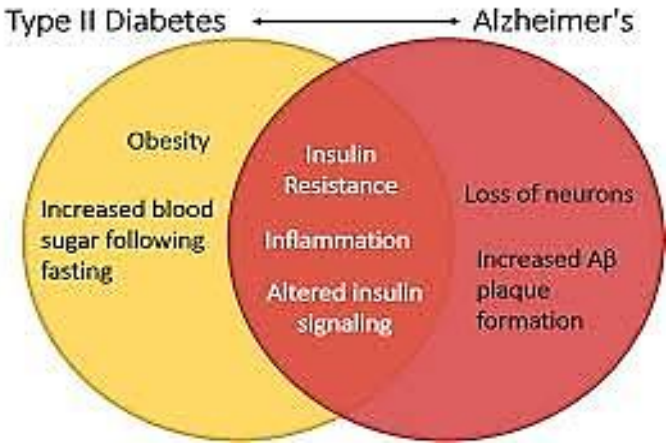
الشكل (14): مرض هيلي–هيلي

8. الداء السكري ومرض الزهايمر:

داء السكري هو أكثر الاضطرابات الاستقلابية المزمنة شيوعًا. في الولايات المتحدة، يعاني 38 مليون بالغ من مرض السكري[145]، ويشكل مرض السكري من النمط 2 (T2DM) 96% من إجمالي الحالات[146]. من المتوقع أن يزداد هذا العبء مع ازدياد أنماط الحياة المرفهة الحالية، وارتفاع معدلات السمنة، وأنماط التغذية غير الصحية. يتميز مرض السكري من النمط 2 بارتفاع سكر الدم ومقاومة الإنسولين. يسبب مرض السكري من النمط 2 مجموعة من المضاعفات، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية والسكتة الدماغية وأمراض الكلى المزمنة وفقدان البصر. بالإضافة إلى ذلك، ارتبط مرض السكري من النمط 2 بشكل كبير بضعف الإدراك والخرف [147]، ومرض الزهايمر[148]. بعد دراسة روتردام الأولية، والتي وجدت ارتباطاً إيجابياً بين الخرف ومرض السكري من النمط 2، أجريت دراسات وبائية وسريرية إضافية في محاولة لإثبات وجود رابط سببي أكثر واقعية بين الاضطرابين. لسوء الحظ، لم يتم الكشف عن آلية أساسية واضحة تربط بين الاضطرابين حتى الآن. ومع ذلك، فقد قدمت هذه الدراسة طرقًا جديدة للتحقيق في أبحاث أدوية مرض الزهايمر، أحدها استكشاف دور الإنسولين في الدماغ وتطور مرض الزهايمر. حيث وجد أن للأنسولين تأثيرات تعديلية عصبية وتأثيرات حماية عصبية على الدماغ.

وهذا يتماشى مع الأبحاث الناشئة التي ربطت مرض الزهايمر بالتظاهرات الشائعة لمرض السكري من النمط 2، مثل مقاومة الإنسولين، وإشارات الإنسولين غير الوظيفية، والالتهاب العصبي، والمنتجات النهائية لإضافة الغلوكوز (AGEs)، والخلل الاستقلابي، مما أكسبه اسم "مرض السكري من النمط 3"[149]. في مرضى السكري من النمط 2، لا تتم معالجة إشارات الإنسولين بشكل صحيح. استجابة لمقاومة الإنسولين، تزيد خلايا بيتا في البنكرياس من إنتاج الإنسولين. ونظرًا لأن الدماغ هو عضو مستهدف للأنسولين، فإن إشارات الإنسولين تلعب دورًا مهمًا في تنظيم الدماغ ووظيفته. تؤدي إشارات الإنسولين الضعيفة إلى فرط نشاط كيناز GSK−3، وزيادة فسفرة البروتين تاو، مما يؤدي إلى تعديل بنية البروتين تاو، والتنكس العصبي الليفي. "مرض السكري من النمط 3" هو مصطلح مقترح لوصف الفرضية القائلة بأن مرض الزهايمر ناجم عن نوع من مقاومة الإنسولين وخلل عامل النمو الشبيه بالإنسولين (IGF) الذي يحدث على وجه التحديد في الدماغ. ترتبط المنتجات النهائية لإضافة الغلوكوز بالتسبب في مرض الزهايمر من خلال آليات متعددة، مثل ترسب بيتا الأميليويد المتسارع، وزيادة التعبير عن بروتين السلف النشوانيAPP ، وفسفرة تاو غير الطبيعية والإجهاد التأكسدي[150,151]. قد تشير هذه النتائج أن خلل تنظيم الإنسولين، كما هو الحال في مرض السكري من النمط 2، له دور في تطور مرض الزهايمر. زاد قبول هذه النظرية خصوصاً بعد دراسة نماذج الحيوانات، حيث أدى نقص الإنسولين إلى تطور مسببات مرض الزهايمر المهمة، مثل زيادة بيتا الأميليويد [152] وفرط فسفرة البروتين تاو. ومن المثير للاهتمام أن أحد أنظمة الإنزيم في نماذج الفئران المصابة بمرض السكري كانت إنزيمات تحلل بيتا أميلويد، وتسمى إنزيم تحويل الإندوثيلين 1 (ECE−1) وإنزيم تحلل الإنسولين (IDE)[153]. ينطوي IDE على ركيزتين هما الإنسولين وبيتا أميلويد، والتي تلعب دورًا رئيسيًا في تطور مرض السكري من النمط 2 ومرض الزهايمر. يمكن أن تؤدي مقاومة الإنسولين في الدماغ، والتي تحاكي مقاومة الإنسولين الطرفية في مرض السكري من النمط 2، إلى فرط الإنسولين في الدماغ، مما يخلق بيئة يتنافس فيها الإنسولين مع Aβ كركيزة لإنزيم تحلل الإنسولين (IDE)[154]. يتم تعزيز هذه النتائج بشكل أكبر من خلال الدراسات التي أدى فيها إعطاء الإنسولين إلى تحسن في الوظيفة الإدراكية[155]. بالإضافة إلى ذلك، أظهر استخدام العديد من الأدوية المضادة للسكري تأثيرًا مفيدًا مماثلًا على الإدراك [156] مع انخفاض العبء المرضي لمرض الزهايمر[157,158]. ولتحقيق هذه الغاية، تهدف هذه الدراسة إلى فحص ومناقشة فعالية الدراسات السريرية المختلفة التي أجريت باستخدام مجموعة من الأدوية المضادة لمرض السكري مثل الميتفورمين والإنسولين والإنكريتين ومثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز−4 (DPP−4) ومستقبلات γ المنشطة لمستقبلات البيروكسيسوم (PPAR−γ) وناقل الغلوكوز والصوديوم− 2

(SGLT-2) في مرض الزهايمر. هذه الأدوية المضادة لمرض السكري هي الأكثر استخدامًا في العلاج وفقًا لتوصيات الجمعية الأمريكية للسكري (ADA) والجمعية الأوروبية لمرض السكري. تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن مضادات السكري قد تمثل نهجًا علاجيًا بديلاً واعدًا لعلاج مرض الزهايمر.



الشكل (15): العلاقة بين الداء السكري ومرض الزهايمر

9. أدوية السكري المعاد استخدامها لعلاج الزهايمر:

1.9. الميتفورمين:

الميتفورمين، مشتق من البيغوانيدات، هو دواء يؤدي عند استخدامه إلى زيادة حساسية الخلايا للأنسولين ويستخدم كدواء مضاد لمرض السكري ويعتبر في الوقت الحالي الخط الأول لعلاج السكري[159]. إن الآلية الدقيقة لعمل الميتفورمين غير واضحة، ولكن الآلية الجزيئية الرئيسية التي يعمل من خلالها هي تثبيط تشكيل الغلوكوز [160]، بشكل إيجابي في الكبد، بسبب وجود OTC1 في الخلايا الكبدية. يبدو أن الآلية الجزيئية لعمل الميتفورمين مرتبطة بتثبيطه للمركب 1 في السلسلة التنفسية ، وبالتالي تثبيط إنتاج مركّب الطاقة ATP وزيادة نسبة AMP:ATP . وهذا بدوره ينشط بروتين كيناز المنشط بـ AMP (AMPK)، وهو مستشعر طاقة خلوي، والذي يعمل على الحفاظ على توازن الطاقة عن طريق تنشيط المسارات الهادمة (Catabolic pathways) وتثبيط المسارات البنائية (Anabolic pathways) التي تستهلك ATP مثل تكوين الغلوكوز[161]. أظهرت التجارب السريرية الأولية تحسنًا في الذاكرة المكانية لدى الفئران المصابة بمرض السكري المحدث بالستربتوزوتوسين (STZ) والتي عولجت بجرعة 200 ملغ من الميتفورمين، ويرجع ذلك على الأرجح إلى تعزيز عملية البلعمة للبروتينات النشوية، مثل Aβ وNFT، فضلاً عن انخفاض موت الخلايا العصبية[162].

وهناك دراسة أخرى تبحث في مسارات الالتهام الذاتي الليزوزومي في نماذج الفئران المصابة بمرض الزهايمر، والتي توضح أن الميتفورمين يعمل كمنشط للالتهام الذاتي بوساطة المرافق (chaperone-mediated autophagy) ، وهو شكل من أشكال الالتهام الذاتي الليزوزومي الذي يرتبط ببروتين السلائف النشوية (APP) ويحلله، وبالتالي يزيد من التخلص من APP ويقلل تراكم Aβ[163]. وتوضح هذه الدراسة آلية جزيئية أخرى قد يعمل من خلالها الميتفورمين على تحسين الإدراك وتأخير ظهور مرض الزهايمر. تبين أن الميتفورمين يحسن الذاكرة المكانية ويعزز تشكيل الخلايا العصبية وذلك بواسطة تقليل فقدانها وتقليل لويحات Aβ والالتهاب العصبي في الفئران[164]. كما أظهرت دراسة أخرى تم فيها حقن الفئران ببروتينات تاو ثم معالجتها بالميتفورمين أن الميتفورمين يحفز بلعمة الرواسب النشوية وبروتينات تاو بواسطة الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia)، وبالتالي تقليل تكوين لويحات بيتا أميلويد[165]. وعلى الرغم من التأثير الإيجابي الواضح للميتفورمين في التجارب قبل السريرية(Pre-clinical Studies) ، إلا أن النتائج في التجارب السريرية أكثر تنوعًا. على سبيل المثال، تمكنت دراسة سنغافورية جمع فيها الباحثون بيانات من 365 شخصاً تبلغ أعمارهم ≤ 55 عامًا من دراسة الشيخوخة في سنغافورة والمرتبطة بالسكان المصابين بمرض السكري على مدى 4 سنوات، وأظهرت هذه الدراسة أن الاستخدام طويل الأمد للميتفورمين يرتبط بانخفاض خطر التدهور المعرفي[166]. أظهرت دراسة فنلندية تبحث في تأثير الاستخدام السابق للميتفورمين على مرض الزهايمر الذي تم تشخيصه سريريًا أن الاستخدام طويل الأمد للجرعات العالية من الميتفورمين يرتبط بانخفاض خطر الإصابة بمرض الزهايمر لدى كبار السن المصابين بمرض السكري من النمط 2[167]. يمكن أيضًا تطبيق هذه التأثيرات الإيجابية للميتفورمين على عامة السكان غير المصابين بالزهايمر. على سبيل المثال، في تحليل عشوائي مندلي لأكثر من نصف مليون (527,138) فردًا، أظهر استخدام الميتفورمين المعتمد على المورثات انخفاضًا بنسبة 6.75 مليمول/مول (1.09%) من الخضاب السكري والذي كان مرتبطاً بانخفاض احتمالات الإصابة بمرض الزهايمر بنسبة 15% في عامة الأفراد وبنسبة 4% في الأفراد غير المصابين بالسكري[168]. في دراسة تجريبية للأفراد غير المصابين بمرض الزهايمر، تم توزيع ثمانين رجلاً وامرأة تتراوح أعمارهم بين 55 و90 عامًا يعانون من ضعف الإدراك الخفيف المترافق مع فقدان الذاكرة مع عدم استخدام علاج لمرض السكري بشكل عشوائي على الميتفورمين أو الدواء الوهمي (Placebo) وتم مراقبتهم لمدة 12 شهرًا[169].

أظهرت الدراسة نتيجتين سريريتين أساسيتين: التغيرات في التذكر الكلي في اختبار التذكر الانتقائي من بداية الاختبار وحتى مضي 12 شهرًا ودرجة مقياس تقييم مرض الزهايمر الفرعي المعرفي (ADAS-cog) ، أظهرت مجموعة الميتفورمين تحسنات في التذكر الكلي في اختبار التذكر الانتقائي (9.7 ± 8.5 بالمقارنة مع 5.3 ± 8.5) للمجموعة الأخرى[170].



الشكل (16): دواء الميتفورمين

2.9. الإنسولين:

الإنسولين هو هرمون ببتيدي يتكون من 51 حمضاً أمينيًا تنتجه خلايا بيتا في البنكرياس استجابةً لارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم. يرتبط الإنسولين بالوحدة الفرعية ألفا خارج الخلية في مستقبل الإنسولين، وهو مستقبل كيناز التيروزين رباعي الترابط مما يؤدي لفسفرة المستقبل تلقائيًا. يتم التعبير عن مستقبلات الإنسولين في جميع أنحاء الدماغ، وتكون الكثافة الأعلى في البصلة الشمية، والوطاء، والحُصين، والقشرة المخية، والمخيخ[171]. باستخدام المقايسة المناعية الإشعاعية، تم الكشف عن الإنسولين في الدماغ في البداية بواسطة هافرانكوفا وزملائه [172]، الذين حددوا أيضًا في نفس الدراسة أن الإنسولين يوجد في الدماغ بتركيز أعلى بكثير من تركيزه في البلازما. في دراسة منفصلة باستخدام الفئران المصابة بفرط الإنسولين (البدينة) والفئران المصابة بنقص الإنسولين (المعالجة بـ STZ)، حددوا أن مستويات الإنسولين في الدماغ وتركيز مستقبلات الإنسولين في الدماغ مستقلة عن مستويات الإنسولين في البلازما وتركيز مستقبلات الإنسولين الطرفية، مما يشير إلى أن الإنسولين في الدماغ يتم تنظيمه بشكل مستقل عن تنظيم الإنسولين خارج الدماغ[173]. في الأسبوع الأول والشهر الأول، لم تظهر الفئران المعالجة بـ STZ أي فرق في الإنسولين في الدماغ على الرغم من استنفاد الإنسولين الطرفي بشكل كامل.

تمت دراسة الفئران البدينة في الأسابيع 8–10، ولوحظ مستويات مرتفعة بشكل ملحوظ من الإنسولين في البلازما مع انخفاض في التعبير عن مستقبلات الإنسولين الطرفية، بينما ظل الإنسولين في أدمغتهم عند مستويات فيزيولوجية وظلت مستقبلات الإنسولين مماثلة لتلك الموجودة في خارج الدماغ[174]. تُعرف مقاومة الإنسولين بأنها استجابة الجسم المضطربة للأنسولين. يمكن أن تؤدي هذه المقاومة التي تتطور في الدماغ إلى حدوث مرض الزهايمر، ويمكن أن تكون بمثابة رابط محتمل لتطور السكري من النمط 2. تساهم العديد من العوامل في تطور مقاومة الإنسولين في الدماغ، أحدها تعدد الأشكال الجينية في مورثة كتلة الدهون والبروتين المرتبط بالسمنة (FTO)[175]. أظهرت دراسة أن حاملي أليل FTO الذين كانوا أيضًا حاملين لأليل ε4 لديهم خطر متزايد للإصابة بالزهايمر والخرف[176]. ترتبط الدهون بمرض الزهايمر بطرق أخرى أيضًا، حيث تؤدي الأنظمة الغذائية عالية الدهون إلى إطلاق عوامل التهابية في منطقة ما تحت المهاد، مما يؤدي إلى تحفيز مسار الكيناز الطرفي الأميني مما يؤدي لزيادة تنشيط اللبتين[177]. كما ترتبط الفسفرة غير الطبيعية لـ IRS–1 بمقاومة الإنسولين في الدماغ. أظهرت البيانات المأخوذة من العديد من الدراسات البشرية والحيوانية أن اختلال وظيفة الإنسولين يساهم في تطور الأمراض العصبية التنكسية. تم إثبات أن الاستجابة الضعيفة للإنسولين مرتبطة بانخفاض القدرة اللفظية، وبالتالي زيادة التدهور المعرفي وانخفاض حجم الدماغ والمادة الرمادية. بالإضافة إلى ذلك، أشارت الدراسات إلى أن مقاومة الإنسولين في الدماغ ومقاومة عامل النمو الشبيه بالإنسولين–1 (IGF–1) يلعبان دورًا كبيرًا في تطور مرض الزهايمر، مما أكسبه اسم مرض السكري من النمط 3. أظهرت إحدى الدراسات على وجه الخصوص مقاومة الإنسولين لدى حاملي APOEε4 الذين لا تظهر عليهم أعراض مرتبطة بارتفاع مستويات تاو مفرط الفسفرة في السائل الدماغي الشوكي [178]، مما يشير إلى أن مقاومة الإنسولين تلعب دورًا في فسفرة تاو وقد تؤدي إلى تطور مرض الزهايمر. تكتسب هذه النظرية مصداقية كبيرة حيث أظهرت الدراسات التي تستخدم الإنسولين في مرضى الزهايمر انخفاضًا في فرط فسفرة تاو وزيادة في إزالة اللويحات النشوية وزيادة المرونة المشبكية[179,180]. ولهذا الغرض، كان هناك اهتمام كبير باستخدام الإنسولين كعامل علاجي محتمل لمرض الزهايمر. وجدت إحدى الدراسات التي استخدمت فئران Tg2576، والتي هدفت لاستكشاف العلاقة بين مقاومة الإنسولين وتطور مرض الزهايمر [181] أن مقاومة الإنسولين أدت إلى زيادة ترسب بيتا أميلويد وانخفاض وظيفة IDE. يحتوي IDE على ركيزتين مهمتين: الإنسولين وAβ. في إحدى الدراسات، تم دراسة كيف ينظم IDE مستويات Aβ في الخلايا العصبية، حيث أظهرت الفئران المصابة بفرط الإنسولين وعدم تحمل الغلوكوز زيادة تراكم Aβ في الدماغ[182].

