الأكاديمية العربية الدولية
Arab International Academy

الأكاديمية العربية الدولية

المقررات الجامعية

www.aiacademy.info | care@aiacademy.info

مقدمة في علم الأدوية النفسية

دكتور

طلعت إسماعيل عبد الرحمن

مدرس الطب النفسي والأعصاب

بطب الأزهر

الدار العربية للكتاب

دكتور

على إسماعيل عبد الرحمن

مدرس الطب النفسي والأعصاب

بطب الأزهر

جميع الحقوق محفوظة

الطبعة الأولى
١٤٢٧هـ - ٢٠٠٦م

رقم الإيداع:

علم الأدويـــة

علم الأدوية Pharmacology: هو علم دراسة المركبات الكيميائية ذات التأثير العلاجي، فيدرس طريقة تفاعل المركبات الدوائية مع الأجسام الحية لإنتاج التأثير العلاجي عن طريق الإتحاد بالمستقبلات البروتينية أو تثبيط انزيمات معينة ضمن الجسم.

الاسم اللاتيني يأتي من الإغريقية: (pharmacon φάρμακον) يعني دواء، و(logos (λόγος تعني علم.

ويتضمن هذا العلم تركيب المركب الدوائي، خواصه، تأثراته، سميته، تأثيراته المطلوبة، آثاره الجانبية والسمية، الأمراض التي يمكن أن يعالجها.

كما يبحث علم الأدوية pharmacology في التفاعلات المتبادلة بين كل مادة غريبة عن الجسم وأجهزته الحيوية، وتسمي هذه المادة دواء.

وقد **عرّفت** منظمة الصحة العالمية الدواء بأنه «وسيلة هدفها تأمين شفاء أو تحقيق حماية ووقاية أو تأكيد تشخيص أو إدخال تعديلات على وظيفة جهاز حيوي لدراسته، أو إصلاح حالة مرضية».

وكلمة سيكوفارماكولوجي **تعني علم الأدوية النفسية، أو العلم الذي يتعامل مع العقاقير التي تؤثر على الحالة النفسية أو الوظائف النفسية للفرد.**

openkanal.com

كما يوجد علم آخر وثيق الصلة به وهو علم الأدوية العصبية أو نيوروفارماكولوجي Neuropharmacology**، والذي يتناول تأثير العقاقير على النسيج العصبي في الجسم.**

ويهتم علم الأدوية بدراسة

(١) **المادة الطبية (الدواء)**: فيزيائياً وكميائياً وحيوياً، ويحدد مصدرها وإسمها العلمي وأشكالها الصيدلانية.

(٢) **تـأثير الأدويـة والقـدرة الدوائيـة**: ويتعمـق في دراسـة تـأثيرات الـدواء في مستويات التنظيم الحيوي كافة وبصفة خاصة في جزيئاتها الخلوية، ويكشف عن آليات حدوث هذه التأثيرات.

(٣) **الحركية الدوائية**: ويبحث في العلاقات الكمية المتبادلة بين الدواء والعضو المستهدف في الجسم من حيث عامل الزمن من خلال جولة الدواء داخل الجسم الحي.

(٤) **تجريب الأدوية ومقارنتها**: ويهتم باختبار الدواء في الحيوان المناسب، للكشف عن تأثيراته الدوائية وتأثيراته الضارة، تمهيداً لبحث تأثيره في الإنسان.

(٤) **بحث تأثير الأدوية على البشر**: ويؤلف المرحلة الأخيرة من مراحل اختبار الدواء، وتتم الدراسة الدوائية عادة في الإنسان السليم المتطوع والمريض، للتأكد من نتائج الاختبار على الحيوان.

(٥) **التداخل أو التآزر الدوائي**: ويوضح النتائج المفيدة والضارة الناتجة من أخذ المريض أكثر من دواء في وقت واحد.

(٦) **السميه الدوائية**: ويهتم بتحديد تأثيرات الدواء الضارة (السمية)، وآليات حدوثها.

(٧) **بحث كيفية تطبيق الأدوية أو المعالجة الدوائية**: وهو يضع أسس التدبير العلاجي الدوائي ويرسم خططه المثلى، معتمداً على حقيقة التأثيرات الدوائية المفيدة والضارة الخاصة بهذا الدواء. ويعتمد في ذلك على حدوث هذه التأثيرات، وعلى واقع حركية هذه الأدوية ونتائج تداخلاتها.

مصطلحات هامة في مجال علم الأدوية

١- العقار: Drug

هي كلمة مشتقة من الكلمة الفرنسية Drogue **وتعني العشب الجاف. ويعني أي مادة كيميائية لها قيمة وفائدة محددة في علاج الحالات المرضية. وقد يُعرف** العقار النفسي **بأنه مادة منبهة أو منشطة** Stimulants **أو مادة مثبطة** Depressants **أو مادة مهلوسة** Hallucinogens.

فالعقار«**هو كل مادة يتناولها الكائن الحي بأي صورة من الصور (صلبة أو سائلة أو غازية) وبأي طريقة (بالفم أو الحقن أو الاستنشاق أو التدخين) وأياً كان مصدرها (طبيعياً أو تخليقياً) وتؤدي إلى تغيرات في هذا الكائن سواء كانت تغيرات تركيبية بنائية، أو تغيرات وظيفية في جزء معين من الجسم أو في الجسم كله، وتشمل هذه التأثيرات التغيرات الجسمية والنفسية والسلوكية والمزاجية.**

ويُعطى كل دواء ثلاثة أسماء هي

أ- الاسم **الكيميائي**: أي التركيب الكيميائي.

ب- الاسم **العلمي**: وهو اسم الشهرة العالمي الذي يُعرف به العقار على مستوى العالم، كأن نقول عقار **فلوكساتين**.

ج- الاسم **التجاري**: وهو الاسم الذي تطلقه الشركة المنتجة للدواء، ومثال

ذلك أن يسوق عقار الفلوكساتين بأسماء من قبيل بروزاك، فلوزاك، ديورازاك وهكذا.

٢- السم Poison

أي مادة يؤدي تناول جرعة بسيطة منها إلى اضطراب أو خلل وظيفي معين، أو إحداث أضرار جسيمة على الصحة، وقد تؤدي إلى الوفاة، وقد يصبح العقار سماً إذا تم تناوله بكميات زائدة عن المطلوب، وهذا ما نراه في سوء استخدام البعض للعقاقير أو لاستخدام جرعات عالية في العلاج مثل تسمم الليثيوم.

٣- مستقبلات الدواء Drug Receptors

هي أماكن الارتباط التي يتحد فيها الدواء بالخلية، حيث يتم استقبال العقار، وقد تكون هذه المستقبلات موجودة على غشاء الخلية أو داخلها. ويعمل العقار على هذه المستقبلات سواء لتنشيطها أو لإغلاقها. وقد أشار **لانجلي** Langley عام ١٨٧٨ إلى هذا الموقع لأول مرة عند دراسته لأثر مادة الأتروبين على معدل إفراز اللعاب لدى القطط. أما الاستخدام الأول لمصطلح مستقبل فكان على يد **إيرليك** Ehrlich عام ١٩١٣.

٤- المادة المشابهة [المنشطة] Agonist

هي أي مادة كيميائية شبيهة بالدواء وتلتحم بمستقبلاته وتتفاعل معها، ومن ثم تنشط هذه المستقبلات، وتعطي تأثيرات فارماكولوجية إضافية للدواء الأصلي. وقد يكون التنشيط كاملاً Full agonist أو جزئياً Partial agonist وفي الحالة الأولى تعطي المادة أقصى استجابة لها عن طريق شغلها لكل المستقبلات، أما في الحالة الثانية فتكون الاستجابة جزئية حتى لو شغلت المادة كل المستقبلات.

٥- المادة المضادة Antagonist

وهي أي مادة كيميائية ترتبط بمستقبلات الدواء دون تنشيطها، ولكنها تشغل المستقبل فقط، كما لو كانت تغلقه في وجه الدواء، ومن ثم تمنع التحام العقار بهذا المستقبل، وبالتالي تمنع تأثيره الفارماكولوجي. أو هي أي مادة تضاد التأثير الفارماكولوجي لمادة أخرى.

٦- مشاركة الأدوية Drug combination

ويقصد بها إعطاء دوائين معاً سواء كانا منفصلين أو متحدين في الشكل الصيدلاني، وذلك إما بهدف تقليل سمية أحدهما أو زيادة تأثير الآخر. **فالتداخل أو التآذر الدوائي** يعني حدوث تفاعلات حيوية بين الأدوية المشاركة في جزئيات خلايا الأعضاء ولاسيما الأعضاء والأجهزة المرتبطة بمراحل الحركية الدوائية (الجهاز الهضمي) مسببه نقصاً أو زيادة في توصيل الدواء إلى مكان تأثيره. أو المرتبطة بآليات التأثير الدوائي محدثة تغيراً في استجابة العضو الهدف لفعل الدواء.

ويحدث هذا نتيجة لأخذ عدة أدوية في آن واحد أو بتتابع مباشر، وقد تأخذ هذه المشاركة أحد الأشكال التالية:

١- مشاركة إضافية Addition وفي هذه الحالة يمكن الحصول على مفعول عدة أدوية تؤخذ معاً وبنفس الفعالية التي نحصل عليها لو أعطينا هذه الأدوية كل على حدة.

٢- مشاركة تآزرية أو مساندة Synergism أي الحصول على مفعول الأدوية معاً بصورة أكبر من الحصول على فعاليتها إذا أعطيت كل على حدة. **فالتآزر** محصلة إضافة جبرية للتأثير المتماثل للأدوية المأخوذه، سواء أكان هذا التأثير **نافعاً** في الأصل كأخذ دوائين معاً من مقلدات الودي، فهما

يتفـاعلان سـويا بمجمـوعهما الجـبري مـع المسـتقبلات المسـكارينية أي المستقبلات التي تتأثر بفعل مادة المسكارين، أم كـان **ضـاراً** كتنـاول دوائين سامين للأذن، كأخـذ حمض الاتكـرين مـع الجنتاميسـين، فمـن الممكـن أن يسبب تآزرهما نقصاً شديداً في السـمع أو صـمماً. وقـد يحـدث التـآزر أيضـاً عـلى الـرغم مـن وجـود اخـتلاف في آليـة حـدوث التـأثير المتماثـل كتـآزر الأسبرين مع مضادات الفيتامين k في منع التخثر، فالأسـبرين يـؤثر بمنعـه تجمع الصفائح الدموية، في حـين تـؤثر مضـادات الفيتـامين k بتثبـيط إنشـاء عوامل التخثر المرتبطة بالفيتامين k.

٣- مشاركة تقوية Potentiation أي إعطاء دوائين معـاً بهـدف زيـادة مفعـول كل منهما. **فالتقوية** تظهر بزيادة تأثير أسـاسي لأحـد الأدويـة المشـاركة عنـد تعاطي دواء آخر معه، فمثلاً قد يزيد ديازيبام (مضـاد قلـق) أو مـورفين أو الكحـول مـن تـأثير الفعـل المنـوم للكلوروبرومـازين (مضـاد ذهـان)، عـلى الرغم من أنه لا يبدي نفس القدرة لدى استعماله منفرداً.

٤- مشـاركة **متضـادة** Antagonism أي إعطـاء دوائـين معـاً فيلغـي أحـدهما مفعول الآخر، أو يعطي مفعولاً معاكساً لـه، نتيجـة التحـام أحـدهما بـنفس مستقبلات الدواء الآخـر. وتحـدث عنـد اسـتخدام أدويـة متعاكسـة التـأثير كأخـذ دواء حـال للـودي مـع دواء مقلـد لـه، فبتنافسـهما عـلى المسـتقبلات الإدرينالنية «التي تتحسس بفعل الأدرنـالين» يضـعف التـأثير. أو لأسـباب أخري مثل استخدام الفنتوين والميللريل يقلل مـن تـأثير الكوتـابين (يقلـل الإمتصاص من المعدة).

ومجمل القول أن حوادث التـداخل الـدوائي كثـيرة ومعقـدة، ويـرتبط حـدوثها

بمختلف مراحل الحركة الدوائية أو بآليات التأثير الدوائي، بعضها ثابت بالتجربة، وبعضها محتمل الحدوث.

٧- الجرعة Dose

هي كمية الدواء اللازمة لتغيير وظيفة عضوية بهدف علاج مرض ما.

٨- الجرعة العلاجية Therapeutic dose

الجرعة التي تُحدث أفضل تجاوب بين الدواء والجسم، وهي تتراوح بين الحد الأعلى Maximal dose أي أكبر جرعة من الدواء لا تسبب تفاعلات سامة، وبين الحد الأدنى Minimal dose وهي أصغر جرعه قادرة على إحداث تغيرات حيوية في الجسم، أي هي متوسط الحدين تقريباً. ويندرج تحت مفهوم الجرعة العلاجية مجموعة من المفاهيم الفرعية المرتبطة به، وهي:

أ- **الجرعة الفعالة** Effective Dose: هي أقل جرعة قادرة على إحداث التأثير العلاجي المطلوب لدى ٥٠٪ من الأفراد بحد أدنى Minimum Effective Dose (MED-50).

ب - **الجرعة المميتة** Lethal Dose: وهي أقل جرعة كافية لإحداث الموت لدى ٥٠٪ من الأفراد (LD-50) والتي يمكن اعتبارها مؤشراً لسمية الدواء.

ج- **المؤشر العلاجي** Therapeutic Index وهو المؤشر الآمن في استخدام الدواء، ويمكن حسابه بقسمة الجرعة المميتة على الجرعة الفعالة (LD-50/MED-50) ويجب أن تكون الجرعة الفعالة أكبر من الجرعة المميتة بنحو عشر مرات أو أكثر، وهذا يعني أنه كلما ارتفع المؤشر العلاجي كلما زاد أمان الدواء.

obeikandi.com

وتتأثر الجرعة الدوائية العلاجية بالعديد من العوامل نوجزها فيما يلي:-

١- **سن المريض**: حيث تختلف جرعة الدواء المستخدمة عند الأطفال وكبار السن عن تلك المستخدمة في البالغين. ويعتبر الأطفال أكثر حساسية لتناول الأدوية، ومن ثم يجب حساب الجرعة المستخدمة لديهم بدقة، وتُستخدم لذلك عدة معادلات سواء عن طريق عمر الطفل، أو وزنه، كما في المثال التالي:

- جرعة الطفل = عمر الطفل / ١٢ X جرعة الكبار.

- جرعة الطفل = وزن الطفل / ١٥٠ X جرعة الكبار.

٢- **جنس المريض**: تعتبر النساء أكثر تأثراً بالأدوية من الرجال، نظراً لانتشار النسيج الدهني لديهن بشكل أكبر، وهو من الأماكن التي تتركز فيها العديد من الأدوية.

٣- **وزن المريض**: حيث يتم حساب الجرعة لكل كيلوجرام من وزن الجسم، ومن ثم فكلما زاد وزن المريض، زادت الجرعة المستخدمة.

٤- **وقت إعطاء الدواء**: حيث يكون امتصاص الدواء في معدة خالية من الطعام أسرع منه في حال امتلائها.

٥- **طريقة إعطاء الدواء**: جرعة الحقن الوريدي أقل من جرعة الحقن العضلي، التي تكون بدورها أقل من الجرعة المستخدمة عن طريق الفم.

٦- **سرعة إخراج الدواء**: كلما كان خروج الدواء من الجسم سريعاً، كلما زادت جرعة الدواء.

٩- مفهوم نصف حياة العقار

فترة عمر نصف الحياة للعقار Half-life هي الفترة التي ينخفض فيها تركيز الدواء في الجسم إلى النصف، ويمكن تحديدها بالفترة اللازمة لإخراج ٥٠٪ من الجرعة المستخدمة من الدواء خارج الجسم. أو هي الفترة اللازمة لاختفاء ٥٠٪ من الجرعة المستخدمة من الدواء من بلازما الدم (حيث يتحد الدواء). ويمكن حساب عدد الفترات التي يختفي بعدها العقار تماماً من الجسم. فإذا كانت فترة عمر النصف لعقار ما ٢٠ ساعة مثلاً، فهذا يعني أنه سينخفض مستواه في الدم إلى النصف بعد ٢٠ ساعة، ثم إلى الربع (٢٥٪) بعد ٢٠ ساعة أخرى، وإلى الثمن (٥ , ١٢٪) بعد ٢٠ ساعة ثالثة، وهكذا.

١٠- تراكم الدواء Drug accumulation

أي زيادة نسبة الدواء في الدم نتيجة تراكم تأثيراته نظراً لبطء عملية إخراجه من الجسم، ومن ثم قد تظهر أعراض سمية من الدواء نتيجة لارتفاع نسبته في الدم.

١١- مصطلح الحمضية PH:

كلمة حمضية تكون من حرفين: الأول (P) وهو مأخوذ من كلمة Potential وتعني احتمالية أو رجحان، والثاني (H) ومأخوذ من كلمة هيدروجين Hydrogen، والكلمة **تعني** تركيز أيونات الهيدروجين في محلول ما. ويستخدم المصطلح للإشارة إلى حمضية أو قلوية مادة ما. وعادة ما يشار إلى حمضية المواد برقم يتراوح بين (صفر – ١٤) حيث يكون الرقم ٧ مساوياً للتعادل، أما الرقم أكبر من ٧ فيعني أن المادة قلوية، والرقم أقل من ٧ يعني أن المادة حمضية. وكلما زاد اقترب الرقم من ١٤ كلما أشار إلى درجة أكبر من القلوية، وكلما اقتربنا من الصفر فتكون المادة أكثر حمضية. ويلعب هذا المؤشر دورًا كبيرًا في عمليات امتصاص الأدوية وتأثيرها.

obeikandl.com

١٢- الأعراض الجانبية Side effects

وهي الأعراض غير المرغوبة عاجلة أو آجلة، بسيطة أو خطيرة، عابرة أو دائمة التي تنتج من استعمال الدواء.

وقد عرَّفت **منظمة الصحة العالمية** هذه التأثيرات أنها «تفاعلات ضارة، تحدث عرضاً بالمقادير القانونية المخصصة للاستعمال عند الإنسان بهدف الوقاية أو التشخيص أو المعالجة».

وتحدث التأثيرات الجانبية بسبب **آلية تأثير الدواء**، سواء أكان هذا التأثير **أولياً** كحدوث تقرحات هضمية بفعل أدوية الأورام، أم كان تأثيراً **ثانوياً** كظهور ارتفاع في توتر باطن العين لدى مصاب بالماء الأزرق عولج بدواء مضاد للكولين. **أو** يرتبط **بعوامل شخصية مباشرة**: داخلية (العمر والجنس والوراثة والمناعة)، أو خارجية (الغذاء والمناخ والتداخل الدوائي)، أو مرضية (قصور كلوي أو كبدي أو قلبي أو اضطراب نفسي سابق لأخذ الدواء).

وقد يسبب الدواء أضرار تعود إلى **خطأ في استخدامه** (موانع الاستعمال)، أو لأخذه بجرعة كبيرة (تسمم حاد)، أو لعدم احترام المريض قواعد استعماله كالاستمرار في تناول بعض الأدوية التي تميل إلى إحداث حالة من الاعتياد أو الإدمان.

وهناك مبحث دوائي جديد «علم الأدوية اليقظ»، غايته تعريف أضرار الدواء ليتلافى صانعه وواصفه ومستعمله، كل منهم ضمن مجال اختصاصه، الأسباب المهيئة لظهور تلك الأضرار. كما أنه يرمي إلى رسم خطة لمعالجة كل ظاهرة ضارة دوائية المنشأ.

١٣- التأثير الماسخ Tetragenicity

أي الآثار التشويهية التي يُحدثها العلاج في الأجنة، وهو ما يعرف بالعيوب أو التشوهات الخلقية لعقار ما إذا ما تناولته المرأة أثناء الحمل.

١٤- التأثير الوهمي للعقار

أي لا توجد مادة فعالة، وهو ما نسميه بالتأثير الوهمي Placebo effect للدواء، وكلمة الوهمي هذه تعني « أنني سأسعد أو ارتاح I'll please. وهذا التأثير يمكن أن نراه على بعض الأفراد إذا تناولوا موادً غير فعالة على أنها دواء. فقد يتناول المريض كبسولة لا تحتوي على أي مادة فعالة بل على كمية من السكر أو النشا، ومثل هذه الكبسولة تؤدي إلى زوال الأعراض لديه. ولا يعني الأمر بالضرورة أن كلاً من ظهور الأعراض أو اختفائها هو مجرد وهم، ولكن في حالة اختفاء الألم على سبيل المثال يكون من الواضح أن التأثير الوهمي جاء كنتيجة لقيام الجسم بإفراز المسكنات الداخلية لديه كاستجابة لاعتقاد أن العلاج تم تناوله. وهذا النوع من التأثيرات السلوكية يوضح مدى تأثير العلاج الحقيقي في رفع أو خفض التأثيرات الحقيقية له.

١٥- الحركة الدوائية

العلاقات الكمية المتبادلة بين الدواء والعضو المستهدف في الجسم نحو عامل الزمن في مراحل جولته داخل الجسم. وتتطلب استجابة الأعضاء والأجهزة لفاعلية الدواء إيصاله إلى خلاياها بتركيزات مناسبة. فالدواء بعد اجتيازه الحواجز الحيوية بحدوث **الامتصاص**، ينتقل إلى الدم فيرتبط قسم منه ببروتيناته، ويتوزع القسم الحر المتبقي سريعاً خارج الأوعية، ثم تقوم بعض الأعضاء والأجهزة التي انتشر الدواء فيها ولاسيما الكبد، بتحويل كامل جزئيات الدواء أو بعضها، في مرحلة **الاستقلاب** (الأيض)، إلى مركبات جديدة هي المستقلبات(المادة النشطة).

وبعدها يدخل الدواء ومستقلباته إلى خلايا الأعضاء المستهدفة. وفي نهاية رحلة الدواء **يقذف** إلى خارج الجسم عن طريق أعضاء الإفراغ بحدوث **الإخراج**.

و البحث في جولة الدواء داخل الجسم الحي أصبح واضحا وذلك بفضل استخدام وسائل حديثة في مجال الاختبار الحيوي مثل النظائر المشعة والدواء الموسوم. ولهذا فإن الحركة الدوائية تتميز حالياً بأن البحث فيها يعتمد على الرياضيات الحديثة لمعرفة مصير الدواء منذ أخذه حتى إخراجه.

إن الدراسة المبسطة في الممارسة الطبية لحركة الدواء تكتفي عادة بتحديد تركيزاته في الصورة الدموية وفي البول، وبتطبيق هذه المعلومات على معادلات رياضية مخصصة لهذا الهدف، يستطيع الطبيب تعيين مستويات الدواء في الأنسجة المختلفة (حجم التوزيع) نسبة لما يخرج منه يومياً، وتقدير الطرق الملائمة لأخذ الدواء ولاسيما معرفة تركيزه في مكان تأثيره عند المستقبلات، وأخيراً تحديد الجرعة الملائمة لحالة المريض.

١٦- التأثير الدوائي

وهو استجابة بعض الأعضاء والأجهزة لما يحدثه الدواء من تغيير في فسيولوجيتها إثر وصوله إلى خلاياها المستهدفة بتركيز مناسب وفي مدة زمنية محددة.

وآلية التأثير الدوائي تعود إلى القدرة الكامنة في كل من الدواء والخلايا المستهدفة. ويعزي هذا الانتقاء المتبادل إلى وجود جزئيات متميزة في هذه الخلايا، مؤلفة من البروتينات أو الأحماض النووية (المستقبلات). فالتأثير الدوائي إذن، هو نتاج تفاعل الدواء ومستقلباته مع هذه المستقبلات.

١٧- الأشكال الصيدلانية

تكـوين مسـتحضرات تحتـوي العـنصر الـدوائي الفعـال ليصـبح الـدواء قـابلاً للاستعمال بطريق الإدخال المناسب، وليكون أخذه متلائماً مع نفسية المريض ومع حالته المرضية، وتكون الأشكال الصيدلانية صلبة أو لينة أو سائلة. فالأشكال **الصلبة**، تجهز للاستعمال، إما بطريق الفم بلعاً أو قضماً أو مصاً،أودفناً تحت الجلد، أو بعد حلها بالمذيب المناسب، وإما بطريق المهبل، وإما بطريق الشرج، وإما تطبيقاً موضعياً على الجلد.

والأشكال **اللينة** (مراهم)، تهيأ للتأثير الموضعي (تطبيقاً على الجلد والمخاطيات)، أو للتأثير العام كاستعمال مرهم النتروغليسرين في معالجة خناق الصدر، أو هلام مركبات الألومين في معالجة قرحة المعدة.

والأشكال **السائلة** للاستعمال شرباً (شراب وجروع وإكسير ومستحلب وقطرات)، أو تقطيراً في الأنف والأذن والعين (قطرة)، أو طلاء على المخاطيات ولا سيما البلعوم (طلاء) أو إرذاذاً (حلالات هوائية)، أو زرقاً خلالياً وتشريباً ناحياً ومفصلياً وتسريباً وعائياً «وريدياً أو شريانياً» (سائل معقم ضمن زجاجات مختلفة السعة، وأكياس من اللدائن).

١٨- التجارب الدوائية:

الهدف: دراسة كل دواء سواء أكان جديداً لم يسمح باستعماله في المعالجة بعد، أم كان متداولاً لمراقبته دورياً ولمقارنته بأدوية تماثله في التأثير.

يمر الدواء في هذه التجارب بطريق طويل، فهو يخضع لسلسلة من الأبحاث التي تتم عادة على **أربع** مراحل، هي: مرحلة صيدلانية كميائية فيزيائية، ومرحلة تجريبية في الحيوانات، ومرحلة سريرية في الإنسان، ومرحلة إحصائية.

ففي المرحلة **الصيدلانية** الكميائية الفيزيائية، يحرر العنصر الفعال من مصدره العضوي (النباتي أو الحيواني أو الجرثومي.....) أو المعدني نقياً، أو يحضر الدواء إنشائياً، وبعدها يخضع هذا الدواء لدراسة كميائية فيزيائية لبيان هيكله ونقاوته وثباته وقابلية انحلاله ووزنه الجزيئي.

وفي المرحلة **التجريبية** في الحيوان يدرس الدواء على عضو معزول عن الحيوان وفي الخلايا المعزولة عنه والمزروعة، وفي الحي حيث يبقى الحيوان محافظاً على وعيه أو بعد تخديره. ويشترط في التجارب على الحيوان أن تتلاءم فسيولوجيته مع نوعية التأثيرات الدوائية المرتقبة. **والهدف** من تجربة الدواء على الحيوانات البحث عن خصائصه الدوائية وسميته، لترابط هذين المجالين معاً، إذ إن نتائج دراسة أحدهما قد تدعو إلى تعديل منهج دراسة المجال الآخر أو تبديله كلياً. فدراسة **الخصائص الدوائية** تكون للوصول إلى أفضل سبيل في إعطاء الدواء منفرداً أو مشتركاً مع غيره، وذلك اعتماداً على المعلومات المستقاة من التجارب المخصصة لمعرفة امتصاصه وتوزيعه وتحوله الحيوي (استقلابه) وإخراجه وتداخلاته الدوائية. وتشمل دراسة خصائص الدواء: البحث في تأثيراته، المفيدة والضارة، والكشف عن آليات حدوثها إن أمكن ذلك. ودراسة **السمية** العاجلة الحادة والآجلة المزمنة، فتجرى على نوعين من الحيوانات أو أكثر (قارضة وغير قارضة). ومنها البحث عن التأثير المشوه للجنين والتأثير المسرطن للدواء. وتعد نتائج التجارب على الحيوانات، حجر الزاوية ونقطة الانطلاق لمتابعة دراسة الدواء لأنها تمهد للبحث فيه عند الإنسان.

وفي مرحلة اختبار الدواء على **الإنسان**، يجرب الدواء على الإنسان السليم المتطوع، وعلى المريض، وفي حالات خاصة ونادرة جداً على عضو معزول عنه.

والدواء المراد دراسته في الإنسان، يجب أن يكون سهل التحمل، ذا تأثير دوائي (ثابت بالتجربة الحيوانية). وإن تجربة الدواء على الحيوان لا تعطي في الحقيقة انعكاساً صادقاً لصلاحيته، إلا إذا كان الاختبار مبنياً على دراسة سريرية بشرية يقينية.

وتعتمد الطرق المتبعة في هذه المرحلة، إما على طريقة **التعمية البسيطة** باستخدام الدواء المموة تارة والدواء الحقيقي تارة أخرى، ولكليهما شكل صيدلاني واحد، وذلك من دون معرفة المجرب عليه. وإما بطريقة **التعمية المزدوجة** التي يبقى فيها المجرب عليه والطبيب بعيدين عن معرفة المادة الصيدلانية المستعملة في الاختبار.

أما في المرحلة **الإحصائية**، فتجمع المعلومات الناتجة من الدراسة في كل من المراحل الثلاث السابقة،ثم تجرى دراسة إحصائية كاملة لهذه المعلومات، وبذلك يكون ملف الدواء مجال البحث جاهزاً لدراسته من قبل لجان رسمية مخصصة لهذا الهدف، وهذه اللجان، إما أن ترفض الدواء بعد اختباره من قبلها، وإما أن تسمح بتصنيعه ليصبح قابلاً لصرفه من الصيدليات. وتختلف مدة السماح هذه وفقاً للأنظمة المتبعة في بلد التصنيع، وهي غالباً من ٣ إلى ٥ سنوات، على أن تعاد دراسة الدواء دورياً بعد مضي هذه المدة الزمنية.

١٩- علم الأدوية السريري

دراسة الدواء على الإنسان السليم والمريض. والهدف من هذه الدراسة :

أولاً : تقييم كل دواء جديد للتأكد من نتائج تجربته على الحيوان، وكل دواء متداول لإعادة اختباره، ولمراقبة تأثيراته المفيدة والضارة.حيث أن المعلومات المتوافرة من دراسة الدواء على الحيوان، لا تنطبق كلياً على الإنسان، بسبب الاختلافات الفسيولوجية بينه وبين معظم الحيوانات،

ولتعذر إحداث الاعتلالات البشرية نفسها في الحيوانات أحياناً.

ثانيا: وضع أسس ومبادئ دوائية سريرية مطمئنة للطبيب متعلقة بفاعلية الدواء لدى الإنسان، ودرجة تحمله، ونسبة أضراره العاجلة والآجلة وأنواعها المختلفة وعلاماتها المنذره، ونتائج مشاركته لأدوية أخرى.

***

obeikandl.com

التنظيمات الخاصة والدولية

سنّت معظم الحكومات المصنّعة للدواء قوانين خاصة بها، بغية تنظيم صناعة الدواء واختباره ومراقبته،ففي الولايات المتحدة الأمريكية (مؤسسة الغذاء والدواء F.D.A) والنمسا والسويد وسويسرا (اللجنة الدوائية التابعة لكل منها)، تفرض التنظيمات المتبعة حالياً من قبل كل منها على مصنع الدواء تقديم دراسة وافية وكاملة عن البحوث التجريبية التي أجريت على الدواء في مراحل البحث الدوائي الأربع (الصيدلانية الكيميائية الفيزيائية والتجربة عند الحيوان والاختبار على الإنسان والإحصائية)، وعندئذ تقوم هذه المؤسسات الدوائية الخاصة بالدولة بإعادة الدراسة لديها. ولا يقتصر هذا الأمر على الدواء الجديد، وإنما تعاد هذه الدراسة على كل دواء متداول مرة كل خمس سنوات. وفي **إنجلترا** (لجنة سلامة الدواء، لجنة دنلوب)، وفي **فرنسا** (لجنة الترخيص بتسويق الدواء)، فالتنظيمات الخاصة بكل منهما أكثر اعتدالاً؛ إذ لا يوجد شرط يفرض إعادة دراسة الدواء المتداول، ويقتصر في الدواء الجديد على دراسة تجريبية حيوانية مع مراقبته عند الإنسان. وهنالك تنظيمات حكومية (**البرتغال** مثلاً) أكثر تساهلاً مع الدواء لأنها تكتفي بتقديم مصنِّع الدواء تقريراً موجزاً عن نتائج تجربته الحيوانية واختباره، وربط بعض المنشورات الإعلامية بهذا التقرير.

من أجل هذه الاختلافات، أصدرت منظمة **الصحة العالمية في عام ١٩٧٥** نشرة باسم «دليل تقويم الأدوية الطبية»، جاء فيها وصف مفصل للمراحل الواجب اتباعها، منذ تجهيز الدواء كيميائياً حتى اختباره على الإنسان. كما أن مجموعة الدول الأوربية نسقت التنظيمات الدوائية الخاصة بدولها، فوضعت عام ١٩٧٥ توصيات

في «دليل توجيهي للمراقبة الدوائية»، اشترطت فيه صراحة، ضرورة إجراء مراقبة اختبارية من دون أن تكون علاجية على الإنسان السليم، بهدف تقويم نتائج الدراسة التجريبية على الحيوان. وشملت توجيهات هذا الدليل ضرورة إجراء تدقيق تحليلي انتقادي لملخص الإحصاء الحيوي.

***

obeikandl.com

تـاريخ الأدوية والأدوية النفسية

نظرة تاريخية:

البحث عن الدواء كان من أهم أهداف الإنسان الأول في سبيل المحافظة على صحته، معتمداً على ما في الطبيعة من مواد نباتية وحيوانية ومعدنية، علمته التجربة فوائدها. ثم أخذ عدد الأدوية البدائية يزداد مع مرور الزمن.

ويعد **بابيروس** (Papyrus 1550 ق.م) من أوائل المخطوطات الدوائية في التاريخ. وبعد قرون من الركود، بدأ تاريخ الأدوية في الظهور مع مطلع العهد الميلادي، إذ سطع نجم عدد من العلماء ولاسيما **غالين** (Galien 130-200 م).

وفي الصين برع **شن تونج** (القرن ٢٢ ق.م) مؤسس علم الصيدلة الصيني، الذي ألف كتاب الصيدلة الصيني المشهور: «بن تساو»، كما اكتشف تأثير نبات «شانغ شانج» وهو نبات « الإفيدرا» المنشط والمعرق، والذي نستخلص منه الآن مادة الإفيدرين Ephedrine. كما استخدموا أيضا أدوية من أصل حيواني أو معدني، وكانوا ينقعون الأعشاب الطبية في الماء أو يخمرونها، واستعملوا منها المراهم والضِّمَادات الطبية، كما استخدموا منها الحمامات الساخنة والباردة والتدليك، وقسموا العقاقير النباتية إلى **ثلاثة** أقسام: الحلو لتغذية العضلات، المالح لتغذية العروق، والمر لتغذية الجسم. وأعطوا أهمية كبيرة للأدوية المفردة، وتجنبوا الأدوية المركبة، وتبادلوا فيما بعد المعلومات الطبية مع المسلمين.

وفي **مصر** القديمة احتكر الكهان ممارسة الطب والصيدلة في معاهد خاصة ملحقة بالمعابد كانت تسمى « **بيرعنخ**» أي « بيوت الحياة»، وكانت تُدرس في هذه المعاهد العلوم والنباتات الطبية من حيث صفاتها وزراعتها وأنسب الأوقات لجمع

العقـاقير منهـا. وكـان المصريـون يقومـون بتحضـير أدويـتهم مـن النباتـات البريـة المزروعة في مصر وفي البلاد من حولها، وكانـت الملكـة **حتشبسـوت** ترسـل العثـات لتجوب البلدان المحيطة لجمع النباتـات الطبيـة والعطريـة وزراعتهـا في مصر. ويعـد **أمحوتب** واحداً من أشهر أطباء وصيادلة مصر القديمة في القرن الثلاثين قبل الميلاد. وقد سجل المصريون القدماء خبرتهم بالأدوية على جـدران المعابـد والقبـور وأوراق البردي، ومن أشهر هذه البرديات: بردية **ايبرس** (القرن ١٦ ق.م) ، وبردية **كـاهون** (القرن ١٩ ق.م)، وقد تحدثت هذه البرديات عن نباتات طبية عديدة تنمو في أرض مصر أو تسـتورد مـن الصـومال والجزيـرة العربيـة والحبشـة. ومـن العقـاقير التـي اسـتخدمها قـدماء المصريـين وورد ذكرهـا في برديـاتهم عقـاقير مـن أصـل نبـاتي كالأنيســون (الينســون) وبــذر الكتــان، والخــروع، والبصــل، وبــذر الخــس، والثوم،والخشـخاش، والزعفـران والشـمر، الفجـل وقشر الرمـان. كـما اسـتخدموا عقاقير من أصول حيوانية كغدد الثور ومرارته، وعسل النحل، ولبن الحمار. إضـافة إلى العقـاقير ذات الأصـل المعـدني كالحديـد والـزرنيخ والحجـر الجـيري وخـلات الرصاص وكبريتات النحاس والملح (كلوريد الصوديوم).

وقد استفاد الإغريق من تراث قدماء المصريين والبابليين وسـائر شـعوب العـالم القديم في التداوي بالأدوية المفردة بشكل خاص، والمركبة بصفة عامة. وقد اعتبروا الثعبان رمزاً للحياة والحكمة والشفاء، مثلما اعتبر المصريون ثعبان الكوبرا رمزاً لها. ومن أشهر علماء الأدوية المفردة عند الإغريـق **أبقـراط** (٤٦٠ -٣٣٧ ق.م) الملقـب «أبـو الطـب» و**ثيوفراسـتوس** (٣٨٧-٣١٧ ق.م) «أبـو النبـات» **وأرسـطو** (٣٨٤-٢٢٣ ق.م) «المعلم الأول»، وديسقوريدس وجالينوس وغيرهم.

واستفاد الرومان من حصـاد الأدويـة المفـردة لـدى الإغريـق وقـدماء المصريـين

والبابليين والبطالمة عن طريق مدرسة الإسكندرية التي انتقلت معارفها إلى روما. واشتهر من الأطباء المعالجين بالعقاقير المفردة: «**كانو** واندروماك» (٢٠-٧٠ ق.م) و«**ديسقوريدس**» (٦-٥٠ ق.م) المعروف بـ (أبو العقاقير)، وله كتاب باسم الحشائش ذكر فيه ما يزيد عن ٥٠٠ عَقّاراً نباتياً، «**وجالينوس**» أبو الصيدلية (١٣٠-٢٠١ق.م)، وله ٩٨ كتاب في الطب والصيدلة، والذي صنف الأدوية إلى ثلاث أصناف: بسيطة ومركبة، والمقيئة والمسهلات والسموم.

وجاء **العرب** وحملوا المشعل، فأخذوا المعلومات الدوائية عن أسلافهم ولاسيما عن اليونانيين والإغريق، ونقدوها وأضافوا إليها، فعرفوا وجود القلويات واستعملوا المواد العطرية في معالجة أمراض الصدر،والراوند في الإسهال وأمراض الكبد، والأفيون في الأرق والألم. وتعد بحوث الأدوية في مخطوطاتهم وأسفارهم الطبية ثروة ضخمة. وامتاز أسلوبهم بالوضوح في وصف الدواء، وذكر مصدره وماهيته، وفوائده في مختلف الأمراض، ومقداره وسميته ومضاد الانسمام به، وكانوا أول من أنشأ المدارس لتحضير الأدوية وتحديد أماكن بيعها، بل وافتتحوا الصيدليات العامة في عهد الخليفة **المنصور** في أواخر القرن الثامن للميلاد.

وقد بقيت هذه المؤلفات العربية الدوائية مصدراً مدرسياً نفيساً، ومعقد آمال الأطباء ومحط رجائهم في سائر كليات الطب في العالم طوال خمسة قرون.

وقد ترجم معظمها إلى اللاتينية لغة الطب آنذاك، ثم إلى لغات متعددة. ولذا اهتم تاريخ الطب، بالأسماء النابهة من أطباء العرب الذين كان لهم الأثر المباشر في تقدم دراسة الطب إجمالاً والدواء خاصة، وفي التفنن في طرق المعالجة، أمثال: **صابر بن سهل** واضع أول دستور للأدوية باسم «قرابادن» اشتقاقاً من كلمة أقرباذين الفارسية، **والرازي** الذي خصص أجزاء عدة من سفره المشهور «الحاوي» **وابن**

سينا الذي خصص كثيراً من مؤلفاته للبحث في علم الأدوية وأشهرها «القانون»، وابن **زهر** الذي أخذ بالمنهج التجريبي عوضاً عن التقليدي في دراسة الدواء في كتابه «التيسير»، وابن **البيطار** وهو أعظم نباتي في عصره، وقد صنف الأدوية النباتية في كتابه «جامع المفردات»، و**داوود** الأنطاكي صاحب كتاب «التذكرة»، وغيرهم.

ووصل عدد الأدوية المفردة على يدي ابن البيطار إلى ١٤٥ دواءً مفرداً معدنياً، و١٨٠٠ دواءً نباتياً، و١٣٠ دواءً حيوانياً. ويعتبر العرب أول مَن استعمل نبات السكران وهو نبات سام يحتوى على مادة شديدة السمية هي الإستركنين Strychnine، ولم يتمكن العلماء المحدثون من عزل هذه المادة من ذلك النبات إلا في القرن الثالث عشر الهجري / التاسع عشر الميلادي. كما استعملوا نباتات الأكونيت Aconite والقنب Cannabis والإرجوت Ergot كمسكن للألم، وهم أول مَن استعمل الأفيون كمنوم ولتسكين الألم وإيقاف السعال ومنع الإسهال، كما استعمل العرب البصل لمعالجة أمراض الصدر، والثوم لمعالجة الديدان وأمراض المعدة، والتين لمعالجة الإمساك.

وقد عرف نبات الأفيون في العالم الإسلامي واستخدمه الأطباء المسلمون منذ القرن الرابع الهجري/ العاشر الميلادي، كما ذكره داود الأنطاكي في كتابه التذكرة، ووصفة ابن الجزار في كتابه «زاد المسافر» في صفة دواء يسهل النوم.

وفي عهد النهضة **الأوربية** ١٥٠٠م بدأت تجربة الدواء على الحيوانات، وكان للفسيولوجيون ولاسيما **ماجندي وكلود برنار**(Magendy and clodpernar)، الفضل الأوفر في تطوير علم الأدوية ليصبح بعدها علماً مستقلاً، وفي النصف الثاني من القرن التاسع عشر كان **أوزوالد شميدبرغ** (Oswald Schmiedeberg 1838-1921) أول أستاذ لعلم الأدوية الحديث، ويعُدّ مؤسس هذا العلم.

وفي بداية القرن العشرين أدخل (إرليخ Erligh) البحث العلمي التجريبي للتحكم في الجراثيم بواسطة الدواء، فكان اكتشاف المضادّات. ومع تطور الكيمياء في هذا القرن، بدأ العلماء رحلة بحث شاقة مع المادة الكميائية، للكشف عن أغوارها وصولاً إلى جوهرها وقياس وزنها الجزيئي، انتهت بعدها بتحضير أدوية إنشائية.

علم الأدوية النفسية أو سيكوفارماكولوجي Psychopharmacology

يعد علماً حديثاً نسبياً، فعمره يقارب الستين عاماً. وترجع البدايات الصحيحة لهذا العلم إلى عام ١٩٤٩ حين أشار الطبيب الاسترالي كاد Cad إلى أثر أملاح الليثيوم Lithium salts في علاج حالات التهيج التي تصيب مرضى الذهان Psychotic agitation. وقبل هذا التاريخ امتدت معرفة الإنسان بالآثار الطبية للأعشاب لآلاف السنين،، ولكنها كانت من منطلق الاكتشاف بالصدفة أو التجربة والخطأ.

فمع بداية القرن السادس عشر الميلادي انتشر استخدام **الشاي** والقهوة في أوربا وبلاد العرب باعتبارهما مادة علاجية، الأمر الذي أدى إلى ظهور المقاهي وانتشارها. يضاف إلى ذلك نبات **التوباكو** Tobaco الذي اكتشفه كولومبوس في أمريكا وأحضر بذوره إلى أوربا، واستخدم كمادة علاجية أيضاً، وتم استخلاص المادة الفعالة فيه والتي سميت بالنيكوتين Nicotine نسبة إلى جان نيكوت J. Nicot سفير فرنسا في البرتغال، واستخدم في علاج أمراض الرئة.

وفي عام ١٨٢٠ حاول الصينيون الحد من انتشار استخدام مادة الأفيون نظراً لما

سببته من إدمان الأفراد عليها.

وفي عام ١٨٧٤ تم تخليق **الهيروين** Heroin من الأفيون، واعتبر آنذاك أقل خطراً من الأفيون أو المورفين، وبدأت شركة باير في تسويق هذا المنتج الجديد عام ١٨٩٦، وجاءت تسميته بالهيروين من اعتباره بطل الأدوية Hero. أما مادة **الكوكايين** Cocaine فقد استخلصها بابلوا مانتيجازو P. Mantegazzo في عام ١٨٥٩ من أوراق نبات الكوكا، وكتب عن تأثيراتها المدهشة كمادة تزيل الألم والشعور بالتعب والإجهاد، وتخفف الاكتئاب. وقد أشار فرويد إلى الآثار التخديرية لهذه المادة. وذاع استخدام المادة بعد ذلك كجزء من تركيبة الشراب الشعبي في أمريكا والمعروف بالكوكاكولا، وكان هذا المشروب يحتوي ما نسبته ٦٠ ملليجرام من الكوكايين، ولكن في عام ١٩١٤ وبعد حدوث العديد من حالات الوفيات نتيجة لتناول كميات كبيرة من الشراب أصبح استعماله خروجاً على القانون.

أما عقار **الأمفيتامين** Amphetamine قد كان أو لدواء تخليقي يتم تصنيعه واكتشافه عام ١٨٨٧، وشاع استخدامه كمادة منبهة، بل إنه أُستخدم في الحرب العالمية الثانية كأحد المنشطات التي يستخدمها الجنود للتغلب على التعب والسهر والإجهاد.

ويُعد موريو (**Moreau 1804-1844**) رائداً في العصر الحديث في مجال استخدام العقاقير للتحكم في السلوك المرضي، فقد استخدم مزيجاً من الحشيش والقهوة لعلاج هذه الاضطرابات، واستمر الموقف على هذا النحو حتى عام ١٩١٨ حين استطاع فون جوريج **V. Jauregg** الحاصل على جائزة نوبل في مجال الطب النفسي، أن يستخدم العقاقير المستخدمة في علاج الملاريا لعلاج المرحلة الثالثة من

مرض الزهري Syphilis، والذي يصيب الجهاز العصبي ويمر بعدة مراحل على مدة سنوات، وتكون أعراضه في المرحلة الثالثة والنهائية أعراضاً عقلية.

وفي عام ١٨٣٢ تم تصنيع مادة الكلورال هيدرات Chloral Hydrate التي ظلت تستخدم إكلينيكياً كمادة مهدئة ومنومة لمدة تزيد عن القرن. وفي عام ١٨٦٢ تم تصنيع حمض الباربيتيوريك Barbituric acid الذي اكتشفه الطبيب الألماني باير، والذي اشتقت منه بعد ذلك الباربيتيورات واستخدمت لأول مرة في الطب عام ١٩٠٥ لعلاج الحالات النفسية كالأرق والقلق، كما استخدمت كمادة مخدرة في العمليات الجراحية.

وفي عام ١٨٨٦ أقترح لانج Lang استخدام أملاح الليثيوم في علاج حالات الهياج التي تصيب بعض المرضى، وبعد ذلك بعدة سنوات (١٩٤٨) لوحظ مدى تأثير هذه الأملاح على أعراض مرض الهوس Mania واستفاد المرضى منها استفادة كبيرة، حتى أنها مازالت تستخدم حتى الآن في علاج هذه الأعراض، وفي الوقاية من حدوث نوبات انتكاس لهؤلاء المرضى.

وفي عام ١٩٣١ اقترح كل من سين وبوز Sen & Bose استخدام قلويات نبات الروالفيا Rouwalfia alkaloids في علاج الحالات العقلية. وجدير بالذكر أن الطبيب البرتغالي جارسيا دي أورتا G. De Orta قد أشار في مذكراته التي كتبها في بداية القرن السادس عشر، إلى تأثير أحد الأدوية التي تعامل معها لأكثر من ثلاثين عاماً في الشرق الأقصى. وهذا الدواء تم استخلاصه من جذور نبات روالفيا سيربنتينا Rouwalfia Seprntina الذي تعود تسميته إلى الطبيب وعالم النبات الألماني ليونارد روالف الذي جاب أنحاء العالم لدراسة النباتات الطبية.

وقدم ساكيل Sakel عام ١٩٣٣ ما عرف بالعلاج بالإنسولين Insulin

therapy الـذي انـتشر كطريقـة علاجيـة عرفـت باسـم العـلاج بغيبوبـة الإنسـولين Insulin coma therapy في أربعينات القرن الماضي. وفي عام ١٩٣٨ قدم سيرليتي Cerelti العلاج بالصدمات الكهربية التي استخدمت ومازالت على نطاق واسع، وتُعد أحد الطرق الفعالة في علاج الاضطرابات الذهانية بشكل عام، ونوبات الاكتئاب بشكل خاص، خاصة تلك المصحوبة بميول ورغبات انتحارية عالية.

وفي عام ١٩٥٢ استطاع علماء الكيمياء في سويسرا استخراج مادة الريزربين Reserpine من نبات الورالفيا، وكان لها تأثير واضح في علاج الفصام. وفي نفس العام استطاع كل من شاربنتيه ولابوريه Charpentier & Labortit في فرنسا تصنيع مادة الكلوروبرومازين Chloropromazine وهو المشتق الأول من مشتقات الفينوثيازين Phenothiazine المستخدمة بنجاح في علاج الاضطرابات الذهانية. وقد استطاع العلماء باستخدام هذه المادة الفعالة أن يوقفوا علاج هذه الاضطرابات بالجراحة النفسية التي كانت سائدة في تسعينات القرن التاسع عشر، بل إن هذا العقار أزاح أيضاً طريقة العلاج بغيبوبة الإنسولين، التي صارت مجرد تاريخ في هذا المجال. وفي عام ١٩٥٧ ظهرت مضادات الاكتئاب التي تلاها ظهور عقاقير البنزوديازيبين Benzodiazepines عام ١٩٦٠ والتي استخدمت ومازالت حتى الآن على نطاق واسع في علاج اضطرابات القلق.

أهمية دراسة علم الأدوية النفسية:

(١) طالب علم النفس يدرس السلوك الإنساني في السواء والمرض، وعلم الأدوية النفسية يدرس تأثير العقاقير على السلوك أيضاً، ومن ثم تصبح العلاقة بين دراسة السلوك ودراسة ما يؤثر عليه علاقة وثيقة تحتم على دارس السلوك أن يتعمق في دراسة هذه العلاقة.

(٢) دارس علم النفس يتناول من بين ما يتناوله بالدراسة مادة علم النفس الفسيولوجي التي يتعرف من خلالها على الأساس البيولوجي للسلوك الإنساني بشكل عام، ويدرس علم النفس الإكلينيكي الذي يتعرف من خلاله على المظاهر المرضية المختلفة التي تصيب السلوك، وعلم النفس المرضي الذي يتعرف من خلاله على أسباب الأمراض النفسية بيولوجية كانت أو نفسية أو اجتماعية.

وبعد هذه المعرفة المتكاملة يصبح لزاماً عليه أن يتعرف على كيفية علاج الاضطراب النفسي سواء بأنواعه (دوائياً أو نفسيا أو أخري).

(٣) الأخصائي النفسي يعمل كعنصر هام من أعضاء الفريق العلاجي. ويلعب الأخصائي النفسي في هذا الفريق دوراً لا يقل أهمية عن أدوار باقي الأعضاء إذ عليه المساهمة في تحديد المرض وتشخيصه، أو تحديد المشاكل التي يعاني منها المريض من خلال الأدوات التشخيصية المختلفة التي يستخدمها لهذا الغرض (أدوات القياس النفسي). كما يقوم الأخصائي النفسي بتقييم حالة المريض أثناء العلاج وبعده لتحديد مدى التحسن الذي طرأ عليه من جراء أساليب العلاج المختلفة.

(٤) الأخصائي النفسي له دور في مجال البحث العلمي سواء من حيث دراسة بعض الفئات المرضية، أو دراسة الاعتماد على العقاقير، أو تصميم أدوات تشخيصية جديدة تتميز بدرجات عالية من الصدق والثبات.

(٥) استخدام الأدوات النفسية المختلفة يعتمد في كثير من الأحيان على مدى سلامة الوظائف النفسية والحركية لدى المريض، بل إن بعضها يعتمد أساساً على مدى التآزر البصري الحركي لدى المريض سلباً وإيجاباً، وبالتالي فإن الأمر يستوجب دراية الأخصائي النفسي ومعرفته بالأنواع المختلفة للأدوية، وتأثيراتها

الفارماكولوجية على السلوك ليتمكن من تقدير الدرجات التي يحصل عليها المريض على الاختبارات المختلفة التي يتأثر أداؤه عليها بما يتناوله من أدوية، وذلك للحصول على درجات صادقة يمكن تفسيرها بصورة صحيحة. فقد يرجع ارتفاع الدرجة أو انخفاضها على الأداء والتي قد تشير إلى اضطراب الوظيفة، إلى أثر العلاج الذي يتناوله المريض أكثر من كونها اضطراباً في حد ذاته أو علامة من علامات المرض. وكل هذا يساعد على رسم صورة أكثر دقة عن حالة المريض ومدى تحسنه، وما طرأ عليه من تغيرات (إيجابية أو سلبية) نتيجة تناوله للعلاج، ومن ثم وضع التشخيص الدقيق للحالة، ورسم خطة علاجية أكثر نجاحاً.

ملاحظة هامة: دارس علم النفس لعلم الأدوية النفسية لا تجيز له وصف هذه الأدوية أو كتابتها للمرضى تحت أي مسمى. فوصف الأدوية النفسية هو من صميم عمل الطبيب النفسي الذي يرأس هذا الفريق، وهو الوحيد المصرح له بوصفها والمسئول عما ينشأ عنها من تأثيرات إضافة إلى مسئولياته الأخرى. ولا تأتي هذه الحتمية من فراغ، بل تأتي من خلال ما قام الطبيب بدراسته في علوم الطب المختلفة، وما اكتسبه من مهارات التشخيص والعلاج، ومعرفة مدى تداخل الأدوية فيما بينها من تأثيرات، ومن ثم فهو الوحيد القادر على تحديد المرض ووصف العلاج المناسب للمريض.

ولا يجب أن ننسى حقيقة عليمة فيما يخص الأدوية النفسية ألا وهي أن المرض الواحد قد يوصف له أكثر من علاج، وأن الدواء الواحد لا يصلح في علاج نفس

المرض بالنسبة للعديد من الأفراد، وأن ما يصلح لمريض قد لا يصلح لمريض آخر يعاني من نفس المرض، بل إن الأمر يتوقف على العديد من العوامل منها سن المريض، وحالته الصحية العامة، وما يتناوله من أدوية أخرى لعلاج أمراض مختلفة يعاني منها، وهي الأمور لا يستطيع تحديدها إلا الطبيب النفسي وحسب.

***

obeikandl.com

الحركة الدوائية

الحركة الدوائية Pharmacokinetic تعني حركة الدواء داخل الجسم، والتي تتضمن كل من عمليات الامتصاص، والتوزيع، والتمثل الغذائي، والإخراج، وكل هذه التغيرات تتحدد بالخصائص الفيزيقية والكيميائية للدواء، والتي تسمح له بالمرور عبر جدران الخلايا لإعطاء التأثير المطلوب.

