المحاضرة السابعة

Serotonin السيروتونين

Agonists and Antagonists

مقرر علم الأدوية(١)

السنة الثالثة د.مأمون سويدان

السيروتونين Serotonin: لمحة فيزيولوجية

- السيروتونين serotonin أو 5-HT، هو الوسيط العصبي الرئيس في مستوى الدماغ، وهو يتمتع بقدرة تريبتامينية
- يعمل السيروتونين أيضا كهرمون موضعي local hormone
- يتواجد serotonin عند الإنسان بتراكيز عالية في:
  - الخلايا الكرومافينية في جدار الأمعاء (> 90 %)
  - الصفيحات الدموية
  - الدماغ: تركيز مرتفع في مناطق متوضعة في الدماغ المتوسط
- يؤدي السيروتونين دوراً كبيراً في النوم واليقظة، القلق، الهمود والشقيقة
- يشترك serotonin في إفراز هرمونات الغدة النخامية والغدة الصنوبرية وهو طليعة الميلاتونين melatonin

اصطناع السيروتونين Sertonin

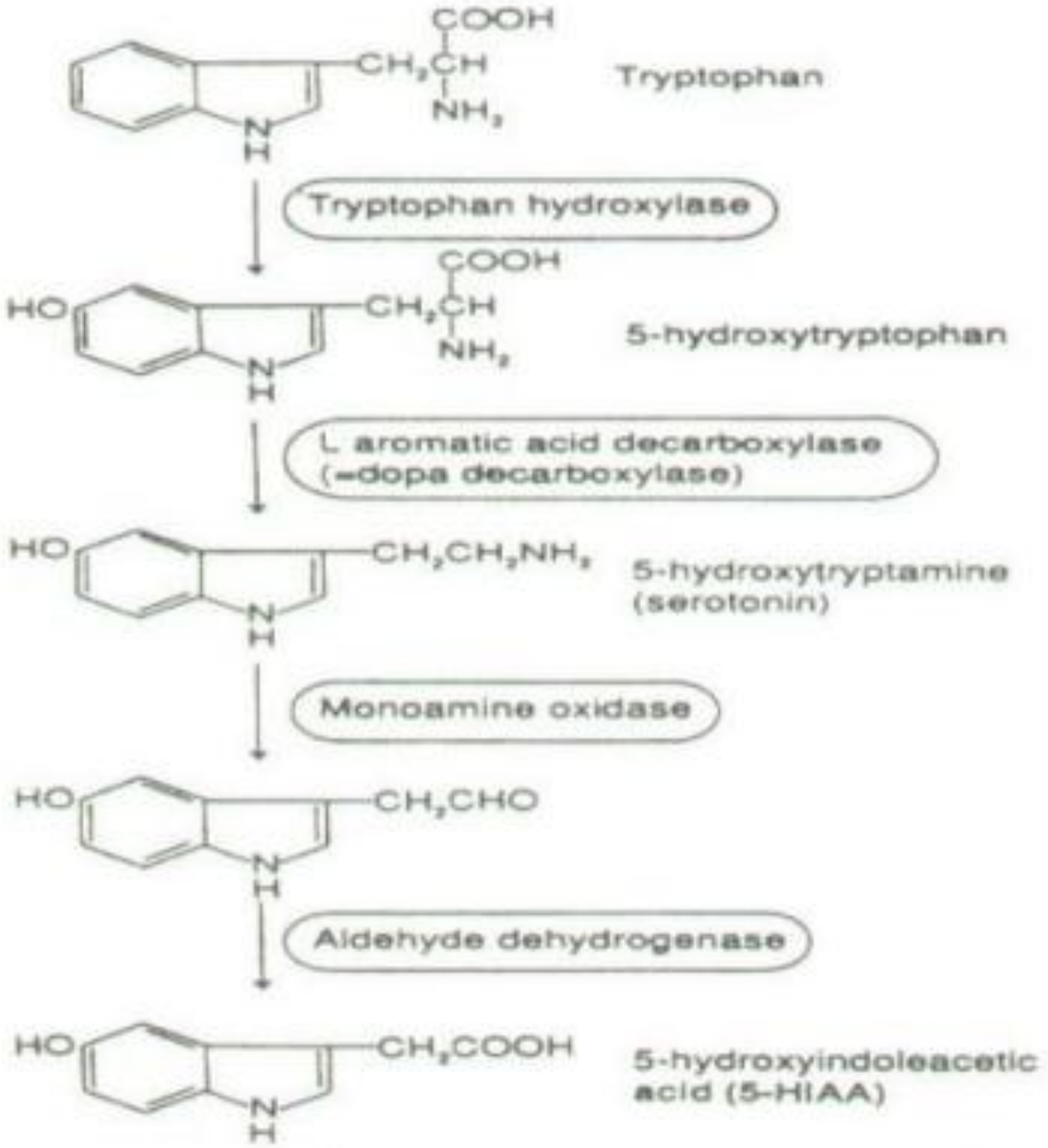
- على الرغم من تواجد 5-HT في الغذاء فإن القسم الأكبر منه يتم استقلابه قبل دخوله إلى الدوران الدموي
- يصطنع السيروتونين اعتباراً من L _ tryptophane على مرحلتين:

- إماهة L.tryptophane إلى 5 hydroxy tryptophane بتأثير tryptophane hydroxylase (يحتاج لتفعيله الـ tetrahydrobioptine والـ NADPH والحديد أوالنحاس)

- نزع جذر الكربوكسيل من 5 hydroxytryptophane وتحويله إلى سيروتونين بتوسط أنزيم decarboxylase وبوجود الـ pyridoxal-phosphate

- يرتبط اصطناع الـ serotonin في الدماغ بكمية الجزء الحر من tryptophane، الذي يعبر الحاجز الدموي الدماغي
- يزداد عبور التريبتوفان بالـ insulin ويتناقص بالـ cortisol وهو يتنافس أيضاً مع بعض الحموض الأمينية على العبور

اصطناع واستقلاب السيروتونين



Biosynthesis and metabolism of 5-HT.

توزع السيروتونين Sertonin

- يوجد السيروتونين في العضوية في:

- الأنبوب الهضمي: يحوي 95 % من مجموع السيروتونين في العضوية، يتوضع في الخلايا الكرومافينية

- الجملة العصبية المركزية: يتركز في الجذع الدماغي ويعاد التقاط القسم الأعظم من السيروتونين المتحرر من النورونات السيروتونية في المسافات المشبكية

- الصفيحات الدموية: تحوي معظم سيروتونين الدم، هي لا تصنعه، بل تلتقطه من البلاسما بعد تحرره من الخلايا المعوية الكرومافينية ويمكن للسيروتونين في الصفيحات أن يتحرر في البلاسما ويؤثر موضعياً في الأوعية (الشقيقة)

استقلاب السيروتونين Sertonin (1)

يخضع السيروتونين في الغدة الصنوبرية إلى تبدلات دورية حيث يرتبط بفعالية N-acetyl transferase، التي تزداد في الليل وتتناقص في النهار، فالظلمة والنور يؤديان الدور المنظم بواسطة الكاتيكولامينات

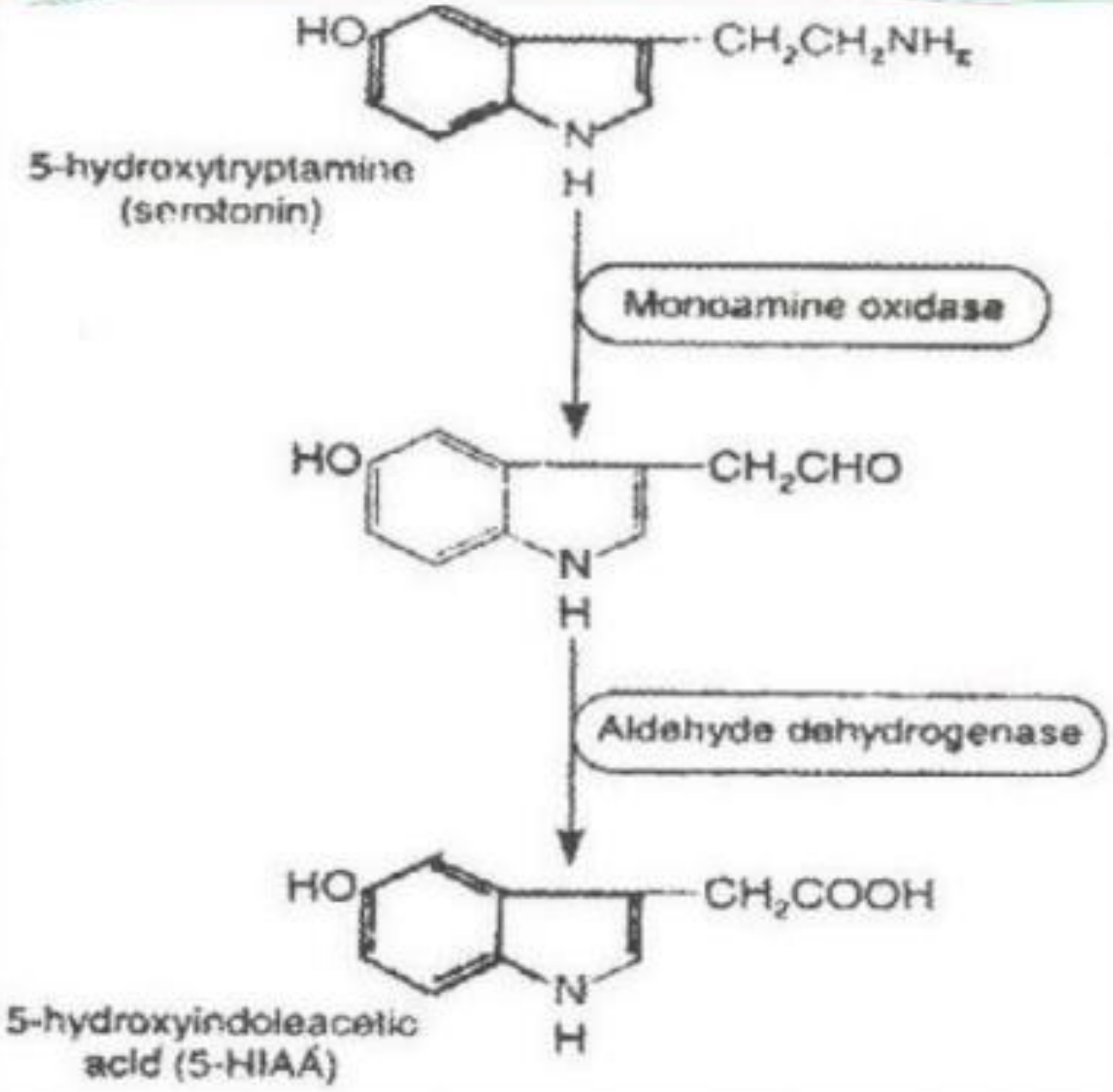
استقلاب السيروتونين Sertonin (2)