إن الدراسات حول طرق الإيتاء الطرفية محدودة بسبب خطر حدوث نقص السكر في الدم، لذلك يستخدم بدلاً منه الإنسولين الأنفي لإيصال الإنسولين بشكل مباشر. يمر الإنسولين عن طريق الأنف عبر الطرق الأنفية ويصل إلى القشرة الجبهية والحُصين في غضون 15 دقيقة[183]. في عام 2008، أظهر ريجر وزملاءه أن إعطاء 20 وحدة دولية من الإنسولين عن طريق الأنف مرتين في اليوم لمدة 21 يومًا يحسن الانتباه وتذكّر القصص بشكل خاص والوظيفة العصبية عامةً لدى المصابين بالضعف الإدراكي البسيط أو مرض الزهايمر[184,185]. في عام 2012، أجرى كرافت وزملاؤه تجربة سريرية أطول للتحقيق في تأثير الإنسولين عن طريق الأنف على الإدراك والوظيفة العصبية واستقلاب الغلوكوز في المخ لدى 104 بالغين مصابين بالزهايمر الخفيف إلى المتوسط واستمرت الدراسة لمدة 4 أشهر[186]. تم تقسيم المشاركين إلى ثلاث مجموعات تتلقى دواءً غفلًا (n = 30) أو 20 وحدة دولية من الإنسولين عن طريق الأنف (n = 36) أو 40 وحدة دولية من الإنسولين عن طريق الأنف (n = 38)[186]. أظهرت النتائج تحسنًا في الذاكرة المتأخرة في مجموعة 20 وحدة دولية بالإضافة إلى الحفاظ على الحالة الوظيفية والإدراك العام في المشاركين الأصغر سنًا والقدرات الوظيفية للبالغين المصابين بمرض الزهايمر. ومن المثير للاهتمام أن التغييرات في الذاكرة والوظيفة في هذه الدراسة كانت مرتبطة بتغيرات في مستوى Aβ وكذلك تغييرات في نسبة بروتين تاو / Aβ42 في السائل الدماغي الشوكي[186]. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت لنا هذه الدراسة أن استخدام الإنسولين عن طريق الأنف لفترات طويلة لا يرتبط بأي تأثيرات سلبية[186]. تستخدم معظم التجارب السريرية التي تبحث في استخدام الإنسولين في الاختلال الإدراكي البسيط ومرض الزهايمر نظائر الإنسولين العادية، لذلك في عام 2015، أجرى كلاكتون وزملاؤه تجربة سريرية باستخدام "ديتيمير Detimir"، وهو نظير الإنسولين طويل الأمد، لتحديد تأثيره على الإدراك والوظيفة اليومية لدى 60 بالغًا مصابين بالاختلال الإدراكي البسيط أو مرض الزهايمر. تم تقسيم المشاركين إلى دواء غفل (ن = 20)، و20 وحدة دولية من ديتيمير (ن = 21)، و40 وحدة دولية من ديتيمير (ن = 19) وتمت ملاحظتهم على مدى 3 أسابيع، وبعد ذلك كان هناك تحسن في الذاكرة اللفظية والذاكرة البصرية المكانية في مجموعة 40 وحدة دولية. كان هناك أيضًا تحسن في الإدراك في مجموعة 40 وحدة دولية مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي. في عام 2017، أجريت تجربة سريرية تجريبية أطول قارنت بين الإنسولين العادي والإنسولين ديتيمير، حيث تم دراسة 36 بالغًا تم تشخيصهم بالضعف الإدراكي البسيط أو مرض الزهايمر عشوائيًا على دواء غفل (ن = 12)، أو 40 وحدة دولية من الإنسولين العادي (ن = 12)، أو 40 وحدة دولية من الإنسولين ديتيمير (ن = 12) يوميًا، على مدى فترة 4 أشهر[187].

أظهرت مجموعة الإنسولين العادي تحسنًا في الذاكرة بعد الشهرين والأربعة أشهر مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي[187]. وفي مجموعة الإنسولين تم الحفاظ على حجم الدماغ وتم معرفة ذلك من خلال التصوير بالرنين المغناطيسي بالإضافة إلى انخفاض نسبة Aβ42 / tau-P181[187].



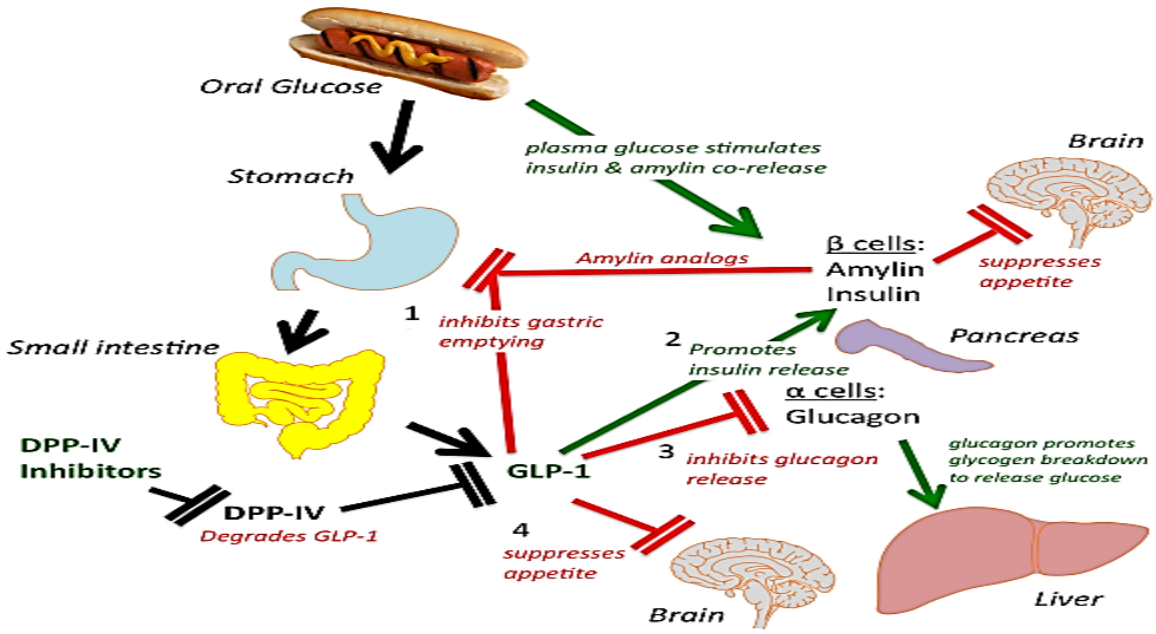
الشكل (17): الإنسولين

3.9. الإنكريتينات:

الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1 (GLP-1) هو هرمون إنكريتين مشتق من الأمعاء. تم اكتشافه لأول مرة في عام 1902 عندما قام باياليس وستارلينج بإطعام الحيوانات "مستخلصات" معوية مطحونة، وبعد ذلك لاحظا ارتفاعًا في إفراز البنكرياس يتبعه انخفاض في نسبة الغلوكوز في الدم[188]. تم توضيح هذه النتائج بشكل أكبر في القرن التالي من قبل براون وزملاؤه[189]. يتم إفراز هذه الإنكريتينات استجابة للغلوكوز، مما يؤدي إلى إفراز الإنسولين المعتمد على الغلوكوز من خلايا بيتا البنكرياسية وتثبيط الغلوكاغون، مما يؤدي إلى انخفاض نسبة الغلوكوز في المصل بعد الوجبة. ومن المثير للاهتمام أن مستقبلات GLP-1R تم العثور عليها أيضًا في الدماغ، وتحديدًا في الحُصين، والوطاء، والقشرة المخية، والبصيلات الشمية، مما يزيد الاهتمام باستخدام نظائر GLP-1 كعلاج محتمل لمرض الزهايمر. بالإضافة لذلك، أظهرت منبهات GLP-1 تأثيرات عصبية وقائية، من خلال تعزيز النمو المشبكي[190]. وقد لوحظ انخفاض تراكم اللويحات، وزيادة التشابك العصبي، وانخفاض الالتهاب العصبي[191].

كما أنها تحمي موت الخلايا العصبية في الحُصين [192] وتقلل مستويات APP وAβ [193]، وتعكس فرط فسفرة تاو الناجم عن AGEs. في فئران APP/PS1، منع الليراغلوتيد (LRGT)، وهو ناهض لمستقبلات GLP1-R، ضعف الذاكرة وفقدان التشابك العصبي وخفض كمية لويحات بيتا أميلويد والالتهاب الناجم عن الخلايا الدبقية الصغيرة ولوحظ زيادة اللدونة العصبية المشبكية. إن فرط الهوموسيستين هو عامل خطر مستقل لمرض الزهايمر [194]، وبالتالي فإن حقن الفئران بالهوموسيستين يخلق فيها العجز والأعراض التي تلاحظ في مرض الزهايمر[195]. أدى استخدام LRGT في الفئران المعالجة بالهوموسيستين إلى استعادة بروتين الفوسفاتيز-PP2Aوأظهر تأثيرًا مثبطًا على بيتا سيكريتاز وجاما سيكريتاز، وبالتالي تقليل إنتاج بيتا أميلويد وتقليل عبء المرض[196]. أظهرت دراسة تم فيها إعطاء حقن تحت الجلد من LRGT مرة واحدة يوميًا لمدة 8 أسابيع أن الدواء منع ضعف الذاكرة والتغيرات العصبية والتشابكية، وأدت إلى تقليل فرط فسفرة تاو.أوضحت إحدى الدراسات في عام 2018 كيف يقلل LRGT من أمراض تاو، ويعكس ضعف الإدراك لدى الفئران، وله تأثير وقائي على مستقبلات الإنسولين والمشابك في الدماغ من خلال تنشيط مسارات إشارات بروتين كيناز أ (PKA)[197]. تمت الدراسة عن طريق إعطاء أوليغومرات بيتا أميلويد وتتبع فقدان مستقبلات الإنسولين والمشابك في الدماغ؛ أظهرت الرئيسيات غير البشرية المعالجة بـ LRGT الحفاظ على مستقبلات الإنسولين والمشابك مقارنة بالمجموعة الشاهدة. أظهرت إحدى الدراسات على وجه الخصوص التأثيرات العصبية الوقائية لـ LRGT من خلال تنشيط المسارات المعتمدة على فوسفوإينوزيتيد-3 كيناز/بروتين كيناز المنشط بالمايتوجينية (PI3K/MAPK)، مما أدى إلى زيادة تصفية Aβ من خلال زيادة ناقلات Aβ في السائل الدماغي الشوكي[198]. حاولت دراسة أخرى تركز على التأثيرات المضادة لمرض الزهايمر لـ LRGT توضيح المسارات التي قد يعمل LRGT من خلالها على تحسين التنكس العصبي المرتبط بمرض الزهايمر[199]. في هذه الدراسة، استخدم الباحثون محاليل دموية مأخوذة من النخاع والدماغ تم الحصول عليها من فئران إناث معدلة وراثيًا عولجت بـ LRGT لمدة 28 يومًا وتم تقييمها من حيث المؤشرات المتأثرة بمرض الزهايمر مثل Aβ وp-tau، والوظيفة الحركية والإدراكية، واستقلاب الغلوكوز، والالتهاب، والإجهاد التأكسدي[199]. وُجِد أن LRGT ينشط مسارات PKA ويقلل من الإجهاد التأكسدي والالتهاب في هذه الفئران، مع تقليل مستويات Aβ1-42. في عام 2021، بدأت دراسة أخرى لإثبات تأثيرات LRGT على الفئران المصابة بمرض السكري من النمط 2 ومرض الزهايمر واستمرت لمدة 20 أسبوعًا[200]. أظهرت النتائج أن LRGT تسبب في انخفاض ملحوظ في ضمور الدماغ لدى الفئران المصابة بمرض السكري ، بالإضافة إلى انخفاض مستويات Aβ وفرط فسفرة تاو[200].

أظهر "سيماجلوتيد Simaglutide" نشاطًا محفزاً للالتهام الذاتي من خلال زيادة التعبير عن LC3II وAtg7 وBeclin-1 وP62، بالإضافة إلى تأثير مضاد للموت الخلوي من خلال تثبيط نظام Bax الذي تم تحريضه بواسطة Aβ. في الوقت الحالي، هناك تجربتان سريريتان كبيرتان من المرحلة الثالثة، evoke و evoke plus[201]. تضم كل دراسة 1840 مشاركًا يعانون من تراكم الأميلويد والذين يعانون من ضعف الإدراك الخفيف أو الخرف الخفيف المصاحب لمرض الزهايمر والذين تم توزيعهم عشوائيًا لتلقي إما سيماجلوتيد عن طريق الفم يوميًا (14 ملغ على مدى 8 أسابيع) أو دواء غفل عن طريق الفم يوميًا على مدى فترة 156 أسبوعًا [201]، ومن المقرر أن تكتمل كلتا التجربتين في سبتمبر 2025. والفرق بين الدراسات هو إدراج المشاركين الذين يعانون من أمراض الأوعية الدموية المصاحبة في evoke plus[201].



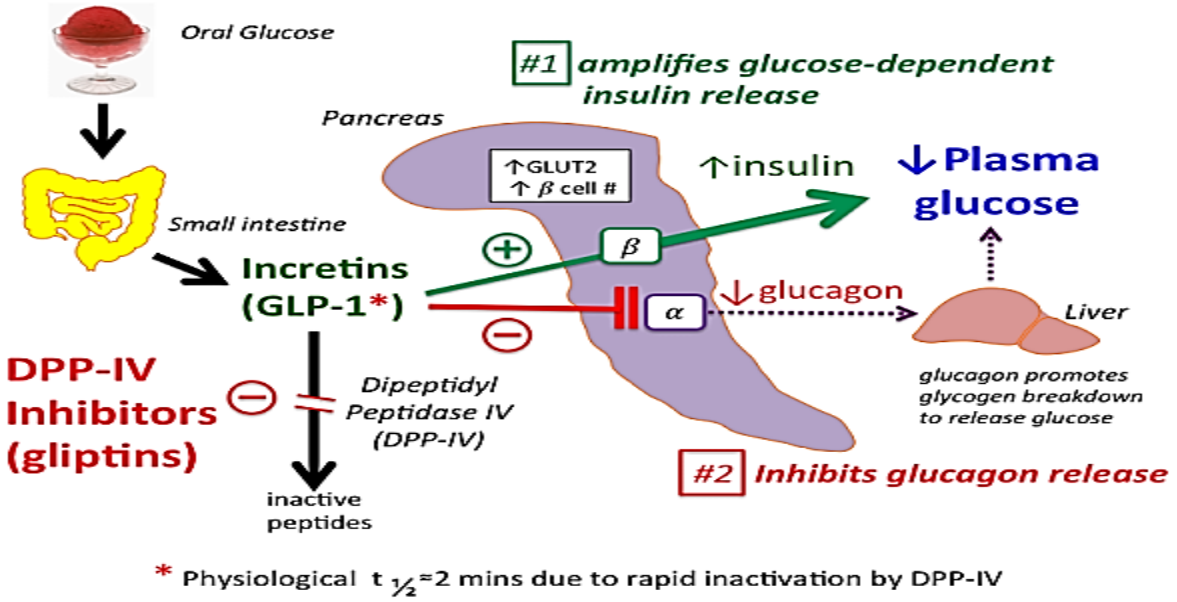
الشكل (18): تأثيرات الإنكريتينات

4.9. مثبطات DPP4

تعمل مثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز-4 (DPP4) على زيادة مستويات GLP-1، والتي تعمل من خلالها على تقليل مستويات الغلوكوز لعلاج مرض السكري من النمط 2[202]. ووفقًا لإحدى الدراسات، يمكن لدواء "ليناجليبتين Linagliptin" وهو مثبط DPP4، أن يخفف من التأثيرات التنكسية العصبية من خلال تنظيم إشارات الإنسولين[203]. كما وجد أن العلاج بالليناجليبتين لمدة 8 أسابيع يحسن مستويات الإنكريتين في الدماغ، مع تقليل Aβ، وتقليل فرط فسفرة تاو ونقص الالتهاب العصبي.