أولاً: مرحلة امتصاص الدواء Drug Absorption:

للحصول على التأثيرات الفعالة للدواء يجب أن يصل العقار إلى أنسجة الجسم سواء كانت هذه الأنسجة سطحية أو عميقةً، وهذا التأثير لا يمكن أن يحدث إلا بعد أن يتم امتصاص الدواء.

وتتم عملية الامتصاص بمرور الدواء عبر غشاء أو جدار الخلية الذي يتكون كما هو معروف من مجموعة من الجزيئيات العضوية الدهنية التي تحتوي على الفوسفور ومن ثم تسمى بالفوسفوليبديات Phospholipids بالإضافة إلى جزيئات البروتين، وهذا الجدار يتميز بخاصية هامة هي خاصية شبه النفاذية Semi permeability التي تسمح لبعض المواد بالنفاذ من خلاله سواء إلى داخل الخلية أو إلى خارجها. وينتقل الدواء عبر أغشية الخلايا بعدة طرق: منها **الانتقال السلبي** أي الانتقال من المناطق الأكثر تركيزاً إلى المناطق الأقل تركيزا. أو **الانتقال النشط** حيث تدخل الأدوية إلى الخلية أو تخرج منها عن طريق وجود حاملات خاصة موجودة في غشاء الخلية.

وتتوقف درجة امتصاص الدواء في هذه الحالة على مجموعة من العوامل منها:-

١- الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء، فالأدوية التي تذوب في الدهون تختلف في سرعة امتصاصها عن تلك التي تذوب في الماء.

٢- كمية الطعام الموجود في المعدة ونوعيته، ويعمل الطعام على تخفيف الدواء من ناحية، كما يعتبر حاجزاً فيزيقياُ يحول بين العقار وسطح المعدة مما يقلل عملية الامتصاص. كما أن الطعام عادة ما يستمر في المعدة لقرابة الساعتين قبل أن ينتقل إلى الأمعاء، وبالتالي يتأخر استكمال عملية الامتصاص في الأمعاء.

٣- صورة العقار (شراباً أو أقراصاً)، فالشراب أسرع امتصاصاً من المواد الصلبة التي يتطلب امتصاصها تكسيرها أولاً وذوبانها لتصبح في صورة سائلة.

٤- درجة حموضة المعدة أو ما يسمى بالـ (PH)، فالأدوية ضعيفة الحمضية تمتص بشكل جيد من المعدة، بينما تمتص الأدوية ذات القلوية الضعيفة من الأمعاء. وتعتمد درجة حمضية المعدة على كمية العصارة المعدية (حمض الهيدروكلوريك) وعلى الخصائص الكيميائية للدواء.

٥- وجود أدوية أخرى في المعدة، إذ قد يمنع أحد الأدوية امتصاص دواء آخر، أو تتكون ترسبات من الأدوية نتيجة تفاعلها.

وعادة ما يتم امتصاص معظم الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم باستثناء الكحوليات،في الأمعاء الرفيعة، وبعدها يدخل الدواء إلى الدورة **البابية الكبدية** Portal circulation عن طريق الوريد الكبدي البابي حتى تصل إلى الكبد، حيث

تتم عمليات التمثيل الغذائي، ومن ثم إلى الدورة الدموية العامة. أما المواد التي يتم تناولها تحت اللسان فيتم امتصاصها عبر الغشاء المخاطي المبطن للفم وتدخل إلى الدورة الدموية العامة دون المرور على الدورة الكبدية البابية، وهو ما يحدث أيضاً للأدوية التي يتم تناولها عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي. وهناك بعض الأدوية التي يتم التخلص منها في المرحلة الكبدية، ومن ثم لا تتوفر بشكل كبير في باقي أجزاء الجسم، ومن أمثلة ذلك عقار الأسبرين والكلوروبرومازين، الأمر الذي يتطلب تناول جرعة كبيرة منها إذا ما أخذت عن طريق الفم مقارنة بالجرعة المستخدمة منها عن طريق الحقن.

ولبعض الأسباب العلاجية قد يكون من الضروري تأخير عملية الامتصاص بهدف إحداث مفعول واحد منتظم في زمن محدد من ناحية، ولتفادي التغير في تركيز الدواء في الدم من ناحية أخرى، كما هو الحال في تناول الأدوية الزيتية (المختزنة) التي يتم تناولها بالحقن العضلي.

وما بين عملية الامتصاص وظهور تأثير العلاج الدوائي تمر فترة زمنية تسمى بفترة التأخر أو **التباطؤ البيولوجي** Biological lag وهذا التأخر يعبر عن الفترة الزمنية التي يتغير فيها الدواء داخل الجسم من مادة غير فعالة إلى مادة فعالة. وتختلف العقاقير في فترة التباطؤ هذه، فقد تستغرق من دقائق إلى ساعات أو حتى أياماً حتى تعطي التأثير المطلوب.

ثانياً: عمليات التمثيل الغذائي للدواء Drug metabolism :

هي العمليات التي يتعرض لها الدواء داخل الجسم وتحدث فيه بعض التغيرات، حيث يتحول بها الدواء من الصورة غير الفعالة إلى الصورة الفعالة، وهو ما يسمى بالتحولات البيوكيميائية Biotransformations.

ويعني هذا أن الدواء يتحول داخل الجسم إلى مواد أخرى (ذائبة في الماء غالباً) يسهل خروجها من الجسم. وتحدث معظم عمليات التمثيل الغذائي بشكل عام في الكبد عن طريق مجموعة من الإنزيمات التي تُحدث عمليات الأكسدة Oxidation والاختزال Reduction، وخاصة الأدوية القابلة للذوبان في الدهون Lipid soluble وهناك بعض الأدوية يتم تمثيلها في مناطق أخرى كالرئة أو الكلى أو القناة الهضمية، وخاصة الأمعاء.

وتتأثر عملية التمثيل الغذائي للأدوية بالعديد من العوامل، بعضها يرجع إلى الدواء ذاته، وبعضها يرجع إلى الأفراد، ويمكن تلخيصها فيما يلي:

١- العوامل **الوراثية** التي تحدد مدى ما يتوفر للفرد من إنزيمات، وبالتالي قد نجد بعض الأدوية فعالة عند مريض ولكنها تفقد فعاليتها عند مريض آخر تنقصه بعض الإنزيمات اللازمة لعمليات التحول البيوكيميائي.

٢- **عمر** المريض، فما هو متوفر من إنزيمات لدى الأطفال يختلف عما هو متوفر لدى كبار السن، بالإضافة إلى كفاءة الكبد في إفراز إنزيماته، تلك الكفاءة التي تختلف باختلاف السن.

٣- وجود عقاقير أخرى يستخدمها المريض قد تتداخل في فعاليتها مع العقار الحالي مما يزيد أو يقلل من كفاءة العقار المستخدم.

٤- وجود بعض البكتريا في الأمعاء قد يؤدي إلى تكسير العقار كما يحدث مع دواء البنسلين، أو تتسبب الإنزيمات الهاضمة في تكسير الدواء.

٥- درجة سلامة الكبد مما يؤثر على معدل التخلص من الدواء، ومن ثم وجوده في الجسم لفترة أطول من اللازم.

٦- الخواص الكيميائية للدواء، من حيث قابلية العلاج للذوبان في الماء أو في الدهون.

٧- شكل الدواء (شراباً أو كبسولات) وطريقة تناوله.

٨- جرعة الدواء.

وتأثيرات الدواء تختلف بين الأفراد بعضهم البعض، ولدى نفس الفرد باختلاف المرحلة العمرية التي يمر بها، وتختلف عند الذكور عن الإناث لاختلاف التركيب الهرموني، والإنزيمات لدى كل منهما، بل إن التغيرات الثقافية والمناخية يمكنها أن تغير من تأثير الدواء. كذلك تتأثر المسألة بالتاريخ الدوائي للفرد حيث يؤثر هذا التاريخ في عمليات التمثيل الغذائي لديه، أو تُحدث بعض ظواهر التحمل أو الحساسية.

ثالثاً: توزيع الدواء في الجسم Drug distribution :

بعد عملية الامتصاص يصل الدواء إلى مجرى الدم وفي هذه المرحلة يتوزع العقار بين السوائل الموجودة داخل الخلية Intracellular أو الموجودة خارجها Extracellular، ويكون مروره من الدم إلى الأنسجة مروراً سريعاً. ويتوزع الدواء على أعضاء الجسم ليصل في النهاية إلى مستقبلاته التي يمارس تأثيره الفارماكولوجي من خلالها. ومعظم الأدوية تعتمد في تأثيرها على المستقبلات على تركيز السائل المحيط بالمستقبل. ويصل العقار إلى أماكنه بواحد من ثلاثة طرق: انتقال **سلبي** Passive diffusion حيث تنتقل جزيئات الدواء من التركيز الأعلى إلى التركيز الأدنى، وهذه الحالة لا تتطلب أي نوع من الطاقة. أو عن طريق الانتشار **الميسر** Facilitated diffusion حيث يرتبط جزيء الدواء بجزيء من البروتين يعمل على مروره خلال غشاء الخلية حتى يدخلها، ولا يحتاج الأمر إلى أي نوع من

الطاقة، ومن الأدوية التي تمر بهذه الطريقة **الدوبامين والمورفين**. أما الانتشار الثالث فيتم بالانتقال **النشط** Active transport حيث تنتقل جزيئات الدواء من التركيز الأدنى إلى التركيز الأعلى، وبالتالي فهو انتقال يتطلب طاقة ليعمل عكس هذا التركيز، كما لو كان يسبح ضد التيار.

ويتحدد توزيع الأدوية عبر أنسجة وأعضاء الجسم المختلفة على التغذية الدموية الموجود في هذه المناطق، فالأعضاء ذات التغذية الدموية الكثيرة يكون توزيع العقار فيها أكبر من تلك ذات التغذية القليلة، ويصل تركيز العقار فيها إلى الحد المطلوب خلال دقائق معدودة. وبعض المناطق توجد بها حواجز تمنع وصول الأدوية إليها، بما في ذلك المخ أو المشيمة. كذلك يتأثر توزيع الدواء في الجسم على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء.

كما **يتأثر** توزيع الدواء على مدي قابليته للذوبان في الدهون التي تحدد قدرة العقار على الارتباط ببروتينات البلازما. كما تؤثر الحمضية (PH) على عملية التوزيع، فالعقاقير الحمضية تميل دوماً للتراكم في الأماكن التي يكون فيها معدل الـ (PH) عالياً (أي الأماكن القلوية) بينما تتراكم الأدوية القلوية في المناطق التي ينخفض فيها الـ (PH) (أي الأماكن الحمضية).

الحاجز الدموي المخي:

يتحدد وصول العقار إلى المخ بالحاجز المعروف باسم حاجز الدم المخي Blood- Brain Barrier الذي يتكون من الشعيرات الدموية للمخ والغشاء العنكبوتيArachnoid وما تحته، ويعمل هذا التكوين كحاجز بين الدم والسائل النخاعي CSF الذي يجري بين كل من الأم الجافية Dura matter التي تغطي عظام الجمجمة من الداخل، والأم الحنون Pia matter التي تغطي سطح المخ. وخلايا

هذا الحاجز مترابطة فيما بينها بدرجة كبيرة، ويغطيها خلايا بينية تسمى Glial cells ويكاد لا يكون بينها أي مسام للانتشار أو النفاذ، خاصة بالنسبة للمواد التي تذوب في الماء. وتعمل هذه الخلايا كما لو كانت نسيجاً واحداً متصلاً لا تمر من خلاله إلا الجزيئات الصغيرة جداً. ومن ثم يمكن اعتبار هذا الحاجز وسيلة حماية داخلية للمخ تمنع تسرب أي شيء من شأنه أن يتسبب في ضرر لخلاياه، إضافة لعظام الجمجمة التي تعمل كوسيلة حماية خارجية.

والعامل الذي يحدد مرور الدواء من هذا الحاجز (أي من الدم إلى السائل النخاعي) هو مدى ذوبانه في الماء أو في الدهون. فالمواد القابلة للذوبان في الدهون تمر عبر هذا الحاجز وتصل إلى المخ، بينما المواد الأخرى لا تمر. وتختلف بالطبع الأوعية الدموية المخية في درجة نفاذيتها من مكان إلى آخر، فهي أكثر نفاذية في المادة الرمادية التي تتكون من أجسام الخلايا العصبية، بينما تكون النفاذية أقل في المادة البيضاء التي تتكون من محاور الخلايا العصبية.

وللحاجز الدم المخي أهمية خاصة في تأثير العقاقير على المخ وأنسجته، فالخلايا العصبية خلايا فائقة الحساسية ويتأثر عملها بالمواد التي تصل إليها، وربما تكون هذه الحساسية الفائقة هي السبب في أن المخ معزول عن الدورة الدموية العامة عن طريق ذلك الحاجز، الذي يعمل كنظام ترشيح اختياري يسمح لمواد معينة بالنفاذ ولا يسمح لمواد أخرى، حماية للخلايا العصبية.

ولأهمية هذا الحاجز الدم المخي يضع صانعوا الأدوية التي تؤثر على المخ في الاعتبار أن تكون جزيئاتها صغيرة للغاية حتى يمكن اختراقها لهذا الحاجز، أو تكون من النوع الذي يذوب في الأغشية الدهنية المكونة لجدران خلايا المخ أو خلايا جلايل التي تحيط بالأوعية الدموية المخية. وفي السنوات الأخيرة تم التغلب على هذه المشكلة بتصنيع

بعض البروتينات تقوم بحمل المادة والمرور بها عبر هذا الحاجز.

قابلية أنسجة الجسم للارتباط بالعقاقير:

تجدر الإشارة إلى أن بعض أنسجة الجسم تكون لها قابلية عالية للارتباط بعقار ما أكثر من غيره، وهذه الأنسجة يكون تركيز الدواء فيها عالياً، بينما تتوزع بعض العقاقير على أنسجة الجسم بشكل متساو مثل الكحوليات. كما قد تتراكم بعض الأدوية في العضلات أو العظام أو مناطق الدهون. والعقاقير القابلة للذوبان في الدهون عادة ما تُختزن في المناطق التي تحتوي على دهون الجسم، حيث تلعب هذه المناطق كمخازن للعقاقير في الشخص البدين. وهذه المناطق ليست هي مناطق التأثير التي يؤثر فيها العقار أصلاً، ولكنها تساعد في تحقيق تأثير مستمر للأدوية قصيرة المفعول. ومن أمثلة ذلك اختزان عقار الثيوبنتال (أحد الأدوية المخدرة) في الدهون.

ويلتحم أو يرتبط العقار عادة ببروتينات البلازما Plasma proteins الموجودة في الأوعية الدموية والتي تعتبر أيضاً مخازن للعقاقير، وخاصة بروتين الألبومين Albumin، وهذا الارتباط لا يكون اختيارياً بل حتمياً، ولذلك تتنافس العقاقير في الوصول إلى أماكن الارتباط هذه. وعندما يرتبط الدواء بالبروتين لا يكون في حالة نشطة حتى يصل إلى مكان عمله، وبالتالي تعمل هذه البروتينات عمل المستقبلات الثانوية التي تحمل العقار في صورة غير نشطة، لتصل به إلى المستقبل الأساسي الذي ستعمل من خلاله. وغالباً ما يبقى من الدواء ما نسبته ١٠-٢٠ ٪ غير مرتبط بالبروتين، وهذه النسبة من العقار تكون حرة وفعالة ونشطة. وإذا ما تشبعت هذه البروتينات بالعقار إلى درجة كبيرة فإن أي جرعة إضافية من الدواء تؤدي إلى تأثيرات سامة في الجسم.

وتتأثر عملية الارتباط بالبروتينات بعدة عوامل منها: عدد الأماكن المتاحة للارتباط على البروتين، ومدى تركيزه، والقابلية للذوبان في الدهون، وحمضية العقار حيث ترتبط العقاقير الحمضية بالبروتين أكثر من العقاقير القلوية.

رابعاً: إخراج الدواء Drug Excretion :

بعد وصول العقار إلى الدورة الدموية العامة وإلى أماكن عمله (مستقبلاته) تبدأ في نفس الوقت رحلة خروج الدواء من الجسم عن طريق العديد من أعضاء الإخراج مثل الكليتين اللتين تعتبران الوسيلة الأساسية في التخلص من معظم الأدوية. أو القناة الصفراوية، والجهاز التنفسي أو اللعاب أو العرق والدموع أو الحليب، والقولون.

ويعد معدل إخراج العقار من الجسم ذا أهمية خاصة لتحديد عدد مرات تناوله، فبعض العقاقير يظل في الجسم لفترة طويلة، ومثل هذه الأنواع لا يحتاج إلى تناوله مرات عديدة، بل أنها قد تؤخذ مرة واحدة أو مرتين على مدار اليوم. كما أن بعض العقاقير يوجد في صورة مختزنة لا يتطلب تناولها أكثر من مرة كل أسبوع أو أكثر أما العقاقير سريعة الخروج من الجسم فإنها تتطلب أن يتناولها المريض عدة مرات في اليوم للحفاظ على نسبة تركيز فعالة، ومن ثم الحصول على التأثيرات العلاجية المطلوبة على مدار اليوم.

وتلعب كفاءة عضو الإخراج دوراً في مدى معدل خروج الدواء من الجسم، فإذا كانت هذه الأعضاء أقل كفاءة (كما في حالات الفشل الكبدي أو الكلوي) قد يتسبب ذلك في استمرار وجود الدواء في الجسم لفترات طويلة غير مرغوب فيها، وقد تتسبب بعض العقاقير في تلف عضو الإخراج مما يؤدي إلى انخفاض عملية الإخراج بالمعدلات المطلوبة. ونتيجة لهاتين الحالتين (عدم كفاءة أو تلف عضو

obeikandl.com

الإخراج) تتزايد فرصة حدوث أعراض سمية من العقار نتيجة تراكمه في الجسم، وهو الأمر الذي يجب وضعه في الاعتبار عند وصف الأدوية لمرضى الفشل الكبدي أو أمراض الرئة المزمنة.

التفاعل بين الأدوية Drug-Drug Interaction

يحدث في كثير من الأحيان أن تتفاعل الأدوية فيما بينها بما يؤثر على التأثيرات المرغوبة لكل منها سواء بالزيادة أو النقصان. وتأتي هذه التفاعلات على هيئة تغيير في الحركة الدوائية لكل دواء، وقد تأخذ التفاعلات العديد من الصور **مثل**:

١- زيادة عمل وتأثير الدواء.

٢- نقص التأثيرات المرغوبة للدواء.

٣- التسبب في مجموعة من الأعراض غير المرغوبة نتيجة استخدام الدوائين.

٤- تقليل امتصاص دواء للآخر.

٥- تقليل مستوى تركيز الدواء في الدم.

٦- سرعة إخراج الدواء من الجسم.

وتحدث عمليات التفاعل بين العقاقير على **أربعة** مستويات هي: التفاعل عند مرحلة الامتصاص، والتفاعل في الكيفية التي يعمل بها العقار، والتفاعل على مستوى مكان التأثير (تفاعل عند المستقبلات)، التفاعل على مستوى التمثيل الغذائي أو الإخراج.

وعلى مستوى **الامتصاص** نجد أن مضادات الحموضة مثلاً تقلل من امتصاص مضادات الذهان. بينما على مستوى **التمثيل الغذائي** نجد أن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تزيد من مستوى مضادات الذهان، بينما تزيد مشتقات

البنزوديازيبين من مستوى مضادات الصرع في الدم. كما قد يزيد التأثير المهديء للمهدئات عند استخدامها مع الكحول.

وعلى مستوى **التوزيع** وارتباط العقار بمستقبلاته قد تكون هناك قابلية لعقارين أو أكثر للارتباط بنفس الموقع على بروتينات البلازما، ومن ثم فإن تناول عقار ما يؤثر بشكل ما على ارتباط عقار آخر بنفس الموقع. وتؤثر نسبة ارتباط عقار ما بالبروتينات على الكمية الحرة (التي بدون ارتباط) منه. ولذلك فكلما قلت القابلية للارتباط كلما زادت فرصة وجود العقار بصورة حرة، وبالتالي يعطي تأثيراً علاجياً أفضل.

وتعتمد استجابة المريض لجرعات مختلفة من الدواء على التفاعل الذي يتم بين الدواء والمستقبل. وكلما تشبعت كل المستقبلات بالدواء كلما حصلنا على أقصى تأثير ممكن، وبالتالي فإن تشبع نصف المستقبلات بالدواء يعني الحصول على نصف التأثير الفارماكولوجي له.

والاستجابة تعتمد على مدى قابلية الدواء للارتباط بالمستقبلات Affinity. وهو ما يتفق ومفاهيم المادة المنشطة Agonist التي تترك المستقبل من حين لآخر وبسرعة لتسمح بكمية جديدة من العقار بالارتباط بالمستقبل ومن ثم تنشيطه. أما المادة المضادة Antagonist والتي ترتبط بالمستقبلات ولا تعطي أي تأثير على الإطلاق، فإنها عادة ما تترك المستقبل ببطء لمنع عملية التنبيه.

***

obeikandl.com

صور وأشكال العقاقير

تأخذ العقاقير صوراً شتى منها الصورة الصلبة، الصورة السائلة، الصورة الغازية.

أولاً الصورة الصلبة أو شبه الصلبة

١- الأقراص Tablets

وهي عبارة عن أقراص صغيرة تحتوي على المادة الطبية في صورة مسحوق مضغوط، وقد تحتوي على المادة الفعالة فقط، أو المادة الفعالة مضافاً إليها بعض الإضافات الأخرى التي تعطي للقرص تماسكه وشكله ولونه.. الخ،مثل أغلب الأدوية النفسية (سافينيز، تريبتيزول)

٢- الكبسولات: Capsules

وهي عبارة عن وعاء من مادة جيلاتينية مملوءة بالمادة الفعالة لدواء أو أكثر، سواء كان هذا المحتوى سائلاً أو مسحوقاً. وتسمح المادة الجيلاتينة بمرور الدواء من المعدة إلى الأمعاء دون التأثر بالعصارة المعدية Gastric juice التي قد تفسد عمل هذا الدواء. أو قد لا يكون من المرغوب وجود الدواء في المعدة حتى لا يؤثر عليها كما في حالات المرضى الذين يعانون من قرحة أو التهابات المعدة، مثل ديورازاك، زيلدوكس.

٣- المساحيق أو البودرة Powders

وهي عبارة عن مواد لا تذوب عادة في الماء أو في أي مذيبات أخرى مما يسهل معه تصنيعها في صورة مسحوق جاهز للتناول. وقد يحتوي هذا المسحوق على مادة واحدة أو أكثر. وعادة ما تكون هذه المساحيق للاستخدام الخارجي أو الظاهري External use. (لا توجد أدوية نفسية)

٤- الأقماع Suppositories

وتسمى لبوس وهي مواد على صورة قمع تحتوي على المادة الفعالة، ويساعد شكلها على الاستخدام عن طريق فتحتي الشرج أو المهبل(لا توجد أدوية نفسية).

٥- المراهم والكريمات Ointments & Creams

والحقيقة أنها ليست صورة صلبة للدواء وإنما شبه صلبة، وعادة ما تكون دهنية وتستخدم للاستعمال الخارجي، مثل سطح الجلد، أو العين، أو الأغشية المخاطية. والصور الثلاثة الأخيرة لا توجد أدوية نفسية منها.

ثانياً: الصورة السائلة

١- الشراب Syrup مثل الريسبريدال، سيتالو

٢- المحاليل Solutions

٣- المزيج Mixture

٤- المعلق Suspension

٥- النقط Drops مثل هالوبريدول، ريسيدال

٦- الحقن Ampoules وتحتوي هذه الأمبولات على مادة أو أكثر، لاستخدامها في الحقن في أماكن مختلفة من الجسم. وقد تكون في صورة تعطي نتائج سريعة كما في حالات الحقن الوريدي (**فاليوم**)، أو صورة زيتية يتم امتصاصها على فترات طويلة مما يسمح باستمرار تأثيرها لفترة أطول، كما في حالات الهرمونات أو بعض الأدوية المضادة للذهان التي تستخدم عن طريق الحقن العضلي. مثل **هالدول، بيريدول**.

ثالثاً: الصورة الغازية

وهذه الصورة من الدواء تستخدم عن طريق الاستنشاق كما هو الحال في علاج أزمات الربو، والتخدير في العمليات.

obeikandl.com

١- البخاخ Spray

٢- الاستنشاق Inhalers

طرق تناول العقاقير

Routes of drug administration

تُعطى الأدوية بشكل عام عن طريقين موضعي Local أو عام General.

أولاً: طريق التأثير الموضعي

تسمح هذه الطريقة بعمل العقار على جزء محدد من الجسم وخاصة في حالات الاستخدام الخارجي External use حيث لا يكون مطلوباً وصول الدواء إلى الدورة الدموية العامة، وبالتالي عدم وصوله إلى أنسجة الجسم بشكل عام، ومن ثم تجنيب المريض الآثار الجانبية المحتمل ظهورها من استخدام الدواء. وعلى الرغم من ذلك فإن قدراً بسيطاً من الدواء قد يدخل عبر الجلد أو الأغشية المخاطية ويصل إلى الدورة الدموية، ولكنه بالطبع لا يؤدي إلى آثار خطيرة كما لو تم تناوله بالطرق الأخرى التي تسمح بتواجده في الدورة الدموية العامة.

وعادة ما تستخدم هذه الطريقة في **أدوية الجلد** التي توجد على هيئة مراهم وكريمات ومسحوق وغسول. أو أدوية **الأغشية المخاطية** مثل أدوية العين والحنجرة والأنف، وتوجد على هيئة قطرات أو مراهم أو رذاذ Spray، أو أدوية الجهاز **الهضمي** وتوجد على هيئة لبوس شرجي Rectal أو أدوية الجهاز البولي **والتناسلي** وتوجد على هيئة لبوس أو غسول. وقد تستخدم بعض المواد بطريقة موضعية ولكنها تؤثر في الدورة الدموية العامة مثلما يحدث في استخدام أجهزة **الاستنشاق** Nebulizers لإحداث الامتصاص والتأثير السريع لأدوية تتميز ببطء الامتصاص.

وتتميز الأدوية ذات التأثير الموضعي بأنها:

١- تجنب المريض الآثار المهيجة للمعدة.

٢- يمكن التحكم في مدة تأثيرها.

٣- الأسهل في الاستخدام عند الأطفال وكبار السن.

٤- لا توجد لها آثار مترتبة على امتصاصها عن طريق الجهاز الهضمي.

ثانياً: طريق التأثير العام

وهذه الأدوية عادة ما تؤخذ بطريقة تسمح بامتصاصها ووصولها إلى الدورة الدموية العامة، ومن ثم الوصول إلى أجزاء الجسم المختلفة، وتشمل:

١- **التناول عن طريق الفم**: Oral administration

يُعد تناول الأدوية عن طريق الفم أكثر الطرق شيوعاً في الاستخدام، ويجب أن يتوفر العلاج في صورة مناسبة، فإذا كان العقار من النوع الصلب (الأقراص أو الكبسولات مثلاً) فيفضل أن يكون في حجم مناسب، وإذا كان في صورة سائلة (شراب أو مزيج أو معلق مثلاً) فيفضل أن يكون مستساغ الطعم واللون والرائحة. ويجب أن يوضع في الاعتبار أن استخدام الأدوية عن طريق الفم يجب ألا يؤذي الأسنان أو الغشاء المخاطي المبطن للفم.

مميزات التناول عن طريق الفم:

١- سهولة التناول.

٢- طريقة آمنة نسبياً.

٣- طريقة ملائمة لمعظم الأدوية والحالات.

٤- تسمح بإعطاء أشكال ملائمة للجرعة.

٥- اقتصادية نسبياً.

٦- لا تحتاج إلى تعقيم.

٧- يتم من خلالها توزيع الدواء على أجهزة الجسم المختلفة.

٨- كلما كان الدواء أكثر ذوباناً في الدهون Lipid soluble كلما كان أكثر امتصاصاً من المعدة، وأكثر توزيعاً على الجسم.

عيوب التناول عن طريق الفم

١- بطء تأثير الدواء، حيث يأخذ وقتاً طويلاً نسبياً منذ لحظة تناوله مروراً بعمليات الامتصاص، ودخوله الدورة الدموية العامة، ومن ثم توزعه على أجزاء الجسم، وصولاً إلى مكان تأثيره.

٢- يتحدد معدل امتصاص الدواء بحالة المعدة من حيث فراغها أو امتلائها بالطعام.

٣- بعض الأدوية تتأثر بالعصارة المعدية.

٤- قد تتسبب بعض الأدوية في حدوث اضطرابات بالجهاز الهضمي وخاصة المعدة (كالقرحة أو زيادة إفراز العصارة المعدية).

٥- لا نضمن من خلالها مطاوعة المريض على استخدام الدواء واستمرار تناوله.

٦- تتأثر هذه الطريقة بعمليات التمثيل الغذائي التي تحدث في الكبد.

٧- يصعب استخدامها في الحالات التي يكون الدواء فيها غير مستساغ الطعم، أو التي يتكسر فيها الدواء بفعل العصارة المعدية.

٨- طريقة غير ملائمة في حالات القيء والإسهال.

٩- طريقة صعبة في حالات الغيبوبة (تستخدم بتعديل معين عن طريق أنبوبة الفم).

١٠- بعض الأدوية قليلة الامتصاص، ومن ثم يكون تأثيرها ضعيفاً أو بطيئاً.

وهناك بعض الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم، ولكن ليس بقصد ابتلاعها ووصولها إلى المعدة، وإنما يكون تناولها **تحت اللسان** Sublingual حيث يتم امتصاصها بشكل سريع وتصل إلى الدورة الدموية العامة دون أن تمر على المعدة، أو على الكبد، وتُحدث آثارها المرغوبة في فترة زمنية قصيرة. ومثال ذلك الأدوية التي تستخدم في علاج الأزمات القلبية التي يحتاج فيها المريض إلى تدخل فوري وسريع لحين وصوله إلى المكان المناسب.

٢- طريقة الحقن: Injection

وتعني هذه الطريقة تناول العقار بطريقة ميكانيكية تستخدم فيها إبرة يتم بها حقن العقار في أكثر من مكان كما في الحالات التالية:

أ- **الحقن في الجلد** Intradermal مثل التطعيمات، حيث يتم حقن الدواء في الجلد نفسه، وتكون كميات الدواء في هذه الحالة قليلة نسبياً إذا ما قارناها بالطرق الأخرى من الحقن.

ب- **الحقن تحت الجلد** Subcutaneous ويصلح في الحالات التي يكون مطلوباً فيها إحداث عملية امتصاص بطيئة ومستمرة في نفس الوقت، مثل حقن الإنسولين في مرضى السكر. ومن **عيوب** هذه الطريقة أن معدل توزيع الدواء يعتمد بشكل كبير على مجرى الدم في منطقة الحقن.

ج- **الحقن في العضل** Intramuscular حيث يتم حقن الدواء في النسيج

العضلي سواء كان ذلك في عضلة الإلية Gluteal muscle أو عضلة الكتف أو الذراع(أغلب الحقن المستخدمة في الطب النفسي). وعادة ما يمكن حقن كميات من الدواء أكبر نسبياً من الكمية المستخدمة في الطريقتين السابقتين، كما أن عملية امتصاص الدواء تكون أسرع نسبياً أيضاً، وإن كان معدل الامتصاص يمكن أن يكون بطيئاً في حالة الحقن الزيتية. ومن **عيوب** هذه الطريقة الحقن الخطأ في بعض الأوعية الدموية العميقة، والذي قد ينتج عنه أضرار بالغة للمريض نظراً لطبيعة مادة الدواء التي لا تكون مناسبة للحقن في الوريد.

د- **الحقن بالوريد** Intravenous وتعطي هذه الطريقة تأثيراً سريعاً حيث يصل الدواء مباشرة إلى الدورة الدموية العامة دون حاجة لامتصاصه، وتأتي آثار الدواء مباشرة. ويمكن من خلال هذه الطريقة استخدام كميات كبيرة من الدواء، خاصة في حالة الحقن بالمحاليل الطبية. كما يمكن من خلالها استخدام العقاقير ذات التأثير المهيج للعضلات. أما **عيوبها** فتتمثل في أنها أخطر طرق تناول الأدوية لأن الدواء يدخل إلى الدورة الدموية مباشرة، ويصعب التحكم في الجرعة بعد حقنها.

هـ- **الحقن في عضلة القلب** Intracardiac حيث يصل الدواء مباشرة إلى عضلة القلب، ويكون تأثيره المرغوب على هذا الجزء من الجسم، كما يحدث في حالات حقن المريض بالأدرينالين في الأزمات القلبية.

و- **الحقن في النخاع الشوكي** Intrathecal حيث يتم حقن الدواء عبر فقرات العمود الفقري لإيصال الدواء إلى الحبل الشوكي، كما يحدث في حالات التخدير النصفي.

ز- **الحقن في المفاصل** Intraarticular وهنا يكون الهدف من عملية الحقن وصول الدواء إلى داخل المفصل سواء لعمليات تخدير المفصل لإجراء عملية به، أو

حقن المادة الفعالة للحصول على التأثيرات المباشرة على المفصل، كما في حالات حقن الكورتيزون في المفاصل في حالات الالتهابات المزمنة.

ي- **الحقن الموضعي**local ويحدث في حالات التخدير البسيطة لإزالة خراج أو ورم بسيط في منطقة محدودة مثل اليد أو القدم أو العين.

مميزات طريقة الحقن بشكل عام:

١- يتم الامتصاص بطريقة سريعة، ومن ثم تُحدث استجابة عاجلة.

٢- يمكن لجرعة الدواء أن تتحرر بشكل أكثر دقة، وخاصة في الأشكال المختزنة.

٣- تعتبر بديلاً في حال وجود مشاكل تمنع تناول الدواء عن طريق الفم، كما في حالات القيء، أو غيبوبة المريض.

٤- لا يُفقد من الدواء أي شيء سواء نتيجة القيء أو نتيجة تكسره بالعصارة المعدية.

عيوب طريقة الحقن:

١- يمكن أن يؤدي الامتصاص السريع للدواء إلى زيادة التأثير غير المباشر أو غير المرغوب له.

٢- تحتاج إلى تعقيم، وإلى شخص مدرب على استخدامها.

٣- حدوث بعض الخدوش موضع الحقن.

٤- حدوث بعض الآلام أو الالتهابات الموضعية نتيجة الحقن.

ملاحظة: بعض الأدوية قد توجد بأكثر من صورة وبالتالي يمكن تناولها بأكثر من طريقة، ويعتمد اختيار الطريقة المناسبة على عوامل منها:

obeikandi.com

١- السرعة المطلوبة في الحصول على تأثير الدواء، ففي حالات الطوارىء كما في الأزمات القلبية، أوحالات الهياج العصبي. والتي يجب أن نحصل على تأثير فوري للأدوية يُفضل عادة استخدام الأدوية عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي.

٢- عمر المريض، فما يتم إعطاؤه للأطفال عادة ما يكون عن طريق الشراب، أو الأقماع، إلا في بعض الحالات التي تستدعي استخدام طريقة أكثر فاعلية كالحقن.

٣- الحالة العامة للمريض وما يتناوله من أدوية أخرى، فقد يقرر الطبيب استخدام طريقة الحقن حتى لا يتعارض الدواء ما يتناوله المريض لحالات أخرى عن طريق الفم، أو حتى لا يؤثر الدواء على المريض تأثيراً سلبياً كزيادة إفراز المعدة لدى مريض مصاب بقرحة المعدة.

***

obeikandl.com

الموصلات العصبية
وكيفية عمل العقاقير

من الوظائف الأساسية للجهاز العصبي نقل الرسائل من نقطة إلى أخرى، وتحدث حالة التنبيه إذا وصلت شدته إلى درجة معينة تتعدي ما يسمى بالعتبة Threshold وبالتالي تسمح بانتقال السيالات العصبية عبر الخلية، وتكون في اتجاه واحد يبدأ من جسم الخلية ويمر بمحورها وينتهي في مكان الالتحام مع خلية أخرى. وعندما يصل التنبيه إلى جسم الخلية الأخرى تحدث مجموعة من الأنشطة تنتقل بها الدفعة الكهربية إلى الخلية الأخرى حيث تنفجر مجموعة من الحويصلات التي تحتوي على مواد كيميائية تسمى **بالموصلات العصبية**، ليمر ما بها من موصلات تصل إلى شجيرات الخلية لتبدأ سلسلة أخرى جديدة من التوصيلات.

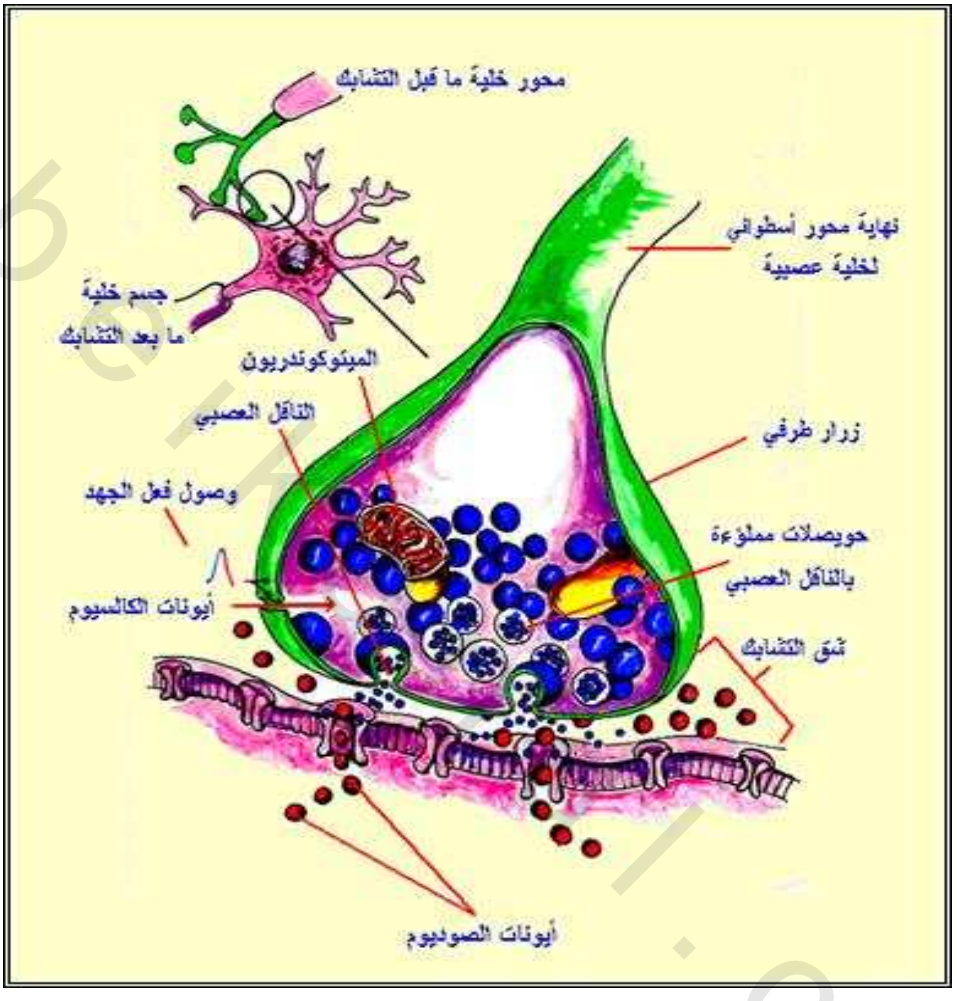
ويوجد في الجهاز العصبي ما يقرب من خمسين موصلاً على الأقل

أشهر الموصلات العصبية وأماكن تكونها

م	اسم الموصل	المادة المكونة	مكان تكوينه
١	أسيتيل كولين.	كولين	الجهاز العصبي المركزي، والأعصاب الباراسيبمثاوية.
٢	السيروتونين	تريبتوفان	الجهاز العصبي المركزي، المعدة.
٣	جابا GABA	جلوتاميت	الجهاز العصبي المركزي.
٤	جلوتاميت Glutamit		الجهاز العصبي المركزي.
٥	أسبارتيت Aspartate		الجهاز العصبي المركزي.

٦	جلايسين Glycine		الحبل الشوكي.
٧	هيستامين	هستيدين	الهيبوثلاموس
٨	أدرينالين	تايروزين	نخاع الغدة الكظرية، بعض خلايا الجهاز العصبي المركزي.
٩	نورأدرينالين	تايروزين	الجهاز العصبي السيمبثاوي، الجهاز العصبي المركزي.
١٠	دوبامين	تايروزين	الجهاز العصبي المركزي.
١١	بيبتيدات Peptides	البروتين	المسارات الحسية، مناطق الاستجابات الانفعالية كالجوع والجنس والألم والسعادة.

ويتكون نظام التوصيل الكيميائي العصبي من مجموعة من الأجزاء تسمى **بالمشتبكات العصبية** Synapses، وهذه المشتبكات تتكون من **ثلاثة** أجزاء: جزء **قبل** مشتبكي Pre synaptic وتمثله الأزرار الطرفية Terminal buttons الموجودة في نهاية محور الخلية، وجزء **بعد** مشتبكي وتمثله شجيرات Dendrites وخلية عصبية أخرى،ويقع بين هذين الجزأين ما يسمى **بالفراغ المشتبكي** .Synaptic cleft


محور خليةَ ما قبل التشابك
نهايةَ محور أسطواني
لخليةَ عصبيةَ
جسم خليةَ
ما بعد التشابك
الميتوكوندريون
الناقل العصبي
زرار طرفي
وصول فعل الجهد
حويصلات مملوءة
بالناقل العصبي
أيونات الكالسيوم
شق التشابك
أيونات الصوديوم

المشتبك العصبي

ومنطقة التشابك العصبي قد تكون على النحو التالي:

١- ما بين محور وشجيرات خلية أخرى Axono-dendretic synapse.

٢- بين محور خلية وجسم خلية أخرى Axono-somatic synapse.

٣- بين محور خلية ومحور خلية أخرى Axo-axonal synapse.

٤- بين محور خلية ونسيج عضلة، وفي هذه الحالة لا يكون تشابكاً بالمعنى الصحيح للمشتبك العصبي، وإنما يسمى الإرتباط العصبي العضلي Neuromuscular Junction حيث يتفرع المحور إلى عدة محاور طرفية تلتحم مع العضلة في منطقة تسمى الصفيحة الحركية Motor-end plate وعادة ما يكون الموصل العصبي الموجود في هذه المنطقة هو الأسيتيل كولين.

مراحل تاريخية لكيفية عمل العقاقير على المخ

استغرقت عملية فهم الكيفية التي تعمل بها العقاقير على المخ سنوات بل عقوداً طويلة على الرغم من معرفة تأثيراتها الإيجابية والسلبية. ومن أكثر التجارب التي أجريت في تاريخ علم الأدوية ما قام به عالم الفسيولوجيا الإنجليزي الشهير كلود برنارد C. Bernard في بدايات القرن السابع عشر (١٨٠٠)، حين استخدم أوراق نبات الكوراري Curare المعروف بسميته العالية لدى السكان الأصليين لأمريكا الجنوبية، تلك الأوراق التي كانوا يستخدمونها في بنادق الصيد لإحداث شلل في حركة الحيوانات التي يقومون باصطيادها. واستطاع بيرنارد أن يكتشف أن مادة الكوراري هذه ليس لها أي تأثير يذكر على الأنسجة العصبية أو الأنسجة العضلية،

وإنما تعمل على المنطقة الرابطة بين هذين النسيجين والمعروفة باسم الترابط العصبي العضلي Neuromuscular junction.

وبعد عقود لاحقة استطاع سير **شارلز شيرنجتون** C. Sherrington أن يدرس خصائص المنطقة التي تربط بين كل خلية عصبية والخلية التالية لها. ومن ثم صك مصطلح التشابك العصبي Synapse. وقد لاحظ أن انتقال الإشارات عبر هذا المشتبك تختلف عن التوصيل الكهربي في عدة نقاط هي:

١- إن الإشارة تسير في اتجاه واحد.

٢- إن الإشارة تتغير أثناء مرورها عبر المشتبك.

٣- إن الإشارة تتأخر عند المشتبك بما يعادل ٥ , ٠ ملي ثانية.

٤- إن بعض الإشارات تعطل الإشارات الأخرى.

ومع نهاية القرن التاسع عشر توقع كثير من العلماء أن التوصيل عبر المشتبك يمكن أن يشمل بعض المواد الكيميائية. وتبين معرفة تأثير العديد من المواد الكيميائية الموجودة داخل الجسم على الجهاز العصبي وكان من أكثرها شهرة الأسيتيل كولين والنورأدرينالين. وعلى الرغم من أن هذه المواد كان معروفاً عنها تأثيراتها على النشاط العصبي في المختبرات، إلا أنه لم يكن هناك أي دليل على الإطلاق بأنها يمكن أن تعمل كموصلات عصبية. والطريقة الوحيدة التي تم من خلالها تأكيد ذلك كانت دراسة أوتو لووي O. Loewi الذي جاءته فكرتها في الحلم عام ١٩٢١. وقد كانت تجربة لووي بسيطة ودقيقة في نفس الوقت. فقد قام بتشريح قلب ضفدعة إلى نصفين: الأول يحتوى على العصب الحائر، والثاني بدونه، ووضع كلاً من نصفي القلب في محلول ملحي، واكتشف أن كلا النصفين استمر في الانقباض، وأن تنبيه العصب الحائر لا يؤدي إلا إلى انخفاض معدل دقات النصف

الذي يحتوي على هذا العصب.

والجزء الذكي في هذه التجربة تمثل فيما قام به لووي من ضخ سائل الملح الموجود به النصف المحتوي على العصب الحائر الذي تم تنبيهه، إلى النصف الذي لا يحتوي على هذا العصب، وكانت النتيجة مفاجئة مذهلة، إذ أدى هذا الضخ إلى انخفاض معدل الانقباض في هذا النصف أيضاً. ولم تكن هناك أي توصيلات كهربية بين النصفين، والطريقة الوحيدة التي فسر بها لووي هذه النتيجة هو وجود مادة كيميائية انتقلت عبر السائل الملحي وأدت إلى نفس التأثير، وأن هذه المادة أفرزها التنبيه الكهربي للعصب الحائر، وهي مادة الأسيتيل كولين التي حصل بسبب اكتشافها على جائزة نوبل فيما بعد، والتي كانت أول إشارة إلى وجود التوصيل الكيميائي في الرسائل العصبية. وقد تبين أن إفراز الموصل الكيميائي عبر المشتبك العصبي هو السبب الذي يؤدي إلى انتقال الإشارة العصبية في اتجاه واحد كما لاحظ شيرنجتون، وأن الوقت الذي يحتاجه المشتبك لتحرير الموصل العصبي من الحويصلة هو الوقت الذي حسبه شيرنجتون بنحو ٥ , ٠ مل ثانية.

ونظراً لأن الجهاز العصبي الطرفي يمكن الوصول إلى أجزائه بسهولة فقد أصبح أكثر أجزاء الجهاز العصبي اختباراً في المختبرات، وبعد تجربة لووي أصبح من الواضح أن الأسيتيل كولين يعمل كموصل عصبي في كثير من الأحيان، وأن هذا الموصل لا يفرزه العصب الحائر في القلب فقط، ولكنه موجود في كل العضلات الملساء والأعضاء التي يغذيها الجهاز العصبي البارسيبمثاوي، ولذلك فقد أُعتبر الأسيتل كولين فيما بعد الموصل العصبي الموجود في كل من الجهازين السيمبثاوي والباراسيمبثاوي، كما أنه موجود في مناطق ارتباط العصب بالعضلات الإرادية، والتي يمكن لمادة الكوراري أن تغلق مستقبلاتها كما لاحظ بيرنارد.

ونظراً لوجود أنواع مختلفة من المستقبلات التي يعمل عليها الأسيتيل كولين (المسكارين والنيكوتين) وكذلك المستقبلات التي يعمل عليها النورأدرينالين (ألفا وبيتا) فإن تأثيرات هذه الموصلات يختلف فقد يكون تنبيهاً وقد يكون تثبيطياً حسب المستقبل الذي يعملان من خلاله. وبعد كل الاكتشافات التي توصل إليها الباحثون في مجال تشريح وكيميائية المخ يمكننا الآن أن نتفهم كيفية عمل العقاقير بشكل عام والعقاقير النفسية بشكل خاص، من حيث كونها مواد كيميائية تعمل على مستقبلات بعينها فتؤدي إلى تثبيط أو تنشيط مناطق بعينها في الجهاز العصبي.

***

obeikandl.com

تكوين الموصلات العصبية

١- مرحلة تكوين الموصل Synthesis

يتكوين الموصل العصبي في الخلية العصبية حتى يتم انطلاقها بعد ذلك عند الحاجة لعملية التوصيل. والخلايا العصبية تملك القدرة على تكوين هذه الموصلات عن طريق مجموعة من التفاعلات المعقدة التي تتم عبر محور الخلية، والتي يتم خلالها تحويل المواد الخام القادمة من الدم إلى الموصل العصبي. فمثلا الأسيتيل كولين يتكون باتحاد كل من مادة الكولين وحمض الخليك عن طريق إنزيم معين، أو يتحول حمض الفينيل آلانين Phenylalanine إلى حمض التايروزين Tyrosine الذي يتحول بعد ذلك إلى الموصل العصبي الدوبامين.

٢- مرحلة التخزين Storage

بعد تكوين الموصل العصبي في محور الخلية العصبية يتم تخزينه في حويصلات أو حبيبات Vesicles توجد في الأزرار الطرفية الموجودة بنهاية المحور حتى يتم خروج هذه المواد عند وصول السيال العصبي إلى هذه النهايات، لتنتقل المادة عبر المشتبك العصبي محدثة التوصيل الكهروكيميائي Electrochemical.

٣- مرحلة الانطلاق Release

إذا تم تنبيه الخلية العصبية أو لامست الحويصلات الغشاء قبل المشتبكي، تنفجر الحويصلات المختزن فيها الموصل العصبي، لتخرج هذه الموصلات منطلقة نحو الغشاء بعد المشتبكي الذي يحتوي على مستقبلات يختص كل منها بموصل بعينه، كما لو كان هذا المستقبل يمثل قفلاً لا يفتحه إلا مفتاح معين (الموصل).

كيف تعمل الموصلات العصبية

الموصلات العصبية مواد كيميائية يتم إفرازها في النهايات العصبية المسماة بالأزرار الطرفية Terminal buttons، والموجودة في نهاية محور الخلية في المنطقة قبل المشتبكية Pre synaptic، ثم تتحرك هذه الموصلات في الفراغ المشتبكي لتصل إلى المنطقة بعد المشتبكية Post synaptic لتحدث تغيرات إستقطابية في غشاء المستقبلات الموجودة هناك ومن ثم يستمر توصيل السيالات العصبية. وبعض هذه المواد الكيميائية يعمل باعتباره **موصلاً** عصبياً وذلك عندما يعمل داخل الفراغ المشتبكي، أو باعتباره **معدلاً** عصبياً Neuro modulator إذا كان عمله بعيداً عن المشتبك العصبي.

وتعمل الموصلات العصبية على **المستقبلات** سواء بالالتحام بها أو عن طريق فتح قنوات الأيونات الموجودة على هذا الغشاء. وعادة ما يتم تخليق الموصلات العصبية في جسم الخلية العصبية، ثم يتم انتقالها إلى النهايات العصبية الموجودة في نهاية المحور، حيث تتجمع داخل حويصلات Vesicles وتبقي بداخلها قريبة من السطح المشتبكي. وعندما تصل الإشارة الكهربية (السيال العصبي) تُفتح قنوات الكالسيوم فتنتشر أيوناته إلى داخل الزر الطرفي، ومن ثم تتحرك الحويصلات لترتبط مع الغشاء بعد المشتبكي وتحدث فروق الجهد Action potential، وتنفجر مفرغة ما بداخلها في الفراغ المشتبكي. والعصب يحتوي على شحنات موجبة على سطحه الخارجي، وعلى شحنات سالبة على السطح الداخلي، وهو ما يُسمى بحالة الاستقطاب Polarization. وعندما تتغير الشحنات وتظهر الفروق بينها نتيجة مرور الصوديوم والبوتاسيوم عبر غشاء الخلية العصبية تسمى هذه التغيرات **بجهد الفعل**.

ويمكن أن يعمل الموصل العصبي كمادة **تنبيهية** Excitatory أي يعمل على تنشيط جهد الفعل Action potential أو مادة **مثبطة** Inhibitory أي يعمل على منع حدوث جهد الفعل للخلية التالية التي تقع بعد المشتبك العصبي وذلك عن طريق فقد الاستقطاب Depolarization أو زيادته Hyper polarization على التوالي. وبعض المواد لها القدرة على أن تعمل بشكل تنبيهي أو تثبيطي مثل **الأسيتيل كولين**، ويحدث ذلك نتيجة لوجود عدد قليل من الموصلات العصبية في الوقت الذي يوجد فيه عدد كبير من مستقبلاتها في أنواع مختلفة من الخلايا.

٤- مرحلة التكسير أو إعادة الامتصاص:

تعد مرحلة تكسير Breakdown أو إعادة امتصاص

Re-uptake الموصل العصبي أخر مرحلة في عملية التوصيل العصبي. فبعد خروج الموصل من الحويصلات والتحامه بالغشاء بعد المشتبكي وإنتهاء عملية التوصيل، يصبح من الضروري إزالة هذا الموصل من على المستقبلات حتى يعود غشاء الخلية إلى حالته الأولى (حالة الاستقرار أو الراحة) لحين بدء عملية توصيل جديدة. فوجود الموصل العصبي ملتحماً بالمستقبل يعني إستمرار عملية التوصيل والإستثارة وهو ما يسمى بزيادة إستثارة العصب Over firing وهذه الإستثارة المستمرة تؤدي إلى زيادة تنبيه الأجهزة التي تعمل من خلال هذا الموصل حتى بعد إنتهاء وتوقف المثير أو المنبه، وهي عملية من شأنها أن تؤدي إلى إنهاك وتعب المستقبلات، مما قد يؤدي إلى تعطلها مؤقتاً حتى تتوقف هذه الاستثارة.

وعملية إزالة الموصل من على المستقبلات تتم بطريقتين: **الأولى** تكسيره إلى مواده الأولية التي تكون منها، ووصول هذه المواد مرة أخرى إلى الدم وإعادة استخدامها من جديد. والطريقة **الثانية** تتمثل في إعادة امتصاص الموصل كما هو

(دون تكسير) وعودته إلى الأزرار الطرفية وتخزينه مرة أخرى في الحويصلات لحين الحاجة إليه، وانطلاقه وإفرازه من جديد.

وبشكل عام يمكن زيادة أو خفض نشاط الموصل العصبي في مشتبكاته من الناحية الفسيولوجية بأحد الطرق **التالية**:

١- وجود مواد تعمل على تنبيه أو منع تكوين الموصل في الخلية العصبية.

٢- وجود مواد تمنع تخزين الموصل في الحويصلات بعد تكوينه.

٣- وجود مواد تنبه أو تمنع إفراز الموصل من حويصلاته بعد تخزينه.