- يختلف العمر النصفي $t_{1/2}$ للسيروتونين باختلاف مكان وجوده، فهو طويل نسبياً في الصفيحات الدموية والأمعاء (5- 6 أيام) وقصير جداً في الدماغ (بضع دقائق)

- يستقلب السيروتونين في العضوية إلى جزيئات عاطلة على مرحلتين:

- نزع الأمين المؤكسد للسلسلة الأمينية الجانبية بتأثير الـ MAO وتكوين 5-hydroxy-indol-acetaldehyde الذي يؤكسد بعد ذلك إلى 5-hydroxy-indol-acetic-acid (5-HIAA) الذي يطرح في البول

- ارتباط المجموعة OH بالوضع الخامس بحمض الغلوكورونيك أو بحمض الكبريت



استقلاب السيروتونين

مستقبلات السيروتونين Serotonin

- عرف العديد من المستقبلات النوعية الخاصة بالسيروتونين:

- $5\ HT_1$ ($5\ HT_{1A}$، $5\ HT_{1B}$، $5\ HT_{1D}$، $5\ HT_{1E}$، $5\ HT_{1F}$):
تتوضع بشكل رئيسي في الدماغ وبعض الأوعية الدموية، ويتم تفعيلها عن طريق تثبيط adenylate cyclase

- $5\ HT_2$ ($5HT_{2A}$، $5\ HT_{2B}$، $5\ HT_{2C}$): وهي مهمة خصوصاً في المحيط (الأوعية الدموية، الصفيحات)

- $5\ HT_3$، $5\ HT_4$، $5\ HT_5$، $5\ HT_6$، $5\ HT_7$

- تتوضع هذه المستقبلات في المستويات ما قبل المشابك وما بعدها وترتبط بالبروتينات G (عدا $5HT_3$، فهي مستقبلات قناتية نفوذة للشوارد)

مستقبلات السيروتونين

المستقبل	التوزع	آلية التفعيل
5-HT1A	- نواة رافه - الحصين	cAMP ↓
5-HT1B	- المادة السوداء - الكرة الشاحبة - العقد القاعدية	cAMP ↓
5-HT1D	- الدماغ	cAMP ↓
5-HT1F	- الدماغ	cAMP ↓
5-HT2	-الصفيحات، الليف العضلي الأملس - القشر الدماغي، الغار المعدي	↑IP3/ DAG
5-HT3	الباحة المنخفضة الأعصاب المعوية الأعصاب الحسية	قناة شاردية Na+/ K+
5-HT4	الجملة العصبية المركزية الليف العضلي الأملس	cAMP ↑
5-HT5	الجملة العصبية المركزية	?
5-HT6	الجملة العصبية المركزية	?
5-HT7	الجملة العصبية المركزية السبيل المعدي المعوي الأوعية الدموية	cAMP ↑

Inositol 1,4,5-tris-phosphate

التأثيرات الفارماكولوجية للسيروتونين

- يتصف السيروتونين بتأثيرات محيطية ومركزية وفقاً لتوزعه ومستقبلاته:

- تأثيرات مركزية: وهي تأثيرات متعددة، معقدة، وغير واضحة ولها أهميتها من الناحية الفارماكولوجية

- تأثيرات محيطية: متنوعة تختلف من عضو إلى آخر

التأثيرات المركزية للسيروتونين

- يتدخل serotonin مركزياً في تنظيم النوم (الميلاتونين) وتعديل المزاج (فعل مضاد للاكتئاب) وفي تنظيم الحرارة والشهية (تأثير مولد للقمه)
- يؤدي تفعيل المستقبلات $5HT_2$ إلى تظاهرات فصامية، فمشابهات الـ Lysergic acid Diethylamide (LSD) مشابه للمستقبلات $5HT_2$) تمتلك فعلاً مولداً للهذيان
- يبدل serotonin فعالية بعض النواقل العصبية نتيجة تعدد وتوزع مستقبلاته النوعية في المستويات ما قبل المشابك وما بعدها، فهو يؤدي دوراً هاماً في التكيف والتلاؤم
- يلعب الميلاتونين دوراً في النوم، وهو يلجم إفراز هرمونات الوطاء، نتيجة تأثيراته المضادة للغونادوتروبين، ويملك تأثيرات مضادة للاكتئاب

التأثيرات المحيطية للسيروتونين (1)

- يختلف تأثير السيروتونين في الجملة القلبية الوعائية باختلاف المقدار المحقون والشروط التجريبية والأنواع وحالة الأوعية:

- تقبض في الأوعية الكبيرة (الشرايين والأوردة) بتأثير مباشر على الليف العضلي الأملس ($5HT_{2A}$)، في حين يحدث توسع وعائي بمستوى الشرايين الصغيرة والشريانات (يتعلق الجواب الوعائي بمقوية الأوعية وحالتها الطبيعية أوالمرضية)

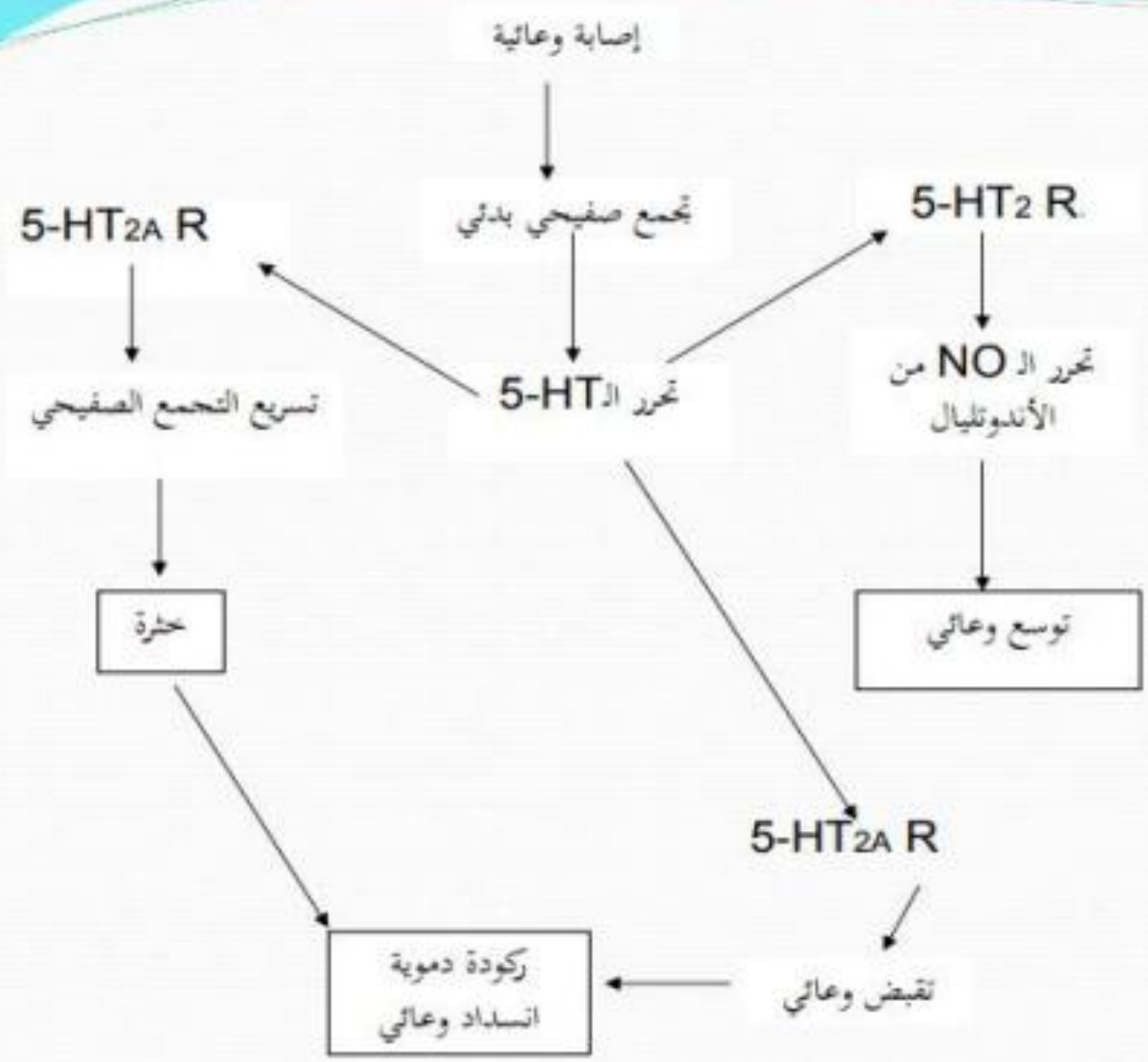
- توسع في الأوعية الإكليلية لدى التطبيق الموضعي في الأوعية الطبيعية وتقبض في الأوعية المصابة

- يقبض الأوردة وهو مسؤول عن تكون الخثرات الوريدية، كما أنه يسبب تجمع الصفيحات ($5HT_{2A}$)، ويزيد من النفوذية الوعائية

- يحدث السيروتونين تأثيرات إيجابيةً في القلب ولاسيما في الانتظام الزمني ($5HT_4$)، وبالتالي يمكن أن يسهم في نشوء بعض الاضطرابات في النظم القلبي، ويزيد من القدرة التقلصية القلبية

- إن تأثيرات السيروتونين في الضغط الشرياني معقدة، وهي حصيلة التأثيرات القلبية الوعائية، ووفقاً للشروط التجريبية (هبوط أو ارتفاع أو لا يوجد تبدل)

التأثيرات الوعائية للسيروتونين



التأثيرات المحيطية للسيروتونين (2)

- يحدث السيروتونين تقبضاً في الليف العضلي الأملس غير الوعائي (المعي الدقيق والرحم والقصبات والحالب):