ومن المسارات الجزيئية الأخرى التي يجب الاهتمام بها هو GSK3β، والتي لها دور في التسبب بمرض الزهايمر [204]، في المقام الأول من خلال فرط فسفرة تاو، وانخفاض تشكيل الأسيتيل كولين، وزيادة إنتاج Aβ. لا ينبغي التقليل من شأن التأثيرات المفيدة المتعددة لمثبطات DPP4 على GSK3β. ومن الأمثلة على ذلك دراسة واحدة وجد فيها أن الليناجليبتين يعيد إشارات الإنسولين المعطلة التي يسببها بيتا أميلويد في الخلايا العصبية، مما يمنع بدوره تنشيط فرط فسفرة GSK3β وتاو[205]. تسلط هذه النتائج الضوء على الدور المهم الذي قد تلعبه مثبطات DPP4 في السمية العصبية لمرض الزهايمر. وقد ثبت أن مثبطات DPP4 تقلل من موت الخلايا المبرمج لخلايا بيتا البنكرياسية من خلال تثبيط مسار موت الخلايا المبرمج الناتج عن إجهاد الشبكة الإندوبلازمية في الفئران المصابة بمرض السكري[206]. وقد وجد أن أحد مكونات مسار موت الخلايا المبرمج الناجم عن إجهاد الشبكة الإندوبلازمية، هو بروتين CHOP، والذي يزيد من مستويات بيتا أمين، ويحفز تراكم أنواع الأكسجة التفاعلية، ويعزز الالتهاب العصبي[207]. ومن ثم، يمكن أن تعمل التأثيرات التنظيمية لمثبطات DPP4 على بروتينات الإجهاد كخيار علاجي بديل لتأثيرها المفيد في تقليل مسببات مرض الزهايمر.أدى العلاج اليومي طويل الأمد (12 أسبوعًا) باستخدام "سيتاجليبتين Sitagliptin" في نموذج فأر مصاب بمرض الزهايمر إلى تأخير ترسب الأميلويد، وانخفاض أنواع الأكسجة التفاعلية والالتهاب العصبي، وانخفاض تأثير بيتا أميلويد[208]. أظهرت دراسة لاحقة تأثيرًا مشابهًا لمثبطات DPP4 الأخرى، "ساكساجليبتين وفيلداجليبتين Saxagliptin & Vildagliptin"، حيث أدى علاج مثبطات DPP4 لنموذج الفئران المصاب بمرض الزهايمر الناتج عن STZ إلى انخفاض مستويات Aβ وt–tau وp–tau والالتهاب العصبي، مع تحسن بالذاكرة الحُصينية. إحدى الدراسات حول الاستخدام طويل الأمد (سنتان) لمثبطات DPP4 وجدت زيادة في الإدراك لدى مرضى السكري المصابين بالضعف الإدراكي البسيط. يمكن أيضًا استخدام هذه الدراسة كدليل على ملف تعريف السلامة لاستخدام مثبطات DPP4 طويل الأمد حيث لم يبلغ أي من المشاركين عن أي آثار جانبية بعد العلاج طويل الأمد[209]. في دراسة سريرية أخرى، حيث تم تعيين 253 مشاركًا مسنًا مصابًا بمرض السكري من النمط 2 في مجموعة سيتاجليبتين أو مجموعة الدواء الوهمي، لوحظ انخفاض جرعة الإنسولين وزيادة درجات اختبار الحالة العقلية (MMSE) في مجموعة سيتاجليبتين مقارنة بالمجموعة الأخرى [210]، مما يشير إلى تحسن الإدراك عند العلاج بالسيتاجليبتين لدى الأفراد المسنين المصابين بمرض الزهايمر أو غير المصابين به.

تشير البيانات المذكورة أعلاه إلى إمكانات علاجية واعدة لمثبطات DPP4 في علاج مرض الزهايمر من خلال استهداف السمات المرضية الأساسية مثل إنتاج بيتا أميلويد، وفرط فسفرة تاو، وفقدان التشابك، والتهاب الأعصاب.



الشكل (19): تأثيرات مثبطات DPP4

5.9. منبهات مستقبلات PPAR–γ

مستقبلات تكاثر البيروكسيسوم المنشَّطة (PPAR–γ) هي مستقبلات نووية منشَّطة بالربيطة تنسق عملية استقلاب الدهون والغلوكوز وتحافظ على التوازن الخلوي[211]. منبهات PPAR–γ الرئيسية هما بيوجليتازون (PGZ) وروزيجليتازون (RSG). وقد وجد زيادة في التعبير عن PPAR–γ في القشرة الصدغية لمرضى الزهايمر مقارنة بالمجموعة الشاهدة [212]، مما يجعلها هدفًا علاجيًا محتملًا في الزهايمر. خفض PGZ مستويات Aβ1–42 خارج الخلية في خلايا مبيض الفئران[213]. وقد أظهرت دراسة أجريت على هياكل الخلايا العصبية للفئران وخطوط الخلايا العصبية البشرية (SH–SY5Y) أن PPAR–γ المنشَّطة تحمي الخلايا العصبية من طي APP بشكل خاطئ، وفرط فسفرة تاو، وفقدان التشابك[214]. وقد ثبت أن تناول جرعة منخفضة من PGZ على مدى سبعة أسابيع يحسن التعلم والذاكرة لدى الفئران المعرضة للشيخوخة المتسارعة وذلك من خلال زيادة تنظيم البروتين المرتبط بمستقبلات البروتين الدهني– 1 (LRP1)، والذي يزيد من التخلص من Aβ[215].

ويلعب فرط تنشيط كيناز −5 المعتمد على السيكلين (Cdk5)، دورًا في العمليات التنكسية العصبية، بما في ذلك الاشارات التي تشارك في التسبب في مرض الزهايمر. ويعمل PGZ من خلال تثبيط Cdk5، وبالتالي يؤدي إلى زيادة التحلل والانخفاض العام في مستويات Aβ[216]. وهناك دراسة أخرى تدعم هذا الاكتشاف وهي دراسة تحليلية شاملة لمستقبلات PPAR−γ في مرض الزهايمر، والتي أثبتت أن PGZ يحسن العيوب المشبكية لدى الفئران المصابة بمرض الزهايمر من خلال تثبيط Cdk5[217]. كما وجد أن PGZ يعمل على تقليل مستويات بروتين p35 وCRMP2 في المخيخ، مع تحسين الحركات وتناسقها وتقليل الاكتئاب [218]، مما يشير إلى استخدام PGZ كعلاج وقائي في مرحلة ما قبل تراكم Aβ. آلية جزيئية أخرى يعمل من خلالها PGZ وهي تنظيم تنشيط AKT/GSK3β، مما يؤدي إلى تحسين حساسية الإنسولين الطرفية والمركزية، وزيادة تحلل Aβ42، وانخفاض تراكم Aβ في الفئران المقاومة للأنسولين الناجمة عن النظام الغذائي[219]. أظهرت دراسة تم فيها علاج الفئران المستخدمة كنماذج لاعتلال التاو باستخدام PGZ أو دواء غفل لمدة 6 أشهر أن PGZ غيّر فقط المسار الزمني لتنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة ولكنه لم يؤثر بشكل كبير على تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة استجابةً لتاو[220]. أظهرت دراسة تجريبية أجريت على المشاركين في مرض الزهايمر والاختلال الإدراكي البسيط المصابين بمرض السكري من النمط 2 تحسين كل من الإدراك والجانب الاستقلابي للمشاركين في مجموعة PGZ[221]. تم إجراء تجربة سريرية أخرى على مدى ستة أشهر؛ وتجربة عشوائية مفتوحة خاضعة للتحكم وكان المشاركين مصابين بمرض السكري المترافق مع الزهايمر، ووجدت الدراسة تحسن الإدراك وزيادة تدفق الدم إلى الدماغ في مجموعة PGZ مقارنة بالمجموعة الشاهدة[222]. وقد منع العلاج طويل الأمد بالـ RSG ضعف الذاكرة، على ما يبدو من خلال منع التنظيم السلبي (down regulation) لمستقبلات الكورتيزونات القشرية في الحُصين[223]. وأظهرت دراسة أخرى فعالية RSG في تقليل ضعف الذاكرة من خلال تقليل Aβ، وتقليل تاو مفرط الفسفرة، وتقليل العلامات الالتهابية، وتنشيط البلعمة بواسطة الخلايا الدبقية الصغيرة وزيادة تصفية Aβ [224]. وقد ثبت أن RSG يحسن الضعف الإدراكي لدى مرضى الزهايمر[225]. أجريت دراسة تجريبية صغيرة (ن = 30) مزدوجة التعمية (double−blind) وخاضعة للضبط بالدواء الوهمي (Placebo−controlled) في مجموعات متوازية في مرضى الضعف الإدراكي الخفيف ومرضى الزهايمر، حيث تم إعطاء المشاركين RSG يوميًا (ن = 20) أو دواء غفل (ن = 10) لمدة ستة أشهر وانتهت بتحسن الانتباه وتحسن التذكر في مجموعة RSG مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي [226].

أجريت دراسة أكبر لتقييم جرعات متفاوتة من RSG(2، 4، أو 8 ملغ) مقارنة بالدواء الوهمي لدى المشاركين المصابين بمرض الزهايمر الخفيف إلى المتوسط على مدى 24 أسبوعًا[227]. لوحظ تحسن كبير في ADAS-Cog في المشاركين الذين تلقوا 8 ملغ من RSG، بينما لم يُلاحظ أي تحسن في الجرعات الأقل. وقد أجريت دراسة أخرى تم فيها تقييم تأثيرات الميتفورمين أو RSG أو مزيج من الاثنين على ضعف الإدراك، حيث أدى RSG إلى تحسن الوظيفة الإدراكية لدى الأفراد الأكبر سنًا المصابين بمرض السكري من النمط 2 والضعف الإدراكي البسيط مقارنة بمجموعة الميتفورمين[228].



الشكل (20): البيوغليتازون

6.9. مثبطات SGLT2

تعمل مثبطات ناقل الغلوكوز صوديوم- 2 (SGLT2) على تعزيز إطراح الغلوكوز في البول مما يؤدي لحدوث البيلة السكرية وبالتالي خفض مستويات الغلوكوز في الدم[229]. وقد تمت الموافقة على استخدام هذه الأدوية في العديد من الأمراض، مثل TD2M [230]، مما يقلل من خطر حدوث مشاكل قلبية وعائية خطيرة لدى مرضى السكري من النمط 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية [231]، ويقلل من خطر انخفاض معدل الترشيح الكبيبي ويزيد من شفاء المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة، ويقلل من معدلات الإصابة والوفيات في قصور القلب المترافق مع انخفاض كسر القذف (الدم المقذوف) (HFrEF) وتحسين قصور القلب مع الحفاظ على كسر القذف (HFpEF). تم العثور على هذه الناقلات في دماغ الثدييات، وقد أظهر استخدام مثبطات SGLT2 تأثيرًا وقائيًا للأعصاب من خلال تحسين وظيفة الميتوكوندريا، والحفاظ على اللدونة المشبكية، بالإضافة إلى انخفاض مقاومة الإنسولين وتقليل الالتهابات وموت الخلايا المبرمج.

كما ثبت أن "إمباغليفلوزين Empagliflozin" يزيد من مستويات عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ (BDNF)، مما يضمن نمو الخلايا العصبية وبقائها ومرونتها[232]. يعد BDNF أيضًا عاملًا مهمًا في التعلم والذاكرة[233]. تجعل هذه النتائج مثبطات SGLT2 خيارًا علاجيًا جذابًا لمرض الزهايمر. حيث أظهرت إحدى الدراسات التي أجريت على إمباغليفلوزين (EMP)، وهو مثبط SGLT2، انخفاضًا في الخسارة العصبية وتحسنًا في الإدراك مع انخفاض عام في مستويات Aβ القابلة للذوبان وغير القابلة للذوبان في القشرة والحُصين لدى الفئران المعالجة بـ EMP. ولاحظت دراسة أخرى انخفاض التدهور المعرفي لدى الفئران المعالجة بـ EMP. تم ربط الكولينيات غير الطبيعية بأمراض الزهايمر وتطوره. يعد الأسيتيل كولين إستراز (AchE) هدفًا مهمًا لعلاج الزهايمر. ولتحقيق هذه الغاية، أدى "كاناجليفلوزين Canagliflozin"، وهو مثبط آخر لـ SGLT2، إلى تحسين خلل الذاكرة لدى الفئران التي تعاني من ضعف الذاكرة الناجم عن السكوبولامين [234]، ربما من خلال انخفاض نشاط الأسيتيل كولينستريز (AchE)، وزيادة أحاديات الأمين ومستقبل الأسيتيل كولين M1 . أجريت دراسة أخرى لفحص التأثير المثبط للكاناغليفلوزين على الأسيتيل كولين استرات [235] أظهرت إحدى الدراسات على مستوى السكان انخفاض خطر الإصابة بالخرف لدى المشاركين المسنين المصابين بمرض السكري من النمط 2 الذين عولجوا بمثبطات SGLT2 مقارنة بمجموعة مثبطات DPP4. أظهر "الداباغليفلوزين Dapagliflozin" أقل خطر، يليه الإمباغليفلوزين؛ ومع ذلك، لم يُظهر الكاناغليفلوزين أي ارتباط. أظهرت دراسة حالة انخفاض خطر الإصابة بالخرف بنسبة 42٪ لدى مرضى السكري من النمط 2[235]. بالإضافة لذلك، وجدت دراسة طولية ارتباطًا بين استخدام مثبطات SGLT2 طويل الأمد (3+ سنوات) على مرضى السكري المسنين وتحسن الوظيفة الإدراكية. تشير هذه النتائج إلى وجوب إجراء المزيد من التحقيقات حول الدور المحتمل الذي يمكن أن تلعبه مثبطات SGLT2 في إبطاء التدهور المعرفي، والأهم من ذلك، الدور الذي يمكن أن تلعبه في علاج مرض الزهايمر.

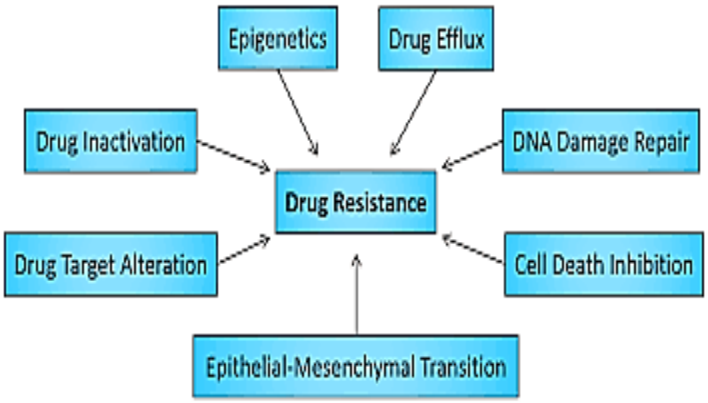


الشكل (21): الكاناغليفلوزين

10. السرطان والتحديات المتعلقة بالعلاجات السرطانية الحالية:

السرطان هو مجموعة من الأمراض التي تتميز بنمو غير طبيعي للخلايا، حيث تفقد الخلايا قدرتها على التحكم في انقسامها وتمايزها، مما يؤدي إلى تكوين كتلة أو ورم. هذه الخلايا السرطانية لديها القدرة على غزو الأنسجة المجاورة والانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم عبر الدم أو الجهاز اللمفاوي، وهي عملية تُعرف باسم الانبثاث (Metastasis). تعتبر مقاومة الأدوية (Drug Resistance) هي العائق الأساسي أمام علاج مرضى السرطان. ويكمن النهج الأساسي للتغلب على هذه المقاومة في استخدام العلاج المركب الذي يتكون من الأدوية غير المتداخلة في طرق عملها أو من خلال العلاج الكيميائي(Chemotherapy) [236,237] لقد كانت الإستراتيجية السابقة فعالة جدًا في علاج بعض أنواع سرطان الغدد الليمفاوية والثدي وسرطان الخصية[238,239]. نتيجة لذلك ظهرت أساليب العلاج الكيميائي المركبة باعتبارها خيار جديد لعلاج السرطان، مما أدى إلى تعقيد النظام العلاجي المتبع. بالإضافة لذلك، هناك تقنيات مختلفة لتحديد مقدار الجرعة، مثل إعطاء العلاج الكيميائي من خلال التسريب على فترات أقصر أو من خلال إعطاء جرعات عالية من العلاج الكيميائي بالتزامن مع تنبيه عامل النمو لمنع كبت نخاع العظم لفترات طويلة، وهذا ساهم في تحسين فعالية هذه العلاجات عن طريق تثبيط إعادة نمو الورم بشكل مبكر [240,241] تبلورت إنجازات العلاج الكيميائي المتعدد بحلول مطلع القرن، بعد نحو 50 عاماً من بدايتها. حيث لم تعد الجراحة والإشعاع والعلاج الكيميائي كافية لعلاج العديد من أنواع السرطان. حيث أنها سببت تثبيط الخلايا السرطانية مما أدى إلى ظهور حاجة لأهداف وخيارات علاجية جديدة. ونتيجة لذلك، ظهرت تقنيات علاجية جديدة لمعالجة هذه المشكلة ومنع تحول الخلايا والأنسجة السليمة إلى خلايا سرطانية .في الواقع، أدى الفهم الكبير لآلية حدوث السرطان إلى تطوير أدوية فعالة للغاية تستهدف المستقبلات النووية، ومستقبلات التيروزين كيناز ، وغيرها من الأهداف العلاجية. بعد النجاح المبهر لمضادات مستقبلات الاندروجين (AR) ومستقبلات البشرة (Epidermal Receptor) ومستقبلاتBCR–ABL ، تم بذل جهود كبيرة لدراسة مثبطات HER2 و EGFRمن أجل صنع أدوية تستهدف الجينات المسرطنة والخلايا السرطانية .حدث تقدم في علاج الأورام عن طريق استخدام العلاجات المناعية وتقنيات التعرف على السرطان ومهاجمته. مضادات ال PD–1/PD–L1 والأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لـ CTLA4 وأيضاً أظهرت الجزيئات السابقة نشاطًا كبيرًا مضادًا للأورام وأدت لعلاج أنواع الأورام بطرق مختلفة[242,243]. ومع ذلك، كما وجد سابقًا مع العلاج الكيميائي التقليدي، من الشائع حدوث مقاومة لاحقة تجاه العلاجات المناعية (Immunotherapy)والعلاجات الهدفية(Targeted Therapy) .