٤- وجود مواد تمنع تكسير الموصل أو إعادة امتصاصه بعد إفرازه في المشتبك.

٥- وجود مواد تنبه أو تمنع نشاط المستقبل بعد المشتبكي.

٦- وجود مواد تؤثر في عملية التمثيل الغذائي للموصل.

أنظمة الموصلات العصبية وخصائصها

يعتمد الجهاز العصبي في عمله على مجموعة من المشتبكات العصبية التي تكون شبكة معقدة من التوصيلات التي تعمل على هيئة أنظمة كيميائية لكل منها موصلها العصبي الذي تستخدمه في توصيل الدفعة العصبية أو السيال العصبي. وتتحدد خصائص كل نظام بطبيعة الموصل المستخدم فيه ووظائفه وتأثيراته.

ويمكن **تقسيم** الأنظمة العصبية من الناحية الكيميائية إلى ما يلي:

١- النظام الكوليني.

٢- النظام الأميني (ويشمل الأدرينالين والدوباميني والسيروتونيني)

٣- نظام الأحماض الأمينية (نظام الجابا).

٤- نظام البيبتيدات (أفيونات المخ).

أولاً- النظام الكوليني Cholinergic system

يتكون هذا النظام من الأعصاب والمشتبكات العصبية التي تستخدم مادة الأسيتيل كولين كموصل عصبي لها، كما تُطلق التسمية على الأعصاب التي يؤدي تنبيهها إلى إفراز مادة الأسيتيل كولين، كالعصب الحائر مثلاً، أو لوصف أي نسيج قابل للاستثارة بمادة الأسيتيل كولين. وعادة ما تتضمن هذه الأعصاب الجهاز العصبي الباراسيمثاوي Parasympathetic system في الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Nervous System. وبشكل عام يعتبر الأسيتيل كولين من الموصلات التنبيهية وخاصة في الخلايا الحركية، والخلايا الحسية، والجهاز الذاتي، وساق المخ، والثلاموس والهيبوثلاموس.

ويتكون الأسيتيل كولين من كل من الكولين وحمض الخليك، عن طريق إنزيم محول يسمى بالكولين أسيتيل ترانسفيريز Cholin acetyl transferase. وتسمى الخلايا العصبية التي تكون الأسيتيل كولين وتحرره بالخلايا الكولينية Cholinergic neurons. وعندما تصل الإشارة الكهربية أو ما يسمى بجهد الفعل Action potential إلى الأزرار الطرفية تنفتح قنوات **الكالسيوم** فتؤدي أيوناته إلى تنبيه الحويصلة العصبية وتفجيرها ومن ثم يتحرر الأسيتيل كولين، ويصل إلى الغشاء بعد المشتبكي. وبمجرد تحرره من الحويصلة لابد من إزالته بسرعة، حتى تعود مرحلة إعادة الاستقطاب Re polarization مرة أخرى، ويتم ذلك عن طريق **تكسره** بإنزيم الأسيتيل كولين إستيريز Acetyl cholin esterase.

وللأسيتيل كولين **نوعين** من المستقبلات تسمى بالمستقبلات الكولينية Cholinergic receptors وهما:

١- مستقبلات **المسكارين** Muscarinic receptors ويوجد معظمها في الجهاز العصبي المركزي، وخاصة قشرة المخ، والفص الصدغي، وحصان البحر.

٢- مستقبلات **النيكوتين** Nicotinic receptors التي تنقسم بدورها إلى نوعين وفقاً لمكان تواجدها، الأول وينتشر في مناطق الارتباط العصبي العضلي Neuromuscular junction، في منطقة الصفيحة الحركية النهائية للعضلة Motor-end plate والثاني في المشتبكات العصبية. وتنتشر مستقبلات المسكارين والنيكوتين بشكل عام في المخ.

وبناءً على هذين النوعين من المستقبلات، يتمتع الأسيتيل كولين **بنوعين** من التأثيرات هما التأثير شبه المسكاريني، والتأثير شبه النيكوتيني.

أولاً: التأثير شبه المسكاريني Muscarinic like action

وهذا التأثير يشبه تأثير مادة المسكارين التي تعد أحد سموم فطر عش الغراب على الجسم. ويعمل هذا التأثير على العضلات الملساء للأوعية الدموية، والغدد (الدمعية، والعرقية، واللعابية) والعين، وبعض الأجزاء الأخرى من الجسم. ويشمل هذا التأثير نواح تنبيهية وأخرى تثبيطية على النحو التالي:

١- **تنبيه الغدد:** مما يزيد من إفراز العرق واللعاب والدموع، وكذلك تنبيه الغدد المخاطية في الجهاز الهضمي مما يزيد من إفراز العصارة المعدية والمعوية.

٢- **تنبيه العضلات اللاإرادية** (الملساء): ويشمل ذلك العضلات الملساء للشعب الهوائية، مما يؤدي إلى إنقباضها ومن ثم ضيق الشعب، وكذلك إنقباض العضلات الملساء الموجودة في المعدة والأمعاء والحويصلة المرارية والمثانة والحالبين، مما يساعد على دفع محتويات هذه الأجزاء إلى الخارج.

٣- **تنبيه** بعض العضلات الملساء لحدقة العين مما يؤدي إلى إنقباضها، ومن ثم ضيق بؤبؤ العين Eye pupil.

٤- **تثبيط** العضلات الملساء العاصرة Sphincters في الجهاز المعدي المعوي (العضلة الفؤادية، والبوابية، وفتحة الشرج) أي انبساطها مما يسمح بخروج المحتويات من المعدة إلى الأمعاء ومن الأمعاء إلى الخارج (إخراج)، وكذلك تثبيط العضلة العاصرة للمثانة مما يساعد على عملية التبول، وتثبيط العضلات العاصرة للحويصلة المرارية، فتتدفق محتوياتها إلى الإثنى عشر عبر القناة المرارية، مما يساعد في عملية الهضم.

٥- **تثبيط** العضلات الملساء للأوعية الدموية مما يؤدي إلى إنبساطها ومن ثم إتساع الأوعية الدموية وبالتالي إنخفاض ضغط الدم.

٦- **تثبيط** عضلة القلب: مما يقلل من انقباضه، وقلة الدم المندفع منه، وانخفاض معدل دقاته.

ويمكن منع هذه التأثيرات السابقة عن طريق غلق المستقبلات التي يعمل عليها الأسيتيل كولين وذلك باستخدام العقاقير التي تسمى بالعقاقير المضادة لعمل الأسيتيل كولين Anti cholinergic مثل عقار الأتروبين. كما أن كثيراً من الأدوية النفسية يكون لها هذا التأثير المضاد للكولين، ومن ثم ينشأ عنها مجموعة من الأعراض الجانبية نتيجة غلق هذه التأثيرات.

ثانياً: التأثير شبه النيكوتيني Nicotinic like action

وهذا التأثير يشبه تأثير النيكوتين على الجسم، وهو تأثير منبه، وخاصة في العضلات الإرادية، وفي أطراف الأعصاب الحركية للعضلات اللاإرادية. وتشمل

هذه التأثيرات ما يلي:

١- **انقباض** العضلات الإرادية، مما يساعد على قوة الحركة.

٢- **تنبيه** نخاع الغدة الكظرية لإفراز الأدرينالين، وهو تأثير سيمبثاوي معدل لأثر الأسيتيل كولين.

الوظائف الكولينية في المخ:

ينتشر النظام الكوليني بشكل عام في أجزاء عديدة من المخ كالقشرة المخية، والثلاموس والهيبوثلاموس، والتكوين الشبكي، والجهاز الطرفي. ويقوم هذا النظام بالعديد من الوظائف التي تختلف باختلاف المكان الذي ينتشر فيه، وذلك على النحو التالي:

١- **في القشرة المخية والجهاز الطرفي** تلعب التوصيلات أو المشتبكات الكولينية دوراً رئيسياً في عمليات تسهيل التعلم والذاكرة والنشاط العقلي بشكل عام.

٢- في **الهيبوثلاموس** يعتمد تنظيم الشهية للطعام من شبع وجوع، وكذلك عمليات تنظيم الشراب، وتعتمد على الاتزان القائم بين الجزء المنشط والجزء المثبط في النظام الكوليني، كما تعتمد هذه العملية على النشاط المتضاد بين النظام الكوليني والنظام الأدريني.

٣- في الجهاز **الطرفي** يؤدي تنبيه النظام الكوليني إلى ظهور السلوك العدواني، ولذلك تعمل الأدوية ذات التأثير المضاد للكولين على تهدئة المريض.

٤- في **التكوين الشبكي** يلعب النظام الكوليني دوراً رئيسياً في تنظيم عمليات النوم واليقظة، والحفاظ على انتظام إيقاع النوم واليقظة.

وهناك بعض المركبات التي تعمل على زيادة عمل الخلايا الكولينية وتسمى **بالمنشطات** Agonists Choline (تعمل على تنشيط الخلايا الحركية في الجهاز العصبي الباراسيبمثاوي، ومن هذه المواد **الكولين** نفسه، وكذلك المواد التي تعمل على تكسير إنزيم الكولين إستيريز المسئول عن تكسير الأسيتيل كولين، ومن ثم تعمل هذه المواد المعطلة له على زيادة الأسيتيل كولين في المشتبك العصبي.) وأخرى تعمل على تثبيط عمل هذه الخلايا وتسمى **مضادات** الكولين Choline Antagonists.(تعمل على منع التأثيرات الفارماكولوجية للأسيتيل كولين، ومنها مادة **الأتروبين** التي تعمل على إغلاق مستقبلات المسكارين، بينما تعمل بعض السموم الأخرى على إغلاق عمل مستقبلات النيكوتين).

وأشهر اضطرابات النظام الكوليني ما يحدث في مرحلة الشيخوخة حيث تقل قدرة الأعصاب على تكوين مادة الأسيتيل كولين، وكذلك على تخزينه، بالإضافة إلى قصور الخلايا التي تستخدم هذا النظام، ومن ثم انخفاض كفاءتها. ونتيجة لهذا الاضطراب تتدهور معظم الوظائف العقلية، وخاصة الذاكرة والقدرة على تخزين المعلومات (أمراض العته Dementia وخاصة مرض **الزهايمر** Alzheimer's disease.) وقد تفيد الأدوية في علاج المرض نسبياً نتيجة أنها تعمل على زيادة الأسيتيل كولين، ومن ثم الاحتفاظ بقدر معقول من الوظائف العقلية. وأيضاً المرض المعروف **بوهن العضلات** Myasthenia Gravis الذي يصيب العضلات الإرادية (في هذا المرض يتكسر الأسيتيل كولين نتيجة وجود كميات زائدة من إنزيم Acetyle esterase Choline.).وعادة ما يتم علاج هذه الحالات بعقار **البروستجمين** Prostigmine الذي يعمل على تكسير الإنزيم المحلل للأسيتيل كولين، ومن ثم يمنع تكسير الموصل، مما يسمح بتوفره وبالتالي اختفاء علامات الوهن العضلي.

ثانياً- النظام الأميني (Ameninergic System)

يتكـون هـذا النظـام مـن مجمـوعتين مـن الموصـلات العصـبية: **الأولى** مجموعـة أمينات **الكاتيكول** Catechol Amines التي تشمل كلاً من: موصلات الإيبينفرين والنـورإيبنيفرين (الأدرينـالين والنورأدرينـالين) والـدوبامين. أمـا **الثانيـة** فتشـمل مجموعـة أمينـات **الإنـدول** Indol Amines والتـي تشـمل موصـلات السـيروتونين والهيستامين. ويُطلق على هاتين المجموعتين بشكل عام **أمينات الكاتيكول الأحادية** Chatecholamines ويُطلق على النظام الذي تعمل عليه النظام الأميني. **وتعمـل** هـذه الموصـلات عـلى الجهـاز العصـبي المركـزي وخاصـة سـاق المـخ Brain stem، والهيبوثلامـوس Hypothalamus، وشـبكية العـين Retina، والتضـخم الشـمي Olfactory bulb بتأثير مثبط ومنبه. **ولا توجد** في الحبل الشـوكي Spinal cord أو الخلايـا الحسـية والحركيـة للأعصـاب الدماغيـة Motor and sensory nuclei of cranial nerves، ولا في القشرة المخية Cerebral cortex أو قشرة المخيخ.

اشهر أنظمة هذا النظام:

١ - النظام الأدرناليني Adrenergic system

يُطلق هذا النظام على الأعصاب التي تفـرز الأدرينـالين والنـور أدرينـالين، كـما تطلق على أي نسيج قابل للاستثارة بفعل هذين الموصلين. والأدرينالين هو الهرمون الذي يفرزه نخاع الغدة الكظرية، بينما يُفرز النورأدرينالين من نهاية الأعصاب التي تنتمي للجهـاز العصـبي السـيمثاوي Sympathetic N. S. عنـد تنبيههـا، وكـذلك من بعض أجزاء المخ. وينتشر النظام الأدريني في ساق المخ والجسم الأزرق Locus ceruleus والهيبوثلاموس، وحصان البحر Hippocampus وساق المخ.

ويتكـون كـل مـن الأدرينـالين والنورأدرينـالين مـن كـل مـن الفينيـل ألانـين

Phenylalanine الـذي يتحـول إلى تـيروزين Tyrosine، الـذي يتحـول بـدوره إلى دوبامين ليتحول بعـد ذلـك عـن طريـق الأكسـدة إلى النورأدرينـالين، الـذي يتحـول بدوره إلى أدرينالين. ويتكسر الموصلان عن طريق **إنزيم مؤكسد الأمينات الأحادية** Mono Amine Oxidase (MAO) حيـث يتحـولان في النهايـة إلى **حمض فانيليل ماندليك** Vanillyl mandelic acid.

المستقبلات الأدرينية Adrenergic receptors

المستقبلات نوعان: مستقبلات **ألفـا** ومسـتقبلات **بيتـا** الأدرينالية Alpha & Beta adrenergic receptors وتنتشر هذه المستقبلات في الأماكن التالية:

١- مستقبلات ألفا:

نوعان: (**ألفا-١**) وتنتشر في العضلات الملساء للأوعية الدموية الموجودة على سطح الجلد، وحدقة العين، وفي الجهاز الهضمي. و(**ألفـا-٢**) فتوجـد في العضـلات الملساء للأوعية الدموية الموجودة في الجهاز العصبي المركزي. ويؤدي **تنبيه** هذه المستقبلات إلى ضيق الأوعية الدموية، واتساع حدقة العين.

٢- مستقبلات بيتا:

نوعان: (**بيتا-١**) وتنتشر في خلايا القلب والأمعاء، و(**بيتا-٢**) التي تنتشر في العضلات الملساء للقصبة الهوائية، والأوعية الدموية. ويؤدي **تنبيه** هذه المستقبلات إلى اتساع الأوعية الدموية في العضلات الإرادية لزيادة قوة انقباضها.

ويعمل الأدرينالين على كل من مستقبلات ألفا وبيتا، بينما يعمل **النورأدرينـالين** على مستقبلات ألفا بشكل أسـاسي، ولـه تـأثير بسـيط عـلى مسـتقبلات بيتـا. **وتنـتشر** مستقبلات النظام الأدريني التي تعمل بالأدرينالين في القنطرة والهيبوثلاموس، بينما

تنتشر المستقبلات التي تعمل بالنور أدرينالين في جذع المخ.

الوظائف الأدرينالية:

للنظام الأدرينـاليني تـأثيران متضـادان: الأول **تنبيهـي** وخاصـة عـلى الجهـاز الدوري والقلب، والثاني **تثبيطي** وخاصة على الجهاز الهضمي، والأوعية الدموية المغذية للعضلات.

١- عـلى **الأوعيـة الدمويـة**: للأدرينـالين تـأثير **تنبيهـي** عـلى العضـلات الملسـاء للأوعيـة الدمويـة السـطحية أو العميقـة ممـا يـؤدي إلى انقباضـها فيظهـر الشحوب (على سطح الجلد)، وارتفاع ضغط الدم. ومع ذلك يظهر التـأثير **التثبيطي** عـلى الأوعيـة الدمويـة المغذيـة للعضـلات ممـا يـؤدي إلى انبسـاطها وتمددها ومن ثم تدفق الدم فيها لزيادة عمـل هـذه العضـلات أثنـاء فـترات الخطر أو النشاط.

٢- على **القلب**: في صورة زيادة عمل القلب وشدة انقباضه، وارتفاع معدل دقاته.

٣- عـلى **حدقـة** العـين: عـلى العضـلات الملسـاء لحدقـة العـين ممـا يـؤدي إلى اتسـاع الحدقة، واستقبال كمية أكبر من الضوء، وخاصة في الظلام، وحالات الخطر.

٤- على الغدد **العرقية**: يعمل الأدرينـالين عـلى تنبيـه العضـلات الملسـاء للغـدد العرقية مما يزيد من إفراز العـرق، وهـو مـا نلاحظـه في حـالات القلـق التـي ينشط فيها الجهـاز الأدريني ونـرى المرضى يتصـببون عرقـا بـارداً، أو تزيـد لديهم حالات تعرق اليدين بشكل مزمن.

٥- يظهـر التـأثير المثـبط عـلى **العضـلات الملسـاء** للجهـاز الهضـمي في المعـدة والأمعـاء ممـا يـؤدي إلى ارتخائهـا، بينما يكـون هنـاك تـأثير **منبـه** للعضـلات العاصرة فيزيد انقباضها، وتتعطل علمية الهضم.

٦- وعلى **الشعب الهوائية والرئتين** انبساط عضلات الشعب الهوائية مما يؤدي إلى اتساعها لاستقبال كميات أكبر من الهواء، مع زيادة معدل التنفس.

٧- وبالإضافة إلى عمل الأدرينالين والنورأدرينالين كموصلين عصبيين فإنهما يؤثران أيضاً على معدل **التمثيل الغذائي** عن طريق تنبيه إفراز الإنسولين من خلايا لانجرهانز في البنكرياس من ناحية، وزيادة معدل تكسير الجليكوجين المختزن في الكبد من ناحية أخرى، ومن ثم زيادة مستوى السكر في الدم.

٢- النظام الدوباميني (Dopaminergic system)

يعتبر الدوبامين أحد الموصلات الهامة في الجهاز العصبي المركزي، وخاصة الخلايا العصبية في ساق المخ مثل المادة السوداء substantia nigra، والجهاز الطرفي Mesolimbic system والهيبوثلاموس، وساق المخ، والشبكية، والتضخم الشمي. **ويتكون** من التايروزين، وهو حلقة وسيطة بين تكوين كل من الأدرينالين والنورأدرينالين. **ويؤثر** الدوبامين في مستقبلات (بيتا-١). وقد اكتشفت للدوبامين مجموعة من المستقبلات تسمى **بمستقبلات الدوبامين** Dopaminergic receptors ويوجد منها ٥ مستقبلات D1,2,3,4,5 وتوجد معظم هذه المستقبلات في الجزء بعد المشتبكي في مناطق المخ خاصة الجهاز الطرفي بما في ذلك تلفيف الحزام Cingulate gyrus واللوزة Amygdala، بالإضافة إلى العقد القاعدية Basal ganglia، كما يوجد في الجزء قبل المشتبكي في أجسام الخلايا العصبية في ساق المخ.

المستقبلات الدوبامينرجية:

مستقبلات D1: تتواجد في الجهاز القلبي الوعائي وتتنبه بتحفيز نوع من بروتين G يعرف باسم G Stimulant واختصاراً Gs.

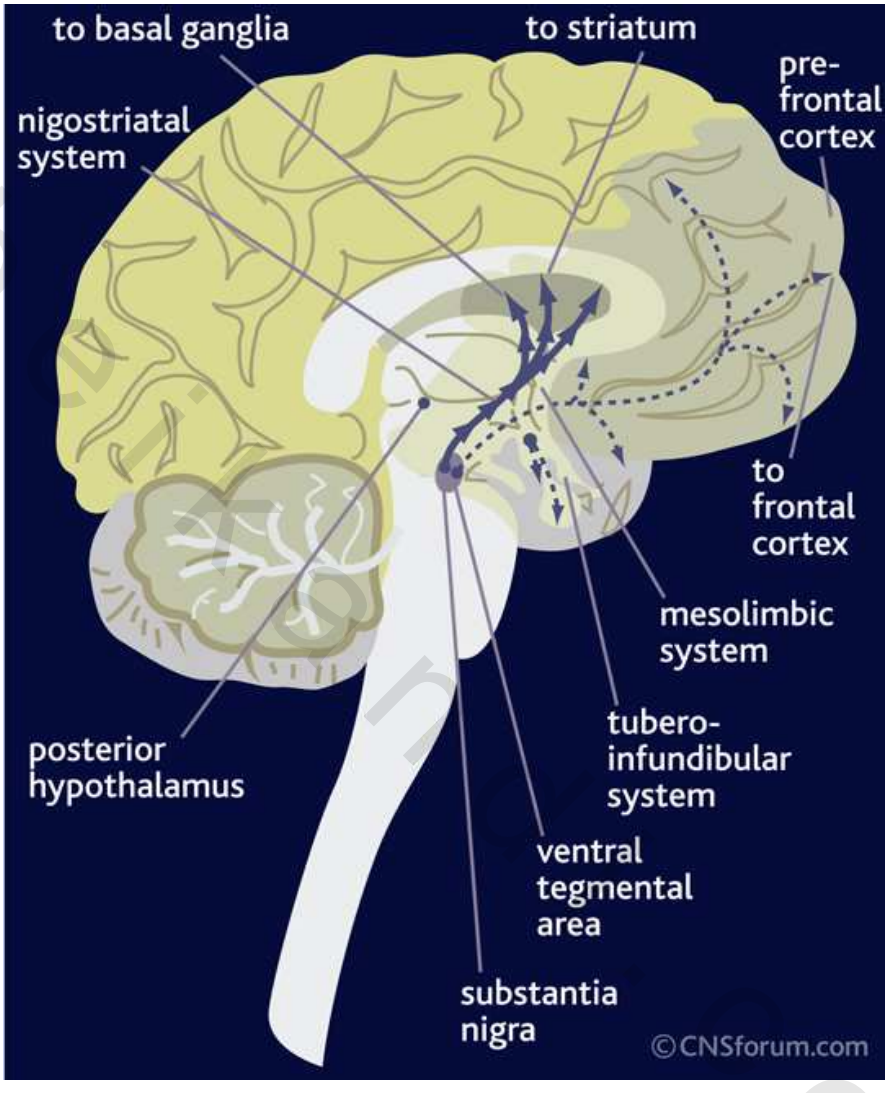
مستقبلات D2: توجد في الجهاز العصبي المركزي خاصة النويات القاعدية ولها علاقة بمرض باركنسون والاضطرابات الذهانية وينبهها الدوبامين بالارتباط مع نوع من البروتين Gهو البروتينG Inhibitor واختصاراً Gi.

مستقبلات D3: توجد في الجهاز الحوفي الذي له علاقة بالانفعالات والمشاعر.

مستقبلات D4 , D5: لها علاقة بالذهان والأدوية المضادة له.

وتبين الدراسات أن الدوبامين يرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة ٥٠٪ ويستقلب بنسبة ٢٥٪ إلى النورأدرينالين أما ٧٥٪ المتبقية منه فتنطرح في البول بشكل حر أو بشكل مستقلبات مختلفة. ولا يتمكن الدوبامين من عبور الحاجز الدموي المخي B.B.B بينما تتمكن طليعته من ذلك (ال دوبا) ولهذا أهمية خاصة في معالجة داء باركنسون.

والدوبامين موصل ذو تأثير **مانع** Inhibitory بشكل عام، وإن كانت له بعض الآثار **التنبيهية** وخاصة في مستقبلاته من نوع (D1) وله وظيفة **تنظيمية** على الجزء الأمامي من الغدة النخامية حيث يمنع تكوين وإفراز هرمون مدر اللبن البرولاكتين Prolactin، كما ينظم عمليات التعلم والذاكرة، والدافعية والسلوك الانفعالي، والسلوك الجنسي، وتنظيم عمليات النوم. وسلاسة وتنظيم واتزان عمل العضلات الإرادية. بالإضافة إلى تنظيم درجة حرارة الجسم حيث تؤدي زيادته إلى انخفاضها، بينما يؤدي نقصه إلى ارتفاع درجة حرارة الجسم، وهو الأمر الذي نراه لدى بعض المرضى الذين يعالجون بمضادات الذهان والتي تعمل على تخفيض مستوى الدوبامين في الجسم، ويحدث لديهم ما يسمى بزملة أعراض مضادات الذهان ومن أهم أعراضها الارتفاع الشديد في درجة الحرارة.


to basal ganglia
to striatum
pre-
frontal
cortex
nigostriatal
system
to
frontal
cortex
mesolimbic
system
tubero-
infundibular
system
posterior
hypothalamus
ventral
tegmental
area
substantia
nigra
©CNSforum.com

٣- النظام السيروتونيني (Serotonergic System)

يُعرف هذا الموصل بخماسي هيدروكسي تريبتامين ٥-hydroxytryptamine والمعروف اختصاراً بـ (HT٥) **ويتكون** من الحمض الأميني تريبتوفان Tryptophan. ويبلغ أكبر تركيز من هذا الموصل (٩٠٪) في بعض خلايا الجهاز الهضمي، وخاصة جدران الأمعاء أما الباقي (١٠٪) فيوجد في الأوعية الدموية الكبيرة، وخاصة المنقبضة منها، والصفائح الدموية والجهاز العصبي المركزي وخاصة النظام الطرفي (Limbic system)، والقشرة الحسية والحركية، والتكوين الشبكي. وينشأ نشاط السيروتونين من ساق المخ ويمتد ليشمل أجزاء عديدة من الجهاز العصبي المركزي ليكون شبكة السيروتونين التي تُعد أكبر شبكة موصلات في المخ.

وتسمى **الخلايا** التي تفرز السيروتونين بالخلايا السيروتونية Serotonergic cells. وبعد تحرر السيروتونين من حويصلاته ووصوله إلى الفراغ المشتبكي فإن جزءً منه يعاد امتصاصه مرة أخرى إلى الأزرار الطرفية حيث يتم تخزينه لإعادة استخدامه عند الحاجة.

أما عن **مستقبلات** السيروتونين Serotonergic receptors فهي عديدة بلغت حتى الآن ١٥ نوعاً (HT1,2,3,4,5,6,7,.....15٥)، وكل نوع منها ينقسم إلى أنواع فرعية أخرى (HT1a,b٥ ....)، ولكل منها تأثيراته النوعية والفسيولوجية المختلفة. مثلا **مستقبلات** (HT1A٥) توجد بشكل أساسي في الجهاز العصبي المركزي، ويؤدي **تنشيطها** إلى زيادة وتسهيل السلوك الجنسي، وانخفاض ضغط الدم، وزيادة الشهية للطعام، ولها دور أساسي في الإصابة بالاكتئاب. كما أن بعض هذه المستقبلات يكون قبل مشتبكي والبعض الآخر بعد مشتبكي.

وظائف السيروتونين:

وظائف السيروتونين حسب المناطق الموجود بها (**ثلاث** مناطق):

١- جدار الأمعاء: حيث يعمل الموصل على زيادة حركة الجهاز المعدي المعوي.

٢- الأوعية الدموية: حيث يعمل على انقباض هذه الأوعية.

٣- الجهاز العصبي المركزي: حيث ينظم الشهية والنوم والذاكرة والحرارة وغيرها.

وأهم الوظائف:

١- تلعب بعض المستقبلات دوراً هاماً في تنظيم الشهية للطعام.

٢- يلعب البعض الآخر (وخاصة HT6,٧٥) دوراً في المشاعر وهي التي تتأثر بمعظم الأدوية المضادة للاكتئاب.

٣- التعلم والذاكرة.

٤- تنظيم النوم.

٥- تنظيم درجة حرارة الجسم،

٦- تنظيم السلوك الجنسي.

٧- تنظيم وظائف الجهاز الدوري.

٨- انقباض العضلات الإرادية.

١٠- تنظيم عمل الغدد الصماء.

١١- له دوراً هاماً في ضبط استجابات الفرد للضغوط.

وتأتي معظم تأثيرات السيروتونين من خلال مجموعة من الخلايا العصبية

obeikandi.com

الموجودة في ساق المخ، وإن كانت الخلايا السيروتونية تنتشر في معظم أجزاء الجهاز العصبي المركزي، مما يجعلها أكبر شبكة كيميائية عصبية في المخ. كما أن كل خلية سيروتونية يمكنها أن تؤثر في حوالي ٥٠٠ ألف خلية أخرى. وهذا الانتشار الواسع لهذه الخلايا يوضح لنا هذا الكم الهائل من وظائف هذا الموصل العصبي. ويتسبب **نقص** هذا الموصل في حدوث العديد من الاضطرابات النفسية كالقلق، والاكتئاب، اضطراب الوسواس القهري، الفصام، واضطرابات الأكل (القهم، الشرة العصابي)، واضطرابات التجسيد، والاضطرابات الوعائية وخاصة الصداع النصفي.

ثالثاً- نظام الجابا (Gabanergic System)

الموصل هو جاما أمينو بيوتيريك آسيد (Gama Amino Buteric Acid, GABA) وهو من أكثر الموصلات **المثبطة** انتشاراً في الجهاز العصبي المركزي، **وتنتشر** مستقبلاته في المخ وخاصة المخيخ والمادة السوداء، والحبل الشوكي، والمخيخ، بالإضافة إلى وجوده الطرفي في خلايا بيتا في البنكرياس، وله **نوعان** من المستقبلات. وتعمل أدوية القلق من فئة البنزوديازيبين على تنبيه مستقبلات الجابا ومن ثم يظهر تأثيره التثبيطي على الجهاز العصبي.

٤- نظام الجلوتاميت (Glutamate system)

يعد الحمض الأميني جلوتاميت أحد الموصلات العصبية ذات التأثير التنبيهي في الجهاز العصبي المركزي.

٥- نظام البيتيدات Peptide sys.

تعتبر البيبتيدات مركبات مكونة من ٢-٤٠ حمضاً أمينياً، وتوجد على هيئة **صور عديدة** منها الإندورفينات، والإنكفالينات (أفيونات المخ)، وهرمون معجل

الولادة Oxytocin، وهرمون رافع الضغط Vasopressin وغيرها.

وأفيونات المخ أو ما يسمى بالبيبتيدات العصبية Neuropeptides، تنتشر في العديد من الأماكن الخاصة بالألم مثل الهيبوثلاموس، وحصان البحر، والحبل الشوكي وبعض الأعصاب الدماغية. **وتلعب** هذه البيبتيدات دوراً هاماً في إزالة الشعور بالألم، ومنها **نوعان** رئيسيان يفرزهما المخ هما مجموعة الإندورفينات، ومجموعة الإنكفالينات.

أ- **الإندورفينات** Endorphins

تتكون هذه المواد من حوالي ٣١ حمضاً أمينياً، ويوجد منها نوعان **ألفا وبيتا**، ولها قوة هائلة على تسكين الألم، والتي تبلغ في بعضها إلى ٥٠ ضعفاً من تأثير الأفيونات الطبيعية. وتدخل هذه المواد في عمليات إدراك الألم والسيطرة عليه، وتنتشر عبر المحاور العصبية لتشمل المسارات الحسية للألم، بالإضافة إلى وجودها في الهيبوثلاموس واللوزة وهما المنطقتين اللتين تشتركان في التعبير الانفعالي.

ب- **الإنكفالينات** Enkephalins

وتسمى بالأمينات الخماسية Penta peptides لأنها تتكون من خمسة أحماض أمينية، ويبدو أنها **تفرز** في المشتبكات العصبية الموجودة في المسارات الحسية وخاصة في النخاع المستطيل والمخ.

وهذه المواد المخدرة الطبيعة التي يفرزها المخ توجد على الغشاء الخارجي لجدار الخلايا العصبية في المراكز الخاصة بالألم والخوف والانفعال، ومستقبلاتها تسمى **بمستقبلات الأفيون** Opiate receptors. وطالما أن هذه المواد تشغل أسطح هذه المستقبلات يعمل المخ والجهاز العصبي بشكل هادئ، وخاصة في المراكز المتعلقة

بالألم والانفعال. أما إذا **نقصت** هذه المواد أو زالت من على سطح المستقبلات اختل العمل في هذه المراكز وظهرت الآلام. وقد لوحظ أن استخدام العقاقير والمواد المخدرة كالأفيون يؤدي إلى نقص هذه المواد الطبيعية في المخ، نظراً لأن هذه المواد الخارجية تحتل مستقبلات الأفيون مما يمنع وصول أفيونات المخ الطبيعية إليها. ومع تكرار استخدام المواد المخدرة يتوقف المخ عن إفراز أفيوناته الطبيعية، ومن ثم لا يحتمل الفرد الذي يتناول هذه المواد التوقف المفاجيء عنها لظهور الآلام الشديدة لديه.

كيفية عمل الإندورفينات والإنكفالينات

تصل الإحساسات المختلفة إلى القشرة المخية الحسية عن طريق مجموعة من المسارات الحسية، ومنها المسارات الخاصة بالألم. فإذا ما تعرض الفرد لشيء مؤلم سرعان ما تعمل المستقبلات على إرسال التنبيهات العصبية إلى مراكز الألم والانفعال في المخ، حيث يتم استقبال هذه التنبيهات وإدراكها وتقييمها، حتى يقوم المخ باتخاذ الاستجابة المناسبة. بعد ذلك ترسل القشرة المخية أوامرها إلى الهيبوثلاموس والحبل الشوكي حتى يقوما **بإفراز** مادة تعمل على إثارة الألم والإحساس به، وتسمى هذه المادة بمادة الألم وتعرف اختصاراً **بالمادة (ب)** substance P حيث تنطلق وتصل إلى مراكز الألم. وفي نفس الوقت يقوم الهيبوثلاموس والغدة النخامية **بإفراز** المواد المسكنة الطبيعية المتمثلة في الإندورفينات والإنكفالينات.

عند هذه المرحلة يصبح لدينا **نوعان** من المواد: الأولى مثيرة للإحساس بالألم Pain mediator (أو المادة ب) والأخرى مسكنة للألم (الإندورفينات والإنكفالينات)، ويبدأ النوعان في التنافس على الوصول إلى المستقبلات الموجودة

في مراكز الألم للالتحام بها، والمادة التي تصل أولاً تمنع المادة الثانية من الالتحام بهذه المستقبلات. فإذا نجحت أفيونات المخ (المادة المسكنة) من الوصول إلى المستقبلات أولاً، قامت على الفور بأداء وظيفتها التسكينية، ومن ثم اختفى الشعور بالألم. أما إذا وصلت المادة (ب) أولاً بدء الفرد في الشعور بالألم.

***

تصنيف الأدوية

يتم تقسيم الأدوية التي تؤثر على الحالة النفسية حسب تأثيرها على الخلايا العصبية أو حسب استخدامها في المجال العلاجي.

أولاً- الأدوية التي تؤثر على النشاط العصبي والنفسي: وهي أدوية تعمل بشكل مباشر على الخلايا العصبية للمخ، وتنقسم إلى ثلاث أقسام بناءا على التغير الذي تحدثه في الجهاز العصبي، وهذه الأقسام هي:

١- المنبهات Stimulants وهي تلك الأدوية التي تؤدي إلى زيادة نشاط المخ، وتؤدي الجرعات العالية منها إلى حدوث حالات صرعية.

٢- المثبطات Depressants وهي تلك الأدوية التي تؤدي إلى إنخفاض نشاط المخ وبالتالي االنوم والاسترخاء، وتؤدي الجرعات العالية منها إلى فقدان الوعي.

٣- المهلوسات Hallucinogens وهي تلك الأدوية التي تشوه عمليات الإدراك والتفكير، وتؤدي الجرعات العالية منها إلى اضطرابات ذهانية.

في مراكز الألم للالتحام بها، والمادة التي تصل أولاً تمنع المادة الثانية من الالتحام بهذه المستقبلات. فإذا نجحت أفيونات المخ (المادة المسكنة) من الوصول إلى المستقبلات أولاً، قامت على الفور بأداء وظيفتها التسكينية، ومن ثم اختفى الشعور بالألم. أما إذا وصلت المادة (ب) أولاً بدء الفرد في الشعور بالألم.

***

تصنيف الأدوية

يتم تقسيم الأدوية التي تؤثر على الحالة النفسية حسب تأثيرها على الخلايا العصبية أو حسب استخدامها في المجال العلاجي.

أولاً- الأدوية التي تؤثر على النشاط العصبي والنفسي: وهي أدوية تعمل بشكل مباشر على الخلايا العصبية للمخ، وتنقسم إلى ثلاث أقسام بناءا على التغير الذي تحدثه في الجهاز العصبي، وهذه الأقسام هي:

١- المنبهات Stimulants وهي تلك الأدوية التي تؤدي إلى زيادة نشاط المخ، وتؤدي الجرعات العالية منها إلى حدوث حالات صرعية.

٢- المثبطات Depressants وهي تلك الأدوية التي تؤدي إلى إنخفاض نشاط المخ وبالتالي االنوم والاسترخاء، وتؤدي الجرعات العالية منها إلى فقدان الوعي.

٣- المهلوسات Hallucinogens وهي تلك الأدوية التي تشوه عمليات الإدراك والتفكير، وتؤدي الجرعات العالية منها إلى اضطرابات ذهانية.

ثانياً: الأدوية التي تؤثر على الحالة المرضية النفسية

ومعظم هذه الأدوية يعمل بطريقة غير مباشرة، وعلى الرغم من أن تأثيراتها تكون فورية على خلايا المخ، إلا أن التأثيرات العلاجية لها تتطلب بضعة أسابيع حتى تظهر بشكل واضح، ومن ثم يجب الانتظار حتى تظهر هذه التأثيرات التي تكون نتيجة لتكيف الخلايا العصبية مع تأثيرات هذه الأدوية، وهو ما نسميه التعديل العصبي Neuromodulation. ويمكن تقسيم هذه الأدوية إلى أنواع متعدده وفقاً لطبيعة الأعراض الذي تؤثر عليها، ومنها:

١- مضادات القلق Anxiolytics.

٢- مضادات الاكتئاب Antidepressants.

٣- مضادات الذهان Antipsychotics.

٤- مثبتات المزاج.

obeikandl.com

مضادات الاكتئاب

مقدمة تاريخية:

بدأ علاج الاكتئاب باستخدام الأمفيتامين في أواخر ثلاثينيات القرن الماضي، وفي أوائل خمسينياته لآحظ أطباء الصدر أثناء علاجهم للدرن الرئوي أن هناك عقاقير تؤدي إلى السرور(أبرونيازيد) وأخري تسبب الحزن(أيزونيازيد) فتم دراستهما حيث وجدا أنهما مثبطان للإنزيم المؤكسد للأحماض الأمينية، وفي عام ١٩٥٤ لوحظ التأثير الاكتئابي للزربين(يعالج ارتفاع ضغط الدم) وهو أيضا يعمل على المستقبلات العصبية بالمخ، ومن هنا بدأ الاتجاه نحو البحث عن عقاقير تعمل على الأحماض الأمينية أو مستقبلاتها،فظهر البرومازين عام ١٩٥٧ ثم الإيمبرامين، وتتابع ظهور ثلاثيات الحلقات، وفي أوائل الثمانينات بدأ ظهور الأجيال الحديثة من مضادات الاكتئاب مثل الفلوكساتين ١٩٨٠ واستمرت الأدوية في الظهور حتي عام ٢٠٠١ حيث ظهر آخر دواء وهو إيستالوبرام.

ملاحظات عامة

١- الاستجابة لمضادات الاكتئاب تتأخر عادة لمدة تصل إلى أسبوعين ويستغرق حدوث الإستجابة حد أقصى ستة أسابيع.

٢- يوصي بإستعمال جرعات صغيرة في بداية العلاج وخاصة في المسنين. ولا يوصى باستعمال أكثر من مضاد اكتئاب واحد في نفس الوقت لأن هذا لا يعزز الفاعلية وقد ينتج عنه تعزيز للتأثيرات الجانبية.

٣- يوصي بمراجعة المرضى كل ١-٢ أسبوع عند بدء العلاج. كما يوصي أن يستمر العلاج لمدة ٤ أسابيع على الأقل (٦ أسابيع في المسنين) قبل التفكير

openkandil.com

في التغيير إلى مضاد آخر للاكتئاب بسبب نقص الإستجابة. وفي حالة الاستجابة الجزئية، يمكن الاستمرار في العلاج لمدة أسبوعين آخرين (المسنون قد يستغرقون وقتاً أطول للاستجابة). والتحسن يبدأ عادة بعد ٣-١٢ شهراً. ويجب أن يستمر العلاج بالجرعة العلاجية الكاملة لمدة ٤-٦ أشهر على الأقل بعد تحسن الأعراض (حوالى ١٢ شهراً في المسنين). ويجب عدم سحب العلاج قبل الأوان وإلا فإن الأعراض يحتمل أن تعود.

٤- يوصي أن يتم خفض الجرعة تدريجياً على مدى فترة حوالي ٤ أسابيع أو أكثر إذا ظهرت أعراض إنسحاب (٦ أشهر في المرضى الذين كانوا يتلقون معالجة المداومة لفترة طويلة).

الأدوية المضادة للاكتئاب تصنف إلى عدة فئات:

١- مثبطات الإنزيم المؤكسد للأحماض الأحادية M.A.O.I.

٢- المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية Typical tricyclics

٣- المركبات ثلاثية الحلقات غير النموذجية Atypical Tricyclics

٤- مثبطات إعادة التقاط السيروتونين Serotonine Reuptake Inhibitors.S.R.I

٥- مثبطات إعادة التقاط السيروتونين والنورأدرينالين .S.N.R.I

أولاً – مثبطات الإنزيم المؤكسد للأحماض الأحادية M.A.O.I:

رغم فاعليتها الشديدة تستخدم بحذر شديد جدا في العلاج لمشكلاتها العديدة، فتثبيطها للإنزيم غير راجع (irreversible)ويحتاج مفعوله العلاجي إلى تثبيط من٦٠-٨٠٪، وتنقسم إلى مجموعتين (١) هيدرازايد(Hydrazide) مثل الفنلزين (٢) غير هيدرازايد (Non Hydrazide) مثل بارنت.

الحركة الدوائية: تمتص بسهولة عن طريق الأمعاء وتتوزع بشكل جيد وتتآيض (تستقلب) مركبات الهيدرازرين بنفس الطريق الاستقلابي للمركب الأبوي منها وهو الإيزونيازيد والذي يستقلب بطريق الأستلة بواسطة أستيل ترانسفيراز ويخضع هذا الاستقلاب للعوامل الوراثية والجينات.

آلية التأثير Pharmacodynamic

تثبط نشاط الإنزيم المؤكسد للأحماض الأحادية على مستوى الخلايا العصبية وينجم عن ذلك تثبيط أيض (استقلاب) الأمينات الحيوية مما يؤدي إلى إرتفاع مستوى النورأدرينالين والتيرامين والسيروتونين والتريبتامين.

بعد تحرر الوسائط الحيوية (مثل الدوبامين والنورأدرينالين والسيروتونين) في المشبك وقيامها بعملها يعاد التقاط الجزء الأكبر منها في حين يستقلب الجزء المتبقي منها بعدة طرق،أحدها يتم بوجود الإنزيم M.A.O.

تقوم مركبات M.A.O.I بتثبيط هذا الإنزيم مسببة حدوث إرتفاع في مستوى الوسائط المستقلبة بواسطة هذا الإنزيم(الدوبامين والنورأدرينالين والسيروتونين).

لكن رغم التأثير السابق لا تصنف هذه المركبات مع مشابهات الودي (إحداثها ارتفاعاً في مستوى النورأدرينالين) وإنما على العكس من ذلك فهي تمتلك تأثيراً حالاً للودي، نفسر ذلك بما يلي:

إن إرتفاع مستوى النورأدرينالين والتيرامين يحدث في البدء ارتفاعاً طفيفاً في الضغط الدموي الشرياني لكن إرتفاع النورأدرينالين بتثبيط M.A.O ويؤدي في الوقت نفسه وبآلية التلقيم الراجع السلبي إلى تثبيط أنزيم التيروزين هيدروكسيلاز الأمر الذي يحول مجرى إستقلاب التيروزين إلى تشكيل التيرامين، وبما أن M.A.O مثبط يؤدي ذلك إلى إرتفاع التيرامين وتحول مجرى إستقلابه أيضاً إلى تشكيل مركب

يدعى الأوكتاباميل وذلك بوجود أنزيم □أوكسيداز.

والمستقلب الأخير عبارة عن مشابه ودي كاذب يرتبط مع المستقبلات الأدرينالينية ويمنع ارتباط النورأدرينالين بها وبالتالي يحدث توسعاً في الأوعية الإكليلية من ناحية وتوسعاً في الأوعية المحيطية من ناحية أخرى مؤدياً بذلك إلى انخفاض الضغط عند ازدياد مركب الأوكتاباميل إلى درجة كبيرة.

ملاحظة: قد يتعرض أولئك الذين يتناولون مركبات M.A.O.I إلى حدوث نوبات من ارتفاع الضغط الشرياني الشديد عند تناولهم للأغذية الحاوية على التيرامين مثل: الموز، المشروبات الكحولية، الجبن وبعض أنواع الشوكولاتا نتيجة حدوث ارتفاع في مستوى التيرامين المشابه للودي.

تأثيرات M.A.O.I

يتأخر ظهور التأثيرات القلبية الوعائية والمضادة للاكتئاب لعدة أيام أو أسابيع في بعض الحالات.

أهم مثبطات M.A.O

١ - فينلزين Phenelzine ناروديل(Nardil)

الجرعة الدوائية: ١٥-٤٥ ملجم/ يوم والجرعة القصوى ٧٥ ملجم/ يوم

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٥ ملجم.

٢ - إيزوكاربوكسازيد Isocarboxazide ماربلان(Marpan).

الجرعة الدوائية: ١٠-٢٠ ملجم/ يوم مقسمة على عدة جرعات، والجرعة القصوى ٣٠ ملجم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٠ ملجم

٣- **إيبرونيازيد** (Marsilid):(Iproniazide).

الجرعة الدوائية: ٢٥-١٠٠ ملجم/ يوم مقسمة على ثلاث جرعات.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥ و٥٠ ملجم.

٤- **ترانيل سيبرومين**(Tranyl cipromine) **بارنت**(Parnate)

الجرعة الدوائية: ١٠-٣٠ ملجم/ يوم مقسمة على عدة جرعات، والجرعة القصوى ٣٠ ملجم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٠ ملجم

٥-**مكلوباميد** (Moclobemide) **مانريكس**(Manerix)

الجرعة الدوائية: ٣٠٠-٦٠٠ملجم/ يوم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٠٠ - ١٥٠ملجم

٦- **سيلجيلينيوم** (Selegilnum) **جومكس**(Jumex)

الجرعة الدوائية: ١٠-٣٠ ملجم/ يوم مقسمة على عدة جرعات، والجرعة القصوى ٣٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ مجم.

وهناك نوعين من الإنزيم A,B وهناك أدوية تثبطهما معا (الأدوية من ١-٤) وأدوية تثبط A فقط (٥) وأدوية B فقط (٦)

التداخلات الدوائية

١- مشاركة M.A.O.I مع الباربيتورات أو الكحول تؤدي إلى تدعيم التأثير المنوم للباربيتورات أو الكحول.

obeikandl.com

٢- مشاركة M.A.O.I مع الأمفيتامين تؤدي إلى تثبيط استقلاب الأمفيتامين وتثبيط تحوله إلى باراهيدروكسي أمفيتامين تؤدي إلى وصول الأمفيتامين للدماغ بتركيز عالٍ جداً وزيادة تأثيره المنبه للدماغ.

٣- مشاركة M.A.O.I مع مشابهات الودي والأغذية أو المشروبات الغنية بالتيرامين تسبب نوبات حادة من ارتفاع الضغط الشرياني.

٤- مشاركة M.A.O.I مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تؤدي إلى:

هبوط ضغط شرياني، إرتفاع درجة الحرارة، إختلاجات عضلية، سبات عابر قد يتحول في بعض الأحيان إلى سبات مميت لذا يحتاج إلى فترة ما بين ١٠-١٤ يوم عند تعاطيها بعد ضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، وتحتاج إلى خمسة أسابيع قبل الفلوكساتين.

٥- مشاركة M.A.O.I مع كاربامازيبين تسبب إرتفاع درجة الحرارة، هذيان،إختلاجات عضلية.

الآثار الجانبية

هبوط ضغط الدم الإنتصابي، دوار، صعوبة في التبول، صداع، جفاف فم، الوهن، التعب العام،صعوبة في القذف المنوي، زيادة إفراز العرق.

محاذير الاستخدام:

المشاركة مع المخدرات العامة أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو مضادات b، المياة الزرقاء، الرقاص والإختلاج العضلي.

تعطي بحذر مع مرضي القلب، القصور الكبدي.

دواعي الاستعمال:

تحتل M.A.O.I المرتبة الأخيرة في علاج الاكتئاب بسبب محاذيرها الكثيرة

obeikandi.com

وتأثيراتها الجانبية الكثيرة حيث يلجأ إليها في حال فشل المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية وغير النموذجية أو مثبطات إعادة التقاط السيروتونين S.R.I..

يشترط في حالة للتوقف عن هذه المركبات ألا يتم قطع العلاج فجأةً وإنما يكون الإنسحاب تدريجياً حيث تخفض الجرعة كل ٤-٥ أيام.

كما يشترط أن يبدأ العلاج بالجرعات الصغيرة ثم تزداد الجرعة تدريجياً حتى نصل إلى الجرعة العلاجية الفعالة.

ثانياً – المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية Typical Tricyclics

أكثرها شيوعاً وهي أكثر سلامة من M.A.O.I. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ويمكن تقسيمها إلى تلك التي لها تأثير مهدئ أكثر (**أميتريبتيلين**) أو أقل(**إيميبرامين**). وهذه الأدوية هي الأكثر فعالية في علاج الاكتئاب المصاحب باضطرابات حركية نفسية

ويتألف بناؤها الكيميائي من حلقتين سداسيتين بينهما حلقة سباعية، ويتراوح عمرها النصفي من ١٠-٧٠ ساعة، وتحتاج إلى ٥-٧ أيام حتي تصل إلى مستوي ثابت بالدم، وتضم المركبات التالية:

١- **إيميبرامين** Imipramine:**توفرانيل** Tofranil

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠، ١٥ ، ٢٥ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم/ يوم.

٢- **كلوميبرامين** Clomipramine: **أنافراميل** Anaframil

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠، ٢٥، ٧٥ملجم.أمبول ٢٥ملجم/ مل

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم/ يوم.

كما يعطى أيضاً ٢٥ ملجم I.M وفي الحالات الطارئة I.V ثم ننتقل للعلاج بالفم.وهو اكثرهم انتقائيا للسيرتونين.

٣- **تري ميبرامين** Trimipramine: **سيرمونتيل** Sormontil

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥،٥٠ ملجم. أمبول ٢٥ ملجم/ مل.

الجرعة الدوائية: ٥٠-٣٠٠ ملجم/ يوم.

٤- **ديسيبرامين** Desipramine **نوربرامين**Norpramin

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ ملجم – ٢٥ ملجم. أمبول ٢٥ ملجم/ مل.

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم/ يوم.اقلهم في احداث النعاس.

٥- **أميتربتلين** Amitryptiline:**تريبتزول** TryptiZole

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ ملجم – ٢٥ ملجم. شراب ٥-١٠ ملجم/ ٥ مل، أمبول ١٠ ملجم/ مل.

ويتمتع بتأثير منشط للمزاج ومهدئ ومضاد للشعور بالقلق علماً أن آلية تأثيره غير معروفة بدقة، من آثاره الجانبية الإمساك وإحتباس البول واضطرابات عينية وزيادة ضربات القلب والنعاس.

٦- **نورتربتلين** Nortryptiline:**أفنتيل** Aventyl

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ ملجم – ٢٥ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٢٠-١٠٠ ملجم/ يوم.

ويتميز بأن تأثيره المهدئ ضعيف ويستعمل في الاضطرابات المرافقة لسن

obeikandl.com

اليأس عند النساء.وأقلهم مسبب لإنخفاض الضغط الإنتصابي.

٧- **بروتربتلين** Protryptiline:**كونكوردين** Concordin.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥-١٠-١٥ ملجم

الجرعة الدوائية: ١٥-٦٠ ملجم/ يوم.

٨- **مابروتربتلين** Maprotryptiline: **لوديوميل**: Ludiomil

مشتق رباعي الحلقات لكن يصنف مع هذه الفئة.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٥-٣٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ١٥-٦٠ ملجم/ يوم، وكحد أقصى ٢٠٠ ملجم/ يوم.

هو من مضادات الاكتئاب التي تنشط المزاج، كما يتميز بتأثيره المضاد للقلق والمهدئ ويجب عدم تناول الكحول أثناء استخدامه.وأقلهم في أعراضه الجانبية الكولينية.

٩- دوكسي بين Doxepine:**سينكوين**:Sinequan

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠، ٢٥،٥٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم.

يستعمل مضاداً للاكتئاب ويتميز بتأثيره المهدئ كما يعطى في حالات القلق. وهو مضاد هيستامين قوي لذا يستخدم كعلاج مساعد في قرحة المعده.وكذلك في القلق العام.

١٠- **أوبي براموله** Opipramole:**انسيدون** Insidone.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٥٠-٣٠٠ ملجم/ يوم.

١١- **أموكسبين** Amoxapin **أسيندين**Asendin

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ٥٠،٧٥، ١٠٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ١٥٠-٤٠٠ ملجم/ يوم.

مضاد دوبامين قوي، قد يحدث معه باركنسون كاذب، زلز،NMS، ولا يسبب أعراض كولينية.

الحركة الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية:

١- تمتص بسرعة عن طريق الأمعاء وتصل لأعلي تركيز خلال ساعة.

٢- نسبة ارتباطها مع البروتينات ٩٢٪

٣- تتوزع بشكل جيد في مختلف أنسجة الجسم.

الأيض (الإستقلاب): تتآيض في الكبد بفعل الإنزيمات الميكروزومية ويشمل ذلك التفاعلات التالية:

١- نزع جذر المثيل من السلسلة الجانبية [مثال: استقلاب الإيميبرامين إلى ديسيبرامين (وهو مستقلب فعال)] وكذلك الأمر بالنسبة إلى الأمي تربتلين والدوكسي بين.

٢- الإماهة (الهدركسلة) تتشكل نتيجتها مركبات قابلة للانحلال في الماء ترتبط بحمض الجلوكورونيك مثال: الإيميبرامين يتميه إلى هيدروكسي إيميبرامين وديسيبرامين يتميه إلى هيدروكسي ديسيبرامين.

أنصاف أعمار المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية فهي:

١- أميتربتلين: ٤٠-١٠٠ ساعة.

obeikandl.com

٢- إيميبرامين: ٦-٢٠ ساعة.

٣- نورتربتلين: ١٥-٩٥ ساعة.

٤- ديسيبرامين: ٨-٢٨ ساعة.

الإخرج: تخرج ببطء بمعدل ٧٠٪ من الجرعة المعطاة عن طريق البول خلال ٧٢ ساعة بإستثناء مركب دوكسيبين (الذي يخرج حوالي ٦٠٪ منه خلال ٢٤ ساعة، ويتميز هذا المركب الأخير بأنه الأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية القلبية الوعائية).