- يزيد الحركية المعدية المعوية ($5\text{-}HT_4$) وهذا يفسر الإسهالات المشاهدة في سياق المتلازمة الكارسينوئيدية

- يقبض السيروتونين القصبات (إرذاذ السيروتونين ← زلة تنفسية)

- يحدث إقياءات ($5\text{-}HT_3$) بتأثير محيطي على المستقبلات في النهايات العصبية المبهمية للأنبوب الهضمي وفي مستوى المستقبلات الكيميائية لمنطقة الزناد، التي تتنبه بالسيروتونين الجائل في الدوران المحيطي (تستعمل معاكسات $5\text{-}HT_3$ لمنع الإقياءات المحرضة بالمعالجة الكيماوية)

- يضاف إلى ما سبق أن السيروتونين يتصف بفعل مولد للقرحة (يحدث تقرحات معدية عند الحيوان عندما يستعمل بكميات كبيرة)

الحالات السريرية التي يتداخل فيها السيروتونين

١- الشقيقة Migraine : مرض عائلي يتصف بنوب معاودة من الآلام الرأسية

٢- المتلازمة الكارسينوئيدية: اضطراب نادر يترافق مع أورام خبيثة في الخلايا الكرومافينية المعوية، ويتميز بزيادة في إفراز العديد من الوسائط الكيميائية (أهمها 5-HT)

التظاهرات السريرية: إسهالات، توهج، هبات، توسع وعائي جلدي يليه تقبض وعائي، زلة تنفسية ربوية الشكل وأحياناً إصابة في الدسامات القلبية

يعتمد التشخيص البيولوجي لهذه الأورام على عيار تركيز السيروتونين في الدم، وبالتالي زيادة في إطراح الـ 5-HIAA في البول

٣- قصور التروية القلبية: يبدو أن السيروتونين المحرر من الصفيحات الدموية يفاقم قصور التروية القلبية بفعله المقبض الوعائي

٤- تستعمل معاكسات السيروتونين $5\text{-}HT_3$ في معالجة الإقياءات من منشأ دوائي

٥- يلعب النقل العصبي بوساطة 5-HT دوراً في الآلية الإمراضية للاكتئاب والذهان

الشقيقة (الصداع النصفي) Migraine

- مرض عائلي يتصف بنوب معاودة من الآلام الرأسية التي تكون عادة أحادية الجانب، وهو يصيب النساء أكثر من الرجال (1/3)
- يمكن تمييز نمطين رئيسيين من الشقيقة:

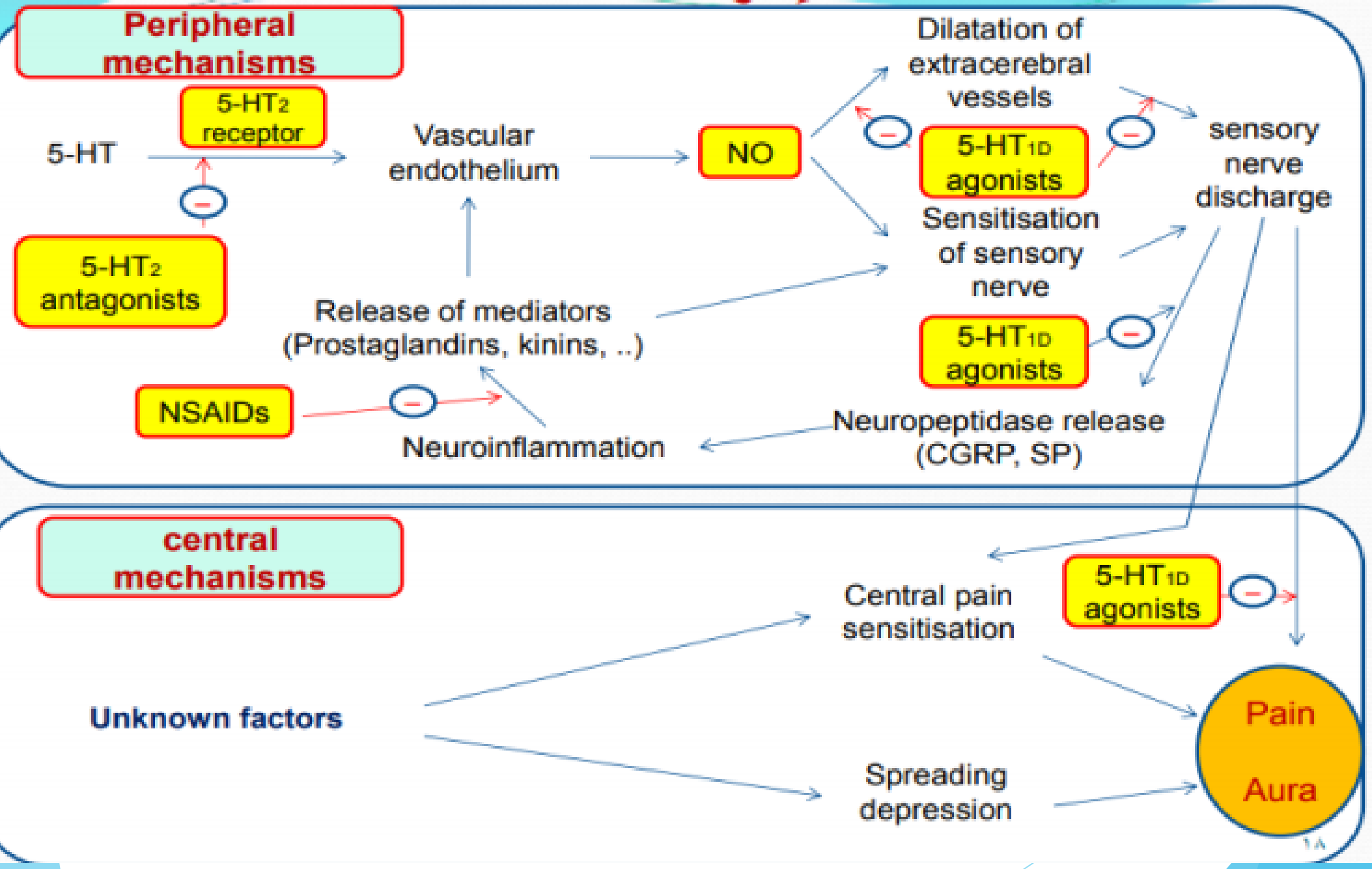
ـ الشقيقة بدون النسمة aura (الشقيقة الشائعة): 80-85 %