تشير الإحصائيات إلى أن مقاومة الأدوية مسؤولة عن أكثر من 90% من الوفيات بين مرضى السرطان. يعود سبب حدوث المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) في الخلايا السرطانية الخاضعة للعلاج الكيميائي إلى عدة أسباب أبرزها: زيادة إخراج الدواء من قبل الخلايا، المتغيرات الوراثية (الطفرات، إعادة ترتيب الجينات، التعديلات فوق الجينية)، وتعزيز القدرة على إصلاح الحمض النووي وعوامل النمو، وزيادة التمثيل الغذائي للمواد الغريبة. هذه الآليات تقلل من فعالية العلاج، مما يجعل علاج الورم أكثر صعوبة . يجب الأخذ بعين الاعتبار أن السرطان مرض غير متجانس ومتعدد الأهداف، وهذا ضروري للنجاح في علاجه. إن الأدوية الحالية المضادة للسرطان لديها الكثير من المعوقات، بما في ذلك: حدوث مقاومة تجاهها، والآثار الجانبية المزعجة، والتكلفة الباهظة، والفعالية الأقل أو عدم الاستجابة للعلاج .يطرح السرطان العديد من التحديات المختلفة عن أي تحديات موجودة في مرض آخر. حيث أن أقوى الأدوية المضادة للسرطان المتاحة اليوم تعاني من مشكلة عدم انتقائيتها تجاه الخلايا السرطانية، مثل السيسبلاتين(Cisplatin) ، ودوكسوروبيسين (Doxorubicin)، مما يؤدي إلى إلحاق الضرر بالخلايا السليمة وبالتالي تلف الأنسجة[244]. ويبقى التحدي الأهم هو أن هذه الأدوية المضادة للسرطان تعطى عن طريق الوريد(IV) ، مما يجعلها أكثر سمية للخلايا[245]. كما أن الأدوية المضادة للسرطان التي تستهدف مواقع الورم تؤثر على الجسم كله مما يؤدي إلى عدم فعاليتها ضد الخلايا السرطانية المستهدفة .يوجد تحديات أخرى وهي أن الأدوية المضادة للسرطان مثل الفينكريستين (Vincristine) والفينبلاستين (Vinblastine) والتي يتم الحصول عليها من المصادر الطبيعية تملك بعض العيوب مثل: ذوبانية الدواء، والجرعة، وطريقة الاستحصال، والوصول الكافي للدواء، والتوافر الحيوي[246]. ويشكل الاستقرار الكيميائي للأدوية المضادة للسرطان تحديًا آخر مما يؤثر على فاعلية الدواء ووصوله للخلايا المستهدفة وبالتالي يتأثر نشاط الدواء في مواقع الورم، بمعنى آخر "حجب تأثير الدواء".



الشكل (22): مقاومة الأدوية في السرطان

11. التداخل بين الأورام ومسارات الصرع:

أصبح من المعروف أن هناك علاقة وثيقة بين السرطان والالتهاب. حيث يسبب الورم رد فعل التهابي في الجسم والعكس صحيح. تعدل الخلايا السرطانية التعبير عن الكيموكينات (Chemokines) والسيتوكينات (Cytokines)، مما يساعد في تنشيط الخلايا الالتهابية ودعم انتشار الورم. في المقابل، يتم إطلاق الغلوتامات (Glutamate)في المناطق الملتهبة المحيطة مما يحفز عددًا متعددًا من الخلايا المناعية، وهذا يؤدي لتعزيز البيئة المكروية الالتهابية (Inflammatory Microenvironment) وبالتالي زيادة الضرر التأكسدي (Oxidative Damage)للحمض النووي وتحفيز كل من التغيرات الجينية وفوق الجينية. هذه التعديلات تؤثر على مسارات الإشارات الخلوية التي تتحكم في انتشار الورم، وبقائه، وتوسعه [247,248]إن فرط نشاط فئة فرعية خاصة من مستقبلات الغلوتامات (GluRs) مثل الأيونوتروبيك(Ionotropic) NMDA ، AMPA، و mGluR1-8المترافق مع إعاقة تثبيط الغابا (GABAergic) . يؤدي إلى فرط استثارة الخلايا العصبية وبالتالي حدوث نوبات صرع [249]. وبالإضافة لذلك فإن خلل التوازن بين المستقبلات المحفزة والمستقبلات المثبطة له دور في تكوين الآفات الورمية . أثبتت دراسات متعددة أن الغلوتامات و GluRsالمذكورة سابقًا قد تلعب دوراً في تكون الأورام وانتشارها[251,250]. كما لوحظ أن وجود خلل في عملية استقلاب الـ GABA يمكن أن يكون أحد أعراض الاستجابة الدفاعية للخلية أثناء تكون الأورام .ومن المثير للاهتمام، وعلى النقيض من زيادةGABA-AR ، في سرطان الثدي تقوم النقائل الدماغية بتحفيز نواقل ال GABA وGABA، مما يسمح للخلية باستخدام ال GABA كمصدر طاقة عبر مسار تحويل .GABA بالإضافة إلى حدوث تغيرات في عمل القنوات الأيونية المعتمدة على الفولت الموجودة في الخلايا السرطانية وهذا يعزز فرط نشاط والورم وتطوره، وانتشاره [252,253] إن أهمية هذه المسارات الغشائية في الانتشار الخلوي قد تم وصفها بدقة في أشكال خلوية مختلفة من الخلايا السرطانية. وتم لإثبات هذا الارتباط في البداية لقنوات البوتاسيوم والقنوات الشاردية الأخرى مثل الكالسيوم والكلور[254,255]. على سبيل المثال، تغير نشاط القناة الشاردية للبوتاسيوم والكالسيوم كان مرتبطاً بانخفاض بقاء المريض على قيد الحياة وتطور أورام الدماغ بشكل أكثر شدةً وخطورة .وقد حاز حمض الفالبرويك على المزيد من الاهتمام كونه من مضادات الصرع التي يبدو أن لها تأثيرًا مضادًا للسرطان. كشفت الدراسات في الجسم الحي وفي المختبر أن حمض الفالبرويك يثبط إنزيم هيستون دي أسيتيلاز (HDAC) في المرضى الذين يعانون من الأورام الأرومية الدبقية.

مع العلم أن التغيرات فوق الجينية، بما في ذلك أستلة (Acetylation) الهيستون ومثيلة (Methylation) الحمض النووي، هي تغيرات شائعة الحدوث في الأورام الخبيثة، مما يوفر دليل مقنع لاستخدام الأدوية المضادة للصرع باعتبارها علاجات مركبة فوق جينية[256,257] يوجد علاج محتمل آخر من مضادات الصرع التي تعمل كعوامل مضادة للأورام وهو ليفيتيراسيتام (Levetiracetam) كونه من مضادات الانتساخ وأيضاً البريفاراسيتام (Brivaracetam) و اللاكوساميد (Lacosamide) لقدرتها المضادة للأورام والتي تمنع انتشار الخلايا الورمية أيضاً بسبب القدرة على إضعاف أنواع معينة من micro-RNAs مثل: miR-107 و-miR-195 5p [258,259]

1.11. حمض الفالبرويك(Valproic Acid)

يعزز حمض الفالبرويك عمل GABAergic ويقلل من الإشارات المحفزة عن طريق التنظيم اللاحق لقنوات +Na2 الشاردية ومستقبلات NMDA بالإضافة لذلك، فقد تطور استخدام حمض الفالبرويك أيضًا باعتباره من الأدوية المضادة للأورام. يمنع حمض الفالبرويك فرط التعبير الجيني عن الأورام عن طريق التحكم في التعبير الجيني باستخدام الآليات فوق الجينية (منع نشاط هيستون دي اسيتيلاز بشكل كبير)، وهذا يعزز توقف نمو الخلايا السرطانية، وتمايزها، ويحفز موت الخلايا المبرمج . تمت دراسة حمض الفالبرويك في الجسم الحي وفي المختبر لتحديد إمكانية استخدامه في مختلف الأورام الخبيثة[260]. يعمل حمض الفالبرويك في الجرعات الطبيعية كمثبط للهيستون دي استيلاز (HDAC) ، أما عند إعطائه بجرعات عالية فإنه يعمل كمنظم للمستقبلات المنشطة بمكاثر البيروكسيسوم(PPAR) ، وهو يقوم بإيقاف نمو، وتمايز، وبالتالي يؤدي لموت الخلايا السرطانية. ويملك أيضاً نفس التأثير على الأورام الأرومية الدبقية، وسرطان الجلد، وسرطان الثدي، وخطوط الخلايا الرئوية، ويستخدم إما بمفرده أو بالاشتراك مع أدوية العلاج الكيميائي الأخرى[261,262] في السنوات الأخيرة، كشفت دراسات المرحلة الثانية المعشاة (Random) أن حمض الفالبرويك والأدوية السامة للخلايا تملك تأثيرات مضادة للسرطان (سرطانات الدم والأورام الخبيثة الصلبة) .تم تقييم الدراسة المحورية التي أجراها EORT/NCI في كندا بشأن التيموزولوميد (Temozolomide) كعلاج كيميائي للمرضى الذين يعانون من ورم أرومي دبقي وكشفت الدراسة أن الأدوية ومن ضمنها حمض الفالبرويك أدى إلى نتيجة إيجابية بالمقارنة مع المرضى الذين لا يتناولون أدوية مضادة للصرع[263]

أصدر ريدي وزملاؤه مقالًا يصف تأثير حمض الفالبرويك كمضاد للسرطان، ولوحظ أن إعطاء حمض الفالبرويك أدى إلى زيادة البقاء على قيد الحياة (Survival) بشكل عام في المرضى الذين يعانون مع سرطان الثدي و الذين عولجوا من ورم خبيث في الدماغ بواسطة العلاج الإشعاعي[264] حمض الفوسفو–فالبرويك–(Phospho Valproic Acid)وهو أحد مشتقات حمض الفالبرويك الجديدة، يعمل كمثبط فعال وقوي لـ STAT3 تم اصطناع هذا الدواء باستخدام منهج أساسي قائم على أن التغير الكيميائي الذي يتم إجراؤه على الأدوية المعروفة يؤدي إلى تحسين خصائصها المضادة للأورام، ويؤدي أيضاً إلى زيادة فعاليتها. حمض الفوسفو–فالبرويك، وهو حمض دهني متفرع ذو سلسلة واحدة يستخدم بشكل كبير كدواء مضاد للصرع، وتتم دراسته حالياً لمعرفة فعاليته السامة للخلايا، خاصة عند اكتشاف تأثيره كمثبط للهيستون HDAC أبدت التجارب التي أجريت على حمض فوسفوفالبرويك في الوقت الحالي نتائج واعدة لعلاج مختلف السرطانات البشرية[265]. وكانت نتائج التجارب السريرية مشجعة وخاصة تلك التي تستخدم حمض الفالبرويك مع العوامل السامة للخلايا .ثبتت فعالية الجمع بين حمض الفالبرويك والإيبيروبيسين(Epirubicin) ، كذلك الأمر بالنسبة لـ (فلورويوراسيل، إيبيروبيسين، وسيكلوفوسفاميد)، وهي خطط علاج مقبولة لعلاج المرضى المصابين بسرطان الثدي. في تجارب امتدت لـ 3 أسابيع، تم إعطاء المشاركين كميات زائدة من حمض الفالبرويك (الأيام 1–3) والإيبيروبيسين (اليوم 3) مع التأكد من أن السمية الناتجة عن إعطاء الدواء مقبولة، ولوحظ التأثير المضاد للسرطان لحمض الفالبرويك والإيبيروبيسين في المرضى الذين يعانون من الأورام المقاومة للأنتراسيكلين (Anthracycline Resistant Tumors)[266]



الشكل (23): حمض الفالبرويك

2.11. الأوكسكاربازيبين(Oxcarbazepine) :

الأوكسكاربازيبين هو أحد الأدوية المضادة للصرع شائعة الاستخدام. وقد أظهرت العديد من الدراسات قبل السريرية التأثيرات المضادة للسرطان لهذا الدواء[267]. وقد كشفت إحدى الدراسات أن الأوكسكاربازيبين يساعد على توقف دورة الخلية في المرحلة الانقسامية (mitotic stage). وأظهرت بعض الدراسات أنه يمنع فسفرة PLK1، وهو البروتين الرئيسي المرتبط بـ تفعيل الكينيسين لفصل الجسيم المركزي، وانقسام البروتين المركزي، والانفصال الثنائي لمغازل الانقسام. وكشفت دراسات أخرى أنه يثبط ال HDAC يؤدي هذا التثبيط في النهاية إلى منع تكاثر الخلايا وهجرتها كما يؤدي هذا التثبيط في النهاية إلى حجب mTOR وبروتينات Bax و–Bcl 2، التي تعزز التعبير عن ال caspase–3 و caspase–9وبالتالي يحدث موت الخلايا المبرمج والبلعمة الذاتية(Autophagy) [268,269] بالإضافة إلى الأوكسكاربازيبين، وحمض الفالبرويك، وليفيتيراسيتام، تشمل الأدوية الواعدة الأخرى اللاموتريجين(Lamotrigine) ، لاكوساميد، زونيساميد(Zonisamide) ، والبيرامبانيل (Perampanel).في حالة العلاج الأحادي فهي غير فعالة أو تسبب تفاعلات دوائية ضارة، مثل لاكوساميد الذي يملك تداخلات دوائية عديدة وخاصة عند استخدامه لعلاج الصرع المرتبط بوجود أورام في الدماغ (BTREs)، بينما اللاموتريجين يملك ملف سلامة جيد ويملك فعالية تآزرية مع حمض الفالبرويك وقد تم تصنيفه باعتباره دواء من الدرجة الأولى لعلاج الصرع البؤري، يمكن أن يكون علاجاً بديلاً ومحتملاً لعلاج الأورام[270]



الشكل (24): الأوكسكاربازيبين

3.11. اللاكوساميد(Lacosamide) :

ينتمي اللاكوساميد إلى الأدوية المضادة للصرع من الجيل الثالث التي تزيد من تعطيل قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولت Voltage Gated Na+ Channels [271]ويعتبر بمثابة علاج إضافي لدى الأفراد المصابين بـ BTREs، وهو قادر على تقليل معدل النوبات ولا يسبب أي تغييرات كبيرة في المزاج أو نمط الحياة [272,273] تثبيط الهيستون دي أسيتيلاز هو تأثير آخر يملكه اللاكوساميد. وهذا التأثير يشجع على دراسة الآثار المضادة للورم التي يملكها الدواء. بالإضافة إلى ذلك، يوجد آلية أخرى يعمل بها الدواء وهي تنظيم التعبير عن-miR 195-5pوهذا يؤدي لمنع هجرة الخلايا الدبقية .أشارت الدراسات إلى أن اللاكوساميد يقلل من انتشار الخلايا، ويعزز موت الخلايا المبرمج، ويعيق انتشار وهجرة الخلايا الورمية عن طريق تعديل نسخ miRNAs الأخرى مثل (miR-107) [274,275] وقد تبين من خلال مجموعة بحثية تعمل على دراسة البروتينات الوسيطة لاستجابة الكولابسين (CRMP2) أن فسفرة الموقع S522 يعتبر مؤشراً مهماً لتكاثر خلايا الورم الأرومي الدبقي. تم استخدام مثبطات فسفرة (CRMP2) مثل اللاكوساميد لمعرفة تأثير فسفرة CRMP2 في الموقع S522 على نمو الورم واكتشف أن تثبيط فسفرة CRMP2 باستخدام اللاكوساميد يقلل من نمو خلايا الورم الأرومي الدبقي في جميع خطوط الخلايا ولوحظ أيضاً أن اللاكوساميد يمنع نمو الورم الأرومي الدبقي في الجسم الحي[276]



الشكل (25): اللاكوساميد

4.11. بريفاراسيتام (Brivaracetam) وليفيتيراسيتام(Levetiracetam) :

تشير بعض الدراسات أن الليفيتيراسيتام يقوم بإحداث تغيير في عملية إصلاح الحمض النووي لبروتين يسمى بـMGMT ، وهو يلعب دوراً مهماً في مقاومة الخلايا السرطانية للأدوية السامة للخلايا مثل العناصر المؤلكلة (Alkylating Agents)[277]من المعروف أن الليفيتيراسيتام مثبط قوي لـ MGMT وهو مضاد الصرع الوحيد الذي يمتلك الخاصية السابقة .