آلية التأثير:

تتميز مركبات **الإميبرامين والكلوميبرامين والأميتربتلين** وبدرجة أقل مركب نورتربتلين بأنها تثبط إعادة التقاط النورأدرينالين والسيروتونين.أما مركب **الديسيبرامين** ومركب **البروتربتلين** فيثبطان إعادة التقاط النورأدرينالين فقط دون السيروتونين.

إن تثبيط إعادة التقاط النورأدرينالين من الغشاء ما قبل المشبك يؤدي إلى زيادة النورأدرينالين في الفجوة المشبكية.في حين أن تثبيط إعادة التقاط السيروتونين في الدماغ وخاصة في مستوى النواة اللوزية في الجهاز الحرفي (المسؤول عن الانفعالات والفرح والحزن...) يؤدي إلى زيادة تركيزه في تلك المناطق.

وبالتالي إن زيادة الأمينات الحيوية (النورأدرينالين والسيروتونين) يؤدي إلى علاج الاكتئاب.

الأثار الجانبية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية:

١- تزيد هذه المركبات تأثير الأدرينالين والنورأدرينالين وتنبه الأعصاب الودية وبالتالي تحدث بالجرعات الخفيفة ارتفاعاً في ضغط الدم الشرياني

٢- **تتميز بتأثيرات أتروبينية**: جفاف الفم، إمساك، إتساع حدقة العين، احتباس البول، تشوش الرؤية.

٣- **تأثيرات قلبية وعائية**: هبوط ضغط الدم الانتصابي Orthostsatic Hypotension، سرعة ضربات القلب، إطالة QT وتسطح T وانخفاض ST.

٤- تأثيرات **عصبية عضلية**: وهن عضلي، أرق، رجفة في الأطراف، تعب عام، صداع،التعرق، ارتفاع الحرارة.

٥- **تحدث هذه المركبات يرقاناً ركودياً**، تورماً للخصيتين، تورم الثدي عند الذكور والإناث وإفراز الحليب عند الإناث.

٦- **تأثيرات دموية**: نقص كرات الدم البيضاء(المحببات).

٧- تأثيرات **جنسية**: إرتخاء القضيب وخاصة مع الأموكسابين(يقلل الدوبامين)، تأخر القذف،القذف المرتجع.

٨- **حساسية**: بقع جلدية، زيادة الحساسية نحو الضوء.

التأثيرات السمية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية: تحدث عند تناول هذه المركبات بجرعات عالية:.

١- **تأثيرات سمية قلبية**: اضطرابات في تنظيم القلب والنقل الأذيني البطيني، سرعة ضربات القلب، وتحدث هبوطاً شديداً في الضغط الشرياني.

٢- **تأثيرات سمية عصبية**: هذيان، هلاوس بصرية، سبات، اختلاجات عضلية تشنجات.

٣- **تأثيرات أتروبينية**: مياة زرقاء حادة (ارتفاع ضغط داخل البيت الأمامي للعين)،

obeikandl.com

جفاف الفم، التهاب اللسان، شلل الأمعاء، توسيع حدقة العين،احتباس البول.

العلاج:

يجب نقل المريض إلى وحدة العناية المركزة وإجراء تخطيط مستمر للقلب ويعطى مركبات البنزوديازيبين لعلاج الإختلاجات العضلية كما يعطى مركب البروبرانولول أو الليدوكايين أو الإيزيربين لمعالجة اضطرابات نظم القلب أو سرعه الضربات ومعاكسة التأثيرات الأتروبينية.

ملاحظة: الإيزيرين مشابه نظير ودي (مضاد للكولين إستراز) يمكنه إجتياز .B.B.B

محاذير الاستخدام:

المياة الزرقاء ذات الزاوية الحادة المغلقة، تضخم البروستاتا، قصور أو احتشاء العضلة القلبية،فرط نشاط الغدة الدرقية، قصور كبدي أو كلوي، الصرع، إدمان كحولي . حمل وخاصة في الأشهر الثلاثة الأولى

الاستخدامات:

حالات الاكتئاب واضطرابات القلق، حالات الهذيان المصاحب بالاكتئاب،حالات الوسواس القهري،الاضطرابات النفس جسمانية ، التبول اللا إرادي عند الأطفال ذي المنشأ النفسي.

طريقة العلاج

نبدأ بإعطاء الجرعات الصغيرة ثم تزاد تدريجياً، يفضل تناول الجرعة المضادة للاكتئاب مساءً بعد الطعام وقبل النوم للتخفيف من التأثيرات الجانبية الوعائية القلبية الأتروبينية وعند إضطرار الطبيب للتوقف عن العلاج يجب أن يتم التوقف تدريجياً ويجب الإنتظار لمدة ٤-٥ أيام قبل إعطاء مركبات أخرى بهدف خروج هذه

المركبات بالكامل عن طريق البول.

في حالة توفر الأمبولات، تبدأ المعالجة بالحقن الوريدي أو العضلي لمدة ٢-٣ أيام ثم تتحول المعالجة إلى طريق الفم ويتأخر ظهور نتائج العلاج لعدة أيام.

التداخلات الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية

١- المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية مع M.A.O.I يؤدي إلى إنخفاض في الضغط الدموي الشرياني ورجفة وإرتفاع درجة الحرارة وهذيان وسبات عابر قد يصبح مميتاً.

٢- مع **مثبطات** C.N.S (مثل المورفين والكحول والباربيتورات) يؤدي إلى زيادة التأثير المثبط لـ C.N.S.

٣- مع مقلدات الودي يؤدي إلى زيادة التأثيرات الودية بسبب تثبيط عود التقاط النورأدرينالين (تخفف من هذه التأثيرات المركبات المقلدة لنظير الودي).

٤- مع مشابهات نظير الودي يؤدي إلى التخفيف من التأثيرات نظيرة الودية

المركبات الدوائية

١- أيمي تربتلين (مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات) ٥ , ١١٢ ملجم + كلورديازيبوكسيد (مضاد قلق من فئة البنزوديازيبين) ٥ ملجم ينتج عنها مستحضر: **ليمبي ترول** Limbitrole تستخدم هذه المشاركة في علاج حالات الاكتئاب المصاحب بالقلق.

الجرعة: قرص واحد ثلاث مرات يومياً.

٢- نورتربتلين (مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات) ٥ ملجم + فلوفينازين (مضاد ذهان من مشتقات الفينوثيازين) ٥ , ٢ ملجم ينتج عنها مستحضر: **موتيفال**

Motival (توجـد هـذه المشـاركة عـلى شـكل أقـراص مثلثيـة ذات لـون زهـري) وتستخدم هذه المشاركة في علاج حالات الاكتئاب المصاحب بالذهان أو القلق.

الجرعة: قرص واحد ثلاث مرات يومياً.

ثالثاً – مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات غير النموذجية.

Atypical Tricyclic Anti-Depressant Drugs: وتشمل **أربعة** مركبات:

١ – مركب **بوبروبيون** Bupropione: **والبيتارين** Welbutrin.

الجرعة الدوائية: ٢٠٠–٣٠٠ ملجم يومياً.

١ – نبدأ بجرعة ١٠٠ ملجم والجرعة القصوى ٤٥٠ ملجم/ يوم.

٢ – يعمل على زيادة النورأدرينالين والدوبامين،ويثبط مستقبلات النيكوتين.

٣– يمـتص كـاملا مـن القنـاة الهضـمية، ويصـل خـلال ٢–٣ سـاعة إلى أعـلي مستوي له، عمره النصفي من٨–٤٠ ساعه بمتوسط ١٢ساعة.

٤ – لا يبدي تأثيرات منومة أو تأثيرات أتروبينية.لا يحدث زيـادة في الـوزن قـد يحدث إختلاجات عضلية.

٥ – يفيد في حالات الاكتئاب المصاحب بـالقلق، كـما أنـه مفيـد في عـلاج نقـص الإنتباه وفرط الحركة في الأطفال، علاج إدمان الكوكايين (يقلـل الإشـتياق للكوكايين)، علاج التدخين، أقل مضادات الاكتئاب إسـتثارة للهـوس، لا يسبب خللا جنسيا أو نعاس.

٦–يسبب فـوران، عـدم الراحـة، أرق، صـداع، وقـد يسـبب أعـراض ذهانيـة، تشنجات في الجرعات الكبيرة.

٧– يزيد من مستوي الديباكين في الدم، بينما التجريتول يزيد من مستواه بالدم.

٢- مركب **ترازودون** Trazodone:ترتيكو Tretico.

الجرعة الدوائية: ١٥٠-٢٠٠ ملجم يومياً.

نبدأ بجرعة ٥٠ ملجم والجرعة القصوى ٦٠٠ ملجم/ يوم.

٣- مركب **نيفازودون** Nifazodone:**سيرازون** Serzon.

الجرعــة الدوائيــة: ٣٠٠-٤٠٠ ملجــم، نبــدأ بجرعــة ١٠٠ ملجــم والجرعــة القصوى ٦٠٠ ملجم.

مميزات وخصائص ترازودون Trazodone ونيفازودون Nifazodone:

التأثير على C.N.S: يبدي الترازودون والنيفازودون تـأثيرات **مسكنة** لكنهـا لا تحدث تأثيرات أتروبينية (حالة لنظير الودي) ولا تحدث إختلاجات عضلية

التأثيرالقلبي الوعائي: يبدي الترازودون تـأثيراً **خافضـاً** للضـغط الشريـاني أكثـر من النيفازودون لكن لـيس لكلـيهما أي تـأثير عـلى نظـم القلـب ولا يسـببا سرعـة في ضربات القلب.

يسبب الترازودون والميفازودون زيادة في الوزن.

آليـة تـأثير الـترازودون والنيفـازودون: يعمـلان عـلى زيـادة تركيـز السـيروتونين HT٥ وذلك بآلية تثبيط إعادة التقاطه من قبل الغشاء ما قبل المشبك بدرجة ضـعيفة فهما مثبطان ضعيفان لإعادة التقاط السيروتونين. ولهما تأثيرا حاجباً لمستقبلات ألفـا ولا تزال آلية تأثيره المضاد للاكتئاب غير معروفـة بدقـة، وتأثيرهمـا السـابق أقـل مـن تأثير الفلوكسيتين (من مثبطات اعادة التقاط السيروتونين) بنسبة ٣٥ مرة وأقل مـن الباروكسين بحوالي ٧٥ مرة.

٤- مركب **ميانسرين** Mianserine:**تولفون** Tolvon.

الجرعة الدوائية: ١٥-٣٠ ملجم ويفضل إعطاؤها مساءً.

نبدأ بـ١٥ مجم، والجرعة القصوى ٢٠٠ ملجم.

يعمل على تعزيز تحرر النور أدرينالين ويثبط السيروتونين نسبياً ويحجب مستقبلاته وًتميز بتأثيرات مضادة للهيستامين.

لا يحدث تأثيرات أتروبينية أو اضطراب في نظم القلب.ويسبب التسكين والميل للنوم.ويمكن استخدامه عند مرضى الماء الأزرق أو تضخم البروستاتا.

يمتص بشكل جيد عن طريق الأمعاء ويبلغ نصف عمره البيولوجي عند البالغين ½ ١٠ ساعات أما عند المسنين فهو حوالي ½ ٣٠ ساعة لذلك يجب إنقاص الجرعة عند المسنين.

يستقلب في الكبد ويتحول إلى: ديس ميثيل ميانسرين و٨-هيدروكسي ميانسرين.

التأثيرات الجانبية:غثيان، قيء، الميل للنوم (نعاس) والشعور بالتعب العام، دوار،صداع، أرق وأحياناً جفاف الفم، إنتصاب مؤلم في القضيب

محاذير الإستعمال:

القصور الكبدي والكلوي، هبوط الضغط الشرياني، الحمل والرضاعة.

التداخلات الدوائية:

تداخل المركبات ثلاثية الحلقات غير النموذجية مع (المركبات المورفينية أو الباربيتورات أو البنزوديازيبينات أو الكحول أو خافضات الضغط الشرياني) يؤدي إلى زيادة التأثيرات الدوائية للدواء الثاني.

٥- **ميرتازبين** Mertazepine **ريميرون** Remeron

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٥، ٣٠، ٤٥مجم (يتوافر في مصر ٣٠)

الجرعة: ١٥-٤٥ مجم يوميا.

١- أحد الأدوية الحديثة التي تعالج الاكتئاب، عمره النصفي ٢٠-٤٠ ساعة، ويصل لمستواه الثابت بالدم خلال خمسة أيام، ويحتاج إلى أسبوعين ليعطي بعض النتائج.

٢- يثبط مستقبلات الفا٢ قبل المشبك (ينشط إفراز النورأدرينالين) ومستقبلات السيرتونين ٢و٣ بعد المشبك، مستقبلات هيستامين ١ والمسكارين.

٣- أعراضه الجانبية بعضها شائع وبعضها قليل الحدوث. أما أعراض النوع الأول فتشمل زيادة النوم، وزيادة الشهية للطعام، وجفاف الحلق، والإمساك والدوخة، وتغير في طبيعة الأحلام. أما النوع الثاني قليل الحدوث فيشمل آلام الظهر، والغثيان، والرعشة الخفيفة بالأطراف، وزيادة التبول، وصعوبة التنفس، زيادة دهون الدم،يقلل عدد كرات الدم البيضاء.

وينصح عادة بعدم القيام بقيادة السيارة أو القيام بأي أنشطة تتطلب يقظة ذهنية عالية.

رابعاً – مثبطات إعادة التقاط السيروتونين Serotonine Reuptake Inhibitors.S.R.I

كانت قديما تعتبر إنتقائية للسيروتنين وثبت عدم صحة ذلك.

آلية تأثير S.R.I.

تعمل على تثبيط إعادة التقاط السيروتونين HT٥ وخاصة HT 1A٥- و HT 1D٥ من قبل الغشاء ما قبل المشبك بجانب بعض الأمينات الأخري بدرجات مختلفة.

openkandil.com

التأثيرات الدوائية لـS.R.I.:

١- جميعها خالية من التأثيرات المنومة.

٢- جميعها ليس لها تأثيرات أتروبينية.

٣- جميعها خالية من التأثيرات الخافضة للضغط ولا تسبب تثبيطاً للعضلة القلبية.

٤- جميعها خالية من التأثيرات المحدثة للاختلاجات العضلية عدا الفلوكسيتين.

التركيز العلاجي الفعال: السيرترالين: ٢٥-٥٠ نانوجرام/ مل بلازما

الباروكسيتين: ٣٠-١٠٠ نانوجرام/ مل بلازما.

الفلوكسيتين: ١٠٠-٣٠٠ نانوجرام/ مل بلازما.

الاستقلاب : يتم بنزع جذر الميثيل، ومثال ذلك: فلوكسيتين يستقلب إلى نورفلوكسيتين. وسيراترالين يستقلب إلى نورسيراترالين، كما يستقلب مركب الفلوفوكسامين بالأستلة أيضاً.

نصف العمر البيولوجي: سيراترالين = ½ ٦٠-٧٠ ساعة ومستقلبه نورسيراترالين ½ ١٥٠-٢٠٠ ساعة نسبة الارتباط مع بروتينات البلازما هي حوالي ٨٠٪.

التأثيرات الجانبية لـS.R.I.:

١- **تأثيرات هضمية**: غثيان، قيء، إسهال، عسر هضم.

٢- **تأثيرات عصبية**: صداع، دوار، ميل للنوم، توتر، قلق، آلام بطنية.

٣- الأثار الجنسية

من أجل أن يكونَ فهمنا للآثار الجنسية الجانبية للماسا ممكنا لابد من معرفة دور الناقلات العصبية في الوظيفة الجنسية، فالآثار الجانبية للماسا تحدث من خلال عملها على السيروتونين ويمكنها التأثير في مرحلة دون أخرى، وقد يختلف ذلك من شخص لشخص أو حسب الجنس، فالتأثير في مرحلة قد يراه بعض الناس إيجابيا بينما يراه الآخرون أمرا مزعجا، فمثلا أكثر وأشهر تأثيرات الماسا الجنسية وهو **تأخير القذف**، فنراه مطلوبا في معظم الرجال مرفوضا في النساء.

وهناك تأثيرات أخرى على الشبق (الإرجاز)، وأيضًا على مرحلة الرغبة وهو **فقدان الرغبة الجنسية**، وعلى مرحلة الإثارة فمن النساء من تشكو مثلا من **نقص التزليق المهبلي أو قلة الإحساس الجنسي** بسبب استخدامها لعقار يعمل على السيروتونين، ومن الرجال من يلحظ **ضعفا في الانتصاب** أيضًا، ورغم أن الآثار الجانبية الجنسية التي تعزى الآن إلى الماسا كانت تحدثُ أيضًا مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة tricyclic وغيرها من العقاقير القديمة إلا أن المعلومات الدقيقة القائمة على الدراسات العلمية كانت قليلة نظرا لقلة الدراسات التي اهتمت بهذه النقطة، ومن بينها دراسة أوضحت شيوع **اللاإرجاز** anorgasmia(أي الفشل في الوصول إلى الإرجاز) في مستخدمي عقار (الكلوميبرامين) من مرضى الوسواس القهري.

دور الناقلات العصبية في الوظيفة الجنسية:

يعتقد العلماء أن عددا كبيرا من الناقلات العصبية والهرمونات تقوم بدور ما في الحفاظ على وظيفة جنسية طبيعية، ولكن دور كل من هذه المواد الحيوية غير مفهوم بدقة حتى الآن، وقد بينت الأبحاث على حيوانات التجارب أن زيادة السيروتونين

في المخ عن معدلاته الطبيعية يمكنُ أن تثبط السلوك الجنسي وزيادة السيروتونين في المخ هي الأثر العلاجي المطلوب من عقاقير الماس (TCA)والماسا(SRI)، ومن المعروف الآن أن زيادة نشاط السيروتونين يقابلها تثبيط لنشاط الدوبامين في المخ، وقد يكونُ لتقليل نشاط الدوبامين تأثيرا يقلل من كفاءة الأداء الجنسي فقد يؤثر ذلك على الشهية للجنس وقد يؤثر وبدرجة أقل على الانتصاب في الذكر أو التزليق المهبلي في الأنثى.

والتفسير العلمي الحالي لذلك هو أن تثبيط إسترجاع السيروتونين يؤدي إلى زيادة تركيزه في المخ وزيادته في مناطق معينة تؤدي إلى تثبيط نشاط الدوبامين ونقصه بالتالي ويؤدي ذلك إلى تقليل الحافز والرغبة للأنشطة الممتعة ومنها الجنس كما يؤدي إلى زيادة مستوى هرمون البرولاكتين وهو نفس ما ينتج عند استخدام مضادات الدوبامين كالعقاقير المضادة للذهان.

الأثار الجنسية للماسا

(١) للماسا تأثير على **الرغبة الجنسية**، وهي من أشهر الآثار الجانبيةِ المستمرة وبعيدة الظهور خلال استخدام الماسا، والرجال والنساء المستخدمين لتلك العقاقير يعانون من هذه المشكلة تقريبا بنفس المعدل وإن كان الرجال أكثر شكوى وأكثر استعدادا بالطبع للشكوى.

(٢) وقد بينت بعض الدراسات حدوث **فقدان** الشهية الجنسية أو نقصها في ٦ , ١٪ من مستخدمي عقار الفلوكستين، وفي ٣ , ٣٪ من مستخدمي الباروكستين وذلك مقارنة بالموه Placebo (العقار الزائف).والغريب وجود تأثير آخر هو **إنفلات** الرغبة الجنسية بحيث ينشغل المريض أو المريضة بالجنس بصورة زائدة عما اعتاده وقد يصل الأمر إلى من يشتكي أو تشتكي من زيادة مرعبة في الشهية أو

الرغبة الجنسية، وأحيانا الوقوع في السلوك الجنسي غير المنضبط، **والتفسير** المقدم لذلك هو احتمال أن يكونَ ذلك الإنفلات الجنسي جزءًا من نوبة هوسية قد يظهر وحده أو قد تكتمل صورة نوبة الهوس، وربما يكون بتأثير غير مفهوم الآلية للماسا على الرغبة الجنسية.

(٢) التأثير الذي تحدثه الماسا على مرحلة **الإثارة** هو تثبيط الإثارة أو جعلها أبطأ أو أقل تصاعدا ويحدث في نسبة تصل إلى ما بين ٣٠٪ و٥٠٪ من المنتظمين على العقار، ولعله يحدث مع إستعمال الماس أو الماسا من عدة **طرق**:

(أ) تأثيرها المثبط على الإنزيم المخلق لأكسيد النيتريك nitric oxide synthetase، ذلك الإنزيم اللازم لتحويل الحمض الأميني «الأرجينن Arginine إلى أكسيد النيتريك، وأكسيد النيتريك مسئول عن إحداث الإنتصاب في الذكور والتزليق المهبلي وإنتفاخ الأعضاء التناسلية في الإناث أثناء مرحلة الإثارة، وكثيرا ما يصف الذكور والإناث الدرجات الخفيفة من تأثير الماسا هنا بأنه يشبه الخدر في الأعضاء الجنسية، ولنقل قلة الاستمتاع أو التلذذ، وبعض الذكور يرون ذلك أمرا لابد منه لتأخير الوصول إلى مرحلة القذف، إلا أنهم يشتكون عندما يصل الأمر إلى التأثير على الإنتصاب، وأما الإناث فإن تقليل حساسية الأعضاء الجنسية لا يمكن أن يكونَ مرغوبا.

(ب) قد يحدث ذلك من خلال تقليل الدوبامين وزيادة هرمون البرولاكتين.

(ج) من الممكن تفسير التأثير المثبط لمرحلة الإثارة من خلال فرضية أن توفر السيروتونين بكثرة في الفلج المشبكي يدفع مستشعراته على مستقبلاته البعد مشبكي إلى أن تخفض من حساسيتها للسيرتونين، وينتج عن ذلك هبوط في قوة التحفيز العصبي لمراكز الإثارة في الحبل الشوكي وإن كان ذلك أكثر ظهورا مع

جرعات الماسا العالية، ويستجيب بالتالي لتقليل جرعة الماسا.

(٤) للماسا تأثير معيق **للشبق** (الإرجاز) هو الأثر الجانبي الأشهر للماسا ويحدث أيضًا في نسبة تصل إلى ما بين ٣٠٪ و٥٠٪ وربما أكثر من ذلك لأن كثيرين لا يشتكون، وعندما ننتقل للكلام عن الإناث اللاتي يستعملن الماس أو الماسا فإن تأخير أو منع حدوث الإرجاز لم يكن ليناقش إلا كأثر جانبي، ومطالعة الدراسات على صغار السن وجد حدوث تأخير أو إنعدام الإرجاز في نسبة ٢٠٪- ٣٠٪ مع عقار الباروكستين، وبين ٢٠٪ - ٦٧٪ مع عقار السيرترالين، وبين ٢٠٪ - ٧٥٪ مع عقار الفلوكستين، وهذه النتيجة الأخيرة تبدو متناقضة بشدة مع نتيجة دراسة الشركة المنتجة للفلوكستين والتي لم تزد عن ٩ , ١٪

(٥) أما التأثير الأقل شهرة والأكثر التباسا بالنسبة للفهم الطبي النفسي المعاصر فهو **الانفلات الإرجازي**، أي أن يحدث الإرجاز دون مناسبة أو مع حركة مفاجئة يقوم بها الشخص أو مثلا عندما يتثاءب في زملة تسمى متلازمة التثاؤب الاهتياج yawning-excitement syndrome، حيث يشعر المريض بالتهيج الجنسي المتصاعد غالبا حتى مرحلة الإرجاز.

(٦) تأثير الماس والماسا على مرحلة **الاسترخاء** Resolution Phase نادرا ما يلتفت إليه، ففي الذكور وجد إطالة فترة الركود عن المعتاد، وأما الإناث فقد وصفن زيادة القابلية للشعور بالإنهاك الجسدي.

علاج الآثار الجنسية للماسا

يجب على الطبيب النفسي أولاً أن يستعلم من مريضه عن حدوثها من عدمه ولا يكتفي بإنتظار شكوى المريض خاصة بعد إختفاء أعراض الاكتئاب، وثانيا على الطبيب النفسي أن يتبع أيا من **الاستراتيجيات** التالية للتعامل مع تلك الآثار الجانبية الجنسية.

١ - انتظار اختفاء الآثار الجانبية تلقائيا:

أشارت دراسة أجريت على عقار الفلوكستين إلى أن بعض المرضى لاحظوا إختفاء أو تحسن الآثار الجانبية للماسا مع مرور الوقت والإستمرار في العلاج، وأجريت دراسة ضمت مرضى يستخدمون واحدا من أربعة أنواع من الماسا حيث وجدت أن نسبة ١٩٪ منهم يقرون بتحسن أو إختفاء الأعراض الجانبية بعد أربعة أو ستة شهور من الإستمرار على العلاج، وغالبا ما يكونُ هؤلاء الذين تتحسن أعراضهم الجانبية بمرور الوقت هم **أصحاب الشكاوى الخفيفة** وغالبا تلك المتعلقة **بتأخير الإرجاز** لا بفقدان الرغبة للجنس، إلا أننا يجب أن نتساءل ماذا عن إختفاء أو تحسن ذلك الأثر الجانبي في الإناث، وهو ما يحدث في نسبة قد تكونُ أقلَّ من تلك المذكورة في الدراسة الأخيرة.

٢ - تقليل جرعة عقار الماسا:

ويعني ذلك أن يلجأ الطبيب بالاتفاق مع مريضته أو مريضه إلى تقليل جرعة العقار بعد حدوث التحسن المنشود أي أن تصبح الجرعة الدائمة(التي تمنع الإنتكاسة أو تكرار النوبة) Maintenance Dose أقل من الجرعة المبدئية التي أحدثت التحسن، ويجب ألا يلجأ الطبيب النفسي لذلك إلا مع مريض متفهم وعلى تواصل ومتابعة مع طبيبه المعالج لأن في الأمر مخاطرة ولا شك، وهناك في الدراسات ما يبين صلاحية هذه الاستراتيجية(Moore & Rothschild 1999)، وينصح أيضًا في هذه الحالة بجعل موعد أخذ جرعة الماسا مباشرة قبل أو بعد اللقاء الجنسي.

٣- أخذ عطلة أسبوعية من الماسا Drug Holiday:

والمقصود التوقف عن تناول العقار يومين كل أسبوع من أجل تقليل الآثار

openkanoo.com

الجانبيـة وتحسـين الوظيفـة الجنسـية وبـما لا يـؤثر عـلى اسـتمرار التحسـن، وهـذه الإسـتراتيجية تصـلح مـع بعـض عقـاقير الماسـا ولـيس كلهـا فكلـما كانـت نـواتج استقلاب العقار Drug Metabolism **قصيرة المكوث في الدم** كلما كانت العطلة الأسبوعية أفضل، لكن هذه الإستراتيجية لا تصلح مثلا مع عقار الفلوكستين لأن ناتج استقلابه طويل المكوث في الدم.

٤ - استخدام عقَّار مضاد للمشكلة الجنسية الموجودة:

وإذا فشلت هذه الاستراتيجيات الثلاث يلجأ الطبيب إلى استخدام عقَّار يضادُّ أثر الماسا الجنسي، إلا أن المسألة هنا ليست أكثر من تجريب مبني على فهمنا الحالي لـدور النـاقلات العصـبية في الوظيفـة الجنسـية، وهنـاك بعـض العقـاقير تسـتخدم للتعامل مع المشكلة منها:

(١) عقار **الأمانتـادين** Amantadine: وهـو عقـار يزيـد مـن نشـاط الـدوبامين الـدماغي وبضـاد أثـر زيـادة نشـاط السـيروتونين، وقـد يسـتخدم باسـتمرار بجرعـة صغيرةٍ يوميا أو كبيرةٍ فقط عند اللزوم قبل يومين على الأقل من موعد اللقاء الجنسي.

(٢) عقار **البوسبيرون** Buspirone: وذلك من خلال تأثيره على السيروتونين ولكن بآلية مختلفة عن عمل الماسا،وقد بينت الدراسات أثرا طيبا للبوسبيرون في تحسين الأداء الجنسي للمعالجين بالماسا، وليس من الغريب أن آلية عمله غير مفهومة وهناك نظريات ترجع أثره العلاجي هنا إلى تأثيره الدوباميني، وغيرها ترجعه إلى تأثيره السيروتونيني المختلف نوعيا عن تأثير عقاقير الماسا، وبعضها لأحد نواتج استقلاب البوسبيرون، وكل ذلك غير مؤكد.

(٣) عقار **البيوبروبيون** Bupropion: وهو أحد مضادات الاكتئاب ويعمل من

خـلال زيـادة حـثِّ النـور أدرينـالين والـدوبامين، أي مـن خـلال آليـة مختلفـة عـن مضادات الاكتئاب العاملة على السيروتونين، وقد نشر عنه أنـه جـرب لتعـديل آثـار الماسـا الجنسـية الجانبيـة، وجـدير بالـذكر أن التفـاعلات التـي يمكـن أن تنـتج مـن استخدام البيوبربيون مع الماسا في نفس الوقت قد تنتج آثارا مزعجة أو خطيرة في المريض.

(٤) عقار **الميرتـازيبين** الـذي يعمـل عـلى النـور أدرينـالين والسـيروتونين أيضًـا، وجرب كذلك عقار **النيفازودون** كمضافات تضاد أثر الماسـا الجنسي، وأعطـى كـل من هذين العقارين نتائج لا بأس بها.

(٥) عقار **السيلدنافيل** Sildenafil الفياجرا ويستخدم عند الحاجة، وقـد أثبـت العقار الأخير تأثيرا طيبا خاصة في النساء ويرجعون ذلك إلى قدرة السيلدنافيل مـن خـلال أثـره عـلى أكسـيد النيتريـك عـلى زيـادة الـدم والسـخونة في منطقـة الحـوض وتسهيل التزليق المهبلي بالتـالي، أي تحسـين الأداء الجنسي للأنثى وتسـهيل الإثـارة، ويستخدم قبل اللقاء الجنسي بساعة أو نصف ساعة.

(٦) عقـار **السـيروهيبتادين** Cyproheptadine: وهـو مضـاد للسـيروتونين serotonin antagonist: يسـتخدم عنـد الحاجـة أيضًـا، واسـتخدام هـذا العقـار الأصلي هو علاج الحساسية وزيادة الشهية ولكنه يحسن مـن إعاقـة الإرجـاز الناتجـة عن الماسا، ولعله أكثر الخيارات استخداما لأنه أرخص الخيـارات، ومـن عيوبـه أنـه يزيد النعاس.

(٧) مستخلص عشب **الجينكو بيلوبا** Gingko Biloba Extract:

واستخدمت أيضًـا بعـض المنشـطات العصـبية العامـة كمشـتقات الأمفيتـامين، وبعض المنشطات الجنسية كاليوهيمبين.

اضطرابات النوم sleep disturbances

يعتبر من أشهر الأثار الجانبية للماسا حيث وجد أن ١٥-٢٠٪ من المرضي يعانون من الأرق insomnia، فهناك من يجدون صعوبة في الدخول في النوم فقط في بداية العلاج وهناك من تستمر معاناتهم ماداموا على العقار، وكذلك يشتكي كثيرون من عدم القدرة على النوم بعمق، ومن تكرار الإستيقاظ خلال الليل، وعلى العكس نجد من يزيد عقار الماسا من عمق أو ثقل نومهم، وإضافة إلى الأرق بأشكاله المختلفة نجد من يعانون من صرير الأسنان الليلي bruxism وأيضًا من التعرق الليلي، وهناك أيضًا كثرة التثاؤب وإن لم يتبعه نوم، أو لنقل تثاؤبا دون نعاس، وأخيرا يشتكي بعض المرضى بعد فترة من العلاج من زيادة الأحلام والكوابيس.

الوزن

من أكثر الآثار الجانبية المتأخرة في الظهور والأكثر إيلاما للمرضى زيادة وزن الجسد، بسبب إلتزام المرضى بعقاقيرهم من مجموعة الماسا، وهذا الأثر لا يبدأ في الظهور قبل شهور طويلة من العلاج وربما بعد أكثر من سنة، ورغم أن زيادة الوزن على المدى البعيد من الإستمرار على أيٍّ من مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة بما فيها الماس أو الكلوميبرامين، إلا أن ذلك لم يكن واردا في الأذهان مع أي من مجموعة الماسا التي اشتهرت وجربت حتى كمساعد على تطبق برامج الحمية المنحفة ذلك أنه لما كان من المعروف أن زيادةَ السيروتونين المتاح في المشابك العصبية تعطي الإحساس بالشبع فقد جربت بعضُ عقَّاقير الاكتئاب من مجموعة الماسا SRIs (مثبطات إسترجاع السيروتونين ولكنها لم تعط نتائجَ يُعْتَدُّ بها في أغلب الحالات رغم ما تسببهُ من تثبيطٍ للشهية في بداية استخدامها، لم يكن متوقعا إذن أن تكون

عقاقير الماسا نفسها مثلها مثل عقاقير علاج الاكتئاب كلها تسبب زيادة في الوزن تختلف من شخص لشخص بطبيعة الحال.

إنسحاب الماسا: منذ ما يزيد على ثلاثة عقود هناك تقارير عن أعراض إنسحابٍ تحدثُ بعد إيقاف عقاقير الاكتئاب، فبعد سبع سنوات من ظهور أول عقار من عقاقير الماسا وهو الفلوكستين Fluoxetine ظهر سنة ١٩٩٢ أول تقرير طبي(Szabadi, 1992) عن أعراض الانسحاب من عقار الفلوفوكسامين Fluvoxamine، وتلاه في كل سنة واحد من مجموعة الماسا فلحقه الباروكسيتين(Paroxetine Gelenberg, 1993) ثم السيرترالين Sertraline (Louie et al.,1994)حتى وصلنا إلى آخرهم وأقلهم إحداثا لأعراض الانسحاب وهو الفلوكستين (Einbinder, 1995) سنة ١٩٩٥، وتأخر ظهور التقارير عن عقار السيتالوبرام Citalopram، حتي سنة ١٩٩٨، وتلاه تقرير حالة بعد سنتين (Fernando et al.,2000)

معدلات الحدوث:

معدلات الحدوث الحقيقية لأعراض إنسحاب الماسا غير معروفة، إلا أن احتمالات الحدوث تزيد كلما كانت مدة بقاء العقار أو نواتج استقلابه أطول في الدم، ولذا فإن أكثر تقارير الحالات كانت من نصيب عقار الباروكستين (١ , ٥٪) وأقلها كانت من نصيب الفلوكستين إلا أن من المهم التنبيه إلى كون هذه النسب غالبا أقل من الحقيقية لأن النوعية المتاحة من الأبحاث هنا تعتمد على تقارير الأطباء، وكثيرون منهم لا يتوقعون أصلا حدوث أعراض انسحاب للماسا وبالتالي لا يسألون المرضى عنها، فقد تكونُ المعدلات أعلى وقد تكونُ أعراض انسحاب أخفَّ شدة فيتم تجاهلها من قبل المرضى.

ويبقـي سـؤال هـل تحـدث أعـراض الإنسـحاب في غـير المـرضى مـن الجـنس القوقازي؟ وليس هذا بمستغرب لأن طريقة تعامل الجسد البشري مع عقاقير الماسا تختلف بحسب الأصل العرقي، فهناك أجساد يحدثُ فيها استقلاب سريع للماسا ٩٠٪) مـن القوقـازيين(وهنـاك أيضًـا أجسـاد تسـتقلب الماسـا بـبطء Slow Metabolisers of SSRIs، وهؤلاء أقل عرضة للمعاناة من أعراض الانسحاب بعد الماسا (Lejoyeux et al., 1996)، وغالب الظن أن العرب من هؤلاء لأن كثيرا من الآثار والتفاعلات الدوائية التي تحدث في القوقازيين مع الماسا لا تحدث عندنا.

أعراض متلازمة سحب الماسا:

تظهـر أعـراض انسـحاب الماسـا خـلال مـدة يـوم وحتـى عشرة أيـام (باسـتثناء الفلوكسـتين الـذي قـد تظهـر أعـراض سـحبه بعـد أربعـة أسـابيع) مـن الإيقـاف أو تخفيض الجرعة لأحد عقاقير الماسا بعد فترةٍ من الاستخدام المنتظم لفترة لا تقل عن أربعة أسابيع، وتختلف تلك الأعراض عن كل من أعراض الماسا الجانبية وأعـراض إرتداد أو إنتكاس الاضطراب النفسي الأصلي الذي أستخدم العقار لعلاجه، وعادة ما تكون أعراض انسحاب الماسا عابرة لا تطول أكثر من عشرة أيام وإن كانت في بعض الحالات تطول وتكون مزعجة جدا للمريض، لكنها تستجيب بسرعة لإعادة المريض إلى جرعته الأخيرة وعادة ما تستجيب المشكلة لتدريج عملية سحب العقار أي أن يتم سحبه ببطء أكثر وعلى مدى مدةٍ أطول.

وقد يشتكي المرض من عرضٍ أو أكثر لكن ليس من كل الأعراض التالية:

في المجمـوع **العصـبي**: خلـل الإتـزان، الشـعور بالدوخـة Dizziness وخفـة الـرأس Light-Headness، الـدوار Vertigo، الرعشـة، الزلـز (التململ

الحركي(Akathisia، ونـادرا تحـدثُ تقلصـات عضـلية شـديدة كتلـك المعهـودة مـع مضادات الذهان.

في المجموع **الحسي**: إحساسات جلدية غير معتادة وغير مريحة كالتنميل وغيره، وأحيانا شعور لحظي بسريـان تيـار مـن الكهربـاء Electric Shock Sensations في جزء من الجسد غالبا بعد حركة ما لـذلك الجـزء، ومنهـا مـا يحـدث عنـد ثنـي الرقبـة للأمـام مـا يشـبه علامـة تشخيصـية عنـد طبيـب الأمـراض العصـبية تـدعى علامـة ليرميـت Lhermitte's sign التي تعنـي خلـلا وظيفيـا في عمـل الجـزء الخلفـي مـن الحبل الشوكي Posterior Spinal Cord.

في المجمـوع **الـنفسي**: القلـق، نوبـات بكـاء Crying Spells، قابليـة إسـتثارة مفرطـة Irritability، نشـاط زائـد Overactivity، سـلوك عـدواني Aggression، وأحيانـا نوبـة هـوس Mania شـعور بـاختلال الإنيـة Depersonalisation، نقـص التركيـز، التوهـان الـواعي Confusion، مشـكلات مـع الـذاكرة مـزاج متـدني Lowered Mood، وفيما يتعلـق بـالنوم: الأرق، أحـلام نشـطة حيـة الصـور Vivid Dreams، كوابيس مزعجة Nightmares.

في المجموع **الهضمي**: نقص الشهية، الغثيان و/ أو القيء، نوبات المغص، وربـما الإسهال.

أعـراض **الأنفلـونزا**: الصـداع، الشـعور بالإعيـاء، وجـع العضـلات، العـرق، الضعف، الخفقان Palpitations، أي ما يشبه أعراض الأنفلونزا،

لماذا تحدث أعراض الانسحاب:

ولما كانت أعراض الانسحاب معروفة مع عقاقير الاكتئاب القديمة (ثلاثية الحلقة)، فإن محاولات تفسير سبب حدوث أعراض الانسحاب كانت كثيرا ما تتهم

أثر عقار الماسا على غير السيروتونين بالتسبب في حدوث تلك الأعراض، فمثلا أرجع السبب في حالة **الباروكستين** إلى تأثيره المضاد للأستيل كولين، وإلى قصر عمر بقائه في الدم بعد إيقاف الجرعة أو تغييرها، بينما أرجعت في حالة **الفلوكستين** إلى أثره على كل من الأستيل كولين والأدرينالين، وكذلك في عقار **الفيننلافاكسن** الذي يعمل على مستقبلات السيروتونين والأدرينالين ويشترك مع الماسا في عديدٍ من الآثار الجانبية عند الاستخدام والانسحابية عند الإيقاف، إلا أن من الواضح أن سبب الأعراض الانسحابية يمكن أن يرجع أيضًا إلى رد فعل الجهاز العصبي على قلة المتاح من السيروتونين بعد فترة من توفره في مناطق الالتقاء العصبي، حيث أن تعود مستقبلات السيروتونين خلال فترة العلاج على وجود تركيز عالٍ من السيروتونين يؤدي بها غالبا إلى تخفيض حساسيتها له، وعندما ينقص تركيزه بسبب إيقاف العقار فإن النقص الناتج في الأثر السيروتونيني قد يكونُ مسئولا عن الأعراض الانسحابية، لكن أفضل قول حتى الآن هو أن أعراض الانسحاب الناتجة عن إيقاف الماسا لا يمكنُ إرجاعها لتأثير العقار على ناقل عصبي واحد نظرا لأن الناقلات العصبية بوجه عام تعمل بتناغم مع بعضها البعض وتأثير عقار على أحدها يقابله الجهاز العصبي بتغييرات في الناقلات الأخرى زيادة أو نقصا، وباختصار فإن تفسير آلية حدوث أعراض انسحاب الماسا غير معروفة.

كيف يتعامل الطبيب النفسي مع أعراض الانسحاب؟

يجب تقييم شدة الأعراض الانسحابية أولا، وفي حالة الأعراض الخفيفة الشدة يتم **طمأنة** المريض إلى كون هذه الأعراض عابرة لا تطول عن عشرة أيام على الأغلب.

والخيار الثاني فهو أن **يعيد** الطبيب مريضه إلى عقاره الذي أوقف ربما إلى جرعة

أقل من الجرعة الأخيرة أو إلى نفس الجرعة الأخيرة حسب شدة الأعراض ثم يتمُّ بعد ذلك تخفيض الجرعة بتدريج أبطأ، والحقيقة أنه لا يوجد نظام تدريج في السحب متفقا عليه أو مدعوما بدراسات موضوعية وأما الخيار الثالث فهو **معالجة** أعراض الانسحاب بعقاقير أخرى فتستخدم مضادات الأستيل كولين مثل عقار **البنزووتروبين** Benztropine لعلاج أعراض المجموع الهضمي وكذلك زيادة العرق، وبعض أعراض المجموع العصبي كالتقلصات، وتستخدم عقاقير علاج القلق من مجموعة **البنزوديازيبين** Benzodiazepine وكذلك العقاقير المثبطة للبيتا Beta blocker مثل البروبرانولول Propranolol لعلاج أعراض المجموع الحسي والنفسي وبعض أعراض المجموع العصبي كالزلز.

محاذير الاستخدام لـ S.R.I.:

قصور كبدي وكلوي،الحمل والرضاعة،الداء السكري،الصرع ،الهوس Mania والهوس الخفيف.

التداخلات الدوائية لـ S.R.I:

لا يجوز تداخل S.R.I. مع (أملاح الليثيوم، تريبتوفان، M.A.O.I مثل فنلزين، الكحول، مسكنات الألم المورفينية، باربيتورات، أدوية الصرع مثل الفينيتوئين).

وتشتمل المجموعة على المركبات التالية:

١ – **الفلوكسيتين** Flouxetine: **بروزاك**: Prozac. ديورازاك

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ٥ ملجم وكحد أقصى ٨٠ ملجم والجرعة المتوسطة ٢٠–٤٠ ملجم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ٢٠ ملجم. كبسولات ٩٠مجم

٢- **فلوفوكسامين** Fluvoxamine:**فافرين** Faverin.

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ٥٠ ملجم وكحد أقصى ٣٠٠ ملجم والجرعة المتوسطة ١٠٠-٢٠٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥٠، ١٠٠ ملجم.

ألية عمل الفافرين:

مثبط قوي لارتجاع الناقل العصبي السيروتونين في الفواصل بين الخلايا العصبية في الدماغ مما يؤدي لزيادة السيروتونين في هذه الفواصل.

الآثار الجانبية:

معظم الآثار الجانبية خفيفة ومؤقتة في بداية العلاج أو عند زيادة الجرعة ولا يوجد عرض أو ضرر دائم أو مخل بوظائف أجهزة الجسم.

١) الجهاز **العصبي** المركزي: القلق الهيجان النفسي الدوخة الصداع العصبية الرجفة اضطرابات النوم.

٢) **القلب** والجهاز الدوري الدموي: الخفقان.

٣) العين والأنف والأذن والحنجرة: (إظلام البصر) تغير حاسة التذوق.

٤) الجهاز **الهضمي**: إنخفاض الشهية الإمساك أو الإسهال جفاف الفم القيء أو الرغبة في القيء اضطراب الهضم.

٥) الجهاز **التناسلي والبولي**: اضطراب القدرة الجنسية مثل نقص الرغبة نقص الإنتصاب، تأخر أو عدم حدوث القذف، تكرار أو إحتباس في التبول.

٦) الجهاز **التنفسي**: إحساس بضيق التنفس، كثرة التثاؤب.

٧) **الجلد**: كثرة التعرق.

تفاعلات وتضاربات الدواء وتنبيهات مهمة:

١) يستعمل بحذر مع إعتلالات الكبد. ومع مرضى الصرع.

٢) التدخين يقلل من فاعلية الفافرين.

٣) لا يصلح ولا يستعمل الفافرين لعلاج الأطفال.

٤) يستعمل بحذر مع كبار السن وتحت إشراف الطبيب فقط.

٥) يتعارض بشدة مع تناول الخمر.

٣- **باروكسيتين** Paroxetine **سيروكسات**: seroxate**باكستين** Paxetin.

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ١٠ ملجم وكحد أقصى ٥٠ ملجم والجرعة المتوسطة ٢٠-٤٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: موجود على شكل أقراص بقوة ١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٠ ملجم وحديثا قدم على شكل أقراص بمفعول طويل بقوة ٢٥ ملغم. كما يوجد على شكل شراب(معلق) بطعم البرتقال بقوة ١٠ ملغم/ ٥ مل. (الموجود في مصر ٢٠مجم)

الأعراض الجانبية:

١) **الجهاز العصبي المركزي**: أحلام مزعجة، قلق وتوتر(بداية العلاج غالبا) ، دوخه وصداع، اضطرابات النوم(زيادة أو نقصان) ، رجفه، خدر في الجسم.

٢) **القلب والجهاز الدوري الدموي**: ألم في الصدر، هبوط بسيط في ضغط الدم، خفقان.

٣) الجهاز **الهضمي**: ألم البطن، إمساك أو إسهال، جفاف الفم، زيادة أو نقص الشهية للطعام وكذلك الحال بالنسبة للوزن، القيء.

٤) الجهاز **التناسلي والبولي**: ضعف الرغبة الجنسية، مشاكل في القذف(التأخر مثلا) وهذا قد يستخدم كأحد دواعي استعمال السيروكسات، تأخر أو عدم الوصول للرعشة الجنسية (الشبق) لدى الرجال والنساء، عدم أو ضعف الانتصاب لدى الرجال، التبول المتكرر.

٥) **الجلد**: زيادة التعرق، الحكة والحساسية.

٦) أعراض **أخرى**: كثرة التثاؤب.

محاذير:

يفضل أخذ السيروكسات مع الطعام.

لا يتم تناول الدواء مع الأدوية المسيلة للدم مثل الورفارين(Warfarin) إذ أن استخدام السيروكسات يتعارض تماما مع هذه الأدوية.

٤- **سيرترالين** Sertraline:**لوسترال**: Lustral. سيرباس

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ٥٠ ملجم والحد الأقصى ٢٠٠ ملجم.

والجرعة المتوسطة ١٠٠-١٥٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥٠ ملجم، ١٠٠ ملجم (**سيرباس**).

٥- **سيتالوبرام** Citalopram سبرام، سبرامكس

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ١٠ ملجم وكحد أقصى ٨٠ ملجم والجرعة المتوسطة ٢٠-٤٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٠،٤٠ ملجم.شراب بتركيز ١٠ ملغم/ ٥ مل.

ألية العمل:

مثبط قوي لإرتجاع الناقل العصبي السيروتونين في الفواصل بين الخلايا

obeikandi.com

العصبية في الدماغ مما يؤدي لزيادة السيروتونين في هذه الفواصل.

الآثار الجانبية:

١) الجهاز **العصبي** المركزي: ضعف التركيز، رجفة، العصبية، قلق، صداع، دوخة، اضطراب النوم

٢) القلب والجهاز **الدوري** الدموي: انخفاض ضغط الدم، تسارع ضربات القلب.

٣) الجهاز **الهضمي**: ألم البطن، جفاف الفم، القيء، نقص(أحيانا زيادة) الشهية، تغير الطعم.

٤) الجهاز **التناسلي والبولي**: اضطراب الطمث، ضعف القدرة الجنسية واضطراب القذف، تكرار التبول.

٥) اضطرابات **الايض**: انخفاض(أحيانا زيادة) الوزن.

٦) الجهاز **العضلي**: آلام العضلات.

٧) **الجلد**: الحكة، زيادة التعرق، طفح.

٨) **أخرى**: كثرة التثاؤب.

تنبيه

يتعارض الدواء بشدة مع شرب الخمر.، ومفعول الدواء لا يتأثر بالطعام.

٦-**فينلافاكسين** Venlafaxine:**إيفكسور**: Effixor.

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ٣٧,٥ ملجم والجرعة القصوى ٣٧٥ ملجم.

والجرعة المتوسطة ٧٥-٢٢٥ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٧٠، ١٥٠ ملجم.

١- مركب الفينلافاكسين يثبط إعادة التقاط السيروتونين والنورأدرينالين في الجرعات العلاجية، والدوبامين في الجرعات الكبيرة أيضاً.

٢- لا يثبط المستقبلات الكولينية أو الهستامينية أو الأفنيونية أو الأدرينالينية.

٣- الفينلافاكسين يسبب أعراض هضمية، وسن، عصبية، دروخة، أعراض جنسية، وقد يسبب ارتفاعاً طفيفاً في ضغط الدم الشرياني.

٤- يسجب تدريجيا خلال ٢٠٤ أسابيغ لأنه قد يسبب أعراض انسحابية.

٥- يرفع مستوي الهالوبريدول بالدم

(٧) إسيتالوبرام Escitalopram سبرابرو، سبرالكس

١- منح مكتشفو طريقة تصنيعه جائزة نوبل للكيمياء عن سنة ٢٠٠١.

٢- نصف عمره النصفي ٢٧-٣٢ساعه.

٣- أكثر أنواع المجموعة انتقاءا للسيرتونين وبالتالي أعراضه الجانبية الهضمية والجنسية هي الأشهر.

٤- جرعته الدوائية من ١٠-٢٠ مجم يوميا ولا علاقه له بالطعام أو بالنوم.

***

openkanar.com

مضادات الذهان

تعتبر مضادات الذهان من أقدم الأدوية النفسية اكتشافا واستخداما وتصنف مضادات الذهان إلى : نمطية وغير نمطية.

(١) مضادات الذهان النمطية تحتوي على:

(أ) مشتقات الفينوثيازين Derivatives of Phenothiazine

مثل:

كلوربرومازين Chlorpromazine

برومازين Promazine.

ثيوريدازين Thioridazine.

تري فلوبيرازين Trifluperazine.

فلوفينازين Fluphenazine.

فلوفينازين ديكانوات Fluphenazine Decanoate.

ليفوميربرومازين Levomerpromazine.

بروكلورابيرازين Prochlorperazine.

بيرفينازين Perphenazine.

تري إثيل بيرازين Triethylperazine.

(ب) قلويدات الروالفيا: مثل الرزربين Reserpine.

(ج) مشتقات البيوتيروفينون Buterophenon Derivatives: مثل

الهالوبيريدول Haloperidole.

obeikandl.com

سولبراید Sulpride.

(د) مشـــــتقات ثيـــــوزانثين Thioxanin: مثـــــل: كلوربروثيكســـــين Chlorprothexine.

(هـ) أخري

(٢) مضادات الذهان غير النمطية: مثل

١- **الريسبريدون** Risperidone (ريسبريدال، ريسدال، ريسكيور)

٢- **أولانزابين** Olanzapine (زيبركسا، أولازين)

٣- **أريبيبرازول (أبيلفاي)** Aripiprazole(Abilify)

٤- **زيبرازيدون (زيلدوكس)** Ziprazidone (Zeldox)

٥- **كوتابين** Quetiapine سيركويل Seroquel

٦- **كلوزابين** Clozapine. ليبونكس، كلوزابين

استخدامات مضادات الذهان

١- **علاج الفصام (الشيزوفرينيا)**: خاصة في حالة وجود الأعراض الموجبة (تستخدم المضادات التقليدية وغير التقليدية) بينما في حالة السالبة(تستخدم المضادات غير التقليدية فقط).

٢- **اضطراب الفصام الوجداني** schizoaffective

٣- **علاج الهوس والهوس الخفيف**: ويمكن مشاركته مع أملاح الليثيوم في الكثير من الحالات لحين وصول الليثيوم إلى مستواه الثابت بالدم (تعمل كالفرامل).

obeikandl.com

٤- **علاج الاكتئاب المصاحب بأعراض ذهانية.**

٥- **علاج الاضطرابات النفسية العصبية نتيجة التسمم بالمواد الإدمانية** مثل الانسمام بالأمفيتامين الذي يرافقه زيادة الدوبامين وذلك لأن مضادات الذهان لها تأثيراً حاصراً لمستقبلات D2.

٦- **معالجة متلازمة الانسحاب الكحولي أو الانسمام بالباربيتورات.**

٧- **علاج الهذيان أو الخرف في حالة وجود أعراض ذهانية.**

٨- **علاج التوتر العصبي نفسي المنشأ بجرعات صغيرة.**

٩- **إيقاف الغثيان والقيء** الناتجين عن الحمل أو التسمم بالأدوية أو أسباب أخرى مثل العلاج بالأشعة العميقة أو الأدوية الكيماوية.

ملاحظة: توجد فئة حديثة مضادة للغثيان والقيء النوعي الناتجين عن تناول المركبات المضادة للسرطان أو المعالجة بالإشعاع العميق وهي مضادات HT3٥ (حيث أن HT3٥ من مستقبلات السيروتونين المسؤولة عن القيء الناجم عن استخدام المركبات المضادة للسرطان أو الأشعة العميقة) ومنها أوندانستيرون، جارنيستيرون تروبي ستيرون

١٠- **تستخدم في التحضير للعمليات الجراحية قبل التخدير** لتأثيراتها المهدئة والخافضة للحرارة والمضاد للقيء كما في جراحة القلب المفتوح التي تتطلب خفض الحرارة حيث يوضع القلب في أكياس من الثلج وتتم المحافظة على الدوران باستخدام جهاز قلب صنعي خارج الجسم Extra Corporial System

١١- **معالجة المتلازمات النفسية البدنية الناتجة عن الانفعالات** مثل القرحة

الهضمية بسبب انفعالي وارتفاع الضغط الشرياني العصبي.

١٢- **معالجة الفواق (الزغطة)** Hiccup والتي تعالج بطرق غير دوائية مثل حبس النفس وتناول الثلج وإذا لم تجدِ هذه الطرق نفعاً تعالج بإعطاء ٢٥-٥٠ ملجم كلوربرومازين حقناً بالعضل أو يعطى ٢٥ ملجم ٣ مرات يومياً في حال استمرارها.

١٣- علاج **زملة توريت والرقاص**(chorea) ويفضل الهالوبريدول والبيموزايد.