ـ الشقيقة مع النسمة aura (الشقيقة الكلاسيكية): يكون الصداع مسبوقاً بأعراض عصبية تدعى النسمة

- يتظاهر أولاً بتقبض وعائي (في مرحلة النسمة aura)، يتلوه توسع وعائي ويبدو أن السيروتونين يلعب دوراً هاماً في التظاهرات الوعائية الحركية
- تتضمن معالجة الشقيقة: ـ المعالجة العرضية (نوعية أو غير نوعية)

ـ المعالجة الوقائية

الآلية الإمراضية للشقيقة



المعالجة العرضية والوقائية للشقيقة

- المعالجة النوعية: تشمل الـ triptans و الـ dihydroergotamine وهي مشابهات لمستقبلات $5\text{-}HT_{1D}$
- المعالجة غير النوعية:

ـ المسكنات مثل NSAIDs (aspirin, naproxen, meclofenamate)

ـ مضادات الإقياء مثل metoclopramide

ـ يمكن استعمال المشتقات المورفينية (codeine sulfate, meperidine)

- المعالجة الوقائية:

ـ حاصرات β (propranolol, nadolol, metoprolol)

ـ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (amitriptyline مثلاً)

ـ حاصرات الكلس (verapamil مثلاً)

ـ معاكسات مستقبلات السيروتونين $5\text{-}HT_2$

مشابهات السيروتونين Agonists

- نميز مجموعتين من مشابهات السيروتونين:

- المشابهات المباشرة: تستطيع هذه المجموعة أن تفعل المستقبلات السيروتونية مباشرة

- المشابهات غير المباشرة: تعمل هذه المجموعة عن طريق زيادة تركيز السيروتونين الداخلي (زيادة اصطناعه أو تثبيط عود التقاطه أو تثبيط استقلابه)

مشابهات السيروتونين المباشرة

- هناك العديد من الأدوية التي تؤثر على مستقبلات السيروتونين 5-HT :

- مشابهات $5\text{-}HT_{1A}$ الانتقائية 8-hedroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin وهو خافض قوي لضغط الدم يؤثر مركزياً لكنه غير مستعمل سريرياً

- مشابهات $5\text{-}HT_{1D}$ (sumatriptan) المستعملة في معالجة الشقيقة

- مشابهات $5\text{-}HT_{4}$ التي تستعمل في معالجة الاضطرابات المعدية المعوية حيث يؤثر metoclopramide بهذه الطريقة (يؤثر أيضاً على مستقبلات الدوبامين)

إن الدواء الجديد tegaserod يعتبر أكثر اصطفائية وهو يستعمل في معالجة متلازمة الأمعاء المتهيجة Irritable bowel syndrome

مشابهات السيروتونين المباشرة

Sumatriptan (Imigrane*)

- أول دواء في مجموعة التريبتانات، يستعمل منذ 1984
- تنبه التريبتانات على اختلاف أفرادها المستقبلات $5\text{-}HT_{1D}$ وهي غير اصطفائية لبقية المستقبلات
- لا تطال التريبتانات بتأثيرها المستقبلات (α_1، α_2، β، D، M، GABA)
- يستفاد من التريبتانات في: - علاج نوبة الشقيقة (لاتفيد في العلاج الوقائي)
  - معالجة نوبة الألم الوعائية الوجهية
- تتصف التريبتانات بجاهزية حيوية ضعيفة عن طريق الفم بلعاً (14–17%)، بينما جاهزيتها بعد حقنها تحت الجلد (97 %)
- لا ينصح باستعمالها عند المرضى المصابين بقصور إكليلي أوباحتشاء العضلة القلبية أو ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط، ويمنع مشاركتها مع أدوية أخرى مقبضة للأوعية
- من أدوية المجموعة: naratriptan, almotriptan, eletriptan, risatriptan, zolmitriptan, frovatriptan

آلية تأثير التريبتانات

- توجد فرضيتان لتفسير آلية تأثير هذه الأدوية:

- تفعيل $5HT_{1B}$ و $5HT_{1D}$ ← تقبض وعائي في أوعية الدماغ ولا سيما حذاء المفاغرات الشريانية الوريدية السباتية