تم إجراء دراسة متعددة المراكز ومفتوحة التسمية (Multi-centered Open-label Study) في كوريا هدفت لدراسة فعالية الليفيتيراسيتام المضادة للورم، حيث توصلت الدراسة إلى أن الدواء أدى لزيادة البقاء على قيد الحياة لمدة ستة أشهر كنتيجة أساسية، وكانت النتيجة الثانوية البقاء على قيد الحياة لمدة 24 شهرًا. حيث تم وصف البقاء على قيد الحياة بشكل عام على أنه الفترة بين تاريخ الإجراء وتاريخ الوفاة من أي سبب. في دراسة أخرى شملت 73 من المرضى وجد أن استخدام الليفيتيراسيتام المتزامن مع العلاج الكيميائي في المرضى الذين تم تأكيد إصابتهم حديثا بالورم الأرومي الدبقي قد ساهم في تحسن حالة المرضى[278]. وقد أجريت دراسات أيضًا في المختبر أظهرت أن الليفيتيراسيتام يحسن فعالية التيموزولوميد و غيرها من الأدوية المضادة للسرطان[279,280].



الشكل(26): البريفاراسيتام

الحالة السريرية:

معلومات المريض:

- العمر: 52 سنة
- الجنس: ذكر
- المهنة: مدرس
- الشكوى الرئيسية: قيء دموي وألم بطني علوي.

التاريخ المرضي:

تم تشخيص المريض سابقاً بتشمع كبد ناتج عن التهاب كبد فيروسي.

تاريخ نزيف دوالي مريئية قبل سنتين عولج بربط الدوالي.

الأعراض الحالية: إرهاق، تورم البطن (استسقاء)، وبراز أسود.

الفحص السريري:

العلامات الحيوية:

- الضغط الشرياني: 60/100 مم زئبقي
- النبض: 92/دقيقة
- الزلة التنفسية: خفيفة عند الجهد

فحص البطن:

- استسقاء واضح (انتفاخ البطن)
- تليف كبدي (كبد قاسٍ وحواف غير منتظمة)
- طحال متضخم (تحت الضلع الأيسر)

الفحوص التشخيصية:

الفحوص المخبرية:

الفحص	النتيجة	المعدل الطبيعي
الهيموغلوبين	8.2 g/dL	14–18 g/dL
الصفيحات	85,000/µL	150,000–400,000/µL
زمن البروترومبين	18ثانية	11–13ثانية
الألبومين	2.8 g/dL	3.5–5.2 g/dL
البيليروبين الكلي	3.5 mg/dL	0.1–1.2 mg/dL

التصوير والتنظير:

تنظير هضمي علوي:

- ❖ دوالي مريئية مع بقع حمراء.
- ❖ اعتلال المعدة البابي (PHG) مع مظهر "فسيفسائي" في الغشاء المخاطي.

دوبلر بطني:

ضغط الوريد البابي: 18 مم زئبق (طبيعي <5 مم زئبق).

تدفق الدم البابي: 1.2 لتر/دقيقة (مرتفع).

قياس ضغط الوريد البابي(HVPG) :

القياس الأساسي: 18 مم زئبق (يشير إلى فرط ضغط بابي شديد).

التشخيص:

- ❖ فرط ضغط الدم البابي المترافق مع تشمع كبد.
- ❖ دوالي مريئية نازفة شديدة الخطورة.
- ❖ اعتلال المعدة البابي(PHG)
- ❖ فقر دم ناجم عن النزف.

خطة العلاج:

العلاج الأولي (إيقاف النزف):

- ❖ ربط الدوالي بالمنظار: تم ربط الدوالي النازفة فورًا.
- ❖ أوكتريوتيد: 50/µg ساعة وريديًا لتقليل تدفق الدم البابي.
- ❖ نقل الدم: لتعويض النزف.

العلاج طويل الأمد بالبروبرانولول:

- ❖ الجرعة البدئية: 40 ملغ/يوم (20 ملغ مرتين)
- ❖ تعديل الجرعة: تم زيادة الجرعة تدريجيًا إلى 160 ملغ/يوم (80 ملغ مرتين).
- ❖ المدة: علاج مزمن (مدى الحياة ما لم تحدث مضاعفات).

الأدوية المساعدة:

- ❖ سبيرونولاكتون: 100 ملغ/يوم لعلاج الاستسقاء.
- ❖ اللاكتولوز: 30 مل/يوم للوقاية من الاعتلال الدماغي.
- ❖ مكملات الزنك: لتحسين التئام الأنسجة.

متابعة الحالة بعد 3 أشهر:

- ❖ تحسن سريري: توقف القيء الدموي، انخفاض تورم البطن وزيادة النشاط.
- ❖ العلامات المخبرية: ارتفاع قيمة الهيموغلوبين إلى 11.8 g/dL، والصفيحات 110,000/µL.

References المراجع

1. Hefti, F. F. (2008). Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. BMC Neurosci. 9, S7. doi:10.1186/1471-2202-9-S3-S7
2. Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., and Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. Br. J. Pharmacol. 162, 1239–1249. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
3. Mohs, R. C., and Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. Alzheimers Dement. (NY) 3, 651–657. doi:10.1016/j.trci.2017.10.005
4. Pognan, F., Beilmann, M., Boonen, H. C. M., Czich, A., Dear, G., Hewitt, P., et al. (2023). The evolving role of investigative toxicology in the pharmaceutical industry. Nat. Rev. Drug. Discov. 1, 317–335. doi:10.1038/s41573-022-00633-x
5. Kandi, V., and Vadakedath, S. (2023). Clinical trials and clinical research: A comprehensive review. Cureus 15, e35077. doi:10.7759/cureus.35077
6. van den Berg, S., de Visser, S., Leufkens, H. G. M., and Hollak, C. E. M. (2021). Drug repurposing for rare diseases: A role for academia. Front. Pharmacol. 12, 746987. doi:10.3389/fphar.2021.746987
7. Roessler, H. I., Knoers, N. V. A. M., van Haelst, M. M., and van Haaften, G. (2021). Drug repurposing for rare diseases. Trends Pharmacol. Sci. 42, 255–267. doi:10.1016/j.tips.2021.01.003
8. Schipper, L. J., Zeverijn, L. J., Garnett, M. J., and Voest, E. E. (2022). Can drug repurposing accelerate precision oncology? Cancer Discov. 12, 1634–1641. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0612
9. Begley, C. G., Ashton, M., Baell, J., Bettess, M., Brown, M. P., Carter, B., et al. (2021). Drug repurposing: Misconceptions, challenges, and opportunities for academic researchers. Sci. Transl. Med. 13, eabd5524. doi:10.1126/scitranslmed.abd5524
10. Scherman, D., and Fetro, C. (2020). Drug repositioning for rare diseases: Knowledge-based success stories. Therapie 75, 161–167. doi:10.1016/j.therap.2020.02.007
11. Odi, R., Invernizzi, R. W., Gallily, T., Bialer, M., and Perucca, E. (2021). Fenfluramine repurposing from weight loss to epilepsy: What we do and do not know. Pharmacol. Ther. 226, 107866. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107866
12. Lenk, C.; Duttge, G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. Ther. Clin. Risk Manag. 2014, 10, 537–546.
13. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 Amending, as Regards Pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. Available online: europa.eu (accessed on 17 June 2021).
14. Weda, M.; Hoebert, J.; Vervloet, M.; Moltó Puigmarti, C.; Damen, N.; Marchange, S.; Langedijk, J.; Lisman, J.; van Dijk, L. Study on off-Label Use of Medicinal Products in European Union, European Union. 2017. Available online: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf (accessed on 17 June 2021).
15. Sánchez, A.; Zanchetta, M.B.; Danilowicz, K. Two cases of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis successfully treated with denosumab. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2016, 13, 244–246.
16. Makras, P.; Tsoli, M.; Anastasilakis, A.D.; Thanou, M.; Kaltsas, G. Denosumab for the treatment of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. Metabolism 2017, 69, 107–111.

17. Grasemann, C.; Schündeln, M.M.; Hövel, M.; Schweiger, B.; Bergmann, C.; Herrmann, R.; Wieczorek, D.; Zabel, B.; Wieland, R.; Hauffa, B.P. Effects of RANK-ligand antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease. J. Clin. Endocrinol. Meta. 2013, 98, 3121–3126.
18. Rosmarin, D.; Pandya, A.G.; Lebwohl, M.; Grimes, P.; Hamzavi, I.; Gottlieb, A.B.; Butler, K.; Kuo, F.; Sun, K.; Ji, T.; et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: A randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2020, 396, 110–120.
19. Thrift, A.P.; Natarajan, Y.; Liu, Y.; El-Serag, H.B. Statin Use After Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Is Associated with Decreased Mortality. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019, 17, 2117–2125.e3.
20. Salles, G.; Barrett, M.; Foà, R.; Maurer, J.; O'Brien, S.; Valente, N.; Wenger, M.; Maloney, D.G. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. Adv. Ther. 2017, 34, 2232–2273.
21. Santana, V.M.; Sahr, N.; Tatevossian, R.G.; Jia, S.; Campagne, O.; Sykes, A.; Stewart, C.F.; Furman, W.L.; McGregor, L.M. A phase 1 trial of everolimus and bevacizumab in children with recurrent solid tumors. Cancer 2020, 126, 1749–1757.
22. Hao, Z.; Wang, P. Lenvatinib in Management of Solid Tumors. Oncologist 2020, 25, e302–e310.
23. Man, S.C.; Petru, D.; Primejdie, A.; Sárk, I.-K.; Popa, A. Off-label and unlicensed prescribing in hospitalized children: Prevalence and reasons. Farmacia 2017, 65, 7.
24. Kuriata, E.; Sawicki, A. Evaluation of cases with the usage of commercially available tablets in the pediatric formula. Acta Pol. Pharm. 2015, 72, 551–558.
25. Imre, S.; Muntean, D.L. Stabilitatea unor soluţii orale de captopril. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. 2008, 112, 848–855. (In Romanian)
26. Bevacqua, M.; Baldo, F.; Pastore, S.; Valencic, E.; Tommasini, A.; Maestro, A.; Rabusin, M.; Arbo, A.; Barbi, E. Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature. Pediatr. Drugs 2019, 21, 185–193.
27. Huang, M.; Zhang, X.; Chen, S.; Sun, Y.; Xiao, Y.; Sun, J.; Huang, M.; Chen, S.; Liu, F. The Effect of Carvedilol Treatment on Chronic Heart Failure in Pediatric Patients with Dilated Cardiomyopathy: A Prospective, Randomized-Controlled Study. Pediatr. Cardiol. 2013, 34, 680–685.
28. Kojury, J.; Zolghadrasli, A.; Karimi, M.; Babaee Beighi, M.A.; Namazi, S. The effect of metoprolol succinate on the cardiac function of patients with thalassaemia cardiomyopathy: A double-blind randomised study. Heart Asia 2014, 6, 54–58.
29. Alabed, S.; Sabouni, A.; Al Dakhoul, S.; Bdaiwi, Y. Beta-blockers for congestive heart failure in children. Cochrane Database Syst. Rev. 2020, 7, CD007037.
30. Gray, E.; Chen, T.; Menzel, J.; Schwartz, T.; Kaye, W.H. Mirtazapine and Weight Gain in Avoidant and Restrictive Food Intake Disorder. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2018, 57, 288–289.
31. Neely, E.K.; Kumar, R.B.; Payne, S.L.; Ranadive, S.A.; Suchet, D.I. Letrozole vs Anastrozole for Height Augmentation in Short Pubertal Males: First Year Data. J. Clin. Endocrinol Metab. 2014, 99, 4086–4093.
32. Hero, M. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Short Stature. Adv. Ther. Pediatric Endocrinol. Diabetol. 2016, 30, 130–140.
33. Morin, C.M.; Edinger, J.D.; Krystal, A.D.; Buysse, D.J.; Beaulieu-Bonneau, S.; Ivers, H. Sequential psychological and pharmacological therapies for comorbid and primary insomnia: Study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2016, 17, 118.
34. Camargos, E.F.; Louzada, F.M.; Nóbrega, O.T. Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: Application, usefulness, and challenges. Sleep Med. Rev. 2013, 17, 475–488.

35. Press Release of ANMDM Regarding the Off-Label Use of AVASTIN [Comunicat de Presa al ANMDM Referitor la Utilizarea off_Label a AVASTIN (bevacizumab)]. Available online: https://www.anm.ro/anunt-important-11-03-2011/ (accessed on 17 June 2021). (In Romanian).
36. Aronson, J.K.; Ferner, R.E. Unlicensed and off-label uses of medicines: Definitions and clarification of terminology. Br. J. Clin. Pharmacol. 2017, 83, 2615–2625.
37. Golocorbin-Kon, S.; Ilickovic, I.; Mikov, M. Reasons for and frequency of off-label drug use. Med. Pregl. 2015, 68, 35–40.
38. Stapleton MP. Sir James black and propranolol. The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. Tex Heart Inst J. 1997;24:336–42.
39. Rabkin R, Stables DP, Levin NW, Suzman MM. The prophylactic value of propranolol in angina pectoris. Am J Cardiol. 1966;18:370–83. doi: 10.1016/0002-9149(66)90056-7.
40. Black JW. Ahlquist and the development of beta-adrenoceptor antagonists. Postgrad Med J. 1976;52(Suppl 4):11–3.
41. Black O, Gerskowitch SV, Hull RA, Shankley NP. The pharmacological toolmaker's rational approach to drug design: An appreciation of Sir James Black. Trends Pharmacol Sci. 1988;9:435–7.
42. Quirke V. Black, James Whyte, Encyclopedia of Life Sciences. Vol. 20. London: Nature Publications Group; 2002. pp. 300–1.
43. Besterman EM, Friedlander DH. Clinical experiences with propranolol. Postgrad Med J. 1965;41:526–35. doi: 10.1136/pgmj.41.479.526.
44. Prichard BN, Gillam PM. Treatment of hypertension with propranolol. Br Med J. 1969;1:7–16. doi: 10.1136/bmj.1.5635.7.
45. Goldstein S. Propranolol therapy in patients with acute myocardial infarction: The beta-blocker heart attack trial. Circulation. 1983;67:I53–7.
46. Ogrodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-blockers: Current state of knowledge and perspectives. Mini Rev Med Chem. 2016;16:40–54. doi: 10.2174/1389557515666151016125948.
47. Turner P, Granville-Grossman KL. Effect of adrenergic receptor blockade of the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety state. Lancet. 1965;2:1316–8. doi: 10.1016/s0140-6736(65)92340-8.
48. Inderal (Propranolol Hydrochloride) Cranford, NJ: Akrimax Pharmaceuticals, LLC; c2010. [Last accessed on 2017 Oct 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/016418s080,016762s017,017683s008lbl.pdf .
49. Routledge PA, Shand DG. Clinical pharmacokinetics of propranolol. Clin Pharmacokinet. 1979;4:73–90. doi: 10.2165/00003088-197904020-00001.
50. Nace GS, Wood AJ. Pharmacokinetics of long acting propranolol. Implications for therapeutic use. Clin Pharmacokinet. 1987;13:51–64. doi: 10.2165/00003088-198713010-00003.
51. Srivastava SC, Dewar HA, Newell DJ. Double-blind trial of Propranolol (INDERAL) in angina of effort. Br Med J. 1964;2:724–5. doi: 10.1136/bmj.2.5411.724.
52. Morganroth J, Lichstein E, Byington R. Beta-blocker heart attack trial: Impact of propranolol therapy on ventricular arrhythmias. Prev Med. 1985;14:346–57. doi: 10.1016/0091-7435(85)90061-1.
53. Lee SH, Yoon SB, Cho JR, Choi S, Jung JH, Lee N, et al. The effects of different beta-blockers on left-ventricular volume and function after primary coronary stenting in acute myocardial infarction. Angiology. 2008;59:676–81. doi: 10.1177/0003319708315303.
54. Barton AL, Moffett BS, Valdes SO, Miyake C, Kim JJ. Efficacy and safety of high-dose propranolol for the management of infant supraventricular tachyarrhythmias. J Pediatr. 2015;166:115–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.08.067.