١٤- علاج **التأجج** (agitation) **والسلوك العنيف** خاصة مع التخلف العقلي والذاتوية(Autism)

أولاً – مشتقات الفينوثيازين Phenothiazine Derivatives

١- **كلوربرومازين** Chlorpromazine (لارجاكتيل Largactil)

تمكن الباحث الفرنسي **شارل بنتيير** عام ١٩٥٠ من اكتشاف الكلور برومازين وقد تبين أن له تأثيراتٍ مهدئةً بدرجة كبيرة وأنه خالٍ من التأثير المضاد لـH1

ثم أتى الباحث **لابوريت** وتمكن من تحضير مزيج (كوكتيل) يتكون من:

كلوربرومازين + بروميثازين + ميبريدين + أتروبين وقد اسماه **المزيج الحال** Lytic Cocktail

الحركة الدوائية للكلوربرومازين(Pharmacokinetic)

١- يمتص ببطء وبشكل غير منتظم ويصل لأعلي تركيز بعد ٢-٤ ساعات ويقدر نصف عمره البيولوجي بـ ١٥-٣٠ ساعة.

٢- يتأيض (يستقلب) في الكبد بالأكسدة أو بالاقتران بحمض

الجلوكورونيك.

٣- يخرج عبر الكلية مع البول بشكله الحر أو على شكل مستقلباته.

٤- عند حقنه بالعضل تكون مدة تأثيره ٢-٤ ساعات.

٥- التركيز العلاجي الفعال له ٣٠-٣٠٠ نانوجرام/ مل بلازما وتظهر التأثيرات الجانبية السمية بعد تجاوز ٤٠٠ نانوجرام/ مل.

آلية التأثير (Pharmacodynamic)

تعلل آلية تأثير مشتقات **الفينوثيازين والبيوترفينون** (مثل الهالوبيريدول) بآلية مشتركة تعتمد على أن هذه المركبات مضادة **لمستقبلات الدوبامين** أي أنها تعمل حصاراً حول مستقبلات الدوبامين وبالتالي تحدث نقصاً في نشاط العصبونات الدوبامينرجية الموجودة في منطقة الجسم المخطط(Striatum) والجهاز الحوفي (limbic sys) وذلك من خلال المسارات A9 وA10

١- **المسار** A9: يشمل مسار العصبونات الدوبامينرجية الصادرة من المادة السوداء إلى الجسم المخطط.

٢- **المسار** A10: هو مسار العصبونات الدوبامينرجية الصادرة من الجهاز الحوفي إلى الدماغ المتوسط .....

٣- وعلى هذا الأساس تعلل آلية تأثير هذه المركبات بأنها تنقص من نشاط العصبونات الدوبامينرجية بآلية التغذية الراجعة Feedback Mechanism أي في المسارات العائدة من الجسم المخطط إلى العصبونات في النواة السوداء عبر مسار A9 أو المسار العائد من الدماغ المتوسط(midbrain) إلى العصبونات في الجهاز الحرفي عبر المسار A10.وقد فسر آلية التأثير هذه: **بامتر**

كووارد، بوني، وايت، وانج.

تأثيرات الكلور برومازين

١ - **التأثيرات على** C.N.S

١ - **التـأثير عـلى مسـتوى الجهـاز الحـرفي:** الكلوربروماـزين لـه تـأثيرا مثبطـاً للدوبامين في الجهاز الحرفي وهو المسؤول في الحالة الطبيعية عـن تنظيم الانفعـالات (حزن، فرح، غضب .....) والإشراف على توازن الجملة العصبية الذاتية وهو موجود بين نصفي الدماغ

كما تبين الدراسات أن الكلوربرومازين له تأثير مثبط للجهاز الشبكي الصاعد المسؤول عـن اليقظـة والـوعي وبالتـالي يحـدث تـأثيراً منومـاً يـدعم التـأثير المنـوم للبـاربيتورات والكحـول كـما يـدعم فعـل الأدويـة المسـكنة لـلألم المركزيـة ويـؤازر مركبات الساليسيلات مثل ASA.

٢ - **تأثيره على السلوك:**

يـنقص مـن النشـاط الحركـي التلقـائي عنـد الإنسـان والحيـوان حيـث أن حقنـه تجريبياً عند الجـرذان يجعلهـا هادئـة راكنـة ومستسـلمة وتأخـذ وضـعية خاصـة تشـبه وضعية بوذا عند الهنـود وتعـرف باسـم استجابة ستارتل Startle أو استجابة بـوذا Bhoda كما تأخذ وضعية الجمدة Cataplexy.

٣- **تأثيرات على الجهاز خارج الهرمية:**

ينبه الكلور برومازين الجهاز خارج الهرمية وبالتالي يعتبر من المركبـات المحدثـة لمتلازمة الباركنسونية الثانوية حيث يسبب رعشه للأطراف وصـعوبة الحركـة سـواء بجرعته العلاجية أو بالجرعات العالية.

ويسبب كلور برومازين ظاهرة صعوبة الحركة المتأخر أو الآجل Tardive Dyskinesia وهي ناتجة عن تنبيه الجهاز خارج الهرمية وتتمثل بحدوث تقلصات وحركات لا إرادية في الوجه والأطراف.

٤- **تأثيره على درجة الحرارة:** يخفضها لأنه يثبط المركز المنظم للحرارة .

٥- **تأثيرات هرمونية:**

يثبط الكلوربرومازين تحرر هرمون النمو والهرمونات الحاثة للهرمونات التناسلية من الفص النخامى الأمامي (LH،FSH) فيؤدي عند الإناث إلى اضطراب الدورة الشهرية التي تشمل تأخر الحيض أو انقطاعه إضافة إلى تثبيط التبويض.كما أنه يزيد من تحرر **البرولاكتين** وبالتالي تنشط الغدد اللبنية مما يؤدي إلى إفراز الحليب عند الإناث، وضخامة الأثداء عند الجنسين.

٦- **تأثيره على الشهية وعلى الوزن:** زيادة الوزن بآلية تثبيط مركز الشبع.

٧- **التأثير المضاد للغثيان والقيء:**

يمنع الكلوربرومازين حدوث الغثيان والقيء وذلك بآلية محاصرة المستقبلات الكيميائية في منطقة الزناد C.T.Z؛ كما أنه يمنع حدوث القيء الذي تسببه المركبات المنبهة لـ D2 مثل **الأبومورفين والبروموكريبتين والليفودوبا** وذلك بآلية محاصرة المستقبلات D2.

٨- **تأثيرات أخرى:**

له تأثيراً مرخياً للعضلات(مثبط للوصلة العصبية العضلية).مخدرا موضعي.

خافض للضغط الشرياني وذلك **بآليتين:**

١- له تأثير حاصر لمستقبلات الأدرينارجية الأمر الذي يؤدي إلى توسع

الأوعية وانخفاض الضغط.

٢- أنه يشل العقد الودية ونظيرة الودية الأمر الذي يؤدي إلى حدوث هبوط ضغط انتصابي مترافق بتسارع ضربات القلب.

ملخص الآثار الجانبية: زيادة ضربات القلب، انخفاض الضغط، جفاف الفم، إمساك، بطء حركة الأمعاء، توسيع حدقة العين وبالتالي تشوش الرؤية، ارتفاع الضغط داخل البيت الأمامي للعين(جلوكوما)،صعوبة التبول خاصةً عند وجود تضخم في البروستاتا،الميل للنوم والنعاس (الوسن)، يرقان (صفراء) واضطراب في وظائف الكبد،نقص كرات الدم البيضاء، باركنسون ثانوي

التداخلات الدوائية:

١- مضادات الصرع (كاربامازيبين) أو ميبروبامات (مهدئ) أو باربيتورات أو ريفامبيسين (مضاد تدرن ومكورات عنقودية ذهبية) أو جريزيوفولفين (مضاد فطري) يؤدي إلى **نقص فاعلية** الكلوروبرومازين ومضادات الذهان بشكل عام **ويعلل** ذلك بتنشيط الإنزيمات الأيضية له في الكبد.

٢- ديازيبام (مضاد قلق) أو مورفين أو الكحول يؤدي إلى **زيادة** وتدعيم الفعل المنوم.

٣- موانع الحمل الفموية أو كلورامفينيكول أو إيزونيازيد أو دي سلفيرام يؤدي إلى **تدعيم** تأثير الكلوربرومازين وذلك لأنها تعمل على تثبيط الإنزيمات المسؤولة عن أيض الكلوربرومازين.

٤- مضادات الذهان + مثبطات M.A.O (مثل فينلزين) يؤدي إلى **هبوط**

الضغط الشرياني وبالتالي حدوث هبوط قلبي وعائي.

٥- كلوربرومـازين + مقلـدات نظـير الـودي يـؤدي إلى **تعزيـز** تـأثير مضـادات الذهان.

٦- الكلوربرومـازين + أدويـة نظـير الـودي (الأتـروبين) أو مضـادات داء باركنسون يؤدي إلى **تعزيز** التأثيرات الأتروبينية لنظير الودي.

٧- كلوربرومـازين + مقلـدات الـودي يـؤدي إلى **زوال** التـأثيرات الحالـة لمستقبلات □التي يسببها الكلوربرومازين.

٨- كلوربرومازين + أدوية الودي (مثل حاصرات a) يؤدي إلى **زيـادة وتعزيـز** تأثير مضادات الذهان في خفض الضغط الشرياني.

الجرعات العلاجية:

الجرعة العلاجية: ٥٠-٢٠٠ ملجم في اليوم مقسمة على ٣ جرعات والحد الأقصى ٨٠٠ ملجم ويمكن أن تصل حتى ١٠٠٠ ملجم في الحالات الشديدة.

يعطى الكلوربرومازين بجرعة ٥ , ٠-١ ملجم/ كجم من الوزن عند الأطفال في الجرعة الواحدة ويعطى ٣ مرات يومياً أي تصبح الجرعة ٥ , ١-٣ ملجم/ كجم يومياً.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥-٥٠-١٠٠ ملجم، شراب للأطفال ٢٥ ملجم/ ٥ مل، أمبولات ١٠٠ ،٢٥ملجم.

٢- **برومازين**promazine (**سبارين**sparin)

دواعي الاستخدام:

١- يستخدم في علاج هياج الشيخوخة وهو أفضل دواء للمسنين.

openkandil.com

٢- يستخدم في معالجة الأرق وأمراض الذهان المختلفة والاضطرابات العقلية والغثيان والقيء.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠-٢٥-٥٠-١٠٠ ملجم،أمبولات للحقن العضلي ٥٠ ملجم/ مل، شراب للأطفال أو المسنين ٥٠ ملجم/ ٥ مل.

الجرعة الدوائية: الجرعة عند البالغين حوالي ٢٥-١٠٠ ملجم ٣ مرات يومياً.

المسنين: يعطى للمسنين من الشراب ٥ مل.

الأطفال: يعطى للأطفال من الشراب ١-٢ مل.

٣- **ليفوميربرومازين** Levomerpromazine: نوزينان Nozinan.

من أقوى الأدوية النفسية العصبية وله تأثير مهدئ.

دواعي الاستخدام:

١- علاج حالات القلق.

٢- الإصابة بالنوبات المزمنة المرافقة بحالات ذهانية واضطرابات التوازن العصبي الذاتي.

٣- يستخدم في حالات السلوك الاندفاعي والسلوك الشاذ.

٤- يستفاد منه في حالات الفصام والهوس والهوس الخفيف.

الآثار الجانبية:

يسبب الوسن (ميل للنوم والنعاس)، هبوط الضغط الشرياني.

الجرعة الدوائية: ٢٥-٥٠ ملجم يومياً مقسماً على جرعتين إلى أربع جرعات تزاد تدريجياً حتى نصل إلى ٢٥٠ ملجم/ يومياً.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥ ملجم – ١٠٠ ملجم، أمبولات: ٢٥ ملجم/ مل للحقن العضلي.

٤- **ثيوريدازين** Thioridazine:ميلريل Melleril.

دواعي الاستخدام:

١- يتميز بتأثيره على القلق الشديد ويستخدم في حالات الأرق والهياج والاضطرابات النفس جسمانية والأحلام المزعجة.

٢- يستخدم في اضطرابات السلوك والتأتأة وتلعثم الكلام.

٣- يستخدم في معالجة التبول اللاإرادي ذو المنشأ النفسي عند الأطفال والمسنين.

الآثار الجانبية:

اللامبالاة،الدوار،الصداع، ليس له تأثيرات منبهة للجهاز خارج الهرمية.

الجرعة الدوائية: ٣٠-١٧٥ ملجم مرتين إلى ثلاث مرات يومياً، الجرعة القصوى هي ٨٠٠ ملجم وتستعمل في حالات الهياج والذهان.

عند الأطفال: ٠,٥ -١-٢ ملجم/ كجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص١٠ ملجم(غير متوفر بمصر)٢٥– ١٠٠ ملجم.

٥- **بروكلورابيرازين** Prochlorperazine: ستيميتيل Stemetil:

يتميز باحتواء بنائه الكيميائي على نواة البيرازين ويبدي تأثيراً مضاداً للقيء أقوى من الكلوربرومازين.

دواعي الاستخدام:

١- الهوس الحاد، فرط التنبيه الحسي الحركي، الهياج الشديد.

obeikandl.com

٢- أشكال الجمدة المختلفة في الفصام.

٣- يستخدم أيضاً في اضطرابات المزاج والصرع.

٤- علاج الغثيان والقيء الناتجين عن داء منيير (Meniear،dis sوهو مرض سببه اضطراب في وظيفة الجهاز الدهليزي وجهاز التيه).

الأثار الجانبية:

يحدث نوبة هستيريا حادة، صلابة عضلية،عدم استقرار نفسي

الجرعة الدوائية: يعطى عن طريق الفم: بمعدل ٥-٢٥ ملجم ٣ مرات يومياً

أما بالحقن العضلي: فيعطى بمعدل ٥ , ١٢-٢٥ ملجم ثلاث مرات يومياً.

الأشكال الصيدلانية: أقراص: ١٠ ، ٢٥ ملجم،أمبولات: ٥ ملجم.

٦- **تري فلوبيرازين** Trifluperazine:ستيلازيل Stelazile

يتميز بتأثيره المنعش العصبي النفسي.

دواعي الاستخدام:

١- علاج حالات الهوس والهوس الخفيف والاضطرابات النفس جسمانية

٢- له تأثير مضاد للقلق ومضاد للغثيان والقيء.

الأثار الجانبية:

يسبب السبات والهمدان الشديد في بعض الحالات.

الجرعة الدوائية: ٢-١٠ ملجم ٣ مرات يومياً. والجرعة القصوى ٤٠ ملجم.

في حالات الذهان يعطى عن طريق الحقن العضلي بمعدل ١-٣ ملجم يومياً.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١، ٥، ١٠ ملجم (غير موجود بمصر).

امبولات: ٤ ملجم (غير موجود بمصر).

٧- **بيرفينازين** Perphenazine:تريلافون Trilafon

خواصه:

- مهدئ شديد أقوى من كلوربرومازين بـ ٦ مرات
- له تأثير مضاد للقيء.
- سميته أقوى من الكلوربرومازين بمعدل النصف.

دواعي الاستخدام:

١- عـلاج حـالات القلـق والاضـطرابات النفسـية المرافقـة للهيـاج والشـدة Stress

٢- حالات الغثيان غير المستجيبة للعلاج والمصاحبة لفرط التوتر.

الأثار الجانبيـــة: تشوش الرؤية، احتقان الأنف،جفاف الفـم، سلس بـولي، قلة الشهية، الوسن، اضطرابات في الجهاز خـارج الهرميـة بنسبة ضئيلة، تشنج وتقلص عضلات الرقبة واللسان.

الجرعـة الدوائيـة: ٤-٨ ملجـم ٣ مـرات يومياً. والجرعـة القصـوى منـه ٢٤ ملجم

يسـتخدم في عـلاج الـذهان بجرعـة ٥-١٠ ملجـم حقنـاً في العضـل ويعطـى بمعدل ٥ ملجم كل ٦ ساعات إذا لزم الأمر الجرعة القصوى ١٥ ملجم يومياً.

٨- **فلوفينازين** Fluphenazine موديتن Moditen.

الأشكال الصيدلانية: أقراص مثلثة زهرية ½ ملجم ١ ملجم ٥ , ٢ ملجم.

شراب ٥ , ٢ ملجم/ ٥ مل.

الجرعة الدوائية: من ٢-١٠ ملجم يومياً مقسمة على ٣-٤ جرعات.

دواعي الاستخدام:

له تأثير مضاد للقلق، يستفاد منه في حالات الفصام الحاد والمزمن واضطرابات السلوك وله مشتق يعرف باسم فلوفينازين ديكانوات.

٩- **فلوفينـــازين ديكـــانوات** Fluphenazine Decanoate. موديكيـــت Modecate.

الأشكال الصيدلانية: أمبولات للحقن العضلي وتحتوي الواحدة منها ٢٥، ٥٠ملجم/ مل.

الجرعة : ٥ , ١٢-٢٥ ملجم في العضل وإعادة هذا الحقن كل ٤-٦ ساعات.

دواعي الاستخدام:

١- حالات الهياج الشديد المرافق لحالات الهوس والفصام.

٢- كما أنه يعطى لبعض المرضى ذوي السلوك العدواني.

٣- يستخدم في حالات الاكتئاب المصاحب بحالات الذهان وله فترة تأثير مديدة ويعطى أسبوعياً في الحالات الحادة.

١٠- **تري إثيل بيرازين** (Torecan) Triethylperazine.

خواصه: يتميز بأن له تأثيراً شديداً مضاداً للقيء والغثيان والدوار. يدعم فعل المنومات، ويتميز بتأثير مضاد للدوار والغثيان الناتج عن اضطرابات الجهاز الدهليزي والتيه.

آلية التأثير: تعلل آلية تأثيره بأنه يثبط المستقبلات الكيميائية في منطقة الزناد C.T.Z وبالتالي يثبط القيء بآلية مركزية.

التـأثيرات الجانبيـة: الوسـن، جفـاف الفـم، لا يسـبب اضـطرابات في الجهـاز خارج الهرمية.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥ , ٦ ملجم، امبولات ٥ , ٦ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٥ , ٦ ملجم ٣ مرات يومياً.

ثانياً - قلويدات الراولفيا Rawalfia Alkaloids

يمثلهـا مركـب الـرزربين Reserpine، ولقلويـدات الراولفيـا مشـتقات أخـرى هي:هارمولين، ريسنامين، سيروسينغوبين.

الرزربين (Serpasil) :Reserpine)

وهو قلويد طبيعي يستخلص من جذور الراولفيا الثعبانية.

تأثيراته: يتميز الرزربين بأنه مضاد ذهان،خافض للضغط الشرياني.

تأثيراته على C.N.S: همدان – إعياء – وميل للنوم .....

تأثيراته على الجهاز العصبي الذاتي: يثبط نشاط الجملة العصبية الوديـة مـن جهة وينشط الجملة العصبية نظيرة الودية من جهة أخرى.

وبالتالي فهو يحدث هبوطاً تدريجياً في الضغط الدموي الشرياني وبطئاً في القلـب (ناتج عن تنبيه الجملة العصبية نظيرة الودية)، كما يسبب سيلان الأنـف، واللعـاب، زيادة حركة الأمعاء وتضيق حدقة العين.

تعلل **آلية** تأثير الرزربين الخافض للضغط بأنه يعمل على تحرير الكاتيكول أمـين من لب الغدة الكظرية، والسيروتونين من مراكز الادخار في الخلايـا الدماغيـة حتـى تصل إلى درجة النضوب Depletion نتيجة ايـض مركبـات الكـاتيكول أمـين بفعـل M.A.O وC.O.M.T وبالتـالي يحـدث في البـدء حالـة مـن ارتفـاع الضـغط الـدموي

obeikandl.com

الشرياني وسرعة ضربات القلب بسبب التفريغ التدريجي لمركبات الكاتيكول أمين ثم يحدث انخفاض الضغط؛ لذلك فإن بدء تأثيره الخافض للضغط يحتاج لعدة أيام وحتى أسبوع.

كما أن الرزربين يعمل على تحرير ونضوب الدوبامين وبالتالي يمكنه إحداث باركنسونية ثانوية (كاذبة) (في حين يحدث الكلوربرومازين الباركنسونية الثانوية نتيجة تأثيره المضاد للدوبامين حيث يحدث حصاراً حول مستقبلات الدوبامين D2). كما يبدي الرزربين تأثيراً مضاداً للسيروتونين وبدرجة أقل من الكلوربرومازين.

الآثار الجانبية:

سوء تحمل ونقص درجته بحيث نضطر لزيادة الجرعة الدوائية.

الوسن والوهن، احتقان العين، سيلان الأنف واللعاب وإسهال.

أما اكثرها خطورة فهو حدوث اضطرابات نفسية وعصبية منها الهمود والإعياء المصاحب بالقلق وفي بعض الحالات التشاؤم واليأس الذان يدفعان المريض لمحاولة الانتحار.

ينبه الرزربين الجملة خارج الهرمية ويسبب باركنسونية كاذبة مثل الجمود – الرجفان ...

على **المعدة**: ينبه الغشاء المخاطي وبالتالي يزيد إفراز حمض الهيدروكلوريد بسبب سيطرة العصب المبهم أي سيطرة العصب نظير الودي وبالتالي فإن الرزربين يهيء لحدوث القرحة وينشط القرحة الهاجعة وبالتالي يسبب نزفاً هضميا.

ومن التأثيرات الجانبية تشوهات جنينية أثناء الحمل، هيكل عظمي مشوه،

إجهـاض ومـوت الأجنـة ويعلـل ذلـك باختنـاق الجنـين نتيجـة انسـداد الأنـف والقصبات بالإفرزات لذلك لا يجوز إعطاء الرزربين للحامل.

يخرج الرزربين عن طريق الغدد اللبنية لذلك لا يعطى للمرضعات.

الاستخدامات

الـذهان الحـاد، الهيـاج الشـديد، الهـوس، الهـذيان، فـرط التنبيـه العصـبي، اضطرابات النوم والسلوك ، الاضطرابات النفس جسمانية المصاحبة لسن اليأس (ارتفاع الضغط الشرياني).

الأشكال الصيدلانية: أقـراص: (سيرباسـيل ٢٥ , ٠ ملجـم، أمبـولات ١ ملجم/ مل.٠ ٥ , ٢ ملجم/ مل.

الجرعة: كدواء خافض للضغط الشرياني: تؤخذ جرعة ١ , ٠-٢٥ , ٠ ملجم يومياً

في حالات الذهان والهياج: جرعة ٥-١٥ ملجم حقناً في العضل.

ثالثاً- مشتقات البيوتيروفينون Buterophenon Derivatives

اكتشف العالم البلجيكي **جانس** مركب البيوتيروفينون في سياق البحث عن مسكنات ألم مركزية (مشابهة للميبريدين) وتمكن من اكتشاف **الهالوبيريدول** Haloperidole وتبين له أن لهذا المركب تأثيرات مضادة للذهان وليس له تأثير مسكن للألم.

واكتشف مشتقات أخرى هي: مركب تري بيريدول ودروبيريدول والفنتانيل ويستفاد من المشاركة بين المركبين الأخيرين في التخدير الواعي الذي يتم في حالات تضميد الحروق.

١ – **الهالوبيريدول** Haloperidole: سافينيز Safinase

خواصه:

١ – الهالوبيريدول يشبه الكلوربرومازين.

٢ – نصف عمره البيولوجي = 24 ½ t ساعة.

٣– ليس له تـأثيرات مشـابة للنورأدرينـالين ولا تـأثيرات مضـادة للمسـكارين، لكن له تأثيراً حاصراً لمستقبلات D2 أي ينبه الجهاز خارج الهرمية ويحدث متلازمة الباركنسونية الثانوية.

٤ – عند العلاج بالهالوبيريدول يجب وصف دواء مضـاد للباركنسـونية مـن فئـة مضادات الكولين.

التأثيرات الجانبية:

١ – يسبب هبوط ضغط شرياني.

٢ – له تأثير آخر مختلف عن الكلوربرومـازين وهـو أنـه يحـدث الأرق بـدلاً مـن النوم؛ ويعلل بأنه ليس له تأثير حاصر لمستقبلات الأدرينالينية المركزية في الخلايـا الدماغية ومن المعروف أن تنبيه مستقبلات يؤدي إلى تنبيه الـدماغ لـذلك يفضـل وصفه مرتين يومياً مرة صباحاً ومرة بعد الظهر وتجنب وصفه مساءً.

٣– اضطرابات حسية (تنميل – خدر..)، انقباضات عضلية.

دواعي الاستخدام [مثل مضادات الذهان]: أشهرها

١ – حالات الذهان الحادة والهوس والهذيان وحالات الفصام بكافة أشكاله

٢ – الـذهان المصـاحب بالعظمـة (الـذهان الغـروري) أو الفصـام الـزوري أو أنواعه الآخري.

٣- الاضطرابات النفس جسمية.

محاذير الاستخدام:

البورفيريا، الماء الأزرق، تضخم البروستاتا، باركنسون، شلل نصفي.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥ , ٠ — ١ - ٢ - ٥ ملجم، أمبولات ٥ ملجم/ مل حقن عضلي.

الجرعة: ٣-١٠ ملجم مرتين يومياً (صباحاً وبعد الظهر).

وفي حالات الهوس الشديد يعطى بجرعات عالية تصل إلى ٥٠-٦٠ ملجم مرتين يومياً وفي بعض الدراسات ٢٠٠ ملجم.

وفي حالات الهياج الشديد يعطى بجرعة ١٠-٣٠ ملجم يومياً حقناً بالعضل ويمكن تكراره كل ٦ ساعات.

- **سولبرايد** Sulpride:(دوجماتيل).

يتميز هذا المركب بتأثير اصطفائي نوعي في منطقة الوطاء والمراكز البصلية والتشكلات الشبكية ويختلف تأثيره باختلاف الجرعات الدوائية.

دواعي الاستخدام:

١- يستفاد منه في الجرعات العالية ١٢٠٠-١٦٠٠ ملجم يومياً في علاج الأمراض الذهانية الحادة والفصام.

٢- أما بالجرعات الخفيفة ١٠٠-٦٠٠ ملجم / يوم يستفاد منه في علاج الدوار – القيء – الشقيقة – القرحة الهضمية المعدية أو الاثني عشرية.

٣- اضطرابات نفس جسمانية تشمل القولون المتهيج irritable Colon

الآثار الجانبية: في حالة الاستعمال لمدة طويلة يحدث زيادة تحرر البرولاكتين

openkanal.com

وإفراز الحليب وانقطاع الدورة الشهرية عند الإناث.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥٠، ١٠٠، ٢٠٠ ملجم، شراب ٢٥ ملجم/ ٥ مل.

· أمبولات ٥٠ ملجم/ مل.

رابعاً - مشتقات ثيوكزانتين Thioxantin :

يمثلها مركب **كلوربروثيكسين** Chlorprothexine: يتميز هذا المركب بأنه لا يسبب حساسية للضوء أو تصبغات جلدية – مثل مشتقات الفينوثيازين (الكلوربرومازين) وتقتصر تأثيراته الجانبية على الوسن وجفاف الفم.

دواعي الاستخدام:

له تأثير مهدئ، مضاد للهياج والاختلاج العضلي ويعاكس الأرق والاضطرابات النفس جسمانية والذهان والهذيان.

محاذير الاستخدام:

لا يجوز مشاركته مع الكحول والمثبطات المركزية الأخرى مثل: المورفين باربيتورات...

الجرعة: ٦-٦٠ ملجم/ يوم عن طريق الفم أو الحقن العضلي بمقدار ١٥-٣٠ ملجم/ يوم.

obeikandl.com

مضادات الذهان غير النمطية

دخلت حيز الممارسة في الطب النفسي منذ أوائل تسعينات القرن ٢٠ عقب نشر دراسة مقارنة بينت أن عقار الكلوزابين clozapine أكثر فاعلية من الكلوربرومازين لدى الأشخاص المصابين بالفصام غير المستجيب للعلاج، كما أنه مفيد عند ذوي المقدرة المتدنية لتحمل الآثار الجانبية. ومن ثم بدء في استخدام هذا العقار الجديد عند هؤلاء المرضى.وتبع ذلك بسرعة، إدخال مركبات تالية:

Risperidone،Olanzapine، Sertindole، Amisulpride، Quetiatpine، Ziprasidone، Zotepine

وهي تختلف عن المجموعات المستخدمة سابقا في بعض الخصائص العلاجية والآثار الجانبية وكذا في دواعي الاستخدام، إلى حد ما.

آلية عمل هذه الأدوية أنها تعمل كمضاد لمستقبلات دي٢ للدوبامين ومستقبلات السيروتنين ، Dopamine D2 Receptor Blockers، 5HT2A كما أن أثرها في الأعراض السلبية للفصام هو أحد مميزاتها. وليست كل المركبات المذكورة على مستوى واحد من حيث الاستخدام، حتى أن واحد منها قد تم سحبه من التداول (**السيرتيندول**) في المملكة المتحدة على الأقل.

ومن أهم **مشكلات** هذه الأدوية زيادة الوزن، وعلى رأس قائمة الأدوية المسببة لذلك الكلوزابين (Clozapine) ، والأولانزابين (Olanzapine)، ومن ثم الريسبريدون ((Risperidone.

ومن المركبات التي تنتمي إلى هذه الفئة :

(١) **الريسبريدون** Risperidone (ريسبريدال، ريسدال،ريسكيور)

obeikandl.com

(٢) تم تطوبر هذا العقار بعدما لوحظ أن الأعراض السلبية للفصام تتحسن بعقار ريتازيرين وهو مضاد لمستقبلات HT2 and 5HTIC٥وذلك عندما يعطى مشاركة مع الهالوبريدول.ويعد الريسبريدون مضادا فعالا لمستقبلات دي٢ ومضادا لمستقبلات HT2٥ وألفا ١،٢ والهيستامين ١، وهذا ما يجعله مضادا للذهان واسع المجال لمرضى الإصابة الأولى أو المتعرضين لإنتكاسة حادة.

عمره النصفي من ٢٠-٢٤ساعة ويتأيض في الكبد ويخرج من الكلي أساسا ومع البراز بنسبة قليلة.

الآثار الجانبية:

١- أثره في كبح مستقبلاتHT2٥ يجعل له بعض الآثار السلبية الانتقائية فيثير أعراض EPS، ويعتبر الريسبريدون أكثر تقبلا (احتمالا) بالنسبة للمرضى مقارنة بالكلوزابين والعقاقير المعتادة الأخرى، إذا أعطى في الجرعات المناسبة. ولكن لوحظ أنه يثير الظاهرة المعروفة بالزلز Akathesia وهي ظاهرة جانبية مزعجة تحدثها الكثير من مضادات الذهان الكلاسيكية وتجعل الشخص الجالس ينهض عن مجلسه فجأة ليخطو دون إرادة منه، كأن أحدا أو شيئا يدفعه من أسفله دفعا، مع شعور بالقلق الذي يشبه الإحساس بالضياع.

٢- هبوط ضغط الدم الوضعي Postural hypotension

٣- آثار جانبية في الجهاز الهضمي مثل الميل للغثيان وآلام البطن والإمساك.

الأشكال الصيدلانية: موجود أقراص ١،٢،٣،٤ مجم، وشراب ١مجم/ مل، أمبولات ٥ ,١٢ مجم(ريسبريدال كونستا).

الجرعة الدوائية: بين ٢ و٦ مجم لتفادي معظم الأعراض الجانبية خارج الهرمية واعلي جرعة ١٦ مجم.

التفاعلات الدوائية:

١- استخدام الريسبريدون مع الفنتوين أوSRI يزيد من احتمال حدوث EPS.

٢- استخدام الريسبريدون مع الأفيونات يرسب أعراضها الانسحابية.

٣- استخدام الريسبريدون مع الكلوزابين يزيد تركيز الكلوزابين.

(٢) أولانزابين Olanzapine (زيبركسا، أولازين)

مشتق من الثاينوبنزوديازيبين Thienobenzodiazepine Derivative

آلية العمل: مضاد لمستقبلات D1,D2,D4,5HT2A، ألفا١ والمستقبلات المسكرينية من ١-٥ ومستقبلات الهيستامين١.

عمره النصفي ٣٠ ساعة، ويتم أيضه في الكبد.

الأشكال الصيدلانية:

أقراص (٥ ملجم، ١٠ ملجم) متوفرة بمصر و٥ , ٢ ملجم، ٥ , ٧ ملجم ١٥ ملجم (غير متوفرة بمصر).

دواعي الاستعمال والجرعة:

يستخدم لعلاج الأمراض الذهانية كالفصام Schizophrenia والاضطراب الوجداني ثنائي القطب Bipolar Affective Disorder.

تبدأ الجرعات الأولى بـ ٥ إلى ١٠ ملجم يوميا يفضل أخذها ليلا قبل النوم لما للزيبريكسا من مفعول منوم ثم تزداد الجرعة تدريجيا حتي التأثير المطلوب. أما في كبار السن ومرضى الكبد وضغط الدم المنخفض فيبدأ عادة بـ ٥ , ٢ ملجم إلى ٥ ملجم مع البطء في زيادة الجرعة .

obeikandl.com

الأعراض الجانبية:

الجهـاز العصـبي المركـزي: التهـيج، تـأثر الـذاكرة والتركيز،الخـدر والنعـاس، القلق، الصداع. ينبغي الحـذر خاصـة في بدايـة العـلاج مـن تشـغيل الآلات الخطـرة والقيادة تحت تأثير الدواء .

الجهاز الدوري الدموي: تورم القدمين، انخفاض ضغط الدم، سرعة ضربات القلب .

الجهاز الهضمي: آلام البطن ، الإمساك، زيادة الشهية وزيادة الوزن، القيء .

الجلد: طفح جلدي .

الجهاز **التناسلي**: اضطرابات الدورة الشهرية لدى النساء .

يتجنب استعمال الكحول أثناء العلاج لأن ذلك يزيد من الأعراض الجانبيـة في الجهاز العصبي المركزي .

لا يصلح الزيبريكسا لعلاج حالات الذهان في الأطفال .

يتجنب التوقف المفاجئ والسريع أثناء العـلاج وبالـذات في الجرعـات الكبـيرة من ١٥ ملجم فما فوق نظرا لما يسببه الدواء من انخفاض في ضغط الدم .

يستعمل في الحمل والرضاعة بحذر شديد جدا.

(٣) كلوزابين Clozapine: :(ليبونيكس، كلوزابين)

من الأدوية النفسية الحديثة نسبيا وقد أحدث هذا الدواء تقدما كبـيرا في عـلاج حالات الفصام المستعصي (المقاوم للعلاج التقليدي) وتحسن الحالة العامة للمريض لدرجة العودة إلى نشاطه في الحياة وعمله بعد تدهور الحالة. لا يستعمل هذا الـدواء إلا بعد إجراء فحوصات طبية (صوره كامله للـدم) نظـرا لوجـود أعـراض جانبيـة

obeikandl.com

خطيرة(نادرة) ولكنها قد تكون مميتة إن أهملت. تحرص بعض المؤسسات الطبية على عدم صرف هذا الدواء إلا بعد إجراء هذه الفحوصات وإرفاقها مع الوصفة الطبية أو وضع سجل الفحوصات عند الصيدلي ليطلع عليها سواء عند بدء العلاج أو أثناء متابعة الحالة حال استقرارها مع عقار (الكلوزابين). قبل البدء في العلاج بواسطة عقار الكلوزابين يحرص الطبيب على مناقشة فوائد هذا الدواء ومضاره مع المريض وذوويه.

مشتق من الدايبنزوديازبين ثلاثية الحلقة. Tricyclic D. Dibenzodiazepine

آلية العمل: مضاد لمستقبلات D1,D2,D4,5HT2A وألفا ١، ولكنه أقل فاعلية على D2

الجرعة: ١٥٠ – ٣٠٠ملجم/ يوم.وأقصي جرعة ٩٠٠ ملجم. تبدأ الجرعة من ٢٥ملجم مره أو مرتين يوميا وتزاد تدريجيا بمعدل ٢٥ إلى ٥٠ ملجم يوميا إلى أن تصل الجرعة اليومية إلى ٣٠٠ – ٤٥٠ ملجم في الأسبوعين الأولين. ويتم ضبط الزيادة والحد الأقصى للجرعة بناءا على استجابة المريض، وقدرته على تحمل الدواء وأخيرا الأعراض الجانبية للدواء. وعادة ما يستجيب المرضى لجرعة ٣٠٠ إلى ٦٠٠ ملجم يوميا لكن بعض المرضى تتطلب حالاتهم رفع الجرعة إلى ٩٠٠ ملجم يوميا.

الأشكال الصيدلانية:يوجد على شكل أقراص من ٢٥ و١٠٠ ملجم.

بين **لانست وكار** أن لهذا المركب تأثير منبهاً نوعياً لـ D1 و□١ ومستقبلات السيروتونين –HT2٥ ولا يسبب تحرر البرولاكتين أو ضخامة الأثداء.وله تأثيرات نوعية مضادة للذهان وليس له تأثير منبه للأعراض خارج الهرمية وبالتالي لا يسبب باركنسون كاذب.

كما انه يفيد في تحسين حالة صعوبة الحركة ولا يسبب صعوبة الحركة الآجل (المتآخر) Tardive Dyskinesia

موانع الاستعمال: يحظر استعماله في حالات معينة مثل:

١) الصرع المستعصي.

٢) تاريخ سابق لنقص كرات الدم البيضاء نتيجة استعمال الكلوزابين

٣) تعداد كرات الدم البيضاء أقل من ٣٥٠٠ لكل مم مكعب(العدد الطبيعي من ٤٠٠٠ إلى ١١٠٠٠).

٤) هبوط نشاط الجهاز العصبي المركزي وكذلك الغيبوبة.

٥) استعمال أدوية تثبط نشاط نخاع العظام.

٦) الحمل والرضاعة.

٧) يستعمل بحذر مع حالات تضخم البروستاتا وأثناء الخضوع للعمليات الجراحية تحت التخدير العام، حالات المياه الزرقاء بالعين، أمراض القلب والكلى والكبد.

٨) **الأطفال:** لا يصلح هذا الدواء لاستعمال الأطفال.

٩) **كبار السن:** يستعمل بحذر لأنهم أكثر عرضة للأعراض الجانبية وبالذات هبوط ضغط الدم ، جفاف الفم والإمساك.

محاذير عامة: ينبغي إبلاغ الطبيب عن أعراض الالتهابات كارتفاع الحرارة، ينبغي الوقوف ببطء من وضعية الجلوس أثناء تناول الدواء لتجنب الدوخة نتيجة انخفاض ضغط الدم. التوقف عن استعمال الخمور والمسكرات أثناء العلاج بالذات (لا يعني

obeikandl.com

ذلك أن استعمالها للأصحاء سلوك سليم) ، في حالة وجود جفاف الحلق يستعمل العلك الخالي من السكر، ينبغي إخطار الطبيب عن أي أدوية يستعملها المريض لأي دواعي أخرى.

١٠) استخدامه مع **اللبثيوم** يزيد من خطورة حدوث التشنجات وتغيم الوعي. بينما استخدامه مع الريسبريدون والفلوكساتين والفالبوريت يزيد من تركيزه بالدم.

الأعراض الجانبية:

الجهاز العصبي المركزي: هياج، قلق، كثرة الحركة، اضطرابات النوم، الهذيان، الإجهاد، نوبات صرعية.....إلخ.

الجهاز الدوري الدموي: ألم بالصدر، تغيرات بتخطيط القلب، انخفاض(غالبا) أو ارتفاع ضغط الدم، زيادة عدد ضربات القلب.

الجهاز الهضمي: إمساك (غالبا) أو إسهال، جفاف الفم أو أحيانا زيادة إفراز اللعاب، حرقان بالمعدة إضافة للقيىء أحيانا.

الدم: وتعتبر أهم الأعراض الجانبية ويصيب قلة من المرضى(١٪ أو أقل) فقط. وهي عبارة عن النقص الشديد في كرات الدم البيضاء مما يؤدي إلى نقص كبير في مناعة المريض إذا أهملت هذه الأعراض الجانبية. لذا يجب إخبار الطبيب حال حدوث أي من علامات الالتهابات مثل ارتفاع درجة الحرارة أو آلام الحلق أو الكحة الشديدة أو حرقان البول حتى يتم إجراء الفحوصات اللازمة للتأكد من سلامة المريض.

ينبغي التأكيد هنا أنه يجب إجراء فحص الدم (صورة للدم) قبل بدء العلاج

obeikandi.com

ومرة كل أسبوع بعد البدء فيه ولمدة تصل لثلاثة أشهر وهي المدة التي تكمن فيها الخطورة ثم تنخفض هذه الخطورة مع مرور الوقت.

أعراض جانبية أخرى: ارتفاع الوزن، آلام وتقلصات في العضلات.

(٤) كوتابين Quetiapine سيركويل : Seroquel

آليـة عمـل كوتـابين:مضـاد لمسـتقبلات. dopamine النـوع (D2,D1) والسيروتونين من النوع٥ .HT2,5HT6 والفا١و٢.

متوسط العمر النصفي لجرعة ٣٧٥مجم حوالي ٩ ,٦ساعة، ويتآيض في الكبد، ويخرج أساسا من الكلي ٧٣٪، ومع البراز ٢١٪،

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ١٠٠، ٢٠٠مجم

الجرعة:٤٠٠- ٨٠٠مجم تزداد ببطء على مدى عدة أيام أو أسابيع لتحقيق النتيجة المرجوة. Quetiapine يمكن أن يؤخذ مع أو بدون طعام.

الجرعه الاولى للاضطراب **ثنائي** القطب هو ٥٠ مجم مرتين يوميا. ويمكن زيادة ١٠٠ مجم / يوم للوصول إلى ٤٠٠ مجم / يوم ، معظم المرضى يستجيبون على ٤٠٠-٨٠٠ مجم / يوم. الجرعات التي تتجاوز ٨٠٠ مجم / يوم لم تتم دراستها.

الفصام يبدأ ٢٥ مجم مرتين يوميا للوصول إلى ٣٠٠-٤٠٠ مجم / يوم وفي المتوسط يستجيب المرضي لجرعة دوائية بين ١٥٠-٧٥٠مجم يوميا.

الحمل: لا توجد دراسات كافية للquetiapine في النساء الحوامل. هناك دراسات على الحيوانات لا تكفي للحكم عليه، وتشير بعض الدراسات إلى آثاره على الجنين ودراسات آخري لا تظهر أي آثار. وينبغي أن لا يستخدم في الحمل إلا اذا كان الطبيب يرى أنه من الضروري بشكل مطلق وأن الفوائد المحتملة تبرر المخاطر غير المعروفة.

المرضعات :يفرز كوتابين في الحليب، ومن الموصى به أنه لا يستخدم مع المرضعات.

الآثار الجانبيـة: تشمل الصداع، الانفعال، والدوخة، والخمول، زيادة اكتساب الوزن، يمكن ان تسبب orthostatic hypotension انخفاض في ضغط الدم التي يمكن ان تؤدي إلى الدوخة أو الاغماء) وخصوصا خلال الفترة الاولى ٣-٥ في اليوم للعلاج، في حين انه يتوقف مؤقتا، وذلك بعد ازدياد الجرعه. وخطر orthostatic hypotension هو حوالى١٪ ، وكثيرا ما يسبب النعاس (١ من كل ٥ مرضى) وخصوصا خلال اول ٣-٥ ايام من العلاج. فينبغي توخي الحرص في أي نشاط يتطلب اليقظه العقليه مثل قيادة السياره أو الآلات الخطره. ومن الاثار الجانبية الأقل شيوعا وتشمل التشنجات (١ من ١٢٥ مريضا) وقصور الغدة الدرقية ١ من ٢٥٠ مريضا.

وكسائر مضادات الذهان طويلة الاجل، استخدام quetiapine قد يؤدي إلى صعوبة الحركة الآجلة tardive dyskinesia، (يتألف من الحركات غير إراديه من الفك، الشفاه، والرقبة).

quetiapine سبب إرتفاع ضغط العين فى المرضى الذين استخداموا quetiapine لفترات طويلة. ورغم انه ليس من الواضح اذا كان كوتابين هو المسؤل أم لا، كانت التوصية بقياس ضغط العين في بداية العلاج ومرة كل ستة اشهر اثناء العلاج.

كوتابين قد يؤدي إلى زيادة تركيز الكولسترول و triglycerides في الدم

بنسبة ١١ ٪ و١٧ ٪ على التوالي.

وهناك خطر متزايد من hyperglycemia (إرتفاع نسبة الجلوكوز في الدم) وينبغي اختبار المرضى أثناء العلاج لدهون الدم، البول السكري. وخاصة عند علاج الأشخاص مع عوامل الخطر لمرض السكري مثل السمنة أو تاريخ الاسرة السكري.

التفاعلات الدوائية: الفنتوين والميللريل يقلل من تأثير الكوتابين (يقلل الإمتصاص من المعدة).

كوتابين يمكن ان يزيد من اثار التهدئة للعقاقير الاخرى مثل المهدئات، المسكنات.

(٥) زيبرازيدون (زيلدوكس) Ziprazidone (Zeldox)

آلية العمل: مضاد لمستقبلات الدوبامين D2,D3,D4 والسيروتنين HT2A,2C,1D٥ والهستامين H1

عمره النصفي من ٥-١٠ ساعات ويصل إلى مستواه في الدم بعد ثلاث أيام. ويفضل تناوله مع الطعام مما يزيد من إمتصاصه. ويتآيض في الكبد

الأشكال الصيدلانية: كبسولات ٤٠،٦٠ مجم

تري الدراسات أن **الجرعة** المؤثرة تتراوح ما بين ٨٠-١٦٠ مجم في الفصام والجرعة الدائمة بعد التحسن حوالي ٤٠ مجم / اليوم.

الأعراض الجانبية:

زيادة بسيطة أو متوسطة في QT interval إلى ٣٠-٦٠ مل ثانية في ١٠-١٥٪ من المرضي، وأكثر من ٦٠ مل ثانية في عدد بسيط من المرضي.

EPS والزلز في ١-١٠٪ من المرضي.

زيادة الوزن في عدد من المرضي. وقد يحدث أعراض ذهانية أو هوس أو زيادة في إنزيمات الكبد في عدد قليل من المرضي.

لا يستخدم في الجلطة القلبية الحديثة، اضطراب ضربات القلب (arrythemia)، في الأطفال تحت ١٨ سنة والمسنين فوق ٦٥ سنة.

(٦) أريبيبرازول (أبيلفاي) Aripiprazole(Abilify)

آلية العمل: يختلف عن الباقيين في أنه منشط جزئي لمستقبل الدوبامين D2 ومستقبل السيرتونين HT1A٥ ومعاكس مستقبل السيرتونينHT2A٥ كما أن له تأثير متوسط على مستقبلات الفا والهيستامين.

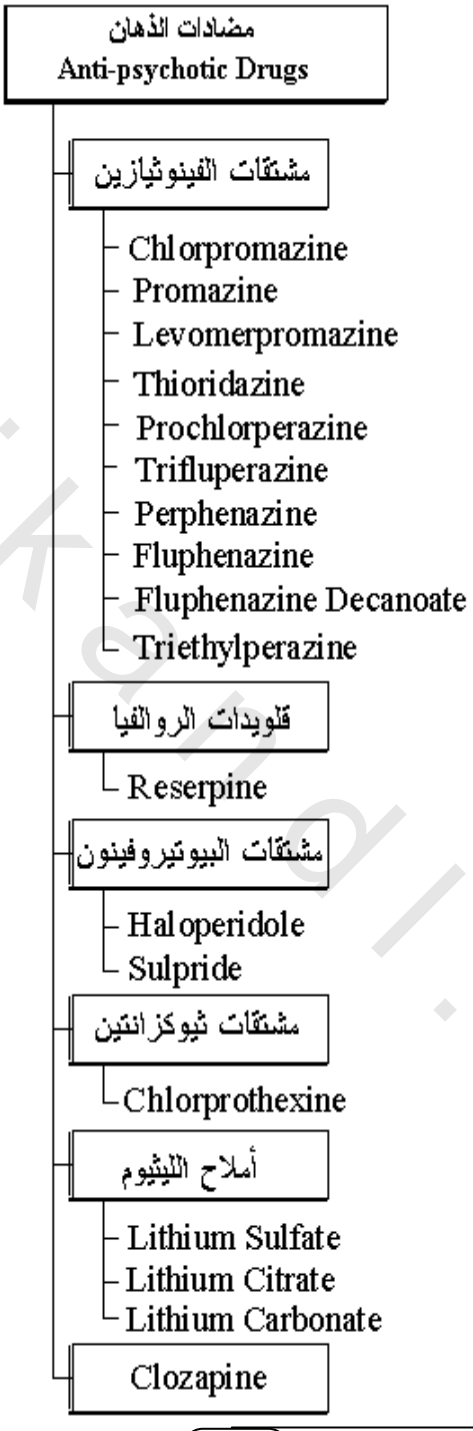
الحركة الدوائية: عمره النصفي ٧٥ ساعة، ويصل إلى مستواه الثابت في الدم بعد ١٤ يوم، يتآيض بنسبة ٩٠٪ في الكبد،وناتجه النشط يستمر لمدة ٩٤ ساعة، ويخرج من خلال البول والبراز.

الأعراض الجانبية: الغثيان، الترجيع، الزلز، الصداع، الوسن، الأرق

ربما يسبب EPS في عدد من المرضي، الهوس في بعض المرضي.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠،١٥ مجم **(أبيلفاي)**، ١٠،٤٠ مجم **(أريبريكس)**.

الجرعة من١٠-٣٠ مجم في اليوم.



obeikandl.com

مضــادات القلــق

تصنف المركبات المضادة للقلق إلى ثلاث فئات هي:

١- **مشــتقات الكاربامــات** Carbamate Derivatives: ويمثلهــا مركــب الميبروبامات Meprobamate (Equnil أو Miltown).

٢- **مشتقات البنزوديازيبينات** (B.Z.D Benzodiazepine Derivatives: يمثلها:

ديازيبام Diazepam: فاليوم Valium).

كلورديازيبوكسـيد Chlordiazepoxide: (ليـبرام Librium) ويوجـد مـع الكليدينيوم Clidinium ويسمي(Librax)

لورازيبام Lorazepam: (أتيفان Ativan).

ميدازيبام Medazepam: (نوبريامNobrium).

كلونازيبام Clonazepam: (ريفوتريل Rivotril).

أوكسازيبام Oxazepam: (سيروبكس Serepax.

نترازيبام Nitrazepam: (موجادونMogadon).

فلونترازيبام Flunitrazepam (روهيبنولز Rohypnolz)

ميدازولام Midazolam: (فيرسيد Versed).

كلوبازيبام Clobazepam: (يوربانيلUrbanyl).

obeikandl.com

كلورازيبات Chlorazepate: (رانكسين Ranxen).

هالازيبام Halazepam: (باكسي بام Paxipam).

ألبرازولام Alprazolam: (زانكس Xanax).

تيمازيبام Temazepam:(ريسوريل Restoril)

تريازولام Triazolam: (هالسيون (Halcion.

كوازيبام Quazepam: (دورال Doral).

إستازولام Estazolam: (بروزوم Prosom).

٣- **مشـــتقات البنزيـــدرول** Benzydrol Derivatives: ويمثلهامركـــب الهيدروكسي زين Hydroxyzine (أتاراكس Atarax).

٤- **مضـــادات القلـــق الحديثـــة**: يمثلهـــا البوســـبيرون (بوســـبار) Buspiron ((Buspar

وهناك تقسيمه وظيفيه:

(١) **مجموعة مهدئة منومة**:مثل BZ، الباربتيورات، الجلسرول.

(٢) **مجموعة مهدئة فقط مثل** مضادات الهستامين، الاكتئاب.

أولاً – مشتقات الكاربامات Carbamate Derivatives ويمثلها :

مركب الميبروبامات Meprobamate:(Equnil أو Miltown).

خواصه:

يبـدي تـأثيرات مهدئـة منومـة مركزيـة مضـادة للقلـق.ولـه تـأثيرات مرخيـة للعضلات المخططة ومضادة للاختلاج وذلك بتثبيطه للمنعكسات الشوكية.

آلية التأثير:

يثبط انتقال السيالة العصبية عديدة المشبك بآلية اصطفائية على المهاد Thalamus وتحت المهاد الوطاء (Hypothalamus).

أما على مستوى النخاع الشوكي فيثبط المنعكسات عديدة المشبك (مثل المنعكسات العاطفة والباسطة) وليس له تأثير على المنعكسات وحيدة المشبك مثل منعكس وتر آشيل Achillis (المنعكس الكاحلي Ankle Jerk).

له تأثير مضاد للاختلاج العضلي الحادث بالستركنين أو بالبنتلين تترازول أو بالصدمة الكهربائية ويعلل ذلك بمحاصرة انتقال السيالة العصبية عبر العصبونات عديدة المشبك في النخاع الشوكي وليس له تأثير على اللوحة المحركة الانتهائية أو تأثير مثبط للنقل في الأعصاب المحركة.

التأثيرات الجانبية:

١- ميل للنعاس بالجرعات الخفيفة (تأثيره أقل من الباربيتورات).

٢- يسبب تأثيرات تحسسية أرجية (طفح جلد، وذمة عرقية عصبية).

٣- يسبب تشنجاً قصبياً.

٤- يحدث هبوط ضغط شرياني ويمكن أن يحدث الاعتياد الدوائي.

التداخلات الدوائية:

الميبروبامات + مميعات الدم الفموية يؤدي إلى نقص فعالية مضادات فيتامين K (مميعات الدم الفموية) وذلك لأن الميبروبامات ينشط الإنزيمات الضرورية لإستقلاب مميعات الدم الفموية.

دواعي الاستخدام:

يستخدم في حالات القلق والهياج والشدة والأرق والتشنج العضلي الناتج عن

openkanar.com

الآفات الرئوية أو الرضية وفي التسمم الكحولي المزمن والهذيان الارتعاشي الناتج عن التوقف المفاجئ عن تناول الكحول.

محاذير الإستخدام:

البورفيريا لأن الميبروبامات ينشط أنزيم d أمينوليفولينيك أسيد سنتاز .

الجرعة الدوائية: يعطى بمعدل ٤٠٠-٨٠٠ ملجم/ يوم، وكحد أقصى ١٢٠٠ ملجم/ يوم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٠٠، ٤٠٠،٦٠٠ ملجم،كبسولات ممتدة المفعول ٢٠٠،٤٠٠ مجم

ثانياً - مشتقات البنزوديازيبين Benzodiazepine Derivatives:

تتصف هذه المركبات بأنها:

١- تثبط فاعلية الدماغ الشمي والجهاز اللمبي أو الحافي.

٢- تبدي تأثيراً مضاداً للقلق Anxiolytic.

٣- تخفف من الانفعالات والهياج.

٤- لها تأثير مضاد للعنف، وتأثير مرخي للعضلات ومضاد للاختلاج العضلي وذلك بتثبيط انتقال السيالة في مستوى التشكلات الشبكية في المراكز العليا والمنعكسات الشوكية وحيدة وعديدة المشابك Polysynaptic & Monosynaptic Reflexes.