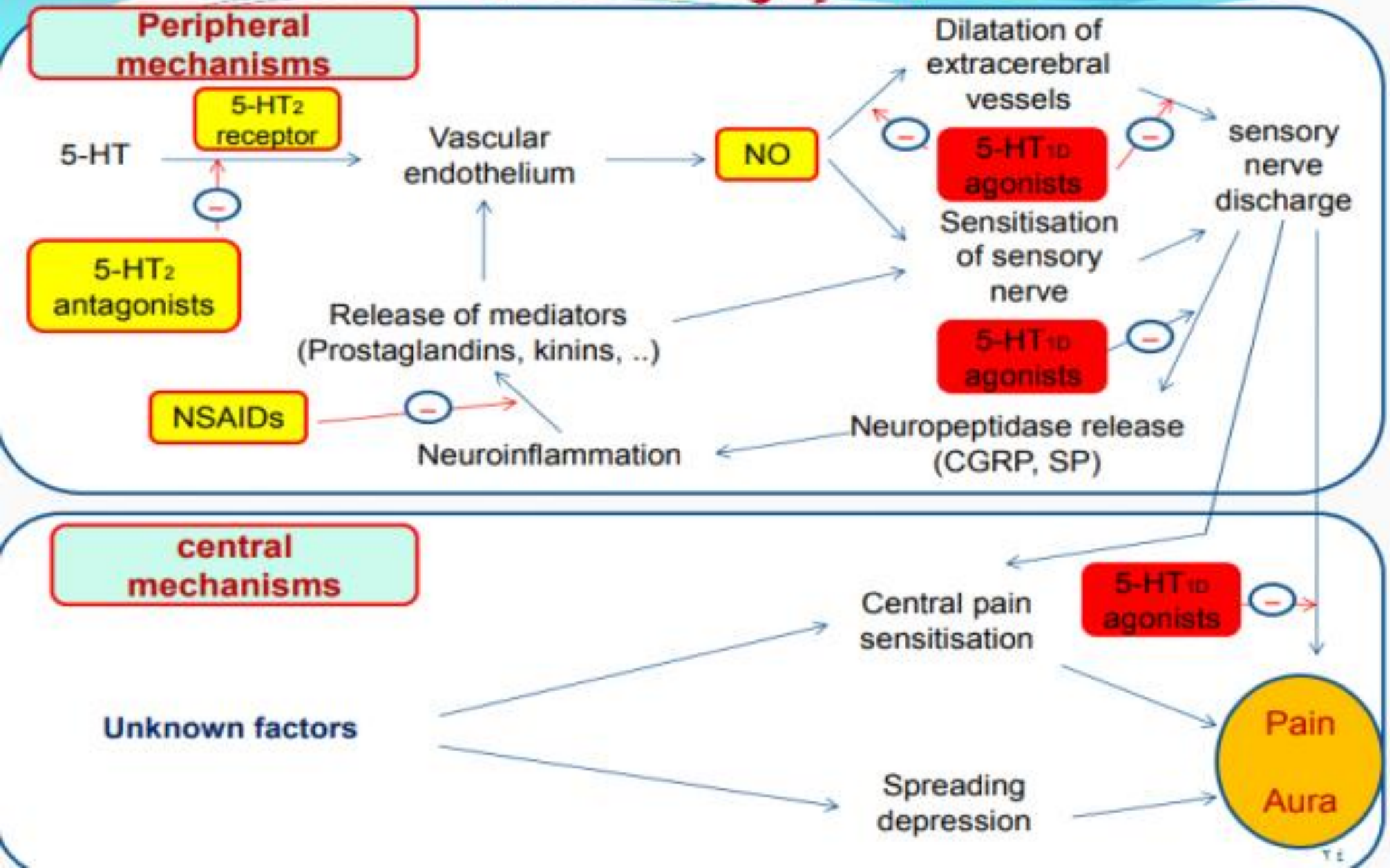
تعمل هذه التفاغرات المتوسعة في الشقيقة على تحويل الدم من الشبكات الوعائية وهذا يؤدي إلى قصور في التروية ونقص الأكسجة

- تسلك المستقبلات $5HT_{1B}$ و$5HT_{1D}$ سلوك مستقبلات ذاتية (ما قبل المشابك) فتنبيهها يغير من تحرر السيروتونين من النهايات العصبية، كما أن مشابهات $5HT_1$ تمنع تحرر الببتيدات العصبية طلائع الالتهاب وبعض النواقل العصبية في مستوى النهاية العصبية، في المسافة ما حول الوعاء (يفيد في معالجة النوبة الحادة للشقيقة)

Sumatriptan والمشتقات الأخرى تثبط مركزياً الألياف الحسية في جدار الأوعية، وهذا يؤدي إلى تناقص الضغط على الجدار الوعائي المحسس بالالتهاب، والذي يكون مصدراً للألم، كما تمنع تحرر الببتيدات (المادة P والـ CGRP) من الألياف العصبية المحيطية المنبهة التابعة لمثلث التوائم