55. Moffett BS, Lupo PJ, delaUz CM, Valdes SO, Miyake CY, Decker JA, et al. Efficacy of digoxin in comparison with propranolol for treatment of infant supraventricular tachycardia: Analysis of a large, national database. Cardiol Young. 2015;25:1080–5. doi: 10.1017/S1047951114001619.
56. Sanatani S, Potts JE, Reed JH, Saul JP, Stephenson EA, Gibbs KA, et al. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): A multicenter, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:984–91. doi: 10.1161/CIRCEP.112.972620.
57. Bolin EH, Lang SM, Tang X, Collins RT. Propranolol versus digoxin in the neonate for supraventricular tachycardia (from the pediatric health information system) Am J Cardiol. 2017;119:1605–10. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.017.
58. Östman-Smith I. Beta-blockers in pediatric hypertrophic cardiomyopathies. Rev Recent Clin Trials. 2014;9:82–5. doi: 10.2174/1574887109666140908125158.
59. Bonten TN, Plaizier CE, Snoep JJ, Stijnen T, Dekkers OM, van der Bom JG. Effect of β-blockers on platelet aggregation: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2014;78:940–9. doi: 10.1111/bcp.12404.
60. Constantine GR, Ranasinghe P, Weeratunga P, Weeraratne C, Galappatthy P, Rajapakse S, et al. Addition of propranolol in resistant arterial hypertension treatment (APROPRIATE study): Study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. Trials. 2017;18:124. doi: 10.1186/s13063-017-1863-1.
61. Arulmozhi DK, Veeranjaneyulu A, Bodhankar SL. Migraine: Current concepts and emerging therapies. Vascul Pharmacol. 2005;43:176–87. doi: 10.1016/j.vph.2005.07.001.
62. Shukla R, Sinh M. Migraine: Prophylactic treatment. J Assoc Physicians India. 2010;58(Suppl):26–9.
63. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012;78:1337–45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20.
64. Borgesen SE, Nielsen JL, Moller CE. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. A clinical trial. Acta Neurol Scand. 1974;50:651–6. doi: 10.1111/j.1600-0404.1974.tb02810.x.
65. Diamond S, Kudrow L, Stevens J, Shapiro DB. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. Headache. 1982;22:268–71. doi: 10.1111/j.1526-4610.1982.hed2206268.x.
66. Rosen JA. Observations on the efficacy of propranolol for the prophylaxis of migraine. Ann Neurol. 1983;13:92–3. doi: 10.1002/ana.410130119.
67. Wideroe TE, Vigander T. Propranolol in the treatment of migraine. Br Med J. 1974;2:699–701. doi: 10.1136/bmj.2.5921.699.
68. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: A meta-analytic review. Headache. 1991;31:333–40. doi: 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3105333.x.
69. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:CD003225. doi: 10.1002/14651858.CD003225.pub2.
70. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: Pairwise and network-meta analysis. J Headache Pain. 2017;18:26. doi: 10.1186/s10194-017-0720-7.
71. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;4:CD002761. doi: 10.1002/14651858.CD002761.

72. Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2010;12:269–75. doi: 10.2165/11316270-000000000-00000.
73. Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. Essential tremor: Choosing the right management plan for your patient. Cleve Clin J Med. 2011;78:821–8. doi: 10.3949/ccjm.78a.10178.
74. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. J Cent Nerv Syst Dis. 2013;5:43–55. doi: 10.4137/JCNSD.S6561.
75. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, Jr, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011;77:1752–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd.
76. Starcevic V. Anxiety Disorders in Adults: A Clinical Guide. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2010.
77. Brantigan CO, Brantigan TA, Joseph N. Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. Am J Med. 1982;72:88–94. doi: 10.1016/0002-9343(82)90592-7.
78. Mealy K, Ngeh N, Gillen P, Fitzpatrick G, Keane FB, Tanner A, et al. Propranolol reduces the anxiety associated with day case surgery. Eur J Surg. 1996;162:11–4.
79. Giles J. Beta-blockers tackle memories of horror. Nature. 2005;436:448–9. doi: 10.1038/436448a.
80. Lonergan MH, Olivera-Figueroa LA, Pitman RK, Brunet A. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: A meta-analysis. J Psychiatry Neurosci. 2013;38:222–31. doi: 10.1503/jpn.120111.
81. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. Biol Psychiatry. 2003;54:947–9. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00412-8.
82. Mahabir M, Ashbaugh AR, Saumier D, Tremblay J. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. J Affect Disord. 2016;192:98–103. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.051.
83. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. World J Gastroenterol. 2012;18:1166–75. doi: 10.3748/wjg.v18.i11.1166.
84. Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39:681–95. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.015.
85. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: Diagnosis, prevention and management. World J Gastroenterol. 2013;19:5035–50. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5035.
86. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. Gastroenterology. 2002;123:1013–9. doi: 10.1053/gast.2002.35955.
87. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. Gastroenterology. 2010;139:1238–45. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.017.
88. Di Pascoli L, Buja A, Bolognesi M, Montagnese S, Gatta A, Gregori D, et al. Cost-effectiveness analysis of beta-blockers vs. endoscopic surveillance in patients with cirrhosis and small varices. World J Gastroenterol. 2014;20:10464–9. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10464.
89. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. Liver Int. 2009;29:1189–93. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02038.x.

90. Heebøll S, Villadsen GE, Aagaard NK, Grønbæk H, Vilstrup H, Keiding S, et al. Propranolol treatment of portal hypertension in cirrhosis patients is better the higher the untreated pressure: A single-centre prospective experience. Scand J Gastroenterol. 2013;48:969–73. doi: 10.3109/00365521.2013.805811
91. Aday AW, Mayo MJ, Elliott A, Rockey DC. The beneficial effect of beta-blockers in patients with cirrhosis, portal hypertension and ascites. Am J Med Sci. 2016;351:169–76. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.018.
92. Wiersinga WM. Propranolol and thyroid hormone metabolism. Thyroid. 1991;1:273–7. doi: 10.1089/thy.1991.1.273.
93. Lee TC, Coffey RJ, Currier BM, Ma XP, Canary JJ. Propranolol and thyroidectomy in the treatment of thyrotoxicosis. Ann Surg. 1982;195:766–73. doi: 10.1097/00000658-198206000-00013
94. Caswell HT, Marks AD, Channick BJ. Propranolol for the preoperative preparation of patients with thyrotoxicosis. Surg Gynecol Obstet. 1978;146:908–10.
95. Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma – Recent progress in its management. Br J Anaesth. 2000;85:44–57. doi: 10.1093/bja/85.1.44.
96. Mihai R, Sadler GP, Bridge H. Adrenergic blockade with phenoxybenzamine and propranolol in a cohort of 60 patients undergoing surgery for phaeochromocytoma. Eur J Anaesthesiol. 2008;25:508–10. doi: 10.1017/S0265021507002955.
97. Scott, A.B. Botulinum Toxin Injection into Extraocular Muscles as an Alternative to Strabismus Surgery. Ophthalmology 1980, 87, 1044–1049.
98. Padda, I.S.; Tadi, P. Botulinum Toxin. In Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2021; pp. 427–454.
99. DasGupta, B.R.; Sugiyama, H. A common subunit structure in Clostridium botulinum type A, B and E toxins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1972**, *48*, 108–112.
100. Schiavo, G.; Benfenati, F.; Poulain, B.; Rossetto, O.; De Laureto, P.P.; Dasgupta, B.R.; Montecucco, C. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* **1992**, *359*, 832–835.
101. Lu, B. The destructive effect of botulinum neurotoxins on the SNARE protein: SNAP-25 and synaptic membrane fusion. *PeerJ* **2015**, *3*, e1065.
102. Naik, P.P. Utilities of Botulinum Toxins in Dermatology and Cosmetology. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2021**, *14*, 1319–1330.
103. Coté, T.R.; Mohan, A.K.; Polder, J.A.; Walton, M.K.; Braun, M.M. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2005**, *53*, 407–415.
104. Bai, L.; Peng, X.; Liu, Y.; Sun, Y.; Wang, X.; Wang, X.; Lin, G.; Zhang, P.; Wan, K.; Qiu, Z. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT). *Medicine* **2018**, *97*, e10659.
105. Rao, A.K.; Sobel, J.; Chatham-Stephens, K.; Luquez, C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm. Rep.* **2021**, *70*, 1–36.
106. Sabat, R.; Jemec, G.B.E.; Matusiak, Ł.; Kimball, A.B.; Prens, E.; Wolk, K. Hidradenitis suppurativa. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2020**, *6*, 18.
107. Matusiak, Ł.; Jemec, G.B.; Szepietowski, J.C. Pharmacological development in hidradenitis suppurativa. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2019**, *46*, 65–72.
108. Napolitano, M.; Megna, M.; A Timoshchuk, E.; Patruno, C.; Balato, N.; Fabbrocini, G.; Monfrecola, G. Hidradenitis suppurativa: From pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **2017**, *10*, 105–115.
109. Seyed Jafari, S.M.; Hunger, R.E.; Schlapbach, C. Hidradenitis Suppurativa: Current Understanding of Pathogenic Mechanisms and Suggestion for Treatment Algorithm. *Front. Med.* **2020**, *7*, 68.

110. Grimstad, Ø.; Kvammen, B.Ø.; Swartling, C. Botulinum Toxin Type B for Hidradenitis Suppurativa: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2020**, *21*, 741–748.
111. O'Reilly, D.J.; Pleat, J.M.; Richards, A.M. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast. Reconstr. Surg.* **2005**, *116*, 1575–1576.
112. Khoo, A.B.S.; Burova, E.P. Hidradenitis suppurativa treated with Clostridium botulinum toxin A. *Clin. Exp. Dermatol.* **2014**, *39*, 749–750.
113. Campanati, A.; Martina, E.; Giuliodori, K.; Bobyr, I.; Consales, V.; Offidani, A. Two cases of Hidradenitis suppurativa and botulinum toxin type a therapy: A novel approach for a pathology that is still difficult to manage. *Dermatol. Ther.* **2019**, *32*, e12841.
114. Shi, W.; Schultz, S.; Strouse, A.; Gater, D.R. Successful treatment of stage III hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *BMJ Case Rep.* **2019**, *12*, e226064.
115. Gallo, R.L.; Granstein, R.D.; Kang, S.; Mannis, M.; Steinhoff, M.; Tan, J.; Thiboutot, D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2018**, *78*, 148–155.
116. Two, A.M.; Wu, W.; Gallo, R.L.; Hata, T.R. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2015**, *72*, 749–758.
117. Huang, W.; Foster, J.A.; Rogachefsky, A.S. Pharmacology of botulinum toxin. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2000**, *43 Pt 1*, 249–259
118. Aoki, K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* **2005**, *26*, 785–793.
119. Park, K.Y.; Kwon, H.J.; Kim, J.M.; Jeong, G.J.; Kim, B.J.; Seo, S.J.; Kim, M.N. A Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment with Botulinum Toxin in Patients with Recalcitrant and Persistent Erythematotelangiectatic Rosacea. *Ann. Dermatol.* **2018**, *30*, 688–693.
120. Kim, M.J.; Kim, J.H.; Cheon, H.I.; Hur, M.S.; Han, S.H.; Lee, Y.W.; Choe, Y.B.; Ahn, K.J. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections with Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. *Dermatol. Surg.* **2019**, *45*, 1155–1162.
121. A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA Injections in the Treatment of Rosacea—PubMed. Available online: **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686772/** (accessed on 19 April 2022).
122. Tong, Y.; Luo, W.; Gao, Y.; Liu, L.; Tang, Q.; Wa, Q. A randomized, controlled, split-face study of botulinum toxin and broadband light for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol. Ther.* **2022**, *35*, e15395.
123. Garner, R.; Kumari, R.; Lanyon, P.; Doherty, M.; Zhang, W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* **2015**, *5*, e006389.
124. Belch, J.; Carlizza, A.; Carpentier, P.H.; Constans, J.; Khan, F.; Wautrecht, J.-C.; Visona, A.; Heiss, C.; Brodeman, M.; Pécsvárady, Z.; et al. ESVM guidelines—the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa* **2017**, *46*, 413–423.
125. Stone, A.V.; Koman, L.A.; Callahan, M.F.; Eckman, D.M.; Smith, B.P.; Plate, J.F.; Smith, T.L. The effect of botulinum neurotoxin-A on blood flow in rats: A potential mechanism for treatment of Raynaud phenomenon. *J. Hand Surg. Am.* **2012**, *37*, 795–802.
126. Neumeister, M.W. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J. Hand Surg. Am.* **2010**, *35*, 2085–2092.
127. Neumeister, M.W.; Chambers, C.B.; Herron, M.S.; Webb, K.; Wietfeldt, J.; Gillespie, J.N.; Bueno, R.A.; Cooney, C.M. Botox therapy for ischemic digits. *Plast. Reconstr. Surg.* **2009**, *124*, 191–200.
128. Zhang, X.; Hu, Y.; Nie, Z.; Song, Y.; Pan, Y.; Liu, Y.; Jin, L. Treatment of Raynaud's phenomenon with botulinum toxin type A. *Neurol. Sci.* **2015**, *36*, 1225–1231.

129. Motegi, S.-I.; Yamada, K.; Toki, S.; Uchiyama, A.; Kubota, Y.; Nakamura, T.; Ishikawa, O. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study. *J. Dermatol.* **2016**, *43*, 56–62.
130. Motegi, S.; Uehara, A.; Yamada, K.; Sekiguchi, A.; Fujiwara, C.; Toki, S.; Date, Y.; Nakamura, T.; Ishikawa, O. Efficacy of botulinum toxin B injection for Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Acta Derm. Venereol.* **2017**, *97*, 843–850.
131. Seyedmardani, S.M.; Aghdashi, M.A.; Soltani, S.; Zonouz, G.K. Evaluation of Botulinum Toxin Type A and its Potential Effect on Exacerbated Raynaud's Phenomenon in Hospitalized Scleroderma Patients. *Curr. Rheumatol. Rev.* **2022**, *18*, 48–57.]
132. Androgenetic Alopecia—PubMed. Available online: **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566563/** (accessed on 19 April 2022).
133. Zhou, Y.; Yu, S.; Zhao, J.; Feng, X.; Zhang, M.; Zhao, Z. Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Androgenetic Alopecia. *BioMed Res. Int.* **2020**, *2020*, 1501893.
134. Shon, U.; Kim, M.H.; Lee, D.Y.; Kim, S.H.; Park, B.C. The effect of intradermal botulinum toxin on androgenetic alopecia and its possible mechanism. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2020**, *83*, 1838–1839.
135. Griffiths, C.E.; Barker, J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* **2007**, *370*, 263–271.
136. Armstrong, A.W.; Read, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323*, 1945–1960.
137. Khattab, F.M.; Samir, M.A. Botulinum toxin type-A versus 5-fluorouracil in the treatment of plaque psoriasis: Comparative study. *J. Cosmet. Dermatol.* **2021**, *20*, 3128–3132.
138. González, C.; Franco, M.; Londoño, A.; Valenzuela, F. Breaking paradigms in the treatment of psoriasis: Use of botulinum toxin for the treatment of plaque psoriasis. *Dermatol. Ther.* **2020**, *33*, e14319.
139. Gilbert, E.; Ward, N.L. Efficacy of Botulinum Neurotoxin Type A for Treating Recalcitrant Plaque Psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* **2014**, *13*, 1407–1408.
140. Darier Disease and Hailey-Hailey Disease—PubMed. Available online: **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18060195/** (accessed on 19 April 2022).
141. Lapiere, J.C.; Hirsh, A.; Gordon, K.B.; Cook, B.; Montalvo, A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol. Surg.* **2000**, *26*, 371–374.
142. Dreyfus, I.; Maza, A.; Rodriguez, L.; Merlos, M.; Texier, H.; Rousseau, V. Botulinum toxin injections as an effective treatment for patients with intertriginous Hailey-Hailey or Darier disease: An open-label 6-month pilot interventional study. *Orphanet J. Rare Dis.* **2021**, *16*, 93.
143. Charlton, O.A.; Stewart, T.J.; Rosen, R.H. Treatment of Hailey–Hailey disease with botulinum toxin. *Australas. J. Dermatol.* **2018**, *59*, 229–231.
144. Konrad, H.; Karamfilov, T.; Wollina, U. Intracutaneous botulinum toxin A versus ablative therapy of Hailey-Hailey disease--a case report. *J. Cosmet. Laser Ther.* **2001**, *3*, 181–184.
145. Saeedi, P.; Petersohn, I.; Salpea, P.; Malanda, B.; Karuranga, S.; Unwin, N.; Colagiuri, S.; Guariguata, L.; Motala, A.A.; Ogurtsova, K. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2019**, *157*, 107843.
146. Ong, K.L.; Stafford, L.K.; McLaughlin, S.A.; Boyko, E.J.; Vollset, S.E.; Smith, A.E.; Dalton, B.E.; Duprey, J.; Cruz, J.A.; Hagins, H. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* **2023**, *402*, 203–234.