الحركة الدوائية:

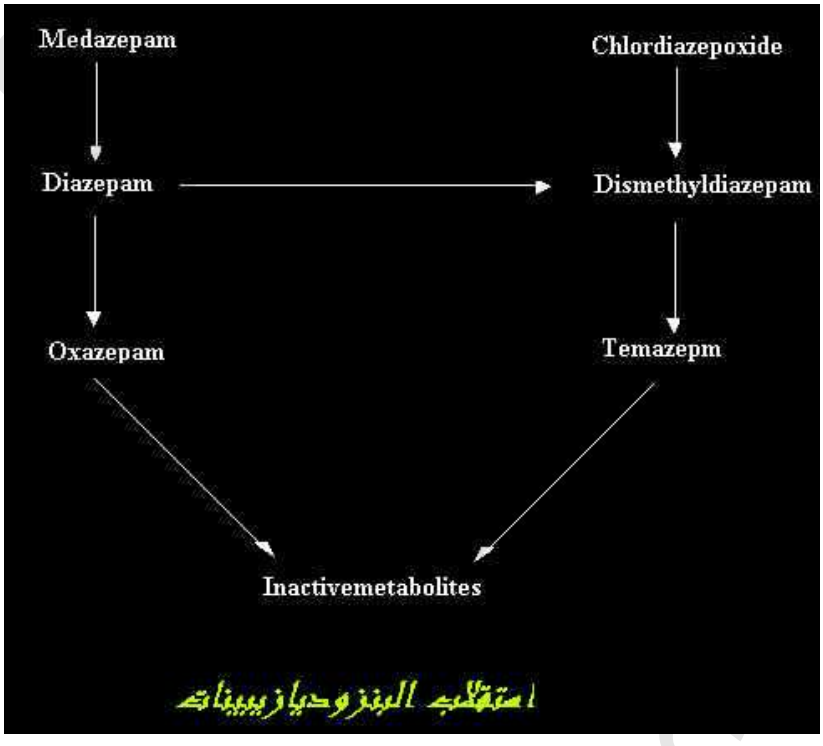
١- تمتص هذه المركبات بسهولة عن طريق الأمعاء وتصل للتركيز الأعظم بعد ٣٠-٦٠ دقيقة.

٢- ترتبط بقوة مع بروتينات البلازما بنسبة إرتباط حوالي ٩٠٪.

٣-حجم التوزع الدوائي لها ١ لتر/ كم من الوزن.

٠٤ تتميز بأنها بطيئة الإخراج وطويلة التأثير.

٠٥ نصف العمر البيولوجي لها = 72 ½ t ساعة.



الايض (الإستقلاب): يلخص استقلاب البنزوديازيبينات بالمخطط المجاور:

آلية التأثير: تعلل آلية تأثير B.Z.D بوجود مستقبلات خاصة تعرف باسم مستقبلات B.Z.D (وقد أمكن تمييز نوعين منها B.Z.D1 وB.Z.D2) موجودة في القشرة الجبهية للدماغ وفي الجهاز اللمبي وتلافيف قرن حصان البحر والجسم المخطط والوطاء.

تبين الدراسات الحديثة أن الخلايا الدماغية يوجد على سطح غلافها الخلوي جزيئات بروتينية ضخمة من نوع بروتين G، وقد أمكن التعرف على ثلاث وحدات من البروتين G هي □□□تكون موجودة في غشاء الخلية العصبية في منطقة المشبك Synapse.

تتصرف هذه البروتينات بمثابة مستقبلات خاصة تتثبت عليها مركبات B.Z.D

وتبين الدراسات الحديثة وجود علاقة بين مستقبلات B.Z.D1,2 ومستقبلات(GABA(A حيث توضع بينهما قنوات الكلور وفي حالة الراحة وعند عدم حقن البنزوديازيبينات وعدم تحرر الوسيط GABA تكون هذه القناة مغلقة ولا تتدفق من خلالها شوارد الكلور.

أما عند تنشيط مستقبلات (GABA(A أو بتنشيط مستقبلات B.Z.D فإن ذلك يؤدي إلى فتح قناة الكلور، وتتدفق شوارد الكلور من خارج الخلية إلى داخل الخلية الأمر الذي يؤدي إلى حدوث فرط في الاستقطاب وبالتالي ظهور التأثيرات المثبطة لانتقال السيالة.

وتعلل آلية التأثير أيضاً بأن B.Z.D تعمل على زيادة نشاط الوسيط GABA.

يوجد آلية تأثير أخرى وهي أن مركبات B.Z.D تنقص فاعلية النيورونات

openkanal.com

الودية كما تنقص اصطناع النورأدرينالين في مستوى المادة السوداء

وتنقص فاعلية السيروتونين وهذا ما يعلل التأثير المضاد للقلق وإحداث حالة الهدوء والارتخاء العضلي.

مركبات البنزوديازيبين

يتم تقسيمها إلى

(١) **طويلة المفعول**:من٣٠-١٠٠ ساعة **مثل** فلورازيبام، برازيبام، كوازيبام، نيترازيبام.

(٢) **متوسطة المفعول**:من٨-٣٥ ساعة **مثل**:ديازيبام، برومازيبام.

(٣) **قصيرة المفعول**: من٦-١٢ ساعة **مثل** البرازولام، اوكسا، لورا.

(٤) **قصيرة جدا: من ٢-٣ ساعة مثل**: ترايازولام،

١- **الديازيبام** (Diazepam:(Valium.

من أشهر مركبات البنزوديازيبينات وأكثرها شيوعاً وأكثرها فاعلية.

خواصه:

١- يخفف حالة التوتر والانفعال والهياج ويرخي العضلات المخططة.

٢- يستخدم كمضاد للتشنج والاختلاج العضلي في الاضطرابات النفسية البدنية والعصابية بمختلف مظاهرها.

الحركة الدوائية: ذكرت بشكل عام سابقا

العمر النصفي = 72 ½ t ساعة ويختلف باختلاف عمر المريض.

دواعي الاستخدام:

١- التسمم الكحولي الحاد والهذيان الارتعاشي.

obeikandl.com

٢- التشنجات والاختلاجات العضلية.

٣- حالات الصرع.

٤- الاضطرابات النفس جسمية.

٥- الانفعالات والتوتر.

٦- علاج عسر الطمث وآلام الطمث.

٧- قبل التخدير بهدف تهدئة المريض وفي الوقاية من حالات الهياج بعد العمليات الجراحية.

٨- عند إجراء عمليات المناظير للمعدة أو المثانة أو المستقيم (حيث يعطى حوالي ٥ ملجم ديازيبام).

٩- له تأثير موسع لعنق الرحم وبالتالي يسهل عملية الولادة.

الجرعة الدوائية: ٥-٣٠ ملجم على ٣-٤ جرعات والحد الأقصى ١٠٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: · أقراص ٢-٥-١٠ ملجم،· شراب ٢ ملجم / ٥ مل،· أمبولات ٥ ملجم / مل للحقن العضلي أو الوريدي، سعة الأمبول ٢ مل (لا يجوز مزج الديازيبام مع أي مركب آخر حتى مع السيرومات)

التأثيرات الجانبية:

هبوط الضغط الشرياني، بطء ضربات القلب،إمساك، اضطراب المزاج، نسيان،ومركبات B.Z.D تعتبر محدثة للاعتياد والإدمان الدوائي (تعلق نفسي ثم جسدي) وتحدث في بعض الحالات تأثيرات معاكسة مثل القلق والأرق والميل للانتحار.

٢- **كلورديازيبوكسيد** Chlordiazepoxide (Librium).

خواصه:

١- مضاد قلق، يقلل من السلوك الانفعالي والشراسة والعنف.

٢- يحسن المنعكسات الشرطية.

٣- مضاد للتشنجات والاختلاج العضلي.

٤- يستفاد منه في التسمم الكحولي وفي الاضطرابات النفسية الجسمية وفي الهذيان الارتعاشي.

الجرعة الدوائية: ٢٠-٤٠ ملجم مقسمة على ٣-٤ جرعات.

يعطى في حالات الهياج العصابي بجرعة ٥٠-١٠٠ ملجم وذلك بالحقن العضلي أو الوريدي.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥-١٠-٢٥ ملجم.أمبولات ٥٠ ملجم / مل، سعة الأمبول ٢ مل.

المشاركات: يشارك مع أحد مضادات التشنج يعرف باسم كليدينيوم Clidinium (من مركبات الأمونيوم الرباعية) كما يلي:

Chlordiazepoxide (50 mg) + Clidinium (2.5 mg) = Librax

توصف هذه المشاركة في حالات تهيج المعدة أو تهيج القولون من منشأ عصابي والاضطرابات النفسية الجسمية.

الحركة الدوائية:

يصل للتركيز الأعظم بعد ٦-٨ ساعات ويبلغ نصف عمره البيولوجي = $t_{½}$ 24 ساعة.

٣- ميدازيبام (Medazepam:(Nobrium

الجرعة الدوائية: ١٠-٢٠ ملجم على عدة جرعات وكحد أقصى ٤٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥-١٠ ملجم.

٤- لورازيبام (Lorazepam:(Ativan.

يستخدم في كافة حالات القلق. يستخدم في علاج حالات الصرع.

الحركة الدوائية:

١- نصف العمر البيولوجي = 12 ½ t ساعة.

٢- يصل للتركيز الأعظم بعد ساعتين ويستقلب بالإماهة.

الجرعة الدوائية: ١-٤ ملجم فموياً و٢-٤ ملجم بالحقن العضلي.

الأشكال الصيدلانية: · أقراص ½، ١ ، ٢ ملجم.أمبولات ٢ ملجم/ مل.

٥- نترازيبام Nitrazepam **موجادون** (Mogodan).

منوم طويل المفعول يعطى بجرعة ٥-١٠ ملجم، يسبب الاعتياد والإدمان

الأشكال الصيدلانية: · أقراص ٥ ملجم،· أمبول ١٠ ملجم.

٦- فلونترازيبام Flunitrazepam:**روهابينول**(Rohypnole).

مشتق من النترازيبام يحضر بشكل أقراص،وامبول٢ ملجم وهو أقوى من النترازيبام، طويل المفعول، وجرعته٢-٦ مجم

٧- كلونازيبام Clonazepam ((Rivotril.

خواصه: طويل المفعول، يستعمل في علاج الصرع الطفلي التشنجي والحالة الصرعية المركبة، وله تأثير منوم

الأشكال الصيدلانية: · أمبولات ١ ملجم/ مل. أقراص ½، ٢، ٥ ملجم

الجرعة الدوائية: ٢-٦ ملجم، الجرعة القصوى ١٠ ملجم. مدة التأثير ٣٢-٣٨ ساعة.

٨- **كلوبازيبام** Clobazepam (Orbanyl).

الحركة الدوائية:

يمتص بسرعة عن طريق الأمعاء. يرتبط بقوة مع البروتينات بنسبة ارتباط ٨٥٪، ينطرح خلال ٨ ساعات. نصف العمر البيولوجي له = 20 ½ t ساعة.

الاستخدامات: يستفاد منه في علاج القلق .

الجرعة الدوائية: ١٠-٢٠ ملجم ٣ مرات يومياً.

الأشكال الصيدلانية: · أقراص ١٠ ملجم، امبولات ١٠ ملجم/ مل.

٩- **أوكسازيبام** Oxazepam **سيرباكس**((Serepax.

الحركة الدوائية: يمتص ببطء عن طريق الأمعاء،ويصل للتركيز الأعظم بعد ٤ ساعات، ويستقلب بالاقتران مع حمض الغلوكورونيك.

الجرعة الدوائية: ١٠-٢٠ ملجم ٣ مرات يومياً.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠-٢٠ ملجم.أمبولات ١٠ ملجم/ مل.

١٠- **كلورازيبات** Chlorazepate **ترانكسين**((Tranxen.

خواصه: طويل المفعول ومهدئ ومضاد قلق وله تأثير منوم.

يمتص بسرعة ويستقلب إلى مستقلب فعال هو ديس ميثيل ديازيبام

الاستخدامات:

obeikandl.com

يستخدم في حالات الوسواس القهري والتسمم الكحولي (في الهذيان الارتعاشي)

الجرعة الدوائية: ١٠-٢٠ ملجم ٢-٣ مرات يومياً،وكحد أقصى ٦٠ ملجم/ يوم

الأشكال الصيدلانية: ك ٥-١٠ ملجم بلون زهري، ق١٥،٥ , ٧ مجم

أمبولات ٥٠ ملجم/ مل.

١١- ألبرازيبام Alprazolam (Xanax).

الأشكال الصيدلانية: يحضر بشكل أقراص ٢٥ , ٠، ٥ , ٠، ٢ ملجم

الجرعة الدوائية: ٢٥ , ٠-٥ , ٠ ملجم ٣ مرات يومياً. الجرعة القصوى منه ٤ ملجم/ يوم.

الحركة الدوائية: نصف عمره البيولوجي = 12 ½ t ساعة.

يستقلب بالإماهة إلى مركب ألفا هيدروكسي ألبرازولام.

يستحدم في علاج القلق والاكتئاب المتشابك

١٢- فلورازيبام Dalcin (:Flourazepam).

الجرعة الدوائية: ١٥-٣٠ ملجن/ يوم.

الحركة الدوائية: يستقلب إلى ديس ميثيل فلورازيبام.

١- نصف عمره البيولوجي = 60 ½ t ساعة.

٢- منوم مدة تأثيره ٢٤-٧٢ ساعة.

١٣- هالازيبام Halazepam (Paxipam).

الحركة الدوائية:

١- يستقلب إلى نوردازيبام Nordazepam ثم إلى مستقلب هو الأوكسازيبام

obeikandi.com

٢- نصف عمره البيولوجي = 14 ½ t ساعة.

الجرعة الدوائية: ٢٠-٤٠ ملجم/ يوم

١٤- ميدازولام Midazolam (Versed).

١- من أدوية التخدير العام وهو من مشتقات إيميدازول بنزوديازيبينات.

٢- يعطى بالحقن الوريدي بجرعة ٢١٠ ملجم ويمكن إعطاؤه في بعض الحالات حقناً بالعضل.

١٥- كوازيبام Quazepam (Doral).

الجرعة الدوائية: ٥ , ٧-١٥ ملجم. ويستخدم **كمنوم**

١٦- تريازولام Triazolam) Halcion).

الجرعة الدوائية: ١٢٥ , ٠-٢٥ , ٠ ملجم يومياً.

يستخدم **كمنوم شديد**

١٧- إستازولام Estazolam (Prosom).

الجرعة الدوائية: يعطى بمعدل ١-٢ ملجم في اليوم،ويستخدم **كمنوم**

١٨- تيمازيبام Temazepam (Restoril).

نصف عمره البيولوجي = 11 ½ t ساعة.

الجرعة الدوائية: ٥ , ٧-٣٠ ملجم/ يوم، ويستخدم **كمنوم**

مجاذير الاستخدام لـ B.Z.D:

١- الوهن العضلي، الميل للنوم

٢- الأشخاص المسنين حيث يزداد t ½ إلى ٩٠ ساعة (بالمقابل عند الشباب = 20 ½ t ساعة)

obeikandl.com

٣- الحمل خاصة في الأشهر الثلاثة الأولى حيث لها تأثيرات ماسخة للجنين كما تسبب انثقاب سقف الحنك وشفة الأرنب.

التداخلات الدوائية:

١- **كلورديازيبوكسيد + الأدوية المحمضة** (مثل فيتامين C) يؤدي إلى زيادة انطراح مركب الكلورديازيبوكسيد.

٢- **ديازيبام + سيميتيدين** (مضاد H2، مثبط نوعي لـ CytP450 3A4 الضروري لاستقلاب الديازيبام) يؤدي إلى زيادة التأثيرات المنومة والمهدئة والمضادة للقلق.

٣- B.Z.D + **الكحول أو الأدوية المثبطة لـ** C.N.S يؤدي إلى زيادة التأثيرات المثبطة.

٤- B.Z.D + **ليفودوبا** يؤدي إلى نقص التأثيرات المركزية المضادة للقلق.

٥- B.Z.D + **كلوربرومازين** يؤدي إلى زيادة التأثير المنوم والمرخي للعضلات والمثبط لـ C.N.S.

ثالثاً – مشتقات البنزيدرول Benzydrole Derivatives:

ويمثلها مركب الهيدروكسي زين Hydroxyzine: Atarax

وهو دواء مهدئ ليس له تأثير منوم أو مرخٍ عضلي، خافض ضغط ومخدر موضعي ضعيف.

دواعي الاستخدام: يستعمل في حالات القلق وزيادة الانفعالات والتوتر وفي الاضطرابات النفسية البدنية المرافقة لأمراض القلب أو الأمراض الهضمية.

الجرعة: عند البالغين: ٧٥ ملجم.عند الأطفال: الجرعة ١ ملجم/ كجم يومياً على عدة جرعات.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ١٠٠ ملجم.أمبولات ١٠٠ ملجم/ مل

obeikandl.com

مضادات القلق غير النمطية

مثل:البوسبيرون Buspirone:**بوسبار**: Buspar.

١- الاسم العلمي: بوسبيرون هايدروكلورايد (Buspirone Hydrochloride).

٢- التصنيف الصيدلي:مشتق من الـ أزاسبيروديكانيديون (Azaspirodecanedione).

٣- له عمر نصفي قصير من ٢-١١ ساعة.

٤- يعطي تأثيره خلال ٣ أسابيع. ٣. يفيد في القلق العام (قليل الفائدة في الأعراض الفسيولوجية)، كرب ما بعد الصدمة، الإندفاعية،فرط الحركة. وأمراض القلق المصاحبة للدورة الشهرية.

٥- لا يفيد في علاج الهلع أو الرهاب الاجتماعي.

٦- هو بديل ممتاز عن البنزوديازيبين لعلاج بعض أشكال القلق على المدى الطويل،انما يبدو انه لا يسبب اي ادمان جسدي أو نفسي كبير ولا يسبب النعاس.

٧- يمكن استعماله في أي وقت لكن يفضل أخذه مع الطعام.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥ ، ١٠، ١٥، ٣٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ١٥-٢٠ مجم،والجرعة القصوى ٣٠ ملجم.

آلية التأثير:

تقلل من إعادة التقاط الدوبامين والسيروتونين وله تأثير مثبط لإعادة التقاط النورأدرينالين (مشابه لمستقبلات السيرتونين٢ و١A،D2.

obeikandl.com

الأعراض الجانبية:

الجهاز العصبي المركزي: دوخة، صداع، أرق، غشاوة الرؤية.

الجهاز الهضمي: غثيان، جفاف الفم، الاسهال.

مع الحمل: لم يثبت ضرر على الأجنة من استعماله.

تفاعل البوسبيرون:

لا يستعمل مع مثبطات أكسدة الإنزيمات أحادية الأمين مثل الأوروركس كما يتعارض مع الخمر وأدوية القلب مثل الديجوكسين والأدوية المسيلة للدم مثل الوارفارين.

محاذير:

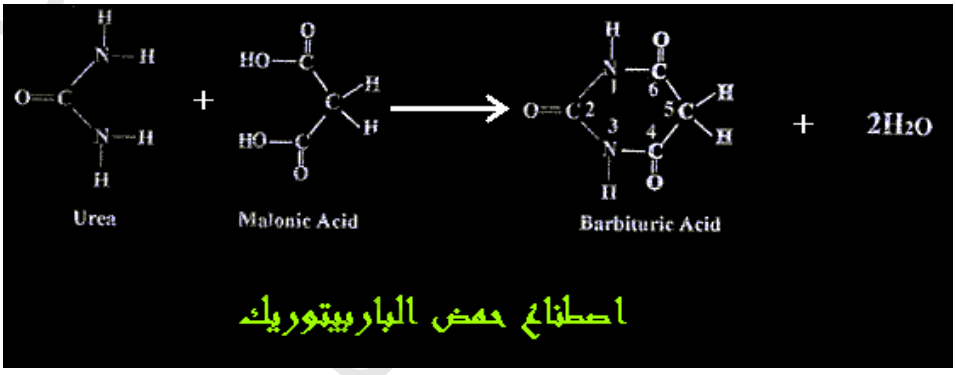
يستعمل بحذر في مرضى الكلى والكبد.

الجيبرونAtriza) Gepirone) الإسم العلمي sodium methyl-oxido-arsinic acid تنتجه اورجانون بينما بريستول ماير حصلت على براءة اختراعه سنة١٩٨٣ يشبه البوسبيرون في عمله على مستقبلات السيرتونينِ (مشابه A1)، وجرعته الدوائية من ٢٠-٨٠ مجم. يسبب الدوخة والتنميل الغثيان والأرَق والعصبية.

الباربيتورات:

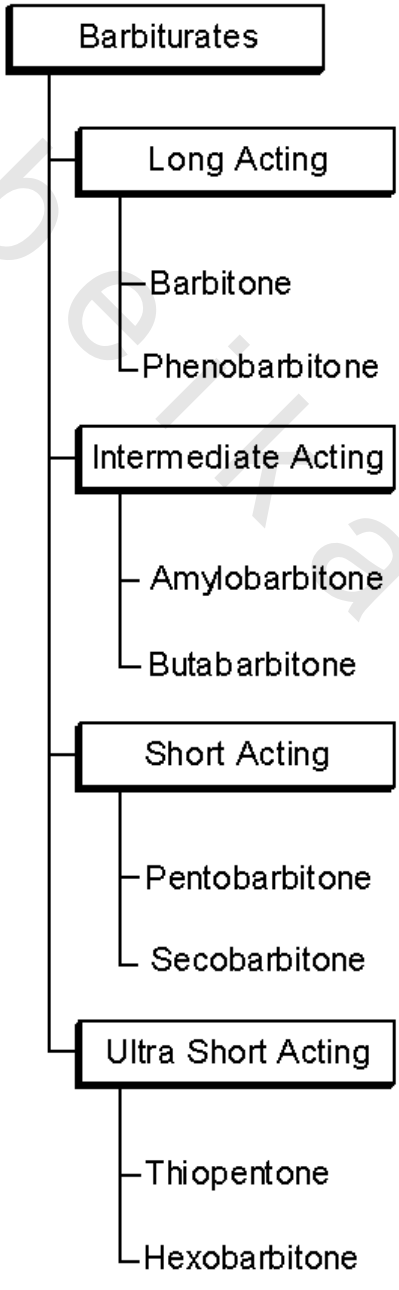
هي مركبات كيميائية تتميز بتأثيرات مثبطة للجهاز العصبي المركزي C.N.S فهي تحدث بالمقدار الصغير تأثيراً مهدئاً (ليس مسكناً للألم) وتحدث بالمقادير الكبيرة (٣ أمثال الجرعة المهدئة) تأثيراً منوماً وتحدث تأثيراً سمياً بعشرة أمثال الجرعة المنومة (٣٠ مثل الجرعة المهدئة).

تاريخيـــا: في عام ١٨٨٢ تمكن العالمان الألمانيان كـون رات وغـود زايـت مـن إحـداث تفاعـل مكثـف بـين البولـة وحمـض المالونيـك وبالتـالي تـم التوصل إلى حمض الباربيتوريك (مالونيل يوريا)، وتبين أن ليس له أي تأثير على الجهاز العصبي المركزي C.N.S.



طويت صفحة حمض الباربيتوريك ٢١ سنة حتى أتى عالمان ألمانيان آخـران هما **إيميل فيشر** و**فون ميرنغ** وتمكنـا مـن اشـتقاق أول مركـب بـاربيتوري ذي تـأثير عـلى C.N.S مـن الباربيتوريـك أسـيد؛ حيـث تـم اسـتبدال عـنصري الهيـدروجين عـلى الكربون رقم ٥ بجذري إتيل C2H5؛ وسمي المركـب **باربيتون** وتبـين أن لـه تـأثيراً مهدئاً بالجرعة الصغيرة (١٠٠-٢٠٠ ملجم) ومنوماً بالجرعة الكبيرة (٣٠٠-٦٠٠ ملجم).

في عام ١٩١٢ وبعد ٩ سنوات من اكتشاف الباربيتون تمكن فيشر وميرنغ من اشـتقاق مركـب **الفينوبـاربيتون** وذلـك باسـتبدال أحـد جـذري الإثيـل C2H5 بالفينيـل C6H5؛ وهـو ينتمـي إلى فئـة الباربيتورات طويلة التأثير. وفي عام ١٩١٣ استخدم الفينوبـاربيتون في معالجـة الصرع والاختلاج العضلي ولا يزال استعماله حتى الآن وبعـدها تـم اكتشـاف مـا يزيـدعن ٤٠ مركب من الباربيتورات.



تصنيف الباربيتورات Classification

يـتم تصـنيف البـاربيتورات اسـتناداً إلى مدة التأثيرإلى **أربع** فئات:

I- طويلة التـأثير Long Acting: مـدة التأثير ٨-١٢ ساعة؛ يمثلها:

أ- مركـب البـاربيتون Barbitone: **فيرونـال** Veronal.الجرعـة المنومـة ٣٠٠-٦٠٠ ملجـم وثلثهـا مهـدئ ١٠٠-٢٠٠ ملجم.

ب- فينوبـاربيتون Phenobarbitone: الجرعـة المنومـة (٣٠-١٢٠ ملجـم) ويسـتخدم في معالجـة الصرع بجرعـة ٢-٤

ملجم/ كجم ؛ وتتراوح الجرعة العلاجية بين ١٠٠-١٨٠ ملجم وكحد أقصى ٢٠٠ ملجم.

للفينوباربيتون أسماء تجارية هي: جاردينال Gardenal، ليبنال Lipnal، ليبينياليت Lipinalete.

الأشكال الصيدلانية: يحضر الفينوباربيتون بشكل **امبولات** تحتوي الواحدة على ٢٠ أو ٤٠ ملجم/ مل أما **الأقراص** فهي تتدرج من ١٠، ١٥، ٣٠، ٥٠، ١٠٠، ٢٠٠ ملجم.

II- **مركبات الباربيتورات متوسطة التأثير** Intermediate Acting:

يمثلها مركبان هما أميلوباربيتون وبوتاباربيتون:

- **أميلوباربيتون** Amylobarbitone: (آميتال Amytal)؛ مدة تأثيره ٣-٦ ساعات، الجرعة المنومة ١٠٠-٢٠٠ ملجم ثلثها جرعة مهدئة.

- Butabarbitone: (سوينريل Soneryl)، مدة تأثيره من ٣-٦ ساعات، وجرعته المنومة ١٠٠-٢٠٠ ملجم.

III- **مركبات قصيرة التأثير** Short Acting: مدة تأثيرها ٢-٤ ساعات، والجرعة المنومة لها ١٠٠-٢٠٠ ملجم، والجرعة المهدئة ثلث هذه الجرعة، ويمثلها:

١- **بنتوباربيتون** Pentobarbitone:(نمبوتال Nembutal).

٢- **سيكوباربيتون** Secobarbitone: (سيكونال Seconal).

IV- **مركبات قصيرة التأثير جداً** Ultra Short Acting: تستخدم في التخدير العام بالحقن الوريدي، ويمثلها مركبان هما صوديوم ثيوبنتون وصوديوم هيكسوباربيتون.

١- **صـوديوم ثيوبنتـون** Na-Thiopentone: يعـرف تجاريـاً بـ Pentothal وNesdonal تحتوي الزجاجة على ١ جم منه ولون المسحوق أبيض مائل للصفرة ويعطى بالحقن الوريدي فقط، مدة تأثيره ¼ - ½ ساعة، ويتميز ببداية تخدير سريعة جداً حوالي ٨-١٠ ثوان الجرعة المنومة: ٣-٥ ملجم/ كجم (وسطياً ٢٥٠-٥٠٠ ملجم) ويحضر المحلول في غرف التخدير بتركيز ٢,٥٪ (٢٥ ملجم/ مل) ثم تؤخذ الكمية اللازمة منه حسب الجرعة.

٢- **صـوديوم هيكسـوباربيتون** Na-Hexobarbitone:((Evipan، مدة تأثيره ١٥-٣٠ دقيقة، يعطى حقناً بالوريد، الجرعة المنومة ٣-٥ ملجم/ كجم من وزن الجسم(حوالي ٢٥٠-٥٠٠ ملجم).

الحركة الدوائية والخصائص الفسيوكيميائية:

١- **الباربيتورات تشتق من أساس حمضي هو حمض الباربيتوريك** وتتميز بأنها مركبات توسطة إلى ضعيفة الحموضة ذات Pka = 7-8 وتتميز هذه المركبات بأنها غير قابلة للانحلال في الماء، وقد تم تحضيرها للتغلب على هذه الخاصية بمفاعلتها مع شوارد الصوديوم أي تحضر بشكل أملاح صودية وتصبح عندها قابلة للانحلال في الماء.

٢- **درجة تثبيط الجملة العصبية المركزية**: تتميز الباربيتورات بأن لها تأثيراً مثبطاً للـ C.N.S لا يتعلق هذا التأثير بقوة ارتباطها ببروتينات البلازما بل بقابليتها للانحلال في الدسم.

وعلى هذا الأساس فإن مركب صوديوم ثيوبنتون من الباربيتورات قصيرة التأثير جداً وهو أكثرها قابلية للانحلال في الدسم لذلك يتمتع ببداية تخدير سريعة.كما يتميز بأنه قصير مدة التأثير بسبب سرعة انطراحه على الرغم من أن قوة

ارتباطه مع بروتينات البلازما متوسطة (٦٥٪).

يتطلب وصول مركب الصوديوم ثيوبنتون إلى الجلد والعضلات فترة من الزمن قد تصل إلى ٣٠ دقيقة وإلى الأنسجة الدهنية عدة ساعات (٢-٣ ساعات)، أما نصف العمر البيولوجي له من ٣-٨ ساعات، وهو سريع الانطراح؛ ومدة التأثير حوالي ١٥-٣٠ دقيقة.

الفئة **الثانية** من الباربيتورات متوسطة وقصيرة التأثير فتتميز ببطء معدل وصولها وإحداثها للتأثير المنوم أو المهدئ، ومدة تأثيرها تتراوح من ٣-٦ ساعات بالنسبة للمتوسطة التأثير مثل أميلوباربيتون، و٢-٤ ساعات بالنسبة للقصيرة التأثير مثل بنتوباربيتون – سيكوباربيتون، مع العلم أن قوة الارتباط مع بروتينات البلازما هي تحت الوسط ولكن درجة الانحلال في الدسم متوسطة الشدة؛ فمثلاً تبلغ قوة ارتباط السيكوباربيتون حوالي ٤٤٪ ونصف عمره البيولوجي حوالي ١٢-٢٤ ساعة، بينما قوة ارتباط البنتوباربيتون ٣٥٪.

فئة الباربيتورات **طويلة التأثير**: مثل فينوباربيتون يتميز بأنه أضعف مركبات الباربيتورات انحلالاً في الدسم وبالتالي فإن بداية إحداثه للتخدير (التأثير المثبط) يتطلب وقتاً طويلاً، ومدة تأثيره ٨-١٢ ساعة، مع العلم أن قوة ارتباطه ببروتينات البلازما هي ٢٠٪، هذا يعني أن ٨٠٪ منه حر ولكن قدرته على اجتياز حواجز الدم الدماغية B.B.B ضعيفة لأن انحلاله في الدسم ضعيف وبالتالي بداية التأثير المهدئ والمنوم له يتطلب وقتاً أطول من المركبات السابقة، نصف عمره البيولوجي ٢٤-٩٦ ساعة، وهو بطيء الانطراح ويميل للتراكم

الاستقلاب Metabolism: تستقلب معظم الباربيتورات بتفاعلات الأكسدة Oxidation والإماهة؛ إلا أن بعضها يعتبر مستقراً أو ثابتاً تجاه عمليات الاكسدة،

فمثلاً يعتبر مركب الباربيتون مركباً مستقراً كيميائياً وبالتالي ينطرح بشكله الحر كما هو دون أن يتعرض للاستقلاب؛ أما الفينوباربيتون فهو يتعرض للاستقلاب بالأكسدة بإضافة جذر الهيدروكسيل وذلك بأنزيم سيتوكروم P450 مونو أوكسيجيناز ويتحول إلى باراهيدروكسي فينوباربيتون. كما يمكن أن يستقلب بطريق آخر هو الإماهة.

كما توجد طريقة أخرى للاستقلاب هي فتح حلقة الباربيتون ومثالها مركب صوديوم ثيوبنتون والذي يمكن أن يستقلب أيضاً بطريقة نزع جذر الكبريت

١- **الانطراح**: تنطرح الباربيتورات إلى الرشاحة الكبية وتتعرض لعمليات إعادة الامتصاص جزئياً ويتحكم بذلك درجة PH الرشاحة، حيث تميل الباربيتورات للحموضة؛ وبالتالي عندما تكون بيئة البول حامضية يكون عدد الجزيئات غير المتشاردة كبيراً وبالتالي يكون عود الامتصاص كبيراً وعكس ذلك عندما تكون بيئة البول قلوية، لذلك في حال التسمم بالباربيتورات يجب أن نحاول تغيير وتعديل بيئة البول إلى القلوية (قلونة البول) لنزيد عدد الجزيئات المتشاردة وبالتالي إنقاص عود الامتصاص ويتم ذلك بتسريب محلول بيكربونات الصوديوم.

٢- **طرق الانطراح الأخرى**: تنطرح الباربيتورات بشكل فعال عن طريق:

أ- الغدد اللعابية.

ب-الغدد اللبنية ولهذا الأمر أهمية للمرضع التي تتناول الباربيتورات حيث ينتقل التأثير المهدئ والمنوم للرضيع.

- **تجتاز مركبات الباربيتورات الحواجز الدماغية الدموية** B.B.B.
- **تجتاز مركبات الباربيتورات الحاجز المشيمي** وتحدث تأثيرات مشوهة

للجنين في حال تناولها من قبل الحامل ومن هذه التشوهات:

انثقاب سقف الحنك، شفة الأرنب، تعدد الأصابع

آلية التأثير الدوائي للباربيتورات Mechanism of Action:

تعلل آلية تأثير الباربيتورات وفقاً لإحدى النظريات التالية:

١- تثبيط الجهاز الشبكي الصاعد المسؤول عن حالة اليقظة والوعي في الحالة الطبيعية (أما الجهاز الشبكي النازل فله تأثيرات معاكسة) وكذلك تثبط التشكيلات الشبكية Reticular Formations.

٢- تحدث نقص أكسجة داخل الخلايا العصبية وتنقص من قدرة الاستقلاب وبالتالي تنقص من وظائفها الفيزيولوجية.

٣- تحدث خللاً في عمليات الاستقلاب داخل الخلية (أكسدة – إرجاع) وتنقص مستوى ATP وتثبط أنزيم بيروفات أوكسيداز.

٤- تحدث زيادة في نشاط الوسيط الحيوي GABA المثبط (يصطنع الوسيط GABA من الحمض الأميني غلوتاميك وذلك بعملية نزع الكربوكسيل بواسطة الأنزيم غلوتاميك دي كربوكسيلاز). كما أن الباربيتورات تنشط المستقبلات الخاصة بالـ GABA التي تعرف باسم GABAa Receptors التي تؤدي إلى فتح قنوات الكلور في الغشاء الخلوي وتدفقه إلى داخل الخلية العصبية مما يزيد من استقطاب الغلاف الخلوي للخلية العصبية ويحدث التأثير المثبط.

التأثيرات الجانبية Side Effects:

١- **التأثيرات الهضمية**: تسبب آلاماً هضمية ومعوية كما تسبب غثياناً وقيءً

بسبب تخريش غشاء المعدة المخاطي.

٢- **التأثيرات العصبية**: تلعثم الكلام وثقل الرأس وتعرف الحالة الأخيرة باسم الرأس المعلق Hang Over والرنح Ataxia.

٣- **تأثيرات تحسسية**: ورم الأجفان، انتفاخ الوجه، التهاب جلد توسفي ...الخ وهناك تأثيرات جانبية للصوديوم ثيوبنتون خاصة عند الأطفال حيث يحدث تشنج الحنجرة وضيق النفس.

٤- **الجهاز القلبي الوعائي**: يحدث هبوطاً في الضغط بسبب التأثير المثبط للمركز المحرك الوعائي، وفي حال التسمم يكون الضغط منخفضاً ويرافقه (بفعل انعكاسي) تسرع القلب ويصبح النبض ضعيفاً وخيطياً.

٥- **تضعف حركات التنفس**، وفي حالة التسمم يالباربيتورات الحاد يظهر نمط من التنفس هو نمط شاين ستوكس

٦- **تأثيرات استقلابية أخرى**: نقص حمض الفوليك – نقص الكالسيوم – نقص في تشكل فيتامين D – وتحدث اضطرابات في تخثر الدم (يميل للتخثر).

٧- **نقص درجة التحمل**: مع تكرار استخدام الباربيتورات يحدث نقص في درجة التحمل، أي تنقص فعاليتها في إحداث التأثير المنوم أو المهدئ وبالتالي يضطر الطبيب لزيادة الجرعة الدوائية أو استبدالها بمركبات أخرى.

الاعتياد والإدمان الدوائي:

تعتبر مركبات الباربيتورات محدثة للاعتياد الدوائي مع تكرار الاستعمال، وتبين

openkandil.com

الدراسـات أن اسـتمرار اسـتخدامها لمـدة ٤-٥ أسـابيع تـدخل المـريض في حلقـة الإدمان حيث يدخل أولاً في حالة التعلق النفسي ثم ومع الاستمرار في تناول هـذه المركبات نصل إلى مرحلة التعلق الجسدي (الـذي يتطلـب الحفـاظ عـلى تركيـز محـدد منها في البلازما).

الإدمان والانسمام المزمن:

تظهر في حالة التوقف الفجائي لاستخدام الباربيتورات بعـد الاعتيـاد الـدوائي عليها أعراض وعلامات الانسحاب تعـرف باسـم الحرمـان البـاربيتوري أو الفطـام الباربيتوري والتي من **أهمها**: الهـذيان الارتعـاشي (يصـادف أيضـاً عنـد الانسـحاب الكحولي) يتظـاهر برجفـان في الأطـراف – تململ – أرق – قلـق – غثيـان – قيـاء – تسرع قلب.

التسمم الحاد بالباربيتورات:

يحـدث نتيجـة تنـاول جرعـة كبـيرة مـن البـاربيتورات دفعـة واحـدة (١٠ أمثـال الجرعة المنومة) وذلك بقصد الانتحار على الأغلب.

يصاب المريض في البداية بفقدان الوعي والغيبوبة وتظهـر علامـة تثبـيط نشـاط المركز المحرك الوعائي والمركـز التـنفسي ويظهـر نمـط تـنفسي غـير طبيعـي هـو نمـط شاين ستوكس Cheyne-Stokes.

تنفس شاين ستوكس:

هو نمط تنفسي غير طبيعـي تعلـل آليتـه بسـبب نقـص حساسـية المركـز التـنفسي نحو تبدلات التوتر الجزئي لغازCO_2 (PCO_2).

أسبابه:

١- **استرخاء البطين الأيسر**: حالة خطرة تترافق بتنفس شـاين سـتوكس حيـث

يحـدث في البـدء تضـخم في البطـين الأيمـن لأن جدرانـه أقـل سـماكو مـن البطـين الأيسر وإذا لم تعـالج هـذه الحالـة يحـدث اسـترخاء زائـد وتضـخم البطين الأيسر.

٢- **التسمم بالمركبات الدوائية بشكل عام.**

٣- **التسمم بغاز أول أوكسيد الكربون** CO.

أعراضه وعلاماته:

يتميز تنفس شاين ستوكس بطورين:

أ- **الطور الأول:** توقف التـنفس لمـدة ½ - ١ دقيقـة خـلال هـذه الـزمن يحـدث تراكم جزئي وبسيط لـ CO2 ويزداد بالتالي توتره الجزئي مع الزمن حتى يصل إلى درجة يتحسس فيهـا مركـز التـنفس لـ CO2 عنـدها تبدأ حركات التنفس.

ب- **الطور الثاني:** تبدأ حركات التنفس وتكـون في البـدء ضـعيفة وتـزداد شـدة وعمقاً بالتدريج (حركات تنفسية مترقية) وتمتد ٢-٣ دقائق يطرح خلالها كميات إضـافية مـن CO2 فيـنخفض تركيـز CO2 وبسـبب نقص حساسية مركز التنفس نعود إلى الطور الأول وهكذا دواليك ..... توقـف التـنفس – عـودة التـنفس – اشـتداد التـنفس – توقف .....

كما يتعرض الشخص المصاب بالتسـمم بالبـاربيتورات لـنقص في حجـم البـول وأحياناً **انعدام البول** Anurea وذلك بسبب:

١- هبوط الضغط الشرياني وبالتالي هبوط في ضغط الترشيح ومعدل الترشيح الكبي.

٢- زيادة تحرر هرمون ADH.

٣- نقص معدل الترشيح الكبي للباربيتورات.

ويجب تفريق تنفس شاين ستوكس عن نمط تـنفسي آخرهـو تـنفس كوزمـاول، ويتصف نمط تنفس كوزماول بحدوث شهيق عميق وطويل يكون فيه مركز الـزفير مثبطاً، يليه زفير عميـق وطويـل يكـون خلالـه مركـز الشـهيق مثبطـاً، **ويتظـاهر هـذا النمط في حالتين:**

١- **الحماض السكري (السبات السكري)**: حيث يدخل المريض في غيبوبة.

٢- **ارتفاع شديد في نسبة البولينـا الدمويـة (اليوريميـا)**: بسـبب قصـور الكليـة المزمن.

كما تحدث اضطرابات أخرى مرافقة في التسمم الحاد بالباربيتورات:

التهاب القصبات والرئة – انخماص (انكماش) الرئة – كذلك الوذمات الرئوية والوذمات الدماغية أما بالنسبة للحدقـة فإنهـا تميـل للتضـيق في بدايـة التسـمم الحـاد ولكن مع الوقت ومـع تثبـيط المراكـز العليـا (المركـز المحـرك الوعـائي) تبـدأ الحدقـة بالتوسع ولكن جميع حالات الوفاة تنتهي بتوسع الحدقة.

وهناك مركبات أخرى تسبب تضيق الحدقة الشديد مثل المورفين لكـن عنـدما تحدث الوفاة بالتسمم يحدث توسع في قطر الحدقة

أما في حالـة التسـمم بالمخـدرات العامـة الاستنشـاقية تبقـى الحدقـة كـما هـي في البداية ثم تتوسع ثم تعود للتضيق ثم يحدث توسع شديد للحدقة.

العلاج:

١- بما أن الحالة تترافق بزرقة لذلك يدعم بإعطاء O2 وإجراء التنفس الاصطناعي.

٢- كما يلجأ إلى تنبيب الرغامى لتحرير الطرق التنفسية.

٣- إذا كان تناول الدواء عبر الفم نلجأ إلى: غسيل المعدة مع توافر شرطي الغسيل وهما التبكير ما أمكن واليقظة أو الوعي.

٤- إعطاء المحاليل الفيزيولوجية السكرية بهدف رفع الضغط الشرياني

٥- قلونة البول: تعطى بيكربونات الصوديوم بتركيز ١ ميلي مول/ كجم من وزن المريض (توجد البيكربونات على شكل حبابة كبيرة ١٠ ميلي مول أو ٢٠ ميلي مول) توضع في كيس السيروم وذلك لقلونة البول وزيادة الجزيئات المتشاردة وبالتالي تسريع انطراح الباربيتورات.

٦- تنبيه مركز التنفس: بما أن الباربيتورات تثبط مركز التنفس لذلك نستخدم المنعشات البصلية المنبهة لمركز التنفس مثل بيكروتوكسين – بنتلين تترازول – الكافور – أميفينازول – اللوبيلين

ويوجد جدل ونقاش حول جدوى استخدام هذه المركبات، وتبين بعض الدراسات أنه لا فائدة من استخدام هذه المركبات وأنه لا يمكنها إعادة تنشيط المراكز الحيوية المثبطة؛ بل يضاف إلى ذلك أنها تحدث اضطراباً شديداً في النظم وبالتالي تزداد حالة المريض سوءاً وعليه يمكن القول أنه:

في الحالات الخفيفة إلى متوسطة الشدة من التثبيط للمركز التنفسي يمكن الاستفادة من هذه المنبهات، أما في حالات التسمم الشديدة (الطبيب هو الذي يقدر شدة الحالة) يعتبر استخدام منبهات مركز التنفس مضاد استطباب.

علاج التسمم بالباربيتورات:

إجراء عملية التصفية الدموية الكلوية (الكلية الاصطناعية) Artificial

Kidney أو التحال الدموي Hemmodialysis أما إذا لم تتوفر الكلية الاصطناعية يجرى التحال البريتواني وهي تقوم بسحب وارتشاف المواد السامة والباربيتورات والبولة والكرياتينين .....

التأثيرات المتناقضة Paradoxical Effects:

تبدي هذه المركبات أحياناً عند الأطفال تأثيرات منبهة للدماغ بدل من التاثير المثبط حيث تظهر حالات فرط الهياج – التوتر – أرق – قلق – بعض الاختلاجات العضلية.

وتظهر أحياناً عند المسنين تأثيرات متناقضة غير متوقعة أيضاً مثل: أرق – قلق – اضطراب في الذاكرة – اضطرابات نفسية عضوية قد يصل إلى درجة الاختلاجات.

التداخلات الدوائية Drug Interactions:

تبدي الباربيتورات عدداً من التداخلات:

١- مركبات الباربيتورات مثل الفينوباربيتون مع مضادات الهيستامين H1 أو الكحول أو مثبطات الجملة العصبية المركزية الأخرى **مثل المورفين** يؤدي إلى زيادة فعالية الباربيتورات وزيادة تثبيط الجملة العصبية المركزية وكذلك مركز التنفس والمركز المحرك الوعائي.

٢- الفينوباربيتون مع **خافضات سكر الدم الفموية (كلوربروباميد، غليبيزيد، غليبين كلاميد) أو مميعات الدم الفموية (ديكومارول - وارفارين من مركبات الكومارين)**: ينشط الفينوباربيتون الأنزيمات الكبدية وبالتالي يحرض الأنزيمات المستقلبة لهذه المركبات وبالتالي تنقص فعاليتها، لذلك

يجب معايرة السكر عند مريض السكر ويجب مراقبة زمن البروثرومبين وفعاليته وضبط الجرعة حيث يضطر إلى زيادة جرعة خافضات السكر.

٣- فينوباربيتون **مع الفينيتوئين** (في معالجة الصرع والاختلاج العضلي) حيث يعطى فينوباربيتون٥٠ ملغ مع ١٠٠ ملغ فينيتوئين؛ ويجب البدء بالمعالجة معاً وعند التوقف يجب التوقف معاً؛ حيث يوجد تعايش استقلابي بين هذين المركبين وعند الاضطرار إلى التوقف عن إعطاء أحدهما (لظهور تأثيراته الجانبية مثلاً) يجب تخفيض جرعة الآخر.

٤- فينوباربيتون **مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (مثل إيميبرامين ونورتريبتيلين وديزيبرامين) وبالتالي** تنقص فعالية مضادات الاكتئاب لأن الفينوباربيتون ينشط الأنزيمات المستقلبة لها.

٥- فينوباربيتون **مع مضادات الاكتئاب من مثبطات M.A.O** يؤدي إلى تثبيط الأنزيمات الخاصة باستقلاب فينوباربيتون وبالتالي زيادة تركيزه وظهور التأثيرات الجانبية والسمية.

موانع الاستخدام Contraindications:

١- الحمل.

٢- لا يجوز إعطاؤها للمرضى الكحوليين.

٣- لا يجوز إعطاؤها في جميع حالات الألم (عصبية،عضلية..الخ) حيث تبين أن إعطاء الباربيتورات في حال الإصابة بآلام النقرس تزيد آلام المفاصل النقرسية،وبالتالي لا تعتبر كمسكنات للألم على الإطلاق.

٤- لا يجوز إعطاؤها في حال الإصابة بالقصور الكبدي أو القصور الكلوي أو

التنفسي حيث أن مركبات الباربيتورات تثبط المراكز التنفسية في البصلة.

٥- عند المسنين والأطفال يجب إعطاؤها بحذر شديد كي نتجنب حدوث التأثيرات المتناقضة لمركبات الباربيتورات.

٦- حالات الإصابة بالنوبة الحادة المتقطعة من البورفيريا Porphyria وزيادة مركبات البورفيرين.

استخدامات الباربيتورات:

١- مركبات مهدئة مسكنة Sedative (ليست مسكنة Analgesic) تستخدم في معالجة التوتر والقلق والمخاوف ومتلازمة الشدة والحالات المرضية المرافقة لها، وفي معالجة ارتفاع التوتر الشرياني عصبي المنشأ. تستخدم في تهدئة الأطفال وتحضيرهم للفحص.

٢- تتميز الباربيتورات بتأثير منوم بالجرعات العالية لذلك تستخدم في معالجة حالات الأرق من منشأ عصبي وتوصف لذلك مركبات الباربيتورات متوسطة وقصيرة التأثير مثل بوتاباربيتون حيث مدة تأثيره ٣-٦ ساعات وجرعته المنومة ١٠٠-٢٠٠ ملجم وكذلك أميلوباربيتون وبنتوباربيتون وسيكوباربيتون.

٣- مركبات الباربيتورات قصيرة التأثير جداً مثل صوديوم ثيوبنتون تستخدم في التخدير العام وذلك بحقنها وريدياً حصراً لأن حقنها تحت الجلد أو في العضل يسبب تخريشاً وآلاماً شديدة.

٤- تستخدم في معاكسة التأثيرات المنبهة لـ C.N.S وقشر الدماغ لأنها تحدث الارتخاء العضلي وهي بذلك توازن فعل المركبات المنبهة لقشرة الدماغ

والمحدثة للاختلاجات العضلية مثل الثيوفيللين والأمينوفيللين حيث أن الأمينوفيللين يستخدم لمعالجة الربو ولا بد من إعطاء مركب معاكس لتأثيراته الجانبية (الاختلاجات العضلية) لذلك تعطى معه الباربيتورات، (مثل ثيوفيللين مع الفينوباربيتون، أمينوفيللين مع الفينوباربيتون).

٥- التسمم بالستركنين: يوصف الصوديوم ثيوبنتون لمعالجة ومعاكسة التشنجات الناتجة عن التسمم بالستركنين، وعند عدم وجود الباربيتورات يستعاض عنها بمركبات البنزوديازيبين.

٦- تنشيط وتحريض إنزيمات الكبد: منها تنشيط الإنزيمات المسؤولة عن ربط حمض الجلوكورونيك، ويستخدم في حالات الإصابة باليرقان الناجم عن الانحلال الدموي عند حديثي الولادة لذلك يحقن الفينوباربيتون بمقدار ٢ ملجم/ كجم من وزن الوليد الامر الذي يحرض أنزيم UDP غلوكورونيل ترانسفيراز الذي يحول البيليروبين الحر إلى بيليروبين مقترن بحمض الجلوكورونيك فيصبح غير قادر على عبور الحواجز الدموية الدماغية B.B.B مما يقي حديثي الولادة من اليرقان النووي.

***

مثبتات المزاج ومضادات التشنجات

أنواع مثبتات المزاج:

(١) تقليدية: الليثيوم، فالبورات، كاربامازبين.

(٢) حديثة: مضادات التشنجات الحديثة، مضادات الذهان الحديثة.

أملاح الليثيوم Lithium Salts

ظهر الليثيوم قديما كعلاج للنقرس، وفي منتصف القرن العشرين تم تجربته على الحيوانات وتم استخدامه كعلاج للهوس في منتصف الستينات.

وهي تشمل على:

١- سلفات الليثيوم Lithium Sulfate

٢- سترات الليثيوم Lithium Citrate.

٣-كربونات الليثيوم Lithium Carbonate.

سترات وكربونات لليثيوم

آلية التأثير: تتداخل أملاح الليثيوم في أيض الناقلات العصبية وقد وضعت عدة نظريات لتفسير آلية تأثيرها:

١- زيادة أيض النورأدرينالين في نهايات العصبونات الودية وهذا لا يسمح إلا لجزء ضئيل من النورأدرينالين بأن يتحرر ويصل إلى فجوة المشبك.

٢- تشير دراسة أخرى إلى أن هذه الأملاح تثبط تحرر النورأدرينالين من الخلايا الدماغية بآلية مركزية.

٣- تنشيط إعادة التقاط النورأدرينالين إلى داخل العصب الودي ليتعرض للأيض مرة ثانية.

٤- تثبيط نشاط إنزيم أدينيل سيكلاز أي تنقص فعالية cAMP.

٥- أما النظرية الحديثة والتي وضعها الباحثان **باليسيريني** (أستاذ الأمراض النفسية في جامعة هارفرت) **وفوكت** عام ١٩٨٨ فتعلل آلية تأثير أملاح الليثيوم من خلال شلال الشارات الخلوية داخل الخلية العصبية. وتفترض هذه النظرية أن أملاح الليثيوم تثبط تحرر مركب الإينوسيتول (وهو من الناقلات الموجودة داخل الخلية) من مركب إينوسيتول أحادي الفوسفات IP1 أو من إينوسيتول ثنائي الفوسفات IP2، وينتج عن هذا التثبيط تثبيط تصنيع مركب **فوسفاتيديل إينوسيتول ٤-٥ داي فوسفات** PIP2 »(والذي في الأحوال الطبيعية يتآيض بواسطة فوسفوليبازPLC) C) إلى ناتجين من الناقلات العصبية هما IP3 أينوسيتول ثلاثي فوسفات وداي أستيل جليسيرولDAG، وعندما يتكون الإينوسيتول ثلاثي الفوسفات يعمل على تحرير الكالسيوم من مراكز الإدخار داخل الخلية متحولاً إلى IP2 إينوسيتول ثنائي فوسفات ويشكل بذلك حلقة مغلقة.

أما الناقل **داي أستيل جليسيرول**DAG فله وظيفة مزدوجة:

١- **الوظيفة الأولى**: أنه يعمل على تنشيط الفسفرة في البروتينات داخل الخلوية بواسطة تنشيط إنزيم بروتين كيناز ومنها فسفرة أحد الأحماض الأمينية وهو السيرين إلى مركب فوسفاتيديل سيرين.

٢- **والوظيفة الثانية**: أنه عندما يرتفع مستواه ينشط تحرر الكالسيوم ويؤدي ذلك إلى إرتفاع مستوى الكالسيوم وبعد ذلك إرتباطه بالكالموديولين ليتشكل معقد كالسيوم كالموديولين الذي يقوم بعملية إزالة الإستقطاب في الخلية العصبية المحرضة بفعل النورأدرينالين والدوبامين.

وعلى هذا الأساس فإن أملاح الليثيوم عند تثبيطها لتحرر الإينوسيتول على مستوى شلال الشارات الخلوية تعمل في النهاية على تثبيط تحرر الكالسيوم في الخلية (بسبب تثبيط تشكل PIP2 وبالتالي تثبيط تشكل IP3 وDAG) وبالتالي تثبيط عملية زوال الإستقطاب المحرض بالنورأدرينالين والدوبامين.

الحركة الدوائية:

الامتصاص: تمتص سيترات الليثيوم وسلفات الليثيوم بشكل أفضل من امتصاص كربونات الليثيوم.

١- نصف العمر البيولوجي لسيترات الليثيوم = ½ ١٢ ساعة، في حين يتأخر إخراج كربونات الليثيوم إلى ½ ٢٤ ساعة. وسبب ذلك هو إعادة امتصاص الأخير من الأنابيب البولية بنسبة ٨٠٪.

٢- التركيز العلاجي الفعال لشاردة الليثيوم هو ٤ ,٠-١ ميلي مول/ ل ، وفي حال تجاوز التركيز ٣ ,١-٥ ,١ ميلي مول/ ل يدخل المريض في غيبوبة يرافقها إختلاجات عضلية وشح في البول Oligourea وفشل قلبي وعائي وقد تنتهي بعض الحالات بالوفاة.