Calcitonin-gene-related peptide

الآلية الإمراضية للشقيقة



مشتقات الارغوت Ergot alkaloids

- مقبضات وعائية تؤثر على مستقبلات α الودية كما أنها تملك تأثيراً مشابهاً لمستقبلات السيروتونين 5-HT1D (مشابه جزئي)
- تستعمل في معالجة نوبات الشقيقة
- أهم أدوية المجموعة: - Ergotamine
  - Dihydroergotamine
- يمكن مشاركتها مع مضاد للهيستامين H1 مثل Cyclizine (Migwell*) أومنبه للجملة العصبية المركزية مثل Cafein (Gynergen*)
- تمتص بشكل جيد عند إعطائها عن طريق الأنف أو حقناً بينما يكون الامتصاص ضعيفاً بالطريق الفموي (الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي مهم)
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 5 سنوات، التحسس، الأمراض القلبية الوعائية (اعتلالات الشرايين الانسدادية، القصور الإكليلي، ارتفاع الضغط الشرياني، متلازمة Raynaud)

مشابهات السيروتونين المباشرة

Oxaflazan

- مضاد اكتئاب يؤثر عن طريق مستقلبه المشابه للمستقبلات السيروتونية $5\text{-}HT_{2C}$
- لا يملك تأثيراً مضاداً لقدرة الكولين

مشابهات السيروتونين غير المباشرة

- تعمل هذه المجموعة عن طريق زيادة تركيز السيروتونين الداخلي إما:
  - بزيادة اصطناعه
  - أو بتثبيط عود التقاطه
  - أو بتثبيط استقلابه
- يزداد اصطناع السيروتونين بإعطاء الـ 5- hydroxytryptophan أو Tryptophan (طلائع السيروتونين)، التي تستعمل كمواد منظمةً للنوم ومضادةً للاكتئاب وهما ينقصان الشهية تجاه السكريات
- لا ينصح حالياً باستعمال هذه الطلائع وذلك بسبب تأثيراتها غير المرغوبة
- يمكن أيضاً زيادة تركيز السيروتونين بـ :

ـ تثبيط عود التقاطه من قبل النورونات (مضادات الاكتئاب SSRIs)

أو ـ تثبيط تقويضه (مضادات الاكتئاب MAOI)

معاكسات السيروتونين Antagonists

- يمكن تمييز عدة مجموعات من معاكسات السيروتونين:

- معاكسات المستقبلات $5\text{-}HT_2$ التي تعبر الحاجز الدموي الدماغي مثل clozapine, amoxapine, risperidone

- معاكسات المستقبلات $5\text{-}HT_3$ (ondansetron, granisetron) التي تفيد في معالجة حالات الإقياء التالية للمعالجة الكيماوية

- معاكسات المستقبلات $5\text{-}HT_2$ التي تملك خواص فارماكولوجية إضافية (مضادة للهيستامين، مركنة) وهي تستعمل في المعالجة الوقائية للشقيقة وتضم:

- methysergide - oxerotone

- cyproheptadine - pizotifen

هي أدوية مهدئة تستخدم في علاج الفصام، وكذلك لعلاج الاضطراب الثنائي القطب واضطراب الشخصية

معاكسات المستقبلات $5HT_2$

- تعبر الحاجز الدموي الدماغي وتصل إلى الدماغ
- تستعمل كمضادات للذهان (clozapine, risperidone, ritenserine, amoxapine)
- ketanserin (معاكس لمستقبلات $5HT_2$ المحيطية) يحدث توسعاً وعائياً، يتعزز بفضل خاصته الحاصرة لمستقبلات α_1 الأدرنرجية، وهو يستعمل سريرياً للسيطرة على بعض تظاهرات المتلازمة الكارسينوئيدية، كما أنه يفيد في المعالجة الوقائية للشقيقة

معاكسات المستقبلات $5HT_3$ (1)

- تفيد في معالجة الإقياءات المحدثة بالأدوية المضادة للسرطانات (doxorubicine, cisplatine...)، التي تحدث زيادة في تحرر السيروتونين من الجهاز الهضمي، الأمر الذي يؤدي إلى تنبيه المستقبلات $5\text{-}HT_3$ الموجودة في النهايات العصبية للعصب المبهم فيحدث الإقياء
- تشمل هذه المجموعة:

  - Dolasetron (Anzemet*)
  - Granisetron (Kytril*)
  - Ondansetron (Zophren*)
  - Tropisetron (Navoban*)

- تثبط هذه الأدوية الإقياءات الناجمة عن تنبيه المستقبلات $5\text{-}HT_3$

معاكسات المستقبلات $5HT_3$ (2)

- تحصر هذه الأدوية بشكل اصطفائي مستقبلات $5HT_3$ في المحيط (الألياف الواردة المبهمة الحشوية) وفي الدماغ (منطقة الزناد)
- تستعمل هذه الأدوية عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي في المعالجة الوقائية للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية (يفضل إعطاؤها قبل ساعة من المعالجة الكيماوية)
- تكون أقل فعالية إذا استعملت بعد بدء الأعراض
- تستقلب هذه العوامل بشكل كبير في الكبد الى hydroxy dolasetron (المستقلب الفعال للدولاسيترون) ويتم إطراحها عن طريق الكلية
- مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، التحسس
- التأثيرات الجانبية: إمساك، تطبل بطن، صداع، هبوط ضغط، ارتفاع معتدل للترانس أميناز