147. Chatterjee, S.; Peters, S.A.; Woodward, M.; Mejia Arango, S.; Batty, G.D.; Beckett, N.; Beiser, A.; Borenstein, A.R.; Crane, P.K.; Haan, M. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* **2016**, *39*, 300–307.
148. Arvanitakis, Z.; Wilson, R.S.; Bienias, J.L.; Evans, D.A.; Bennett, D.A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.* **2004**, *61*, 661–666
149. De la Monte, S.M.; Wands, J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—Evidence reviewed. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2008**, *2*, 1101–1113.
150. Vitek, M.P.; Bhattacharya, K.; Glendening, J.M.; Stopa, E.; Vlassara, H.; Bucala, R.; Manogue, K.; Cerami, A. Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4766–4770.
151. An, F.-M.; Chen, S.; Xu, Z.; Yin, L.; Wang, Y.; Liu, A.-R.; Yao, W.-B.; Gao, X.-D. Glucagon-like peptide-1 regulates mitochondrial biogenesis and tau phosphorylation against advanced glycation end product-induced neuronal insult: Studies in vivo and in vitro. *Neuroscience* **2015**, *300*, 75–84.
152. Li, Z.-G.; Zhang, W.; Sima, A.A. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes* **2007**, *56*, 1817–1824.
153. Liu, Y.; Liu, L.; Lu, S.; Wang, D.; Liu, X.-D.; Xie, L.; Wang, G. Impaired amyloid β-degrading enzymes in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Endocrinol. Investig.* **2011**, *34*, 26–31.
154. Farris, W.; Mansourian, S.; Chang, Y.; Lindsley, L.; Eckman, E.A.; Frosch, M.P.; Eckman, C.B.; Tanzi, R.E.; Selkoe, D.J.; Guénette, S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β-protein, and the β-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 4162–4167.
155. Claxton, A.; Baker, L.D.; Hanson, A.; Trittschuh, E.H.; Cholerton, B.; Morgan, A.; Callaghan, M.; Arbuckle, M.; Behl, C.; Craft, S. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J. Alzheimer's Dis.* **2015**, *44*, 897–906.
156. Batista, A.F.; Forny-Germano, L.; Clarke, J.R.; Lyra e Silva, N.M.; Brito-Moreira, J.; Boehnke, S.E.; Winterborn, A.; Coe, B.C.; Lablans, A.; Vital, J.F. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *J. Pathol.* **2018**, *245*, 85–100.
157. Bomfim, T.R.; Forny-Germano, L.; Sathler, L.B.; Brito-Moreira, J.; Houzel, J.-C.; Decker, H.; Silverman, M.A.; Kazi, H.; Melo, H.M.; McClean, P.L. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease–associated Aβ oligomers. *J. Clin. Investig.* **2012**, *122*, 1339–1353.
158. Ma, D.L.; Chen, F.Q.; Xu, W.J.; Yue, W.Z.; Yuan, G.; Yang, Y. Early intervention with glucagon-like peptide 1 analog liraglutide prevents tau hyperphosphorylation in diabetic db/db mice. *J. Neurochem.* **2015**, *135*, 301–308.
159. Association, A.D. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* **2021**, *44*, S111–S124.
160. Hundal, R.S.; Krssak, M.; Dufour, S.; Laurent, D.; Lebon, V.; Chandramouli, V.; Inzucchi, S.E.; Schumann, W.C.; Petersen, K.F.; Landau, B.R. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* **2000**, *49*, 2063–2069.
161. Hardie, D.G.; Ross, F.A.; Hawley, S.A. AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2012**, *13*, 251–262.

162. Oliveira, W.H.; Braga, C.F.; Lós, D.B.; Araújo, S.M.R.; França, M.R.; Duarte-Silva, E.; Rodrigues, G.B.; Rocha, S.W.S.; Peixoto, C.A. Metformin prevents p-tau and amyloid plaque deposition and memory impairment in diabetic mice. *Exp. Brain Res.* **2021**, *239*, 2821–2839.
163. Xu, X.; Sun, Y.; Cen, X.; Shan, B.; Zhao, Q.; Xie, T.; Wang, Z.; Hou, T.; Xue, Y.; Zhang, M. Metformin activates chaperone-mediated autophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer disease mouse model. *Protein Cell* **2021**, *12*, 769–787.
164. Ou, Z.; Kong, X.; Sun, X.; He, X.; Zhang, L.; Gong, Z.; Huang, J.; Xu, B.; Long, D.; Li, J. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. *Brain Behav. Immun.* **2018**, *69*, 351–363.]
165. Chen, Y.; Zhao, S.; Fan, Z.; Li, Z.; Zhu, Y.; Shen, T.; Li, K.; Yan, Y.; Tian, J.; Liu, Z. Metformin attenuates plaque-associated tau pathology and reduces amyloid-β burden in APP/PS1 mice. *Alzheimer's Res. Ther.* **2021**, *13*, 40.
166. Ng, T.P.; Feng, L.; Yap, K.B.; Lee, T.S.; Tan, C.H.; Winblad, B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimer's Dis.* **2014**, *41*, 61–68.
167. Sluggett, J.K.; Koponen, M.; Bell, J.S.; Taipale, H.; Tanskanen, A.; Tiihonen, J.; Uusitupa, M.; Tolppanen, A.-M.; Hartikainen, S. Metformin and risk of Alzheimer's disease among community-dwelling people with diabetes: A national case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2020**, *105*, e963–e972.
168. Zheng, J.; Xu, M.; Walker, V.; Yuan, J.; Korologou-Linden, R.; Robinson, J.; Huang, P.; Burgess, S.; Au Yeung, S.L.; Luo, S. Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: A Mendelian randomisation study. *Diabetologia* **2022**, *65*, 1664–1675.
169. Luchsinger, J.A.; Perez, T.; Chang, H.; Mehta, P.; Steffener, J.; Pradabhan, G.; Ichise, M.; Manly, J.; Devanand, D.P.; Bagiella, E. Metformin in amnestic mild cognitive impairment: Results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J. Alzheimer's Dis.* **2016**, *51*, 501–514.
170. Luo, A.; Ning, P.; Lu, H.; Huang, H.; Shen, Q.; Zhang, D.; Xu, F.; Yang, L.; Xu, Y. Association between metformin and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of clinical observational studies. *J. Alzheimer's Dis.* **2022**, *88*, 1311–1323.
171. Unger, J.; McNeill, T.; Moxley, R., III; White, M.; Moss, A.; Livingston, J. Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience* **1989**, *31*, 143–157.
172. Havrankova, J.; Schmechel, D.; Roth, J.; Brownstein, M. Identification of insulin in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, *75*, 5737–5741.
173. Havrankova, J.; Roth, J. Concentrations of insulin and of insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels: Studies of obese and streptozotocin-treated rodents. *J. Clin. Investig.* **1979**, *64*, 636–642
174. Reitz, C.; Tosto, G.; Mayeux, R.; Luchsinger, J.A.; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Group; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Genetic variants in the Fat and Obesity Associated (FTO) gene and risk of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e50354.
175. Keller, L.; Xu, W.; Wang, H.-X.; Winblad, B.; Fratiglioni, L.; Graff, C. The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: A prospective cohort study. *J. Alzheimer's Dis.* **2011**, *23*, 461–469.
176. Nakano, H. Signaling crosstalk between NF-κB and JNK. *Trends Immunol.* **2004**, *25*, 402–405.

177. Starks, E.J.; Patrick O'Grady, J.; Hoscheidt, S.M.; Racine, A.M.; Carlsson, C.M.; Zetterberg, H.; Blennow, K.; Okonkwo, O.C.; Puglielli, L.; Asthana, S. Insulin resistance is associated with higher cerebrospinal fluid tau levels in asymptomatic APOE ε4 carriers. *J. Alzheimer's Dis.* **2015**, *46*, 525–533.
178. Freiherr, J.; Hallschmid, M.; Frey, W.H.; Brünner, Y.F.; Chapman, C.D.; Hölscher, C.; Craft, S.; De Felice, F.G.; Benedict, C. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: A review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* **2013**, *27*, 505–514.
179. Chen, Y.; Zhang, J.; Zhang, B.; Gong, C.-X. Targeting insulin signaling for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 485–492.
180. Ho, L.; Qin, W.; Pompl, P.N.; Xiang, Z.; Wang, J.; Zhao, Z.; Peng, Y.; Cambareri, G.; Rocher, A.; Mobbs, C.V. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* **2004**, *18*, 902–904.
181. Willette, A.A.; Johnson, S.C.; Birdsill, A.C.; Sager, M.A.; Christian, B.; Baker, L.D.; Craft, S.; Oh, J.; Statz, E.; Hermann, B.P. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimer's Dement.* **2015**, *11*, 504–510.e1.
182. Lochhead, J.J.; Wolak, D.J.; Pizzo, M.E.; Thorne, R.G. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2015**, *35*, 371–381.
183. Reger, M.A.; Watson, G.S.; Green, P.S.; Wilkinson, C.W.; Baker, L.D.; Cholerton, B.; Fishel, M.A.; Plymate, S.; Breitner, J.; DeGroodt, W. Intranasal insulin improves cognition and modulates β-amyloid in early AD. *Neurology* **2008**, *70*, 440–448.
184. Reger, M.A.; Watson, G.; Green, P.S.; Baker, L.D.; Cholerton, B.; Fishel, M.A.; Plymate, S.R.; Cherrier, M.M.; Schellenberg, G.D.; Frey Ii, W.H. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-β in memory-impaired older adults. *J. Alzheimer's Dis.* **2008**, *13*, 323–331.
185. Craft, S.; Baker, L.D.; Montine, T.J.; Minoshima, S.; Watson, G.S.; Claxton, A.; Arbuckle, M.; Callaghan, M.; Tsai, E.; Plymate, S.R. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment: A pilot clinical trial. *Arch. Neurol.* **2012**, *69*, 29–38.
186. Craft, S.; Claxton, A.; Baker, L.D.; Hanson, A.J.; Cholerton, B.; Trittschuh, E.H.; Dahl, D.; Caulder, E.; Neth, B.; Montine, T.J. Effects of regular and long-acting insulin on cognition and Alzheimer's disease biomarkers: A pilot clinical trial. *J. Alzheimer's Dis.* **2017**, *57*, 1325–1334
187. Bayliss, W.M.; Starling, E.H. The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol.* **1902**, *28*, 325.
188. Brown, J.; Mutt, V.; Pederson, R. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. *J. Physiol.* **1970**, *209*, 57.
189. Salcedo, I.; Tweedie, D.; Li, Y.; Greig, N.H. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: An emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *166*, 1586–1599.
190. Ji, C.; Xue, G.-F.; Li, G.; Li, D.; Hölscher, C. Neuroprotective effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci.* **2016**, *27*, 61–70.
191. Qin, Z.; Sun, Z.; Huang, J.; Hu, Y.; Wu, Z.; Mei, B. Mutated recombinant human glucagon-like peptide-1 protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by amyloid-β peptide (1–42). *Neurosci. Lett.* **2008**, *444*, 217–221.
192. Seshadri, S.; Beiser, A.; Selhub, J.; Jacques, P.F.; Rosenberg, I.H.; D'Agostino, R.B.; Wilson, P.W.; Wolf, P.A. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 476–483.

193. Wei, W.; Liu, Y.-H.; Zhang, C.-E.; Wang, Q.; Wei, Z.; Mousseau, D.D.; Wang, J.-Z.; Tian, Q.; Liu, G.-P. Folate/vitamin-B12 prevents chronic hyperhomocysteinemia-induced tau hyperphosphorylation and memory deficits in aged rats. *J. Alzheimer's Dis.* **2011**, *27*, 639–650.
194. Zhang, Y.; Xie, J.-Z.; Xu, X.-Y.; Hu, J.; Xu, T.; Jin, S.; Yang, S.-J.; Wang, J.-Z. Liraglutide ameliorates hyperhomocysteinemia-induced Alzheimer-like pathology and memory deficits in rats via multi-molecular targeting. *Neurosci. Bull.* **2019**, *35*, 724–734.
195. Qi, L.; Ke, L.; Liu, X.; Liao, L.; Ke, S.; Liu, X.; Wang, Y.; Lin, X.; Zhou, Y.; Wu, L. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *783*, 23–32.
196. Wiciński, M.; Socha, M.; Malinowski, B.; Wódkiewicz, E.; Walczak, M.; Górski, K.; Słupski, M.; Pawlak-Osińska, K. Liraglutide and its Neuroprotective properties—Focus on possible biochemical mechanisms in Alzheimer's disease and cerebral ischemic events. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1050.
197. Duarte, A.I.; Candeias, E.; Alves, I.N.; Mena, D.; Silva, D.F.; Machado, N.J.; Campos, E.J.; Santos, M.S.; Oliveira, C.R.; Moreira, P.I. Liraglutide protects against brain amyloid-β1–42 accumulation in female mice with early Alzheimer's disease-like pathology by partially rescuing oxidative/nitrosative stress and inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1746.
198. Carranza-Naval, M.J.; Del Marco, A.; Hierro-Bujalance, C.; Alves-Martinez, P.; Infante-Garcia, C.; Vargas-Soria, M.; Herrera, M.; Barba-Cordoba, B.; Atienza-Navarro, I.; Lubian-Lopez, S. Liraglutide reduces vascular damage, neuronal loss, and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Front. Aging Neurosci.* **2021**, *13*, 741923.
199. Atri, A.; Feldman, H.H.; Hansen, C.T.; Honore, J.B.; Johannsen, P.; Knop, F.K.; Poulsen, P.; Raket, L.L.; Sano, M.; Soininen, H. evoke and evoke+: Design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* **2022**, *18*, e062415.
200. Mulvihill, E.E.; Drucker, D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr. Rev.* **2014**, *35*, 992–1019.
201. Siddiqui, N.; Ali, J.; Parvez, S.; Zameer, S.; Najmi, A.K.; Akhtar, M. Linagliptin, a DPP-4 inhibitor, ameliorates Aβ (1−42) peptides induced neurodegeneration and brain insulin resistance (BIR) via insulin receptor substrate-1(IRS-1)in rat model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* **2021**, *195*, 108662.
202. Hooper, C.; Killick, R.; Lovestone, S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* **2008**, *104*, 1433–1439.
203. Kornelius, E.; Lin, C.L.; Chang, H.H.; Li, H.H.; Huang, W.N.; Yang, Y.S.; Lu, Y.L.; Peng, C.H.; Huang, C.N. DPP-4 inhibitor linagliptin attenuates Aβ-induced cytotoxicity through activation of AMPK in neuronal cells. *CNS Neurosci. Ther.* **2015**, *21*, 549–557.
204. Wu, Y.-J.; Guo, X.; Li, C.-J.; Li, D.-Q.; Zhang, J.; Yang, Y.; Kong, Y.; Guo, H.; Liu, D.-M.; Chen, L.-M. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, inhibits pancreatic beta cell apoptosis in association with its effects suppressing endoplasmic reticulum stress in db/db mice. *Metabolism* **2015**, *64*, 226–235.
205. Li, Y.; Guo, Y.; Tang, J.; Jiang, J.; Chen, Z. New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* **2014**, *46*, 629–640.
206. d'Amico, M.; Di Filippo, C.; Marfella, R.; Abbatecola, A.M.; Ferraraccio, F.; Rossi, F.; Paolisso, G. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice. *Exp. Gerontol.* **2010**, *45*, 202–207.