وهذا يشير إلى أن أملاح الليثيوم تتمتع بهامش أمان ضيق لذلك يجب القيام برصد تركيز الدواء في الدم أثناء العلاج.

دواعي الاستخدام:

١- **الهوس**: ٨٠٪ من النوبات النمطية تستجيب خلال ثلاث أسابيع، بينما لا تستجيب النوبات المختلطة،أو سريعة الدوران،أو الثانوي لتعاطي مادة.

٢- **نوبات الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطبية**: يستخدم مع مضادات الاكتئاب.

٣-**الفصام الوجداني والفصام**: يستخدم مع مضادات الذهان.

٤- **السلوك العدواني وفرط الحركة خاصة مع التخلف العقلي**.

٥- **اضطراب الشخصية الحدية، الوسواس القهري والاكتئاب المقاوم للعلاج**.

الآثار الجانبية:

هضمية: غثيان، قيء،إسهال، فقدان الشهية .

كثرة التبول: بسبب تثبيط تحرر الهرمون المضاد للإدرار ADH.

تأثيرات عصبية: إختلاجات عضلية ورجفة في الأطراف وضعف عضلي، الميل للنوم، الدوار، الرنح، تلعثم الكلام. وبالجرعات العالية قد يحدث غيبوبة.

تأثيرات غدية: تضخم الدرقية (Goiter).

تأثيرات قلبية: يحدث اضطرابات في نظم القلب وإنقلاب موجة T.

موانع الاستخدام:

الإصابة بالأمراض القلبية والكلوية، الحمل (لأن هذه المركبات لها تأثيرات مشوهة للجنين)

الجرعة الدوائية:

سيترات الليثيوم (ليتركس): بجرعة ٦٠٠ ملجم ٣ مرات يومياً مع مراقبة التركيز أثناء العلاج.

كربونات الليثيوم (بريانيل) : بجرعة ٤٠٠-٦٠٠ ملجم ٣ مرات يومياً.

مضادات التشنجات

(١) **التقليدية** مثل الكاربامازبين (تحريتول)، فالبورات(ديباكين).

(٢) **الحديثة مثل**: الجابابنتين (جابتين)، لامتروجين(لاميكتال)

تكوين وأيض الوسيطGABA **(الوسيط المثبط الأساسي في المخ)**:

يبدأ التكوين من الحمض الأميني الجلوتاميك (كافة الوسائط تصطنع بدءاً من أحماض أمينية ما عدا البروستاجلاندين يصطنع ابتداءاً من حمض دسم هو حمض الأراكيدونيك) بواسطة إنزيم **نازع كربوكسيل حمض الجلوتاميك** Glutamic Acid Decrboxylase الذي يقوم بنزع زمرة كربوكسيلية من حمض الجلوتاميك فنحصل على GABA

يتعرض الوسيط GABA لثلاث طرق أيضية (إستقلابية):

I- يتم إلتقاط GABA وإعادته إلى داخل نهاية العصبون بعملية تسمى إعادة الالتقاط Reuptake حيث يجتاز الغشاء ما قبل المشبك ليتحول إلى الجلوتامين بإنزيم Glutamin Synthase الذي بدوره يتحول إلى الجلوتاميك أسيد بإنزيم جلوتاميناز وبالتالي هنالك دائرة مغلقة ما بين الجلوتاميك وGABA.

II- يتآيض GABA بواسطة إنزيم **جاباحمض كيتو جلوتاريك ترانسفيراز** إلى- كيتو حمض جلوتاريك ثم بإنزيم كيتو جلوتاريك ديهيدروجيناز يتحول إلى سكسنيل أسيد الذي يتحول إلى فوماريك أسيد بإنزيم سكسنيك ديهيدروجيناز ثم يتابع في حلقة كريبس.

III- يتحول GABA بواسطة إنزيم GABA إلى سكسنيل سيمي ألدهيد ثم بإنزيم سكسنيل سيمي ديهيدروجيناز يتحول إلى سكسنيك أسيد.

حمض الجلوتاميك يتواجد في الدماغ وقشرة الدماغ بتركيز يتراوح ما بين ١٤٠٠-١٨٠٠ ميكروجرام لكل ١جرام من النسيج العصبي (في الدماغ) بالمقابل يقدر تركيز الجليسين بـ ٥٠٠ ميكروجرام لكل ١ جم من القرن الأمامي للنخاع الشوكي.

وقد تبين أن زيادة تركيز الجلوتاميك والجلوتامات (وهو الشكل الفعال للجلوتاميك) في النسيج العصبي يؤهب الشخص لحدوث الصرع والإختلاجات العضلية، وكذلك فإن نقص نشاط الوسيط GABA يؤهب لحدوث الصرع والعكس بالعكس، ففي حالة زيادة نشاط الوسيط GABA فإن هذا يقي من حدوث الإختلاجات العضلية.

وعلى هذا الأساس في الحالة السوية يوجد توازن فسيولوجي ديناميكي وظيفي بين هذين الوسيطين (الجلوتاميك أسيد والجلوتامات من جهة وGABA من جهة أخرى)، وقد تبين أن للجلوتامات مستقبلات خاصة هي NMDA.

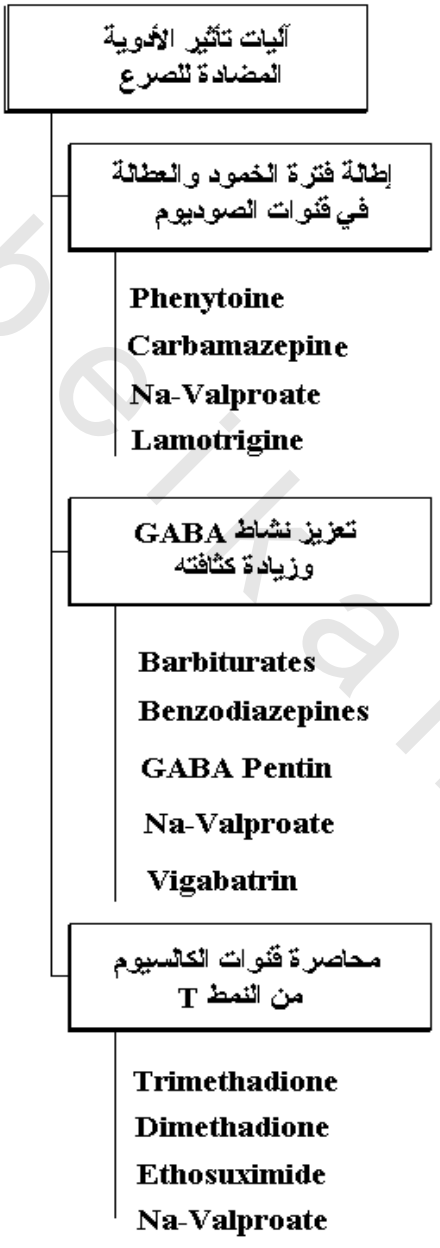
توجد مركبات مثل الفالبروات والباربيتورات تعمل على زيادة نشاط الوسيط GABA مما يؤدي إلى نقصان الاختلاجات العضلية.

آليات تأثير المركبات المضادة للصرع

توجد عدة نظريات أفضلها ما ذكره كتاب Goodman and Gilman حيث تصنف آليات التأثير إلى٣ **آليات**:

١- تعزيز وإطالة فترة الخمود والعطلة في قنوات الصوديوم.

٢- تعزيز وزيادة كثافة الوسيط الكيماوي الحيوي GABA.



٣- إغلاق قنوات الكالسيوم من النمط T

أولاً – آلية التأثير عن طريق إطالة فترة الخمود والعطلة في قنوات الصوديوم:

وتشمل المركبات التي تعمل على إطالة وتعزيز فترة الخمود والعطلة في قنوات الصوديوم ما يلي:

- فينيتوئين Phenytoine
- كاربامازيبينCarbamazepine
- فالبروات الصوديوم – Na Valproate
- لاموترجين Lamotrigine وهو من المركبات الحديثة المستخدمة في علاج الصرع.

لمحة فسيولوجية عن كمون الفعل (Guyton)

– يعادل كمون الغشاء في حالة الراحة (في الألياف العصبية الكبيرة) –٩٠ ميلي فولت وتكون في هذه الحالة بوابة التفعيل لقنوات الصوديوم مغلقة بينما تكون بوابة التعطيل لقنوات الصوديوم مفتوحة (تتميز قنوات الصوديوم المبوبة

بالجهد(الفولتج) بوجود بوابتين واحدة قرب النهاية الخارجية للقنية تدعى بوابة التفعيل Activation Gate والثانية قرب النهاية الداخلية للقنية وتدعى بوابة التعطيل Inactivation Gate).

عندما الجهد عادة بين –٧٠ و–٥٠ ميلي فولت؛ فإن هذا يؤدي إلى جعل بوابة التفعيل مفتوحة، فتتمكن شوارد الصوديوم من التدفق نحو الداخل عبر القنوات، مضاعفةً نفاذية الغشاء للصوديوم ٥٠٠–٥٠٠٠ ضعفاً مؤدياً ذلك إلى حدوث زوال الإستقطاب.

وهذا يعمل على إغلاق بوابة التعطيل الأمر الذي يؤدي إلى توقف دخول الصوديوم على الرغم من أن بوابة التنشيط مفتوحة وأثناء ذلك تبدأ قنوات البوتاسيوم بالإنفتاح وبشكل بطيء لتعيد كمون الغشاء إلى –٩٠ ميلي فولت.

تسمي الفترة اللازمة لعودة انفتاح بوابة التعطيل ابتداءً من لحظة إنغلاقها بفترة **العصيان**، وبعدها تستعيد قنوات الصوديوم نشاطها وتصبح قادرة على إحداث كمون الفعل من جديد وهكذا.

وعلي هذا فالأدوية المستخدمة حسب هذه الآلية تعمل على إطالة زمن أو فترة العصيان من خلال تنشيط بوابة التعطيل الأمر الذي يثبط إنتقال السيالات العصبية عالية التردد التي ترافق مرضي الصرع.

ثانياً – آلية تعزيز نشاط الوسيط GABA وزيادة كثافته من خلال تنشيط وفتح قنوات الكلور:

والأدوية التي تعمل بهذه الآلية تشمل المركبات التالية:

- الباربيتورات
- بينزوديازيبينات

- جابانتين
- فالبروات الصوديوم
- مركب الجابابترين (gababatrin): وهو من المركبات الحديثة.

في الحالة الطبيعية يتواجد الوسيط GABA في مستوى المشبك ويقوم بدور وظيفي وطبيعي هام وهو تثبيط إنتقال السيالة العصبية عن طريق مستقبلات خاصة تدعى GABA -A، وفي نفس الوقت توجد في مستوى الخلايا العصبية مستقبلات خاصة منشطة للعصبونات وتمثلها مستقبلات حمض الجلوتاميك والجلوتامات (وهو الشكل الفعال لحمض الجلوتاميك) وهناك نوعين من مستقبلات الجلوتامات:

١- **مستقبلات** N.M.D.A: مستقبلات N- مثيل D- أسبارتات N-Methyl D-Aspartate Receptors.

٢- **مستقبلات** A.M.P.A: أو مستقبلات ألفا أمينو ٣ هيدروكسي ٥ مثيل إيزوكسازول بروبيونيك أسيد □- Amino-3-Hydroxy-5-Methyl Isoniaside Probionic Acid

تعلل آلية تأثير هذه المركبات الدوائية بأنها تعمل على زيادة كثافة ومستوى الوسيط المثبط GABA وتنشيط المستقبلات (GABA –A) الأمر الذي يؤدي إلى تثبيط إنتقال السيالة العصبية إلى العصبونات ما بعد المشبك عن طريق فتح قنوات الكلور مؤدية إلى تنشيط عبور شوارد الكلور من خارج الخلية إلى داخلها وبالتالي حدوث فرط إستقطاب Hyperpolarization في غشاء الخلايا العصبية والعصبونات.

تقسم المركبات الدوائية التي تعمل بهذه الطريقة إلى:

١- **مركبات البنزوديازيبين (مثل كلونازيبام) والباربيتورات** تعمل على تنشيط المستقبلات (GABAA) وبالتالي فتح قنوات الكلور وفرط الإستقطاب

٢- **مركب جابابنتين**: ويعمل على تنشيط تكوين الوسيط GABA بمعدل ٣ إمثال التكوين الطبيعي.

٣- **مركب الجابابترين** gababatrin)): يعمل على تثبط نشاط إنزيم GABA ترانس أميناز فيرتفع مستوى GABA.

٤- **مركب الفالبروات**: يثبط نوعين من الأنزيمات هما:

- GABA ترانس أميناز.
- GABA ألفا كيتوجلوتاريك أسيد ترانسفيراز (إنظر استقلاب GABA).

ثالثاً – آلية التأثير عن طريق إغلاق قنوات الكالسيوم نمط T المعتمدة على الجهد (فولتاج):

والأدوية التي تعمل بهذه الطريقة هي الأدوية المضادة للصرع الصغير:

١- مشتقات الأوكسازوليدين Oxazolidine: مثل تراي ميثاديون Trimethadione وداي ميثاديون Dimethadione.

٢- مشتقات السوكسينيميد Succinimide: إيثوسوكسيميد Ethosuximide – فن سوكسيميد Phensuximide – ميثوسوكسيميد Methosuximide.

٣- الفالبروات Valproate

تبين الدراسات أن العصبونات المتواجدة في مستوى السرير البصري يحدث فيها أثناء نوبة الصرع الصغير إفراغ للشحنات الكهربائية عبر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج وتدفق شوارد الكالسيوم الأمر الذي يؤدي إلى زوال

obeikandl.com

الإستقطاب وبالتالي حدوث نوبة الصرع الصغير، ويؤدي إفراغ هذه الشحنات إلى ظهور شكل من أشكال موجات تخطيط الدماغ الكهربائي يعرف بإسم مخطط الموجة والشوك Wave and Spike أو مخطط القبة والذروة Spike and Dome والذي يتميز بظهور ثلاث مركبات في الثانية.

تعلل آلية تأثير هذه المركبات الدوائية بأنها تعمل تعلل آلية تأثير هذه المركبات الدوائية بأنها تعمل على **إعاقة تدفق الشحنات عبر قنوات الكالسيوم وذلك بإغلاق بوابة هذه القناة**

ملاحظة ١: بعض المركبات مثل الفالبروات تعمل بالآليات الثلاث السابقة.

ملاحظة ٢: تمكن الباحثون من التعرف على خمسة أنواع من قنوات الكالسيوم هي L, N , T , P , Q وتعمل الأدوية الحاصرة للكالسيوم الخافضة للضغط على محاصرة القناة نمط L، بينما تعمل الأدوية المضادة للصرع الصغير على محاصرة قناة الكالسيوم نمط T.

دراسة الأدوية المستخدمة في علاج الصرع

أولاً – الأدوية المستخدمة في علاج الصرع الكبير:

وتشمل على الأدوية التالية:

فينوباربيتون، بريميدون، فينيتوئين، كاربامازيبين – أسيتازولاميد .

١ – **الفينوباربيتون** Phenobarbitone: Gardenal

فئته: من الباربيتورات طويلة التأثير.

آلية التأثير: يعمل الفينوباربيتون على زيادة نشاط الوسيطGABA وتنشيط مستقبلاته.

الجرعة: ٢-٥ , ٢ ملجم/ كجم من وزن المريض، بمتوسط ٦٠-٢٠٠ ملجم يومياً على دفعة واحدة بعد الطعام أو على دفعتين (صباحاً مساءً).

التركيز العلاجي الفعال: في البلازما ١٠-٤٠ ميكروجرام/ مل بلازما.

٢- **البريميدون** Primidone: ® Mysoline.

فئته: من مشتقات بايريميدين داي أون Pyrimidine Dione وليس من الباربيتورات؛يستقلب في الكبد إلى فينوباربيتون وفنيل إيثايلاميد.

الأشكال الصيدلانية: يحضر بشكل أقراص يحوي الواحد منها ٥٠ ملجم.

آلية التأثير: تعلل آلية تأثيره بزيادة الوسيط GABA وتنشيط مستقبلاته وتدفق شوارد الكلور وحدوث فرط الإستقطاب.

الجرعة: معدل ١٠-٢٥ ملجم/ كجم من الوزن، متوسط ٢٥٠ إلى ١٥٠٠ ملجم.

التركيز العلاجي الفعال: يتطلب تناوله ٣-٤ أيام للوصول إلى التركيز العلاجي الفعال والذي هو ١٠-٢٥ ميكروجرام/ مل بلازما.

طريقة العلاج: نبدأ بجرعة صغيرة ٥٠ ملجم تزداد تدريجياً حتى نصل إلى ٢٥٠-٥٠٠ ملجم ٣ مرات يومياً (أي ٥٠٠-١٥٠٠ ملجم/ يوم).

الآثار الجانبية: اضطراب توازن (رنح Ataxia)، حساسية جلدية، فقر دم كبير الخلايا بنقص حمض الفوليك، آلام في اللثة.

٣- **مشتقات داي فنيل هيدانتوئين ويمثلها مركب فينتوين** Phenytoine:

الاسم التجاري: له أسماء عديدة منها – Phenytoine – Phenytoline Epanutine – Dilantine.

الأشكال الصيدلانية: · كبسولات ٥٠ و١٠٠ ملجم. شراب للأطفال ٣٠ ملجم/ ٥ مل، أمبولات ٥٠ ملجم/ مل سعة ٢ مل (أي بها ١٠٠ ملجم).

إكتشافه: تمكن بتنام وميريت عام ١٩٣٨ من إكتشاف هذا المركب، وتبين لهما تجريبياً تأثيراته المضادة للإختلاج العضلي المحدث تجريبياً عن طريق الصدمة الكهربائية؛ ثم ثبت إمكانية الإستفادة منه في الصرع الكبير والنفسي الحركي، لكنه لا يستخدم في علاج الصرع الصغير.

آلية التأثير: تعتمد على تعزيز وإطالة فترة الخمود في قنوات الصوديوم وبالتالي إطالة فترة العصيان، وتبين أن له تأثيراً مثبتاً للغلاف العصبوني حيث يعيق التبادل الشاردي على طرفي هذا الغلاف.

الحركة الدوائية:

الامتصاص: يحضر الفينيتوئين بشكل الملح الصودي، وعلى هذا الأساس فهو يمتص جزئياً عن طريق المعدة أما في الأمعاء فيكون إمتصاصه بطيئاً وغير منتظم ويتطلب عدة أيام للوصول إلى التركيز العلاجي الفعال،ويصل للتركيز الأعظم في البلازما بعد ٨ ساعات من تناوله.

التوزيع والإنتشار: قوي الإرتباط مع بروتينات البلازما،وقوة ارتباطه ٩٠٪.

الأيض : يستقلب في الكبد بطريقتين:

١- الإماهة وفتح حلقة الفينيل.

٢- الإقتران بحمض الجلوكورونيك لتشكيل فينيتوين جلوكورونيد وبالتالي يصبح قابلاً للإخراج عن طريق الكلية وهو يتميز بأنه يخرج ببطء.

الجرعة: عن طريق الفم بمعدل ٤-٧ ملجم/ كجم (متوسط ٢٠٠-٥٠٠

obeikandl.com

ملجم) ثلاث جرعات يومياً.

التركيز العلاجي الفعال: ١٠-٢٠ ميكروجرام/ مل بلازما، وتظهر تأثيراته السمية في حال تجاوزه أكثر من ٢٥-٤٠ ميكروجرام/ مل

الآثار الدوائية والجانبية:

١- **على الجملة العصبية المركزية والمحيطية**: يحدث اضطراب في الجهاز الدهليزي المخيخي Cerebellar Vestibular System تؤدي إلى الرأرأة الأفقية Horizontal Nystagmus (والرأرة بالتعريف هي حركة مقلة العين السريعة ونميز منها نوعين أفقية وشاقولية) وذلك عند تجاوزه ٢٠ ميكجم/ مل بلازما،ويرافق ذلك اضطراب التوازن وظهور الرنح وتلعثم الكلام والدوار والنعاس والشعور بالتعب العام ورجفة في الأطراف عند بعض المرضى وإرتخاء عضلي والاكتئاب النفسي وحالات ذهانية أخرى.

٢- **على اللثة**: يسبب الفينتوين ضخامة اللثة Gingival Hyperplasia وفي بعض الحالات المتقدمة قد تتحشر ميناء الأسنان داخل اللثة، والسبب في ذلك أن الفينيتوين يخرج عن طريق الغدد اللعابية بتركيز عال ويقوم بتثبيط نشاط إنزيم كولاجيناز المسؤول عن تفكيك جزيئات الكولاجين (الغراء) إلى أحماض أمينية أهمها البرولين والهيدروكسي برولين ويتطلب ذلك توفر فيتامين C.

العلاج: يتم عن طريق تخفيف جرعة الفينتوين والقيام برصد التركيز الدوائي في البلازما أو إستبداله بدواء آخر، وقد يرسل المريض إلى طبيب الأسنان حيث يقوم بعملية تسليخ اللثة Gingivectomy.

٣- **تأثيرات دموية**: يسبب فقر دم بنقص حمض الفوليك الذي يتميز بأنه فقر دم كبير الخلايا حيث يحدث نقصاً في مستوى تتراهيدروفولات مونوجلوتامات وهو الشكل الفعال من حمض الفوليك في الدم والسائل الدماغي الشوكي وذلك بتحريض الإنزيمات في الميكروزومات الكبدية لإستهلاك حمض الفوليك والـ T.H.F.

تبين الدراسات أن نقص حمض الفوليك والفولات له تأثير مثبط ومباعد للنوبات الصرعية وهذا لصالح المريض، لذلك تعلل آلية تأثير بعض المركبات الدوائية المضادة للصرع بأنها تنقص مستوى الفولات وهذا ما توصل إليه الباحثان **سبكتر وجنكينز** عام ١٩٧٢ حيث تبين لهما أن زيادة مستوى الفولات في مستوى النسيج الدماغي تجريبياً عند الحيوانات يؤهب لحدوث النوبات الصرعية والإختلاجات العضلية ولهذا السبب في حالة الإصابة بفقر الدم بنقص حمض الفوليك الناتج عن مركبات البريميدون والفينتوين والفينوباربيتون لا يعطى حمض الفوليك وإنما يعطى الشكل المرجع منه وهو حمض الفولينيك Folinic Acid الذي يسمى أيضاً بالعامل الكبدي سيتروفورم وبجرعة تعادل ٣-٦ ملجم يومياً حقناً بالعضل حيث يوجد على شكل أمبولات بتركيز ٣ ملجم/ مل.

٤- **العظام**: يسبب نقصاً في مستوى فيتامين D ونقص الكالسيوم في تثبته على العظام والأسنان لذلك يوصف فيتامين D وخاصة D3 وذلك إضافة إلى الكالسيوم.وقد يتعرض المريض عند العلاج بالفينيتوين إلى **الرخد** Rickets ولين العظام Osteomalacia وتثقب العظام Oteoporosis (المعروفة عالمياً بتفخخ العظام) نتيجة نقص الفيتامين D3 والكالسيوم

٥- **التأثيرات المشوهة للجنين**: يجتاز الفينيتوين الحاجز المشيمي أثناء الحمل ويسبب التشوهات التالية: إنثقاب سقف الحنك، شوك مشقوق،- شفة الأرنب.

٦- **الحساسية**: يسبب الفينيتوين تأثيرات تحسسية جلدية وتضخم في العقد اللمفاوية ويمكن أن يؤهب لحدوث أورام ليمفاوية خبيثة.

٧- **التأثير على الجهاز الهضمي**: غثيان وعسر الهضم (يجب تناوله بعد الطعام)، بعض الدراسات بينت أنه يمكن أن يحدث التهاباً في الكبد

٨- **تأثيرات جلدية**: يزيد الفينيتوين من نمو الشعر ويسبب حالة التشعرعلى الوجه أعلى الشفتين حتى عند الفتيات.

٩- **تأثيرات هرمونية**: يسبب نقصاً في نشاط الغدة الدرقية ونقصاً في مستوى اليود المرتبط مع البروتين PBI الذي يتراوح مستواه (PBI) في الحالة السوية ٤-٨ ميكروجرام/ ١٠٠ مل بلازما، والذي يسبب مع الاستعمال المستمر نقص نشاط الغدة الدرقية.

١٠- **القلب**: يثبط الفينيتوين نشاط عضلة القلب عند إعطائه وريدياً (لذلك يستفاد من هذه الخاصة في علاج تسرع البطينات الإشتدادي).

التداخلات الدوائية:

١- **الفينيتوين (١٠٠ ملجم) + فينوباربيتون (٥٠ ملجم)**: يستفاد من هذه المشاركة في علاج الصرع والإختلاج العضلي بشرط البدء باستخدامهما معاً وعند الإضطرار لإيقاف أحدهما ينبغي إيقافهما معاً أو تخفيض جرعة الدواء الثاني حيث يوجد هنا تعايش وإستفادة مشتركة بين هذه الدوائين

فكل منهما ينشط الإنزيمات المستقلبة للآخر.

٢- مع **مميعات الدم الفموية** (ديكومارول، وارفارين) يؤدي إلى نقص فاعليتها لأنه ينشط الأنزيمات المستقلبة لمميعات الدم لذلك يجب زيادة جرعة مميعات الدم ومراقبة زمن وفاعلية البروثرومبين للوصول إلى المستوى المطلوب.

٣- مع سلثيام Sulthiam (مضاد صرع نفسي حركي) أو **الإيزونيازيد** (مضاد سل) أو PAS (بارا أمينو ساليسيليك أسيد) **أوكلورامفينيكول** يؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية للفينيتوين لأن الدواء الثاني يثبط الإنزيمات الضرورية لإستقلاب الفينيتوين في الكبد.

٤- مع **الفالبروات** يؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية للفينيتوين لأن الفالبروات يتمكن من زحزحة الفينيتوين من بروتينات البلازما لأنه أقوى ارتباطا منه، لذلك يرتفع مستوى الفينيتوين.

٥- مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (نورتربتلين – إيميبرامين) يؤدي إلى نقص فاعلية الفينيتوين لأن الدواء الثاني ينشط الإنزيمات المستقلبة للفينيتوين.

٦- مع **ديجوكسين** أو ديجتوكسين يؤدي إلى نقص فاعلية الدواء الثاني لأن الفينيتوين ينشط الإنزيمات الضرورية لإستقلاب الدواء الثاني.

٧- مع عوامل رافعة لسكر الدم (الإستيرويد – مدرات الثيازيد مثل هيدروكلورثيازيد – ديازوكسيد Diazoxide خافض للضغط) يؤدي إلى إرتفاع شديد في سكر الدم لأن الفينيتوين يثبط تحرر الأنسولين من خلايا

في جزر لانغرهانس.

٨. مع **كاربامازيبين** يؤدي إلى نقص فاعلية كاربامازيبين لأن الفينيتوين ينشط الأنزيمات الضرورية لإستقلاب الكاربامازيبين.

٤ - **كاربامازيبين** Carbamazepine: تجريتول: Tegretol.

فئته: من مشتقات إيمينوستلبين Iminostilbine، تم إكتشافه عام ١٩٥٣

الأشكال الصيدلانية: أقراص بتركيز ٢٠٠، ٤٠٠ ملجم.

آلية التأثير: يعمل على إطالة فترة الخمود لقنوات الصوديوم وينقص من قدرة هذه القنوات على إستعادة نشاطها.

استخداماته: يستخدم في علاج الصرع الكبير والصرع النفسي الحركي وفي علاج إلتهاب وألم الاعصاب وأعراض متلازمة الإنسحاب الكحولي والوقاية من الاضطرابات ثنائي القطبية(فاعليته من ٥٠-٧٠٪ خاصة في النوبات مع المزاج العكر، أو من ليس لديهم تاريخ عائلي،سريع الدوران) ، والاكتئاب المقاوم للعلاج (٢٥-٣٣٪ يستجيبون)، والذهان خاصة مع نوبات العدوان،ويعطى بمعدل ٢٠٠ ملجم ثلاث مرات يومياً.

الحركة الدوائية:

يتمتع الكاربامازيبين بإمتصاص جيد عن طريق الأمعاء. ويصل إلى قمته في البلازما بعد ٢٤ ساعة وعمره النصفي من ١٢-١٧ ساعة بعد شهر من استخدامه لكنه أطول من هذا في بداية استخدامه(دور إنزيمات الكبد).

الايض: يستقلب في الميكروموزومات الكبدية ويتحول إلى ١١- إيبوكسيد كاربامازيبين ١١-Epoxide Carbamazepine وعندما تزداد كثافة هذا المركب

تظهر تأثيرته السمية الكبدية خاصة عند مشاركته مع لاموترجين Lamotrigine.**الجرعة**: ١٠-١٥ ملجم/ كجم وزن أو ما يعادل وسطياً ٦٠٠-١٢٠٠ ملجم عند البالغين، أما الجرعة عند الأطفال فهي ٢٠٠-٥٠٠ ملجم يومياً.

تركيزه العلاجي الفعال بين ٤-١٠ ميكروجرام/ مل بلازما.

الآثار الجانبية:

إندفاعات جلدية، مضاد لقدرة الأستيل كولين أي له تأثيرات أتروبينية فهو يسبب جفافاً في الفم واضطراباً وتشوشاً في الرؤية (بسبب حدوث توسع الحدقة وشلل العضلة الهدبية ورأرأة أفقية) وله أيضاً تأثيرات دموية مثل نقص عدد الصفائح الدموية كما أنه يؤثر على نخاع العظام ويسبب فقر دم تصنعي والذي يشخص بأخذ عينة من نخاع العظم (من عظم القفص الصدري) ويعالج فقر الدم التصنعي بإيقاف الدواء ونقل الدم؛ كما أن له تأثيرات هضمية: غثيان واضطرابات كبدية.

٥- **أسيتازولاميد** Acetazolamide: ®:Diamox.

فئته: من مشتقات السلفوناميدات ولكن ليس له أي تأثير مضاد للجراثيم والبكتريا وله عدة استخدامات منها استخدامه في علاج الصرع الكبير والصغير.

آلية التأثير: تعتمد على أنه يثبط نشاط كاربونيك أنهيدراز C.A (الأنزيم المميه لـ CO2) الذي يعمل على تنشيط التفاعل التالي:

$$Co2 + H2O \xrightarrow{C.A} H2CO3 \rightleftharpoons H+ + HCO3$$

آلية تأثيره المضادة للصرع

تبين الدراسات أنه في حالة افراغ الشحنات الكهربائية غير الطبيعية من إحدى البؤر الصرعية يزداد نشاط C.A ويساهم في إحداث النوبة الصرعية، وعند تثبيط نشاط هذا الإنزيم يرتفع الضغط الجزئي لثاني أوكسيد الكربون PCO2 الأمر الذي يؤدي إلى حدوث حموضة أيضية Metabolic Acidosis وإرتفاع الحموضة داخل الأوعية الدموية المغذية للدماغ يعيق نفاذية شوارد الصوديوم Na^+ ويعمل على تثبيت غلاف الخلية العصبية وبالتالي يعمل على تثبيط إفراغ الشحنات الكهربائية في الدماغ وبالتالي تباعد النوبات الصرعية.

وتترافق الحموضة الدموية بنقص التهوية، أما في حالة حدوث قلوية دموية (استقلابية) فإن ذلك يؤهب لإفراغ الشحنات الكهربائية كما يحدث فرط في التهوية Hyperventilation.

ولهذه الدراسات أهمية خاصة في تعليل تطبيق نظام غذائي غني بالدسم عند الأطفال المصابين بالصرع من قبل الأمهات قبل إكتشاف الأدوية المضادة للصرع حيث كن يغذين أطفالهن بكميات كبيرة من الشحوم مما يؤدي إلى زيادة الكولسترول وثلاثيات الجليسيريد T.G وبالتالي زيادة الحموضة الإستقلابية بسبب زيادة الأجسام الكيتونية ويعرف هذا النمط من التغذية باسم **مولد الكيتون** Ketogenic ويرافق ذلك بالطبع سمنة لدى أولئك الأطفال.

الجرعة: تقدر الجرعة الدوائية بـ ٨-٢٥ ملجم/ كجم من الوزن ويتم تأمينه بتناول ٢٥٠-٧٥٠ ملجم يومياً حيث نبدأ بجرعات صغيرة ٢٥٠ ملجم لنصل تدريجياً إلى ٧٥٠ ملجم.

الحركة الدوائية: يمتص بشكل جيد عن طريق الأمعاء ونصف عمره

البيولوجي = ٦-٩ ساعات ويخرج بشكله الحر عن طريق البول.

٦- **حمض الفالبرويك** Valproic Acid: **الديباكين** Depakin

يفيد في علاج عدة أنواع من الصرع الكبير والبؤري والرمعي العضلي والحركي إضافة إلى الصرع الصغير ونوبات ثنائي القطبية بأنواعها المختلفة.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٠٠، ٥٠٠ملجم، وشراب ٢٠٠ ملجم/ ١٠ مل.

آلية التأثير: سبق الإشارة إليها.

التركيز العلاجي الفعال: ٥٠-١٠٠ ميكروجرام/ مل بلازما(١٠-٢٠ ملجم/ كجم من الوزن بمتوسط ٢٠٠-١٢٠٠ ملجم يوميا) مقسمة على جرعتين صباحاً ومساءً.

الآثار الجانبية:

١- حساسية .

٢- **تأثيرات كبدية:** ينشط حمض الفابرويك أنزيم SGPT مما يؤهب لحدوث تأذثر في وظيفة الخلية الكبدية وبداية قصور كبدي.

٣- **تأثيرات مشوهة للجنين:** سقف حنك مشقوق

٤- سرطانات من نوع الأورام الغدية.

٥- يرقان ركودي

٦- **تأثيرات دموية:** نقص عدد الكرات البيضاء.

التداخلات الدوائية:

١- مع **فينوباربيتون** يؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية لمركب فينوباربيتون

obeikandl.com

لأن الفـالبروات يثبط الإنـزيمات الكبديـة الميكروزوميـة المسـتقلبة للفينوبـاربيتون، تضـاف آليـة أخـرى هـي أن الفـالبروات قـوي الإرتباط ببروتينات البلازما ٩٠٪ بينما الفينوباربيتون ٢٠٪ لـذلك يزحزح الفالبروات الفينوباربيتون عن أماكن إرتباطه مما يـؤدي إلى ظهور تأثيراته السمية.

٢- مـع **فينيتـوين**: يـؤدي إلى زيـادة ظهـور التـأثيرات السـمية للفينيتـوين لأن الفـالبروات يزحـزح الفينيتـوين عـن أمـاكن تثبتـه عـلى بروتينـات البلازما.

٣- مـع **سـيميتدين**: يـؤدي إلى ظهـور التـأثيرات السـمية للفـالبروات لأن السيميتدين يزحـزح الفـالبروات عـن أمـاكن تثبتـه عـلى بروتينـات البلازمـا كـما أن السـيميتدين مثـبط لأنـزيم سـيتوكروم P450 مونوأوكسيجيناز مما يزيد من نسبة الأدوية التي تحتاجه لإستقلابها بما فيها الفالبروات.

٤- مع ساليسيلات : يؤدي إلى زحزحة الفالبروات وظهور التأثيرات السمية له

٥- مـع **كاربامـازيبين**:نقـص فاعليـة الفـالبروات لأن الكاربامـازيبين ينشـط الانـزيمات الكبديـة الضروريـة لاسـتقلاب الفـالبروات وبالتـالي تنقص فعاليته.

٧- **الجابابنتين**Gabapentin **(جابتين)** (neurontine) نيرونتين

عمـره النصـفي مـن٥-٩ سـاعات،ويمتص مـن المعـده ولا يـتم تمثيلـه في الكبـد ويخرج مع البول.

دواعي الاستخدام:

يستخدم مع غيره من الأدوية المضادة للصرع للتحكّم في نوبات التشنج وعلاج مختلف حالات الصرع.

أعراضه الجانبية: الدوخة، النعاس، رأرأة العين، الإجهاد، الصداع، التعب، اضطراب الرؤية، رعشة في الأطراف وبصفة عامة غالباً ما تهدأ هذه الأعراض خلال بضعة أيام من بداية العلاج.

في حالة إستعمال دواء مضاد الحموضة، فإننا ننصح بأخذ هذا الدواء بعد ساعتين من أخذ دواء الحموضة، ويمنع تناولهما معاً وذلك لأن أدوية الحموضة تؤثّر على إمتصاص الجابابنتين.

الأشكال الصيدلانية كبسولات ٣٠٠،١٠٠،٤٠٠ مجم.

الجرعه: ٦٠٠-٩٠٠ مجم، بجرعه قصوي ١٨٠٠ مجم.

٧- **توبيرامات** ((Topriamate (**توباماكس**)Topamax

عمره النصفي ٢١ ساعه،يخرج مع البول بلا تغيير ويعمل على مستقبلات الجابا A

دواعي الاستعمال:

يستخدم مع غيره من الأدوية المضادة للصرع للتحكم في حالات الصرع وخاصة الصرع الجزئي.

الأثار الجانبية:

قد يحدث بعض الأعراض المزعجة وخاصة في أوائل العلاج مثل دوخة - إرتباك وإختلاط ذهني وعدم القدرة على التركيز وبصفة عامة غالبا ما تهدأ هذه الأعراض خلال بضعة أيام من بداية العلاج.

قد يتسبب أيضا هـذا الـدواء وفي حـالات نـادرة جـدا في تكـوين حصى بالكليـة لذلك ينصح بشرب كمية كافية من السوائل لتفادي تكوين مثل هذه الحصى.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ١٠٠، ٢٠٠ مجم

الجرعه: ٢٠٠ – ٤٠٠ مجم مرتين يوميا، بالتدريج خلال ٨ اسابيع.

التفاعلات الدوائية:

١- مع حبوب منع الحمل **توبرامات** يقلل من فاعلية هذه الحبوب.

٢- يجـب أخـذ إحتياطـات عنـد تنـاول الأدويـة المنومـة والمهدئـة ومضـادات الاكتئاب أو أدوية الزكام والحساسية لأن مثل هذه الأدوية تزيد مـن الميـل إلى النـوم الذي يحدثه ميل هذا العلاج.

٣- يزيد من تركيز الفنتوين ٢٥٪،الفالبورات ١٠٪.

٤- يقل تركيزه مع الكاربامازبين والفنتوين بنسبه٤٠٪.

٩- لاموتريجين(lamotrigine) **لاميكتال** (lamictal)

عمره النصفي ٢٥ ساعه، لا يعطي لأقل من ١٦ سنه.

دواعي الاستعمال:

عـلاج نوبـات الصرع المستعصـية والتـي لم يكـن في الإمكـان السـيطرة عليهـا بالأدوية المضادة للصرع.

زيـادة الجرعـة تـتم بالتـدريج حسـب جـدول علاجـي معـيّن للوصـول إلى الجرعـة العلاجية الكاملة ولتجنّب حدوث أي مضاعفات جانبية مثل الحكّة أو الطفح الجلدي.

الآثار الجانبية:

قد يحدث عند بعض الأشخاص وفي حـالات نـادرة عنـد أخـذ جرعـة عاليـة في

بدء العلاج طفح جلدي يستوجب وقف العلاج.

وهناك أيضاً بعض الأثار الأقل حدوثاً مثل: إزدواج الرؤية، دوخة، صداع وشعور بالتعب واضطرابات عصبية.

التفاعلات الدوائية:

يقلل تركيز الفالبورات ٢٥٪ الذي يزيد من تركيزه ١٠٠٪،وكذلك السيرترالين بدرجة أقل، بينما يقل تركيزه مع كاربامازبين، الفنتوين ٥٠٪.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥،١٠٠،١٥٠،٢٠٠ مجم.

١٠. فيجاباترين (vigabatrin) **سابريل**(sabril)

دواعي الإستعمال:

يستخدم للتحكّم في حالات الصرع المستعصية وخاصة حالات الصرع الجزئي.

يجب أخذ إحتياطات عند تناول أي أدوية أخرى وخاصة الأدوية المنوّمة والمهدئة والأدوية المضادة للاكتئاب أو أدوية الزكام والحساسية لأن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدث مع فيجاباترين.

الأثار الجانبية:

قد يحدث هذا الدواء عند بعض الأشخاص تأثيرات جانبية مثل النعاس والشعور بالتعب، الصداع، الدوار وزيادة في الوزن. وهناك أيضاً بعض التأثيرات أقل حدوثاً مثل الارتباك، اضطرابات في الذاكرة وإزدواج في الرؤية.

١١ - إيثوسكساميد (ethosuximide) **زرانوتين** (zarontin):

دواعي الإستعمال:

يستخدم هذا الدواء للتحكّم في نوبات التشنّجات العصبية والصرع.

الآثار الجانبية:

١- قد يحدث هذا الدواء بعض الأعراض المزعجة وخاصة في أوائل العلاج مثل تعب عام في الجسم، صداع، دوار في الرأس، دوخة، عدم التوازن، حدوث مشاكل في الرؤية وبصفة عام غالباً ما تهدأ هذه الأعراض خلال بضعة أيام من بداية العلاج.

٢- قد يحدث هذا الدواء أيضا أعراض أخرى مثل القيء، الغثيان، فقدان الشهية، إسهال، مغض. فمن الأفضل أخذ الدواء بعد الطعام أو مع كمّية كافية من الماء.

٣- مع حبوب منع الحمل يقلّل من فاعلية أقراص منع الحمل.

٤- يجب أخذ الحيطة عند تناول أي أدوية أخرى وخاصة الأدوية المنوّمة والمهدئة والمضادة للاكتئاب أو أدوية الزكام والحساسية لأن مثل هذه الأدوية تزيد من الميل إلى النوم الذي يحدثه مثل هذا العلاج.

***

obeikandl.com

المنبهـــات

أولاً – منبهات قشرة المخ Cortex Stimulants

وتتضمن:

- **قلويدات الكزانثين** Xanthine Alkaloids: مثل

الكـافيين Caffeine، ثيـوبرومين Theobromine، ثيـوفيلين Theophylline ومشتقه الأمينوفيلين Aminophylline.

- **الكوكايين** Cocaine: من المخدرات الموضعية.
- الأتروبين Atropine : من حالات نظير الودي.
- **أمفيتامين** Amphetamine: من مقلدات الودي الصنعية المحدثة للإدمان.
- **مثيل فينيدات** Methylphenidate (ريتالينRitalin)

قلويدات الكزانتين Xanthine Alkaloids

١- **الكافيين** Caffeine: وهو قلويد طبيعي يستخرج من بذور القهوة العربية، ويسـمى ١,٣,٧ تـري مثيـل كـزانتين١,٣,٧ Tri methyl xanthine.

٢- **الثيـوفيللين** Theophyline: وهـو قلويـد طبيعـي يسـتخرج مـن أوراق الشـاي،، ويسـمى ١,٣ دي مثيـل كـزانتين١,٣ Di methyl xanthine.

٣- **الثيـوبرومين** Theobromine: وهـو قلويـد طبيعـي يسـتخرج مـن بـذور

obeikandl.com

الكاكاوTheobroma cacoa، ويسمى ٣ , ٧ دي مثيل كزانتين ٣ , ٧ Dimethylxanthine.

٤- الأمينوفيللين Aminophylline: وهو مشتق من الثيوفيللين بإضافة إثيلين ديامينH2N-CH2-CH2-NH2 لذلك يدعى Theophylline Ethylene Di amine.

٥- وهناك مشتق آخر هو البنتوكسي فيللين Pentoxy phylline المعروف Trental لكنه لا يملك تأثيراً عصبياً.

الحركة الدوائية:

تمتص قلويدات الكزانتين بصعوبة من الجهاز الهضمي خاصة في وسط المعدة، وذلك لأن لها تفاعلاً قلوياً ضعيف جدا، وللتغلب على صعوبة انحلالها في الماء تحضر قلويدات الكزانتين بشكل أملاح صوديوم:

١- الكافيين (صوديوم سيترات الكافيين وصوديوم بنزوات الكافيين).

٢- الثيوفيللين (أنهيدراز ثيوفيللين أسيتات وجليسينات الصوديوم ثيوفيللين وثيوفيللين كالسيوم أسيتات).

٣- الثيوبرومين (ثيوبرومين كالسيوم ساليسيلات).

وبذلك تصبح هذه القلويدات قابلة للامتصاص فتتوزع وتنتشر في أنسجة الجسم.

وتبلغ نسبة ارتباط هذه المركبات مع بروتينات البلازما ٥٠-٦٥٪ (ثيوفيللين ٥٠٪) وحجم التوزع الدوائي ٤ , ٠-٦ , ٠ لتر/ كجم من وزن الجسم.

الأيض: تتعرض قلويدات الكزانتين للأيض بأحد طريقين:

١ – الأكسدة.

٢ – إزالة جذر المثيل.

آلية التأثير:

١ – تثبيط نشاط فوسفو دي إستراز PDE فيؤدي إلى زيادة الناقل الكيميائي cAMP المسؤول عن إحداث كافة التأثيرات الدوائية لقلويدات الكزانتين، حيث يقوم بتنبيه مستقبلات الجهاز الودي خاصة مستقبلات □.

٢ – توجد آلية تأثير أخرى وذلك في مستوى الوصل العصبي العضلي: حيث تقوم مركبات الكزانتين بتحرير شوارد الكالسيوم، فقد تبين أن قلويدات الكزانتين (خاصة الكافيين) تزيد تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية Ca^{++}_{I} التي بدورها تعمل على زوال الإستقطاب وتقلص العضلات المخططة.

٣ – كما أن زيادة تركيز شوارد الكالسيوم في مستوى الوصل العصبي العضلي تؤدي إلى ارتباطه مع البروتين النوعي له وهو **الكالموديولين** وتشكيل كالسيوم – كالموديولين الدي ينشط أنزيم MLCK الذي يقوم بتنشيط البروتينات المقلصة وارتباط الأكتين والميوزين وبالتالي حدوث التقلص العضلي.

التأثيرات الدوائية لقلويدات الكزانتين:

١ – على مستوى الجملة العصبية المركزية:

تنبه قشرة المخ وتزيد النشاط الحركي والفكري وتقلل درجة الشعور بالتعب ، ويكون قوة تسلسل هذا التأثير كما يلي:

كافيين > ثيوفيللين > أمينوفيللين > ثيوبرومين

والكـافيين بالجرعـة العاليـة (١٥٠-٢٥٠ ملجـم) لـه تـأثيراً منبهـاً للبصـلة السيسائية،وبالتالي فهـو ينبـه مركـز التـنفس كـما أن لـه تـأثيراً منبهـاً للنخـاع الشـوكي بالجرعات الأعلى وبالتالي تزداد المنعكسات الشوكية.

٢- **على مستوى الجهاز القلبي الوعائي:**

١- **على مستوى القلب**: ينبه الكافيين عضلة القلب مباشرة ويزيد قوة التقلص وقوة ضربات القلب وسرعته، أما التسلسل في التأثير فهو

٢- ثيوفيللين > كافيين > ثيوبرومين > امينوفيللين

كـما تحـدث تـأثيراً موسـعاً للشرايـين التاجيـة وتزيـد التروية الدمويـة في الـرئتين.وذلـك **بسـبب** زيـادة نشـاط cAMP الـذي ينبـه مسـتقبلات□١ في القلـب فتزداد قوة تقلص القلب وعدد ضرباته.

٣- **على مستوى الأوعية الدموية والضغط الشرياني**: لا تحدث أي تغيير في الضـغط الشريـاني بالجرعـات العلاجيـة العاديـة. أمـا بالجرعـات العاليـة والقريبـة مـن الجرعـات السـمية فإنهـا تسـبب هبوطـاً في الضـغط الشريـاني (**بسبب** أن cAMP ليس له تأثير على مستقبلات □بل أكثر تأثيراته عـلى مستقبلات □).

٤- إعطاء **الأمينوفيللين** يسبب هبوط الضغط الشرياني **بسبب** توسع الأوعية الدموية الحشوية والكلوية.

أما بالنسبة للأوعية الدموية الدماغية فقد تبين أن **الكـافيين** يقبض الأوعية الدماغيـة، **ويعلـل** ذلـك لأن للكـافيين تـأثيراً منبهـاً أو مقلصـاً مبـاشراً للعضـلات

الملساء فيها، أولأن الكافيين يمكنه تنبيه مستقبلات وهي المسيطرة في الأوعية الدماغية وتنبيهها دائماً منشط..

٣- على مستوى العضلات الملساء:

تسبب إرتخاءًا للعضلات الملساء وذلك بتنبيه مستقبلات (يستفاد من الثيوفيللين والأمينوفيللين في علاج الربو)، وفي **الأمعاء** تسبب حدوث ارتخاء في العضلات الملساء وبالتالي تثبيط الحركة الحوية.

ويكون تسلسل التأثير على العضلات الملساء:

أمينوفيللين > ثيوفيللين > كافيين > ثيوبرومين

٤- على مستوى الجهاز البولي:

تعتبر من المدرات البولية حيث تعمل على زيادة الجريان الدموي في مستوى الكبب وبالتالي تنشيط فعل الإدرار **ويعلل** ذلك بأنها تثبط وتنقص من إعادة امتصاص شوارد الصوديوم والكلور كما تعمل على زيادة إفراز هذه الشوارد إلى داخل الأنابيب عن طريق الأوعية المستقيمة Vasa Recta.

٥- التأثيرات الدموية:

تحدث لزوجة في الدم، لذلك لا يجوز تناول الشاي والقهوة أثناء الدورة الطمثية لأن لها تأثيراً مخثراً للدم.

الآثار الجانبية لقلويدات الكزانثين:

- صداع،وأرق، زيادة التوتر النفسي.
- غثيان وقيء بسبب تأثيره على الغشاء المخاطي بالمعدة.
- سرعة ضربات القلب، اضطراب نظم القلب وزيادة توترالعضلات مما

obeikandl.com

يسبب رعشة بالأجفان .

التأثيرات السمية لقلويدات الكزانتين:

تسـبب إختلاجـات عضـلية إرتعاشـية شـبيهة بـالصرع Epileptiform Convulsions.

ويبلغ المقدار السمي المميت للكافيين مثلاً ١٠ جم وتبدأ أعراض التسمم بالظهور عند تناول ١ جم كافيين (فنجان القهوة يحوي حوالي ٧٥-١٥٠ ملجم كافيين، أي متوسط ١٠٠ ملجم) وبالتالي تناول ١٠ فناجين يسبب التسمم و١٠٠ فنجان يكون مميتاً، وهناك مشروبات أخرى شائعة تحوي قلويدات الكزانتين بنسب مختلفة مثل:

١- **القهوة المرة**: تركيز الكافيين أعلي (١ كجم بن لكل ٣٠٠ سم٢ ماء) وبالتالي كل ١ مل يحوي ٥٠ ملجم أي أن ٣ مل قهوة مرة تعادل فنجان قهوة عادية.

٢- فنجان **الشاي** متوسط يحتوي على ٣٠-٥٠ ملجم كافيين و٢٠ ملجم ثيوفيللين.

٣- فنجان **الكاكاو** المتوسط ١٥-١٨ ملجم كافيين و٢٥ ملجم ثيوبرومين.

٤- بعض المشروبات الغازية بها **خلاصة الكولا** وهي مادة منبهة تحتوي على الكافيين (خلاصة الكولا بها ٣-٥ , ٣ ملجم في كل ٢٩ ميللي لتر).

محاذير إستخدام قلويدات الكزانتين:

١- إلتهاب عضلات القلب.

٢- لا يجوز تناولها مع الأطفال، على الرغم من وجود بعض الاستخدامات مع بعض حديثي الولادة.

obeikandl.com

الكافيين Caffeine

الأشـكال الصـيدلانية: · أقــراص ٦٠-١٠٠-٢٥٠ ملجم،أمبــولات ٢٥٠ ملجم/ مل وسعة الأمبول ٢ مل.

الجرعة: ١٥٠-٢٥٠ ملجم × ٣ مرات يومياً.

الاستخدامات:

١- يستخدم في عـلاج الـوهن العضـلي العصـبي والإجهـاد الـنفسي والميـل إلى النوم والنعاس.

٢- يستخدم في الحالات الخفيفة من تسمم الباربيتورات.

٣- التسمم الحاد بالكحول وذلك في مرحلة السبات.

٤- في علاج الشقيقة: حيث يحضر الكافيين بمعدل ١٠٠ ملجم بالمشـاركة مـع طرطرات الإرجوتامين بمعدل ١ ملجم.

٥- يستفاد منه كمنشط للقلب في حالات توقف التنفس عند حديثي الـولادة بهـدف تنبيه المركز المحرك الوعائي، إلا أن الثيوفيللين هو الأفضل في هذه الحالة.

التسـمم بالكافيين: أعـراض وعلامـات التسـمم هـي: صـداع شـديد، غثيـان وقيء، تعرق، أرق، قلق، تململ، إختلاجات إرتعاشية شبيهة بالصرع.

الثيوفيللين Theophylline

الأشكال الصيدلانية:

- امبولات ٢٥٠ ملجم/ مل من ملح ثيوفيللين أسيتات.
- أقراص ٢٥٠-٥٠٠ ملجم من ملح ثيوفيللين كالسيوم ساليسيلات.
- أقراص ١٠٠ ملجم من ملح جليسينات الصوديوم ثيوفيللين

obeikandl.com

الجرعة:

٥٠-٦ ملجم/ كجم عند البالغين وذلك بطريق غير الحقن الوريدي (٢٠٠-٥٠٠ ملجم يومياً)، ٩ , ٠ ملجم/ كجم عن طريق الحقن الوريدي، وعند حديثي الولادة يعطى بالوريد بمعدل ١ , ٠-٢ , ٠ ملجم/ كجم

التركيز العلاجي الفعال: ١٠-٢٠ ميكروجرام/ مل بلازما، وتبدأ أعراض التسمم بالظهور بعد تجاوز تركيزه الـ ٢٠ ميكروجرام/ مل بلازما.

نصف العمر البيولوجي ½ t: في البالغين: ٥ , ٣-٨ ساعات في **الأطفال وحديثي الولادة:** ١٤-٥٨ ساعة.

الاستخدامات

١- علاج نوبة الربو القصبي: حيث أن الثيوفيللين مركب موسع وعائي ومضاد لتشنج العضلات الملساء، وقوة ارتباطه ببروتينات البلازما ٥٠٪، وله هامش أمان ضيق لذلك يجب رصد تركيزه الدوائي أثناء العلاج .

٢- تقلص العضلات الملساء في المرارة والجهاز البولي.

٣- له تأثير منشط للقلب، لذلك يستخدم بجرعات صغيرة في علاج توقف القلب الإحتقاني ووذمة الرئة الحادة ولا يستخدم في علاج الذبحة الصدرية

٣- الأمينوفيللين Aminophylline:

يشتق من الثيوفيللين بإضافة جذر إثيلين ديامين -Ethylene Diamine NH2 CH2-CH2-NH2 وله نفس إستعمالات الثيوفللين.

الأشكال الصيدلانية:

أمبولات ٢٥٠ ملجم/ ٥ مل للحقن الوريدي، ويجب أن يتم الحقن ببطء

وحذر، ويمكن في بعض الحالات حقنه عضلياً I.M ·يوجد منه لبوس ٢٥٠ ملجم أقراص ١٠٠-٢٠٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: عند البالغين: ٢٥٠-٥٠٠ ملجم يومياً، وعند **الأطفال**: ٥ ملجم/ كجم ويفضل عدم إعطائها مساءً لتجنب حدوث الأرق.