207. Rizzo, M.R.; Barbieri, M.; Boccardi, V.; Angellotti, E.; Marfella, R.; Paolisso, G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J. Gerontol. Ser. A Biomed. Sci. Med. Sci.* **2014**, *69*, 1122–1131.
208. Isik, A.T.; Soysal, P.; Yay, A.; Usarel, C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2017**, *123*, 192–198.
209. Tontonoz, P.; Spiegelman, B.M. Fat and beyond: The diverse biology of PPARγ. *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 289–312.
210. Kitamura, Y.; Shimohama, S.; Koike, H.; Kakimura, J.-I.; Matsuoka, Y.; Nomura, Y.; Gebicke-Haerter, P.J.; Taniguchi, T. Increased expression of cyclooxygenases and peroxisome proliferator-activated receptor-γ in Alzheimer's disease brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *254*, 582–586
211. Chang, K.L.; Pee, H.N.; Yang, S.; Ho, P.C. Influence of drug transporters and stereoselectivity on the brain penetration of pioglitazone as a potential medicine against Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 9000.
212. Moosecker, S.; Gomes, P.; Dioli, C.; Yu, S.; Sotiropoulos, I.; Almeida, O.F. Activated PPARγ abrogates misprocessing of amyloid precursor protein, tau missorting and synaptotoxicity. *Front. Cell. Neurosci.* **2019**, *13*, 239.
213. Seok, H.; Lee, M.; Shin, E.; Yun, M.R.; Lee, Y.-H.; Moon, J.H.; Kim, E.; Lee, P.H.; Lee, B.-W.; Kang, E.S. Low-dose pioglitazone can ameliorate learning and memory impairment in a mouse model of dementia by increasing LRP1 expression in the hippocampus. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 4414.
214. Quan, Q.; Qian, Y.; Li, X.; Li, M. Pioglitazone reduces β amyloid levels via inhibition of PPARγ phosphorylation in a neuronal model of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* **2019**, *11*, 178.
215. Chen, J.; Li, S.; Sun, W.; Li, J. Anti-diabetes drug pioglitazone ameliorates synaptic defects in AD transgenic mice by inhibiting cyclin-dependent kinase5 activity. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0123864.
216. Toba, J.; Nikkuni, M.; Ishizeki, M.; Yoshii, A.; Watamura, N.; Inoue, T.; Ohshima, T. PPARγ agonist pioglitazone improves cerebellar dysfunction at pre-Aβ deposition stage in APPswe/PS1dE9 Alzheimer's disease model mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, *473*, 1039–1044.
217. Yang, S.; Chen, Z.; Cao, M.; Li, R.; Wang, Z.; Zhang, M. Pioglitazone ameliorates Aβ42 deposition in rats with diet-induced insulin resistance associated with AKT/GSK3β activation. *Mol. Med. Rep.* **2017**, *15*, 2588–2594.
218. Kunze, L.H.; Ruch, F.; Biechele, G.; Eckenweber, F.; Wind-Mark, K.; Dinkel, L.; Feyen, P.; Bartenstein, P.; Ziegler, S.; Paeger, L. Long-Term Pioglitazone Treatment Has No Significant Impact on Microglial Activation and Tau Pathology in P301S Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 10106.
219. Hanyu, H.; Sato, T.; Kiuchi, A.; Sakurai, H.; Iwamoto, T. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2009**, *57*, 177–179.
220. Sato, T.; Hanyu, H.; Hirao, K.; Kanetaka, H.; Sakurai, H.; Iwamoto, T. Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* **2011**, *32*, 1626–1633.
221. Escribano, L.; Simón, A.-M.; Pérez-Mediavilla, A.; Salazar-Colocho, P.; Del Río, J.; Frechilla, D. Rosiglitazone reverses memory decline and hippocampal glucocorticoid receptor down-regulation in an Alzheimer's disease mouse model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *379*, 406–410.

222. Escribano, L.; Simón, A.-M.; Gimeno, E.; Cuadrado-Tejedor, M.; Lopez de Maturana, R.; García-Osta, A.; Ricobaraza, A.; Pérez-Mediavilla, A.; Del Río, J.; Frechilla, D. Rosiglitazone rescues memory impairment in Alzheimer's transgenic mice: Mechanisms involving a reduced amyloid and tau pathology. *Neuropsychopharmacology* **2010**, *35*, 1593–1604.
223. Jahrling, J.B.; Hernandez, C.M.; Denner, L.; Dineley, K.T. PPARγ recruitment to active ERK during memory consolidation is required for Alzheimer's disease-related cognitive enhancement. *J. Neurosci.* **2014**, *34*, 4054–4063.
224. Watson, G.S.; Cholerton, B.A.; Reger, M.A.; Baker, L.D.; Plymate, S.R.; Asthana, S.; Fishel, M.A.; Kulstad, J.J.; Green, P.S.; Cook, D.G. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2005**, *13*, 950–958.
225. Risner, M.; Saunders, A.; Altman, J.; Ormandy, G.; Craft, S.; Foley, I.; Zvartau-Hind, M.; Hosford, D.; Roses, A. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharm. J.* **2006**, *6*, 246–254.
226. Abbatecola, A.M.; Lattanzio, F.; Molinari, A.M.; Cioffi, M.; Mansi, L.; Rambaldi, P.; DiCioccio, L.; Cacciapuoti, F.; Canonico, R.; Paolisso, G. Rosiglitazone and cognitive stability in older individuals with type 2 diabetes and mild cognitive impairment. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 1706–1711.
227. Cassis, P.; Locatelli, M.; Cerullo, D.; Corna, D.; Buelli, S.; Zanchi, C.; Villa, S.; Morigi, M.; Remuzzi, G.; Benigni, A. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. *JCI Insight* **2018**, *3*, e98720.
228. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **2022**, *45*, S125–S143.
229. Zelniker, T.A.; Wiviott, S.D.; Raz, I.; Im, K.; Goodrich, E.L.; Bonaca, M.P.; Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Furtado, R.H. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* **2019**, *393*, 31–39.
230. Pawlos, A.; Broncel, M.; Woźniak, E.; Gorzelak-Pabiś, P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules* **2021**, *26*, 7213.
231. Bathina, S.; Das, U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch. Med. Sci.* **2015**, *11*, 1164–1178.
232. Arafa, N.M.; Ali, E.H.; Hassan, M.K. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action. *Chem. Biol. Interact.* **2017**, *277*, 195–203.
233. MD Rizvi, S.; Shakil, S.; Biswas, D.; Shakil, S.; Shaikh, S.; Bagga, P.; A Kamal, M. Invokana (Canagliflozin) as a dual inhibitor of acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2: Advancement in Alzheimer's disease-diabetes type 2 linkage via an enzoinformatics study. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets Former. Curr. Drug Targets-CNS Neurol. Disord.* **2014**, *13*, 447–451.
234. Wu, C.-Y.; Iskander, C.; Wang, C.; Xiong, L.Y.; Shah, B.R.; Edwards, J.D.; Kapral, M.K.; Herrmann, N.; Lanctôt, K.L.; Masellis, M. Association of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* **2023**, *46*, 297–304.
235. Wium-Andersen, I.K.; Osler, M.; Jørgensen, M.B.; Rungby, J.; Wium-Andersen, M.K. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: A nested case–control study. *Eur. J. Endocrinol.* **2019**, *181*, 499–507.

236. Shinde SS, Ahmed S, Malik JA, Hani U, Khanam A, Ashraf Bhat F, Ahmad Mir S, Ghazwani M, Wahab S, Haider N et al (2023) Therapeutic Delivery of Tumor Suppressor miRNAs for Breast Cancer Treatment. Biol Vol. 12, Page 467 2023, 12, 467, https:// doi.org/10.3390/BIOLOGY12030467
237. Bender O, Shoman ME, Ali TFS, Dogan R, Celik I, Mollica A, Hamed MIA, Aly OM, Alamri A, Alanazi J et al (2023) Discovery of oxindole-based FLT3 inhibitors as a promising therapeutic lead
238. for acute myeloid leukemia carrying the oncogenic ITD mutation. Arch Pharm (Weinheim) 356:2200407. https://doi.org/10.1002/ ARDP.202200407
239. Malik JA, Ahmed S, Jan B, Bender O, Al Hagbani T, Alqa¬rni A, Anwar S Drugs repurposed: an advanced step towards the treatment of breast cancer and associated challenges. Biomed Pharmacother 145, 112375, https://doi.org/10.1016/J. BIOPHA.2021.112375
240. Vasan N, Baselga J, Hyman DM (2019) A view on drug resis¬tance in cancer. Nature 575:299–309. https://doi.org/10.1038/ s41586-019-1730-1
241. Sternberg CN, De Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, Van Groenin¬gen CJ, De Balincourt C et al (2001) Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: european organ. J Clin Oncol 19:2638–2646. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638
242. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Grad¬ishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN et al (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination che¬motherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and leukemia. J Clin Oncol 21:1431–1439. https://doi. org/10.1200/JCO.2003.09.081
243. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of Cancer: the Next Generation. Cell 144:646–674. https://doi.org/10.1016/J. CELL.2011.02.013
244. Ribas A, Wolchok JD (2018) Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Sci (80- 359:1350–1355. https://doi. org/10.1126/science.aar4060)
245. Malik JA, Ahmed S, Jan B, Bender O, Al Hagbani T, Alqa¬rni A, Anwar S Drugs repurposed: an advanced step towards the treatment of breast cancer and associated challenges. Biomed Pharmacother 145, 112375, https://doi.org/10.1016/J. BIOPHA.2021.112375
246. Chidambaram M, Manavalan R, Kathiresan K (2011) Nanothera¬peutics to overcome conventional cancer chemotherapy limita¬tions. J Pharm Pharm Sci a Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can des Sci Pharm 14:67–77. https://doi.org/10.18433/j30c7d
247. Bikiaris D, Papageorgiou G, Stergiou A, acta EP-T (2005) ; unde-fined Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. Elsevier
248. Coussens LM, Werb Z (2002) Inflammation and cancer. Nature 420:860–867. https://doi.org/10.1038/nature01322
249. Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HWGM (2007) Neu¬ronal “On” and “Off” signals control microglia. Trends Neurosci 30:596–602. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.08.007
250. Cucchiara F, Pasqualetti F, Giorgi FS, Danesi R, Bocci G (2020) Epileptogenesis and oncogenesis: an antineoplastic role for anti¬epileptic drugs in brain tumours? Pharmacol Res 156:104786. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104786
251. Stepulak A, Rola R, Polberg K, Ikonomidou C (2014) Glutamate and its receptors in cancer. J Neural Transm 121:933–944. https:// doi.org/10.1007/s00702-014-1182-6

252. Teh J, Chen S (2012) Metabotropic glutamate receptors and cancerous growth. Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal 1:211–220. https://doi.org/10.1002/wmts.21
253. Klumpp L, Sezgin EC, Eckert F, Huber SM (2016) Ion channels in brain metastasis. Int J Mol Sci 17:1–14. https://doi.org/10.3390/ ijms17091513
254. Molenaar RJ (2011) Ion Channels in Glioblastoma. ISRN Neurol. 2011, 1–7, https://doi.org/10.5402/2011/590249
255. Becchetti A (2011) Ion channels and transporters in cancer. 1. Ion channels and cell proliferationin cancer. Am J Physiol - Cell Physiol 301. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00047.2011
256. Kunzelmann K (2005) Ion channels and cancer. J Membr Biol 205:159–173. https://doi.org/10.1007/s00232-005-0781-4
257. Li X, 乳鼠心肌提取 HHS, Access P (2016) Physiol Behav 176:139–148. https://doi.org/10.1038/s41577-018-0051-1. Interplay
258. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A (2014) Seizure Progno¬sis in Brain Tumors: New Insights and Evidence-Based Man¬agement. Oncologist 19, 751–759, https://doi.org/10.1634/ theoncologist.2014-0060
259. Gefroh-Grimes HA, Gidal BE (2016) Antiepileptic drugs in patients with malignant brain tumor: beyond seizures and pharma¬cokinetics. Acta Neurol Scand 133:4–16. https://doi.org/10.1111/ ane.12437
260. Duenas-Gonzalez A, Candelaria M, Perez-Plascencia C, Perez- Cardenas E, de la Cruz-Hernandez E, Herrera LA (2008) Valproic acid as epigenetic cancer drug: preclinical, clinical and transcrip¬tional effects on solid tumors. Cancer Treat Rev 34:206–222. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.11.003
261. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ (2016) Epilepsy and brain tumors; 1st ed.; Elsevier B.V., ; Vol. 134; ISBN 9780128029978
262. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Lo Coco F, Nervi C, Pelicci PG et al (2001) Val¬proic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing dif¬ferentiation of transformed cells. EMBO J 20:6969–6978. https:// doi.org/10.1093/emboj/20.24.6969
263. Kuendgen A, Gattermann N (2007) Valproic acid for the treat¬ment of myeloid malignancies. Cancer 110:943–954. https://doi. org/10.1002/cncr.22891
264. Corsetti MT, Salvi F, Perticone S, Baraldi A, De Paoli L, Gatto S, Pietrasanta D, Pini M, Primon V, Zallio F et al (2011) Hemato¬logic improvement and response in elderly AML/RAEB patients treated with valproic acid and low-dose Ara-C. Leuk Res 35:991–997. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.02.021
265. Reddy JP, Dawood S, Mitchell M, Debeb BG, Bloom E, Gonza¬lez-Angulo AM, Sulman EP, Buchholz TA, Woodward WA (2015) Antiepileptic drug use improves overall survival in breast cancer patients with brain metastases in the setting of whole brain radio¬therapy. Radiother Oncol 117:308–314. https://doi.org/10.1016/j. radonc.2015.10.009
266. Mackenzie GG, Huang L, Alston N, Ouyang N, Vrankova K, Mattheolabakis G, Constantinides PP, Rigas B (2013) Target¬ing mitochondrial STAT3 with the Novel Phospho-Valproic acid (MDC-1112) inhibits pancreatic Cancer growth in mice. PLoS ONE 8. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061532
267. Wawruszak A, Halasa M, Okon E, Kukula-Koch W, Stepu¬lak A (2021) Valproic acid and breast cancer: state of the art in 2021. Cancers (Basel) 13:1–23. https://doi.org/10.3390/ cancers13143409
268. Ota M, Funakoshi T, Aki T, Unuma K, Uemura K (2021) Oxcar¬bazepine induces mitotic catastrophe and apoptosis in NRK-52E proximal tubular cells. Toxicol Lett 350:240–248. https://doi. org/10.1016/J.TOXLET.2021.07.018

269. El Sharkawi FZ, El Shemy HA, Khaled HM (2014) Possible anticancer activity of rosuvastatine, doxazosin, repaglinide and oxcarbazepin. Asian Pac J Cancer Prev 15:199–203. https://doi. org/10.7314/APJCP.2014.15.1.199
270. Cansu A, Ekinci Ö, Serdaroglu A, Gürgen SG, Ekinci Ö, Erdogan D, Coskun ZK, Tunc L (2011) Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on testicular development in rats. Sei¬zure 20:203–207. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.11.019
271. Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A, Maialetti A, Giannarelli D, Fabi A, Vidiri A, Cantelmi T (2017) Zonisamide in brain tumor-related epilepsy: an observational pilot study. Clin Neuropharmacol 40:113–119. https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000218
272. Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G (2008) The investiga¬tional anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol 73:157–169. https://doi.org/10.1124/mol.107.039867
273. Saria MG, Corle C, Hu J, Rudnick JD, Phuphanich S, Mrugala MM, Crew LK, Bota DA, Fu BD, Kim RY et al (2013) Retro¬spective analysis of the tolerability and activity of lacosamide in patients with brain tumors. J Neurosurg 118:1183–1187. https:// doi.org/10.3171/2013.1.JNS12397
274. Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, Fabi A, Vidiri A, Villani V, Giannarelli D (2017) Quality of life, mood and seizure control in patients with brain tumor related epilepsy treated with lacos¬amide as add-on therapy: a prospective explorative study with a historical control group. Epilepsy Behav 73:83–89. https://doi. org/10.1016/j.yebeh.2017.05.031
275. Bang SR, Ambavade SD, Jagdale PG, Adkar PP, Waghmare AB, Ambavade PD (2015) Lacosamide reduces HDAC levels in the brain and improves memory: potential for treatment of Alzheim¬er's disease. Pharmacol Biochem Behav 134:65–69. https://doi. org/10.1016/j.pbb.2015.04.011
276. Li M, Li J, Liu L, Li W, Yang Y, Yuan J (2013) MicroRNA in human glioma. Cancers (Basel) 5:1306–1331. https://doi. org/10.3390/cancers5041306
277. Moutal A, Villa LS, Yeon SK, Householder KT, Park KD, Siri¬anni RW, Khanna R (2018) CRMP2 phosphorylation drives Glioblastoma Cell Proliferation. Mol Neurobiol 55:4403–4416. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0653-9
278. Rizzo A, Donzelli S, Girgenti V, Sacconi A, Vasco C, Salmaggi A, Blandino G, Maschio M, Ciusani E (2017) In vitro antineo¬plastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells. J Exp Clin Cancer Res 36:1–13. https://doi.org/10.1186/ S13046-017-0546-9/FIGURES/6
279. Hwang K, Kim J, Kang SG, Jung TY, Kim JH, Kim SH, Kang SH, Hong YK, Kim TM, Kim YJ et al (2022) Levetiracetam as a sensitizer of concurrent chemoradiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: an open-label phase 2 study. Cancer Med 11:371– 379. https://doi.org/10.1002/cam4.4454
280. Scicchitano BM, Sorrentino S, Proietti G, Lama G, Dobrowolny G, Catizone A, Binda E, Larocca LM, Sica G (2018) Levetirace¬tam enhances the temozolomide effect on glioblastoma stem cell proliferation and apoptosis. Cancer Cell Int 18:1–18. https://doi. org/10.1186/s12935-018-0626-8