الآثار الجانبية:

الأمينوفيللين له تأثيراً مدراً للبول وموسعاً للأوعية الدموية لا يفضل إعطاء حقنة الأمينوفيللين والمريض واقف لأنه يسبب إنخفاض الضغط الإنتصابي.

ويسبب إختلاجات عضلية خاصة عند الأطفال، وللتغلب عليها يتم مشاركه الأمينوفيللين مع الفينوباربيتون.

٤- ديبروفيللين Diprophylline

الاسم التجاري: Etaphylline أو Etaphen.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٠٠ ملجم،شراب ١٠٠ ملجم/ ٥ مل،أمبولات ٥٠٠ ملجم/ ٢ مل.

الجرعة: ٢٠٠ ملجم × ٣ مرات يومياً؛ أو أمبولة واحدة يومياً.

٥- الثيوبرومين Theobromine

الأقل استخداماً، ويستخلص من بذور الكاكاو، وله تأثير مدر للبول.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥٠ ملجم من ملح كالسيوم ساليسيلات الثيوبرومين

الجرعة: ٢٥٠-٥٠٠ ملجم يومياً.

obeikandi.com

٦- بنتوكسي فيللين Pentoxyphylline

من مشتقات الكزانتين نصف المصنعه الحديثة.

الاسم التجاري: Trental وأول من أنشأه معمل هوكس الألماني.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠٠-٤٠٠ ملجم، أمبولات للحقن الوريدي

الجرعة: ١٠٠-٢٠٠ ملجم × ٣ مرات يومياً بالحقن الوريدي حيث يعطى بجرعة ١٠٠ ملجم يومياً وحتى ٤٠٠ ملجم، ويمكن حقن البنتوكسي فيللين داخل الشرايين وذلك في حالات الضرورة. ويستخدم كأقراص ٣ مرات يوميا.

الاستخدامات

يتميز بتحسين التروية الدموية في الأوعية الشعرية في الدماغ والأوعية الشعرية المغذية للأعصاب المحيطية، كما أنه يتميز بأنه يتواجد داخل كرات الدم الحمراء بتركيز عالٍ.

آلية التأثير: يثبط إنزيم PDE فوسفو دي إستراز ويرفع مستوى cAMP داخل كرات الدم الحمراء.كما يعمل على إنقاص لزوجة الدم وبالتالي فإن له تأثيراً مميعاً للدم وذلك للأسباب التالية:

١- ينقص من تكدس الصفائح الدموية **لأنه** يحرر البروستاجلاندين٢ PGI2 (بروستاسيكلين Prosta cycline) مثبط طبيعي للصفائح.

٢- ينقص مستوى الفيبرينوجين في الدم.

مثيل فينيدات Methyl Phenidate: Ritaline.

من مشتقات البريدين.

١- ينبه قشرة الدماغ والمراكز الحيوية في البصلة السيسائية. وهو أقوى من

الكافيين في قدرته على تنبيه قشرة المخ إلا أنه أقل قوة من الأمفيتامين، وأقل إحداثاً للأثار الجانبية على القلب والأوعية الدموية.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥-١٠ ملجم،أمبولات ١٥ ملجم للحقن الوريدي في الحالات الطارئة والعضلي في الحالات العادية.

الجرعة: ١٠-٣٠ ملجم يومياً.

الاستخدامات:

١- علاج زيادة النوم والنعاس.

٢- متلازمة فرط النشاط الحركي عند الأطفال (آلية التأثير غير معروفة).

obeikandl.com

مضـــادات الكولين

يوصى عند وصف هذه الأدوية المضادة لداء باركنسون باتباع الأتي:

- تناول الدواء قبل الطعام بنصف ساعة أو بعده بنصف ساعة أو ساعة.
- عدم تناول الدواء مع البروتينات في وقت واحد.
- عدم تناول القهوة والشاي مع الأدوية المضادة للباركنسونية.
- تناول كميات كافية من السوائل والبروتينات مع الطعام ولكن بعيداً عن الدواء المضاد لداء باركنسون.

وتشمل المركبات التالية:

١ – بنزاتروبين Benzatropine: يتألف من أتروبين + داي فن هيدرامين

٢ – ببريدين (اكينتون) Biperiden(Akineton)

٣ – مركب التري هكسي فينديل Trihexyphenidyl باركوبام

٤ – تراي هكسي فينيديل Trihexyphenedil (Artan)

٥ – بروسيكليدين Procyclidine:((Kemadrin.

(١) بنزوتروبين Benzotropine؛ كوجنتول Cogentole.

ينتج من مشاركة الأتروبين ½ ملجم مع أحد مضادات الهيستامين وهو داي فنيل هيدرامين ٢ ملجم. وهو مضاد لمستقبلات الكولين المسكارينية ١ في

الجهاز العصبي المركزي كما أنه يزيد من قابليته للدوبامين.

الاستخدامات:

١- تخفيف أعراض باركنسون خاصة الرعشة ولدرجة أقل الصمل العضلي.

٢- تسكين الآلام العضلية التشنجية خاصة عند المسنين لأنه يتصف بأنه ذو تحمل جيد وله تأثيرات أتروبينية خفيفة.

٣- له تأثير مسكن ومهدء بسبب تأثيراته المضادة للهيستامين (وكذلك جميع مضادات الهيستامين لها هذه التأثيرات).

الآثار الجانبية:

جفاف الفم، إتساع حدقة العين، إهتزاز الرؤية، زيادة ضربات القلب، إرتفاع ضغط الدم، عسر التبول، ميل إلى الترجيع، الترجيع، صداع.

أعراض التسمم

تشوش الوعي، العصبية، هلاوس، ضعف في العضلات، الرقاص، دوخة، تنميل في الأطراف،، تشنجات،توقف التنفس، إرتفاع درجة الحرارة،

الجرعة: قرص واحد مرة أو مرتين يومياً وكحد أقصى ٤ أقراص يومياً.

(٢) ببريدين (اكينتون) Biperiden Akineton)

يمتص بنسبة ٨٧٪، ويستقلب بالهدرجة،لا يسبب تهيج للأغشية عند الحقن العضلي.

الأعراض الجانبية:

جفاف الفم، النعاس، نشوش الرؤية، عسر التبول، إنخفاض الضغط، الإمساك، اضطراب السلوك، إنخفاض فى حركة العين السريعه (العينيه) من النوم،

أعراض التسمم

وتسمي (متلازمه مضادات الكولين المركزي). ويتميز بأعراض غلق الجهاز جار السمبتاوي مثل إتساع حدقة العين، الجلد الجاف والساخن، إنخفاض إفرازات الفم، البلعوم، والأنف، والقصبات، زيادة ضربات القلب؛ الحراره المرتفعه، tachycardia، Arrhythmias،الهذيان، القلق، الهلاوس ، والارتباك، والاثاره، وفرط النشاط، ataxia، فقدان الذاكرة، والذعر، الغيبوبه، والشلل، والموت.

الأشكال الصيدلانية: اقراص ٢مجم، امبولات ٥مجم/ مل.

الجرعة: ٣-٤ أقراص يوميا

(٣) مركب التري هكسي فينديل Trihexyphenidyl باركوبام Parkopam

وهو مركب صنعي يبدي تأثيراً حالاً لنظير الودي بتأثيرات محيطية ومركزية مشابهاً بذلك الأتروبين إلا أنه أقل سمية منه ويوسع الحدقة لفترة أقصر منه.

الاستخدامات:

له استخدامات مختلفة أهمها:

تعديل حالة الرعشة والجمود في داء باركنسون.

علاج الباركنسزن الكاذب الناتج من مضادات الذهان.

الأثار الجانبية :

بالجرعات العلاجية: توسع حدقة العين، تشوش الرؤية، الصداع،جفاف الفم.

وبالجرعات الكبيرة: طنين في الأذن،أعراض ذهانية.

الجرعة الدوائية: ٢-٥ ملجم يومياً عن طريق الفم أو الحقن العضلي تزداد تدريجياً حتى نصل إلى جرعة يومية تقدر بـ ٥-١٥ ملجم/ يوم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص بتراكيز ٢ و٥ ملجم، أمبولات بتركيز ٥ملجم/ مل.

(٤) مركب البروسيكليدين Procyclidine كيمادرين Kemadrine

وهو مركب له تأثيراً فعالاً في جميع الأشكال الباركنسونية سواء منها الأساسية أو تلك التالية لالتهاب الدماغ أو الثانوية الناتجة عن استخدام مضادات للذهان، له تأثيراً إيجابياً في التخفيف من الرعشة ولدرجة أقل الصلابة العضلية وأخيراً عسرة الحركة.

الأثار الجانبية:

تسبب بالجرعات الخفيفة والمعتدلة ما يلي:

جفاف الحلق، توسع حدقة العين، إمساك، تعرق،صعوبة في الكلام والكتابة والمشي

وبالجرعات العالية يسبب: دواراً – هلاوس – ارتباك، أعراض ذهانية أخري

موانع الاستخدام تشمل:

الماء الأزرق، تضخم البروستاتا،إحتباس البول،إنسداد الأمعاء، الإمساك المزمن.

الجرعة: ٥ , ٢ ملجم ٣ مرات يومياً تزاد تدريجياً حتى ٥ ملجم ٣ مرات يومياً وكحد أقصى ١٠ ملجم ٣ مرات يومياً.

الأشكال الصيدلانية:

أقراص ٥ ملجم، أمبولات ٥ ملجم/ مل سعة الأمبول ٢ مل

(٥) مركب البيرينزيبين Pyrenzipine : مضاد نوعي لـ M1.

يجتاز الحاجز الدموي المخي B.B.B كما يثبط إفراز حمض كلور الماء ولذلك يستفاد منه في علاج القرحة الهضمية وله بناء يشبه المركبات ثلاثية الحلقات كالإيمبرامين وهو يحضر بشكل أقراص ٥٠ ملجم يعطى بمعدل ٣ مرات يومياً

مركب التيلين زيبين Telenzipine: يعطى بمعدل ١ ملجم ٣ مرات يومياً

(٦) التريمورين Tremorine أوكسوتريمورين Oxotremorine :

من مقلدات نظير الودي الصنعية، يستقلب التريمورين إلى الأوكسوتريمورين ويبدي هذان المركبان التأثيرات التالية:

- تأثيرات عصبية محيطية.
- تأثيرات عصبية مركزية: يتميز التريمورين والاوكسوتريمورين بقدرتهما على اجتياز الحواجز الدموية الدماغية B.B.B ويعملان على تنشيط

openkandil.com

أنـزيم الكـولين أسـتيل ترانسـفيراز المسؤول عـن اصـطناع الأسـتيل كـولين ممـا يـؤدي إلى زيـادة تركيـز الأخـير في قشر الـدماغ والجملـة خـارج الهرميـة لـذلك يستخدم المركبان في إحداث داء باركنسون تجريبياً عنـد الفئـران بهـدف دراسـة فعالية الأدوية المعالجة لداء باركنسون، حيث يعطى بمعـدل ٢٠ ملجـم/ كجـم من وزن الفأر مما يؤدي إلى ظهـور علامـات داء باركنسـون بعـد ٢٠ دقيقـة مـن الحقن.

***

obeikandl.com

أدوية علاج الخرف

في الماضي كان مصطلح الخرف يعني أنه لا رجعة في مساره ولا شفاء منه، ولكن الآن يوصف الخرف على أنه متلازمة ذات أعراض ومواصفات إكلينيكية فقط، ولا تحمل أي إشارة إلى التنبؤ بالمآل والعلاج المتاح في التوقيت الحالي أثبت فاعليته بدرجات متفاوتة. وظهرت محاولات علاجية لمرضى ألزهايمر بعقاقير تزيد من نشاط الأسيتايل كولين أو تزيد من تخليقه أو تقلل من تكسيره.

ومن هذه الأدوية:

(١) تركان (كوجنكس) (Cognex Tacrine)

يعمل عن طريق تعويض أو تجديد التوازن بين بعض الأمينات الحيوية في المخ

ويستخدم في علاج الزهيمر البسيط ومتوسط الشدة وهو يحسن الذاكرة والتيقظ (awearness).ويعطي على معدة فارغة (قبل الأكل بساعة) ٤ مرات يوميا، وفائدة الدواء تظهر خلال ٣-٦ شهور من تعاطية بانتظام، كما أنه يتوقف بالتدريج.

الأثار الجانبية:

الميل إلى الترجيع، الترجيع،ا لإسهال، فقدان الشهية، ألم العضلات، فقدان التوازن أحيانا.

وهناك أعراض خطيرة (فقدان الوزن،بطء ضربات القلب، مشكلات بولية مثل تغير في كمية البول أو تغير في لونه، الم شديد جدا بالبطن،اصفرار الجلد أو العين، براز أسود، ترجيع يشبه لون القهوة، تشنجات.)

المحاذير:

يستخدم بحذر مع مرضي القلب (مشكلات الإيقاع) والتنفس(الربو، COPDوالكلي والصرع ومشكلات المعدة (القرحة، النزيف)، أمراض الكبد

يسبب الدواء فقدان التناسق Coordenation لذا يجب الحذر أثناء قيادة السيارات، السباحة، استخدام الألات.

يجب عدم تعاطيه مع الكحوليات. إخبار طبيب الجراحة والأسنان بتعاطيه.

التفاعل مع الأدوية:

الأدوية التي تؤثرعلي إنزيمات الكبد وبالتالي ترفع مستواه في الدم مثل سيمتدين، فلوفوكسامين (cimetidine, fluvoxamine).

يتفاعل مع العديد من الأدوية مثل NSAIDs فيزيد من نزيف المعده، لا مانع من جرعة أسبرين صغيرة (٨١-٣٢٥ مجم يوميا)

التدخين يقلل مستوي العقار بالدم (يزيد من استقلابه بالكبد).

الجرعة الزائدة:

تسبب أعراض مثل الترجيع الشديد، التعرق، الدوخة أو الدوارالشديد، بطء ضربات القلب،التشنجات، الضعف العضلي الشديد.

(٢) دونيبازيل (أريسبت) (Aricept (donepzil

يستخدم في علاج الزهيمر (بسيط،متوسط الشدة)،يحسن الذاكرة والتيقظ (awearness).والقدرة على العمل.

يؤخد مرة واحدة يوميا مع أو بدون طعام، وتظهر نتائجه خلال عدة أسابيع من تعاطيه بانتظام.

الأثار الجانبية:

الميـل إلى الترجيـع، الترجيـع، الإسـهال، فقـدان الشـهية، الشـعور بالضـجر، الدروخة، تقلصات بالعضلات، مشكلات النوم. وهذه الأعراض قد تختفي تلقائيا خلال ١-٣ أسابيع.

أعراض خطيرة (الاكتئاب،بطء أو عـدم انتظـام ضربـات القلـب، الإغـماءات، اضطرابات النظر، مشكلات بولية مثل زيادة في كمية البول،فقدان الوزن، براز أسود، ترجيع يشبه لون القهوة، تشنجات.)

المحاذير:

يستخدم بحـذر مـع مـرضي القلـب (مشـكلات الإيقـاع) والتـنفس(الربـو، COPDوالكلي والصرع ومشكلات المعدة (القرحة، النزيف)،تضخم البروستاتا.

يسبب الدواء مشكلات النظر لذا يجب الحذر أثناء قيادة السيارات، استخدام الألات.

يجب عدم تعاطيه مع الكحوليات. إخبار طبيب الجراحة والأسنان بتعاطيه.

التفاعل مع الأدوية:

الأدويـة التـي تـؤثر عـلى إنـزيمات الكبـد وبالتـالي ترفـع مسـتواه في الـدم مثـل كاربامـــازيبين، فنتـــوين، فينوبـــاربوتيرات، ديكســـاميثازون، ريفـــامبين (carbamazepine,dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, rifampin)..

يتفاعل مع العديد من الأدوية مثل NSAIDs فيزيد من نزيف المعده، لا مـانع من جرعة أسبرين صغيرة (٨١-٣٢٥ مجم يوميا)

الجرعة الزائدة:

تسبب أعراض مثل الترجيع الشديد، التعرق، الدوخة أو الدوارالشـديد، بـطء

obeikandi.com

ضربات القلب،التشنجات، بطء وقلة عمق التنفس shallow breathing.

(٣) ريفوستجمين (ايكسلون) (rivastigmine Exelon)

يعمل على منع تكسير الاستيل كولين acetylcholine حيث أن هؤلاء المرضى يعانون من مستويات منخفضة من هذا الناقل العصبي (acetylcholine) مما يؤثر سلباً على الذاكرة والتفكير والاستنتاج.

ويستخدم في علاج الزهيمر البسيط ومتوسط الشدة وهو يحسن الذاكرة والتيقظ awearness)).والقدرة على العمل.

ويعطي مع الطعام مرتان يوميا، ونبدأ بجرعة ضغيرة تزداد بالتدريج حتي ١٢ مجم / يوميا كجرعة قصوي.

وفي دراسة لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية، شملت ٥٤١ مريضاً بالشلل الرعاش، تبين أن المرضى الذين تناولوا العقار لمدة ٢٤ أسبوعاً، كان أداؤهم الذهني أفضل من الذين حصلوا على عقار وهمي، في اختبارات لقياس رد الفعل والتركيز.

ولكن إدارة الغذاء والدواء قالت إن ما يقرب من نصف المرضى، الذين خضعوا للعلاج بعقار «إكسيلون» في التجارب الأولية، أصيبوا بحالة من الغثيان، كما فقد نحو ٢٦ بالمائة من الرجال، و١٨ بالمائة من النساء الكثير من وزنهم، وأضافت أن حالة الأورام ازدادت سوءاً، مع بعض مرضى الشلل الرعاش الذين تناولوا العقار.

الأثار الجانبية:

الميل إلى الترجيع،الترجيع،الإسهال،فقدان الشهية،ألم بالمعدة، ضعف في العضلات، الصداع، الدوخة والدروخة، فقدان التوازن أحيانا.

أعراض خطيرة (فقدان الوزن، بطء أو خلل في ضربات القلب، إغماءات، مشكلات بولية مثل صعوبة في التبول أو تكرار التبول بكثرة، الم شديد جدا بالبطن، براز أسود، ترجيع يشبه لون القهوة، تشنجات.)

المحاذير:

يستخدم بحذر مع مرضي القلب (مشكلات الإيقاع) والتنفس(الربو، COPDوالكلي والصرع ومشكلات المعدة (القرحة، النزيف)، أمراض الكبد.

يجب عدم تعاطيه مع الكحوليات. إخبار طبيب الجراحة والأسنان بتعاطيه.

التفاعل مع الأدوية:

أدوية تؤثر على إنزيمات الكبد وبالتالي ترفع مستواه في الدم مثل سيمتدين، فلوفوكسامين (cimetidine, fluvoxamine).

يتفاعل مع العديد من الأدوية مثل NSAIDs فيزيد من نزيف المعده، لا مانع من جرعة أسبرين صغيرة (٨١-٣٢٥ مجم يوميا)

الجرعة الزائدة:

تسبب أعراض مثل بطء أو قلة عمق التنفس، بطء ضربات القلب،التشنجات.

(٤) مامنتين (إبيكسا، مميكسا) Memantine (Ebixa, Memexa)

يعتبر من الأنواع الحديثة في علاج الزهيمر، حيث يعمل على النظام الجلوتامي glutamatergic system حيث يعمل كمضاد لمستقبلاته NAMDA antagonist وهو ما يعتبر طريقة علاجية مختلفة عن الأدوية السابقة والتي تعمل على النظام الكوليني the cholinergic system

وتم الإعتراف به كعلاج عام ٢٠٠١ من خلال National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) بينما في عام ٢٠٠٦ تم التصديق

على استخدامه في المراحل المتوسطة والشديدة من الزهيمر، ويتعامل مع الأعراض فقط، حيث لا توجد دلائل حتي الآن على قدرته في تغيير العمليات أو استرجاع الخلايا المدمرة المسببة للزهيمر، ويري العديد من الأطباء إيقاف الأنواع الأخري قبل استخدامه، بينما يري أقليه أنه يفيد مع اريسبت ولكن لا توجد أدله تدعم ذلك.

The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) وهي منظمة تضع الضوابط والتوصيات الخاصة بالأدوية، وجدت بخصوص المامنتين أن تعاطيه المنتظم لمدة سته أشهر يحسن الأداء اليومي لنشاطات المريض ولكن هذا التحسن ليس بدلالة اكلينيكية كبيرة. وهذه النتيجة لم تتوافر بجرعة ٢٠مجم على الخرف بسبب الجلطات المتعددة، مما يشير إلى عدم استخدامه في هذا النوع.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ مجم.نقط

الجرعه: نبدأ بنصف قرص كل صباح تزداد تدريجيا حتي قرص / ١٢ ساعه على الأسبوع الرابع وذلك لتقليل الأعراض الجانبية.وفي حالة فقد جرعة تعطي الجرعة التالية في موعدها (لا تعطي جرعتين معا).

الأعراض الجانبية: صداع، دروخة،الضجر،الإمساك،الهلاوس.

التفاعلات الدوائية: يتفاعل مع مضادات التشنجات، مضادات الكولين.

محاذير الاستخدام: يستخدم بحذر مع مرضي القلب، الصرع، الضغط المرتفع، قبل الجراحات، الرجيم.

***

obeikandi.com

الصدمات المنظمة لإيقاع المخ
(ECT)Electric Convulsive Therapy

التعريف

هو عبارة عن مرور تيار كهربائى قصير المدى خلال الجهاز العصبى المركزى مما يسبب حدوث تشنجات عامة فى اطراف الجسم تحت تخدير عام واستخدام باسط العضلات.

نبذة تاريخية

اكتشف هذا النوع من العلاج ملاحظة العلماء أن مرضى الصرع لا يصابون بالفصام ولا الأمراض النفسية الأخرى ففكر بإحداث نوبات الصرع اصطناعيا لشفاء هذه الأمراض. ففي عام ١٩٣٤ م قام العالم Ladislas Von Meduna بحقن مادة الكافور ممزوجة بالزيت عضليا للمرضى وأدى ذلك بالفعل لنتائج مبهرة. إلا إن النتائج الأخرى لنوبات الصرع كالكسور في الأطراف ونسبة الوفيات حدت من استعماله.

وفى عام ١٩٣٨ قاما العالمان Ugo & Luigi bini & C erletti باستخدام التيار الكهربائى.

وفى عام ١٩٣٩ قام Lother Kalinowsky بادخال العلاج بالصدمات إلى الولايات المتحدة.

وقد استخدم Bennett فى عام ١٩٤٠م إلى باسط للعضلات الهيكلية للوقاية

obeikandl.com

من الكسور،وتم استخدام التخدير العام والاكسجين بعد ذلك للوقاية من مشاكل القلب والرئتين.

وهناك لجنة كونتها جمعية الطب النفسي الأمريكي وكانت خاصة بدراسة فاعلية العلاج بالصدمات الكهربائية وطبع هذا التقرير في كتاب منذ عام ١٩٨٢م وجدد في عام ١٩٩٨م وموجود في مطبوعات الجمعية الأمريكية للطب النفسي وكذلك الكلية الملكية للأطباء النفسيين أيضاً أصدرت تقارير من لجنة متخصصة قامت على دراسة فاعلية هذا العلاج ووضعت ضوابط لاستخدامه والحالات التي يفيد فيها.

الهدف:

هو احداث تشنجات عامة فى الجهاز العصبى المركزى لفترة كافية.

عتبة التشنجات

هى اقل شدة تيار كهربائى يسمح باحداث تشنجات فى الجهاز العصبى المركزى.

كان المتعارف عليه انها حوالى ٢٥ ثانية من بدء مرور التيار الكهربائى.

أليات عمل الصدمات

لا يعلم لحد الآن على وجه الدقة كيف يشفى المرضى النفسيون بهذه السرعة، وهناك عدة نظريات لن نغوص فيها بعمق فمن العلماء من يقول أنها تقوم بمسح الذكريات السيئة المختزنة لدى المريض وبعض الباحثين يقول أن تمرير التيار الكهربي يؤدي إلى تغيرات كبيرة في الهرمونات والنواقل العصبية والدورة الدموية وعملية الأكسدة وكيفية تعاطي خلايا المخ للجلوكوز أثناء فترة العلاج.

اولا: نظرية تعزى التحسن إلى حدوث تغيير فى الامينات الحيوية الناقلة عن طريق:-

أ- العمل مثل مضادات التشنجات.

ب- عن طريق اطلاق الأدينوزين الداخلى

ثانيا: عن طريق اعادة التوازن بين الامينات الحيوية الثلاثة والدليل على ذلك انها تصلح لعلاج اغلب الاضطرابات النفسية.

ثالثا نظرية التغيرات الفسيولوجية

أثناء حدوث النوبات يحدث زيادة فى أيض المخ يعقبه انخفاض الايض مباشرة بعد النوبة وتم رصد ذلك عن طريق Pet & Brain Mapping

رابعا النظرية النفسية

ترى ان العلاج بالصدمات يمثل للمريض الموت بما فيه من التخلص من الحياة وكذلك التخلص من الشعور بالذنب والاستيقاظ بعدها كأنه يمثل ميلادا جديدا.

الاستخدامات

(١) **الاكتئاب الجسيم** وهو الأكثر بين دواعي الاستعمال وبالذات في الحالات الشديدة جدا كوجود ميول انتحارية وفي كبار السن واكتئاب ما بعد الولادة. وأحيانا يلجأ الطبيب لها عندما يريد تحسنا سريعا حسب ظروف المريض أو عندما تفشل الأدوية المضادة للاكتئاب في تحقيق الفائدة المرجوة أو عدم قدرة المريض على احتمال أعراضها الجانبية. ويساعد على اختفاء الاعراض بنسبة تصل إلى ٧٠ ٪

(٢) **الهوس** يتم استخدامه فى حالة رفض أو عدم تحمل المريض للعقاقير أو وجود أعراض شديدة.

(٣) **الكتاتونيا** هى لزمه تتميز بتشوش الوعى Stupor عدم القدرة على الكلام أو الحركة Mutism مع اضطراب النشاط الحركى Motor activity

(٤) **الفصام** تفيد فى حالات الذهان الحاد بنسبة تصل إلى ٨٠ ٪ .، كما يفيد في مرضى الفصام مع هوادة واشتداده.

(٥) **الباركنسون** يستخدم لعلاج الاعراض الحركية مثل (التصلب، قلة الحركة) وكذلك الاكتئاب المصاحب له

(٦) **الصرع** يرفع عتبة التشنجات ويقلل زمن النوبة

(٧) الهذيان

موانع الاستخدام

(١) **دائمة** في حالات أورام المخ، وجود منظم ثابت لضربات القلب

(٢) **غير دائمة** مثل كسور الجمجمة، وجود جلطة مخية أو قلبية حديثة خلال ٤-٦ اسابيع. فشل وظائف القلب غير المستقر.

(٣) ارتفاع ضغط الدم المفرط والغير متحكم فيه

(٤) ارتفاع ضغط السائل الدماغي.

(٥) أي مانع يمنع التخدير الكلي(يقرره طبيب التخدير)

(٦)

الأعراض الجانبية

(١) القلب يسبب انخفاض ملحوظ فى النبض والضغط يستمر لعدة ثوان، واثناء النوبة يرتفع النبض والضغط.

(٢) الوفاة واحد لكل ٢٥ الف وهو يعادل نسبة الوفاة من التخدير عامة

obeikandi.com

(٣) النساوة يعانى المرضى من تشوش الوعى (Confusion) لمدة ٣٠ دقيقة واحيانا عدة ساعات.

نسيان الأحداث السابقة واللاحقة وغالبا السابقة. يتحسن المريض بعد ٦ – ٨ اسابيع من توقف العلاج.

(٤) أخري مثل تحطم الاسنان فى حالة عدم استخدام واقى الأسنان.

وألم بالظهر لحدوث تقلصات عضلية أثناء النوبة. حرقان العضلات

تفاعلات الأدوية

الليثيوم يسبب زيادة تشوش الوعى (Confusion) زيادة خطورة حدوث التشنجات.

مثبطات الأمينات الحيوية MAOI يسبب ارتفاع ضغط الدم

المطمئنات الصغرى تقلل تأثير العلاج بالصدمات

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAD تزيد مشاكل الذاكرة.

كلوزابين، بوبروبيون يطيل من زمن التشنجات.

عدد الجلسات

تتراوح عدد الجلسات العلاجية ما بين ٨ – ١٢ جلسة، بواقع جلستين أسبوعيا لكل مريض، ولا تتعدى فترة الجلسة الواحدة الساعة شاملة التحضير والعلاج والنقاهة، فيما لا تتجاوز فترة دخول المريض غرفة العلاج والخروج منها ١٠ دقائق. ويستفيق المريض من التخدير بعد ٢ –٥ دقائق.

كيفية إجراء الجلسة

كيف يتم تحضير المريض للجلسات الكهربية:

١) يجب أن يتم ذلك بقرار من طبيب استشاري مؤهل ليحدد مدى ضرورة الجلسات وليعيد تقييم وتعديل كل الأدوية التي يتناولها المريض. ويجب على الطبيب أن يحصل على إذن مكتوب (لا يكتفى بالموافقة الشفهية) موقع من المريض أو أهله.

٢) إجراء الفحوص المخبرية وأشعة مقطعية للدماغ (عند اللزوم) للتأكد من سلامته وعدم وجود ما يمنع إعطاء الجلسة الكهربية.

٣) استشارة طبيب التخدير إذ أنه سيقوم بتخدير المريض تحت مسئوليته وسيتابع الحالة بعد إعطاء الجلسة.

٤) تزال كل الأشياء غير الثابتة من جسم المريض كالأسنان الصناعية أو أدوات الزينة للنساء أو أي شيء قد يضر بالمريض أثناء الجلسة.

٥) تجرى الجلسة تحت التخدير العام.

٦) توضع الأقطاب الكهربية على جانبي الرأس وبعد التأكد من عدم ملامسة المريض لأي جزء موصل للكهرباء في السرير أو أحد المتواجدين من الأطباء والتمريض وبعد فصل الأكسجين يمرر التيار لمدة ٣ إلى ٥ ثواني فقط وغالبا تقطع الآلة الكهربية التيار أوتوماتيكيا حسب ضبط الطبيب النفسي المسبق لها.

٧) يلاحظ التشنج على المريض الذي غالبا ما يستمر لـ ٣٠ ثانيه فقط.

٨) يلاحظ المريض في غرفة الملاحظة تحت إشراف طبيب التخدير(بشكل أساسي) والطبيب النفسي أيضا وذلك لمدة قصيرة جدا ثم يستطيع بعدها المريض الحركة والتنقل بشكل عادي جدا.

شائعات منتشرة

العلاج بهذا الأسلوب، يعتبر وحشية.

هذا النوع من العلاج يتم تحت تخدير عام قبيل البدء في العلاج، عكس ما كان سائدا في الماضي، ولكن استخدام المخدر يجعل المريض لا يشعر بالألم، ولا يصاب بالتشنجات القوية.

تستخدم قوة الكهرباء المنزلية في العلاج (١١٠- ١٢٠ فولت)

لكهرباء المستخدمة في الصدمات الكهربائية العلاجية قليلة جدا، ولا تتعدى ٥٠ مايكروفولت، ولمدة تتراوح ما بين ٢ - ٣ ثوان فقط.

***

obeikandl.com

مصطلحـــات

- **الحركة الدوائية** Pharmacokinetic
- آلية التأثير Pharmacodynamic
- حاجز الدم المخي Blood- Brain Barrier
- الغشاء العنكبوتي Arachnoid
- الأم الجافية Dura matter
- الأم الحنون Pia matter
- الجسم الأزرق Locus ceruleus
- المادة السوداء substantia nigra
- منطقة قرن آمون أوحصان البحر Hippocampus.
- النواة الحاجزية Septa Nucleus.
- تلفيف الحزام Cingulate gyrus
- اللوزة Amygdala
- النظام الطرفي أو الحوفي Limbic system
- العتبة Threshold
- العقد القاعدية Basal ganglia
- **المشتبكات العصبية** Synapses
- **قبل** مشتبكي Pre synaptic
- الأزرار الطرفية Terminal buttons
- شجيرات Dendrites
- الإرتباط العصبي العضلي Neuromuscular Junction

obeikandl.com

- حويصلات أو حبيبات Vesicles
- **معدل** عصبي Neuro modulator
- الصفيحة الحركية Motor-end plate
- **الفراغ المشتبكي** Synaptic cleft.
- **تنبيهي** Excitatory
- **تثبيطي** Inhibitory
- المادة المنشطة Agonist
- المادة المضادة Antagonist
- الاستقطاب Polarization
- تنشيط فرق الجهد Action potential
- فقد الاستقطاب Depolarization
- زيادة الإستقطاب Hyper polarization
- إعادة امتصاص Re-uptake
- صعوبة الحركة المتأخر أو الآجل Tardive Dyskinesia

* * *

obeikandl.com

المراجـــــع

المراجع العربية:

١- **أحمد عكاشه** (١٩٨٠): الطب النفسي المعاصر، الطبعة الرابعة، القاهرة، مكتبة الأنجلو المصرية.

٢- **أحمد عكاشه**، أوول رافسون، ليو هولستر (١٩٨١): العقاقير النفسية، القاهرة، مكتبة الأنجلو المصرية.

٣- **إيمان عبد الله البنا** (١٩٩١): دينامية العلاقة بين الاغتراب وتعاطي المواد المخدرة لدى طلبة الجامعة. رسالة ماجستير غير منشورة، كلية الآداب، جامعة عين شمس.

٤- **أكرم المهايني**، الموسوعة العربية، العلوم الصحية، علم الأدوية، المجلد الأول، (دمشق ١٩٩٠).

٥- **حسين فايد** (١٩٩٤): دراسة مقارنة في الشخصية والأعراض السيكوسوماتية بين متعاطي العقاقير المثبطة والعقاقير المنشطة. رسالة دكتوراه غير منشورة، كلية الآداب، جامعة عين شمس.

٦- **سامي عبد القوي** (١٩٩٥): علم النفس الفسيولوجي، الطبعة الثانية، القاهرة، مكتبة النهضة المصرية.

٧- **سامي عبد القوي** (٢٠٠١): علم النفس العصبي: الأسس وطرق التقييم. الإمارات، مطبوعات جامعة الإمارات.

٨- **سيلفانو آريتي** (١٩٩١): الفصامي كيف نفهمه ونساعده. الكويت، سلسلة عالم المعرفة، العدد ١٥٦.

٩- **عادل الدمرداش** (١٩٨٢): الإدمان: مظاهره وعلاجه. الكويت، سلسلة عالم المعرفة العدد ٥٦.

١٠- **عبد الحليم منتصر** (١٩٩٥): الجامع لمفردات الأدوية والأغذية لإبن البيطار. سلسلة تراث الإنسانية، القاهرة، الهيئة العامة للكتاب.

١١- **عبد اللطيف عثمان** (١٩٨٥): الصرع والتشنجات بين الحقيقة والخرافة. الطبعة الأولى،

openkandil.com

القاهرة، دار الكتاب الجامعى.

١٢- عبـد **المجيـد الشـاعر**، ربـى الطالـب، رشـدي قطـاش (٢٠٠٤): علـم الـدواء. الأردن، دار اليازوري للنشر والتوزيع.

١٣- **على عبد الله الدفاع** (١٩٨٦): إسهام علماء العرب والمسلمين في الصيدلة. بيروت، مؤسسة الرسالة.

١٤- **محمد أحمد النابلسي** (١٩٩٤): معجم العلاج النفسي الدوائي. بيروت، دار ومكتبة الهلال.

١٥- **موجنس دام** (١٩٨٤): الصرع: تشخيصه وعلاجه. ترجمة عبد الغفور عبد المغيث، بسيوني محمد، الرياض، دار المريخ.

١٦- **وائل أبو هندي** (٢٠٠٣): الوسواس القهري من منظور عربي إسلامي، عالم المعرفة عدد ٢٩٣، يونيو ٢٠٠٣.

* * *

obeikandl.com

المراجع الأجنبية

- Abbot R, Liozon A (1986): Neuroleptic Malignant Syndrome. Brit. J. Psychiatry, 148:47.
- Abdel-Tawab S (1974): Text book of Applied Pharmacology, Cairo , Anglo Egyptian Book store.3
- . American Psychiatric Association (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
- Andermann F. (1994): Oxcarbamazepine: Experience and Future Role. Epilepsia, 35(supp.3): S25-S28Al-Khawaga , E. (1991): The Role of Clomipramine in Obsessive Compulsive Disorder: A Clinical Biochemical and Psychometric Study. Unpublished Master thesis , Tanta University , Egypt. 1-151
- Ananth, J. (1977 :(Treatment of Obsessive Compulsive Neurosis With: Clomipramine (anafranil). J .Int. Med. Res. Supp. 5, p. 38-41..
- Asberg, M، .Thoren , P. and Berttilsson , L. (1982): Clomipramine Treatment of Obsessive Disorder- Biochemical and Clinical Aspects. Psychopharmacol. Bull. Volume 18 ،page: 13-21 .Capstick , N . :(١٩٧١)Clomipramine in Obsessive States. Psychosomatics , Vol.12.
- Ashton, A.K., Hamer, R & ،.Rosen, R.C. (1997). Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: A large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. Journal of Sex and Marital Therapy, 23(3), 165-175
- Baldwin, D. S ،.Thomas, S. C & .Birtwistle, J. (1997) Effects of antidepressant drugs on sexual function. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 1.
- Barbee G, Jamhour N. (2002): Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. Journal of Clinical Psychiatry, 63, 737-741.
- Barkic J, Filakovic P, Radanovic L, Koic O, et al. (2003): The influence of respirdone on cognitive functions in schizophrenia. Coll Antropol, 27, Suppl 1(1): 111-8.
- Bear L, Rauch S, Ballantine, H. (1995): Cingulotomy for intractable Obsessive compulsive disorder. Archive General Psychiatry, 52: 384-392.
- Black K, Shea C, Dursun S, et al. (2000): Selective serotonin

reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. J Psychiatry Neuroscience;25(3):255-61

- Beaty W, Hames K, Blanco C. et al. (1996): Visuospatial perception, construction and memory of alcoholism. J Studies Alcohol, 57: 136-143.
- Benedetti K (1998): Low dose clozapine in acute and continuation treatment of severe Borderline Personality Disorder. J Clinical Psychiatry; 59,103-7.
- Brebion G, Amador X, Smith M, Malaspina D, Sharif Z (2000): Depression, psychomotor retardation, negative symptoms, and memory in schizophrenia. Neuropsychiatry Neuropscholo Behav Neurol, 13: 177-183.
- Breier B, Kirkpatrick C, et al. (1994): Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry; 151; 20- 6.
- Brodie M(1995): Cognitive functions and antiepileptic. 21st International Epilepsy Congress, Sydney , Australia , 3-8 September.
- Bowden C, Karren N. (2002): Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. Expert Opinion in Pharmacotherapy, 3, 1513-1519.
- Brown E, Nejtek V, Perantie D, Orsulak P, Bobadilla L (2003): Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence, Journal of Clinical Psychiatry , 64, 197-201.
- Bullen J(1990): Cognitive function and epilepsy. In: D., Ross R, Chadweck R, Crawford
- (Eds.) Epilepsy in young people, Chichester, New York, Joho Wiley & Sons.
- Byrd A (1999): Serotonine and its use. Available online ,http://serndip.brynmawr.edu/bb/neuro99/web/Byrd.html
- Calabrese J,Shelton M, Rapport D, Kimmel S
- (2002):Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants Clin Psychiatry;63Suppl 3:5-9.
- Caley C (1997): Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. The Annals of Pharmacotherapy, 31, 1481-1489.
- Christopherson, K.S. and Bredt, D.S. (1997) Nitric oxide in excitable tissues: Physiological roles and disease. J. Clin. Invest.

- Ciannini A (1991): Marijuana and Psychopathology. In: Dual Diagnosis of Substance Abuse, M. Gold, A Slaby (eds.), Marcel Dekker inc., New York.
- Cummings, J.(1999): Understanding Parkinson's disease. JAMA, Vol.281 (4):376-384.
- Curran H, Java R, Lader, M (1995): Cognitive and psychomotor effects of oxacarbamazepine. Epilepsia, 32,1,26.
- Cuesta M, Peralta V, Zarzuela A (2001): Effects of olanzapine and other antipsychotic on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. Schizophr Res, Marsh 1; 48 (1): 17- 28.
- Dam M(1994): Practical aspects of oxcarbazepine treatment. Epilepsia, 35, (supp.3): S23-S25.
- Denenberg V, Kim D, Palmiter D (2004): The role of dopamine in learning, memory, and performance of a water escape task. Behavior Brain Research.;148(1-2):73-8
- Dodrill C, Troupin A (1991): Neuropsychological effects of Carbamazepine and phenytoin: A reanalysis. Neurology, 41, 141-143.
- Dominguez R ,Goodnick P (1995): Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine. Pharmacotherapy, 15, (6), 778-780.
- Drummer O (2002): Benzodiazepines: Effects on Human Performance and behavior; Forensic Science Review, 14:1.
- Duncan J, Shorvon S, Trimble M (1990): Effects of removal of phenytoin, Carbamazepine, and valproat on cognitive function. Epilepsia, 31, 584-591.
- Einbinder E.(1995): Fluoxetine withdrawal? Am J Psychiatry 1995;152:1235.
- Ellen E (2000): A Novel Antidepressant. Hippocrates, vol. 14, no. 4. Available on line http://www.hipocrates.com/archive/april2000/04departments/04horizon.html
- Ernst C, Goldberg J(2003):Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol;23(2):182-92.
- FABRE, Thérapeutique médicale (1983).DIPALMA, Drill's pharmacology in Medicine (1986).

- Fernando, Antonio T., Schwader, Patrick (2000):A case of citalopram withdrawal Journal of Clinical Psychopharmacology. 20(5):581-582, October 2000.
- Fernandez-Cordoba,E. and Lobez-Ibor, A.J. (1967):la monochlorimipramina en enfermos psiquiatricos resistentes a otros tratamientos .Actas Luso Esp. Neurol. Psyquiatr. Vol. 26 , p. 119-147
- F.H. MEYERS, E. JAWETZ,& A. GOLDFIEN, Review of Medicale pharmacology (Lange Medical publications, Los Altos, California).
- Frawell J, Lee Y, Hirtz D, et al. (1990): Phenobarbital for febrile seizures- effects on intelligence and on seizure recurrence. New England J. Medicine., 322, 364-369.
- Garcia-Campayo J, Sanz-Carrillo C. (2001): Gabapentin for the treatment of patients with Somatization disorder Clin Psychiatry;62(6):474.
- Gallassi R, Morreal A, Lorusso S, et al.(1990): Cognitive effects of valproat. Epilepsy Research, 5, 160-164.
- Gaspers P (2003): The developmental role of serotonin. Nature Reviews Neuroscience, 4: 1002-1012.
- Gelenberg AJ,(1993): Postmarketing watch: paroxetine in the UK. Biol Ther Psychiatry 1993;16:25-8.
- Gerlach J, Berckert O (1996): Advancement in CNS Drugs. Recent advances and considerations in the treatment of schizophrenia. J. Clinical Psychiatry, 57: 318-320.
- Gram L(1994): Clinical experience with oxcarbazepine. Epilepsia, 35(supp.3): S21-S22.
- Green M, Marshall B, Wirshing W et al (1997): Does Respirdone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? Am J Psychiat, 153: 321-330.
- Green M, Marder S, Glynn S, et al. (2002): The Neurocognitive effects of low –dose haloperidol: a two- year comparison with respirdone. Biol Psychiat, 51: 972-978.
- Gross C (2002): Serotonine 1A receptor acts during development to establish normal anxiety- like behavior in adult. Nature, 28: 377-380.
- Haddad P (1997): Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. Journal of Clinical Psychiatry, 57, (7), 17-21.
- Hadorn D. (2002): Cannabis studies: Cognition, Learning, and

Motivation: Studies Showing A Negative Effects on Cognition. JAMA, Marsh 6: 287 (9): 1172-4.

- Harvey P, Keefe R (2001): studies of cognitive changes in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am J Psychiat, 158: 176-184.
- Harvey P, Green M, McGurk S, Meltzer H (2003): Changes in cognitive functioning with respirdone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. Psychopharmacology, 169: 404-411.
- Harvey P, Siu C, Romano S (2004): Randomized, controlled, double-blind, multicenter comparison of cognitive effects of ziprasidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Psychopharmacology, 172: 324-332.
- Jaff J, Epstien S (1991): Opiod. In: Ciraulo, D., Shader, R. (eds.) clinical Manual of Chemical Dependence. American Psychiatric Press Inc., Washington.
- Kapur S, Seeman P (2001): Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. Am J Psychiat, 158: 360-369.
- Kara E. (2003): SSRI discontinuation syndrome Awareness as an approach to prevention, Postgraduate Medicine, vol.114, no.2,79-84, available online: http://www.postgradmed.com/issues/2003/08_03/ditto.htm
- Karper S, Resinger E (2003): Cognitive effects and antipsychotics. Psychopharmacology, 28: 27-38.
- Keranen, T(1990): Discontinuation of antiepileptic drugs. In: M. Sillanpaa ,J Svein, G Blennow, M Dam, (Eds.). Pediatric epilepsy, Wrightson Biomedical pupl., Peters field, U.K..
- Kulisvesky J, Paseual-Sedano B(1999): Parkinson's disease and cognition, Neurologica, 14 (suppl.1): 72-81.
- Lane R, Hanlon J (1999): Cognitive and psychomotor effects of antidepressants wih emphasis on selective serotonin reuptake inhibitors and the depressed elderly patient. German J Psychiatry, 2: 1-42. Available on-line: www.gjpsy.uni-goettingen.de/gjp-article-lane.htm.
- Lehmann H, Ban T (1997): The history of the polypharmacology of

schizophrenia. Canadian J. Psychiatry, 42: 152-162.

- Lejoyeux M, Ades J. (1997): Antidepressant discontinuation: a review of the literature. J Clin Psychiatry;58(Suppl 7):11-6
- Lejoyeux M, Adas J, Mourad I et al.(1996) Antidepressant withdrawal syndrome. Recognition, prevention and management. CNS Drugs 1996; 5:278-292.
- Leonard B (1992): Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible clinical relevance. Drugs, 43, Supplement 2, 3-10.
- Levy G, Tong M, Cote L, et al. (2000):Motor impairment in Parkinson disease. Neurology, 55(4): 539-544.
- Liddle P (2000): Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. Acta Psychiatrica Scand Suppl, 400: 11-16.
- Loring D, Meador K (2004): Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. Neurology, 62: 872-877.
- Louie AK, Lannon RA, Ajari LJ.(1994): Withdrawal reaction after sertraline discontinuation. Am J Psychiatry 1994;151:450-1.
- McKeith I (2000): Spectrum of Parkinson disease, Parkinson dementia, and Lewy Body dementia. Neurol Clin, 18(4): 865-902.
- Meltzer H (2003): Atypical antipsychotic drugs improve cognition in schizophrenia. Biol Psychiat, 53: 265-267.
- Moselhy H, George G, Khan A (2001): Frontal lobe changes in alcoholism: A review of he literature. Alcohol and Alcoholism, vol. 36, No. 5: 357-368.
- National Parkinson Foundation (NPF)(2001): Mental slowing, intellectual decline, cognitive impairment and memory loss in Parkinson disease. [on-line] Available: http://www.parkinson.org/mental.htm.
- Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. British Journal of Psychiatry 1987, 151:107-112.
- National Institute for Clinical Excellence (May, 2005): Guidance on the use of newer atypical antipsychotic drugs for treatment of schizophrenia. Technology Appraisal Guidance no. 43. Available on line: http://www.nice.org.uk
- National Institute for Clinical Excellence (November, 2005):

Guidance on the use of electroconvulsive therapy, Technology Appraisal 59. Available on line: http://www.nice.org.uk.

- Norman L.K, Kelly, M.M, Carey, L.T (2002): Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. Perspectives in Psychiatric Care, Jul-Sep 2002.
- Price L (1990): Serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety, an overview. Annals of Clinical Psychiatry, 2, 165-172.
- Price JS, Waller PC, Wood SM et al.(1996) A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. Br J Clin Pharmacol 1996.
- Podewils L, Lykestos C (2002): Tricyclic Antidepressants and Cognitive decline. Psychosomatics, 43: 31-35.
- Preskorn SH)،1995 (Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline and venlafaxine. J Clin Psychiatry. 1995;56(suppl 6):12-21.
- Purdon S, Malla A, Labelle A (2001): Neuropsychological changes in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. J Psychiatry Neuroscience, 26: 137-149.
- Rakic G, Lidow M, Gallager D (1990): Overlap of dopaminergic, adrenergic, and Serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. J. Neuroscience, vol. 10, 2125-2138.
- Robillard M , Conn D (2002): Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression, Canadian Journal of Psychiatry, 2002, 47, 767-770.
- Rosenbaum J, Zajecka J (1997): Clinical management of antidepressant discontinuation. J Clin Psychiatry;58(Suppl 7):37-40
- Rubin H (2000,December,8): Parkinson's disease.[on-line] Available: http://www.therubins.com/illness/parkinson.htm
- Sabers A(1990): Cognitive function and epilepsy. In:M Sillanpaa, J Svein, G Blennow, M Dam, (Eds.). Pediatric epilepsy ,Wrightson Biomedical pupl., Petersfield , U.K.
- Saltz B, Woerner M, Robinson D (2000): Side effects of antipsychotic drugs: Avoiding and minimizing their impact in elderly. Postgraduate Medicine, Vol.107, No. 2.

- Santarlasci B, Messori A (2003): clinical trial response and dropouts with olanzapine versus respirdone. Ann Pharmacol, 37: 556-563.
- Schatzberg A, Haddad P, Kaplan E, et al. (1997): Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus Panel. J Clin Psychiatry;58(Suppl 7):5-10
- Seeman P (2002): Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry, 47: 27-38.
- Segraves, R.T. (1998 .(Antidepressant-induced sexual dysfunction. Journal of Clinical Psychiatry ،(4)59>
- Sharma T (2002): Atypical antipsychotics and cognition in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 59: 571-572.
- Sharma T, Antonova L (2003): Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. Psychiat Clin North Am, 26: 25-40.
- Solowij N (1998): Cannabis and cognitive functioning. Cambridge , England: Cambridge Univ. Press.
- Solowij N, Stephens R, Roffman R, Babor T, et al (2002): Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. Available on-line: http://davidhadron.com/cannabis/cognegative.htm
- Szabadi E. (1992):Fluvoxamine withdrawal syndrome. Br J Psychiatry;160:283-4.
- Tarazi F (2001): Neuropharmacology of dopamine receptors: Implications in neuropsychiatric diseases. Sultan Qaboos Journal for Scientific Research, vol.3, no.2, 87-104.
- Tzambazis K, Stough C (2000): Alcohol impairs speed of information processing and simple and choice reaction time and differentially impairs higher-order cognitive abilities. Alcohol and Alcoholism, 35: 428-435.
- Van Balkom A JLM., De Haan , E., Van Oppen ,P .etal (1998): cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of OCD. J. of nervous & mental diseases .V. 186, page 492-499.
- van Renygenghe de Coxvrie, G) .1968 :(Use of Anafranil (G34586) in Obsessive Neuroses. Acta Neurologica Belgica,V.68.787-792 .
- Versiani M (1999): Reboxetine, a unique selective NRI, prevent relapse and recurrence in long term treatment of major depressive disorder. J

Clinical Psychiatry, 60: 400-406.

- Viallette F (2000): Diagnostic criteria for idiopathic Parkinson disease. Rev Neurol, 156, suppl3:30-35.
- Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al. (2002): clozapine, olanzapine, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry, 159: 255- 262.
- Wagner M, Quednow B, Westheid J, Schlaepefer T, et al. (2004): Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a Serotonergic mechanism: Randomized controlled trial of olanzapine versus amisulpride. Neuropsychopharmacology,
- What is Serotonine? Available on-line
- www.hku.hk/psychi/emotion/whatis_serotonin.html
- Wagner, A.K) .1999 .(Selective serotonin reuptake inhibitors and sexual dysfunction: A historical review of the development of evidence for an adverse affect. In Harvard Review Articles on Pharmacoepidemiology.
- Weiss E, Bilder R, Fleischhacker W (2002): The effects of second generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcomes in schizophrenia. Psychopharmacology, 162: 11- 17.
- Yatham L., Kusumakar, V., Calabrese, J. (2002): Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations, Journal of Clinical Psychiatry, 63, 275-283.
- Zajecka J) 2001 :(Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction .Journal of Clinical Psychiatry 2001, 62:35-43
- Zajecka J, Tracy KA, Mitchell S. (1997): Discontinuation symptoms after treatment with
- serotonin reuptake inhibitors: a literature review. J Clin Psychiatry 1997;58:291–7.

❊ ❊ ❊

المؤلف في سطور

- مـدرس للطـب الـنفسي والأعصـاب بطـب الأزهـر، استشـاري تـدريب وتنمية.
- حاصل على بكالوريوس الطب والجراحة ١٩٩٦، ماجستير الطب الـنفسي والأعصاب ٢٠٠١، وأخيرا درجة الدكتوراه في الطب النفسي ٢٠٠٥.
- لديـه العديـد مـن الخـبرات في مجـال التـدريب والتنميـة البشريـة وخاصـة في مجالات التواصل الإنساني، العمل الجماعـي، العلاقـات التبادليـة، التفكـير، إدارة الوقت، القيادة، حل الصراعات، النوع الاجتماعي، أطفال الشـوارع، والأيتام، حقوق الإنسان، والعنف ضد المرأة والطفل.
- عمل مع العديد من الهيئات الدولية والمحلية
- لديه اهتمام خاص بالمرأة والطفل، حيث قام بعمل ثلاث دراسات في هذين المجالين حتي الآن.
- صدر له كتاب العنف الأسري الأسباب والعلاج مكتبة الأنجلو المصرية.
- مقدمة في فسيولوجيا النفس، مقدمة في الطب النفسي، مكتبة العباسية.
- صـدر لـه بالاشـتراك مـع آخـرين كتـاب حقـوق الطفـل في الإسـلام (اليونسيف)، يوميات مراهق (الهيئة الانجيلية).
- صـدر لـه الجـنس متعـه وحياة،الضـغوط النفسـية(القاتـل الخفـي)، مكتبـة داراليقين ٢٠٠٨.

صدر له العديد من الأدلة التدريبية في المجالات المختلفة

obeikandl.com

الكتاب في سطور

هذا الكتاب يناقش بين صفحاته تاريخ استخدام الأدوية في العالم ويركز على تاريخ استخدام الدواء النفسي، ثم يتطرق إلى رحلة الدواء بداخل جسم الإنسان من لحظة استخدامه إلى نهاية الإستفادة منه، ويناقش الأنواع المختلفة للموصلات العصبية وكيفية عملها، ثم يفرد فصلا منفصلا لكل نوع من أنواع الأدوية النفسية المختلفة (مضادات الاكتئاب، والذهان،والقلق، ومثبتات المزاج، ومضادات الصرع، ومضادات الكولين، ومعالجات الخرف، ويختتم الكتاب بإلقاء الضوء على منظمات إبقاع المخ والمراجع التي لجأ لها الكاتب.

***

obeikandl.com