الأدوية المضادة للذهان Neuroleptic Drugs
أو المضادة للنُفّاس Antipsychotic Drugs
أو المضادة للفصام Antischizophrenic

الفصام schizophrenia : هو اضطراب عقلي ناجم عن اضطراب وراثي في وظيفة الدماغ ، يتميز بتوهمات أو اضطرابات في الكلام أو التفكير.

فرضيات داء الفصام:

1- وجود فعالية زائدة للعصبونات الدوبامينرجية اللمبية المتوسطة أي فرط نشاط مستقبلات الدوبامين المسؤولة عن الأعراض الايجابية

2- انخفاض نشاط مستقبلات الغلوتامات NMDA المسؤولة عن الأعراض السلبية

3- داء الفصام يعكس عدم التوازن بين:

- التنشيط المفرط لمستقبلات D_2 في المنطقة اللمبية الوسطى mesolimbic تسبب الأعراض الايجابية (أي زيادة الدوبامين)
- التنشيط الناقص لمستقبلات D_1 في المنطقة القشرية الوسطى mesocortical تسبب الأعراض السلبية (أي نقص الدوبامين)

4- نواقل أخرى قد تكون مهمة: النورابينفرين و السيرتونين

<u>الأعراض الايجابية:</u>

1- الأوهام delusions
2- هذيان
3- الهلوسة hallucination
4- اضطرابات في الكلام أو التفكير

<u>الأعراض السلبية:</u>

1- الانسحاب الاجتماعي
2- الردود العاطفية السطحية
3- ضعف الإدراك

أدوية الذهان أدوية غير شافية ، لا تزيل اضطرابات التفكير الأساسي.

و لكنها تخفف الاهلاسات و التوهمات و تسمح للمريض بالعمل في بيئة داعمة له.

فعالة في علاج الحالات النُفاسية الأخرى مثل حالات الهوس و الهذيان delirium

جامعة دمشق Damascus University

التصنيف:

A. الجيل الأول:

مضادات الذهان النموذجية

مشتقات الفينوتيازين Phenothiazine Derivatives :

الثيوريدازين Thioridazine

كلوربرومازين Chlorpromazene

فلوفينازين Fluphenazine

مشتقات الثيوكزانتين Thioxanthene Derivatives:

الثيوتكسين Thiotixene

مشتقات البيوتيروفينون Butyrophenone Derivatives:

هالوبيريدول Haloperidol

مضادات الذهان النموذجية أخرى:

بيموزيد Pimozide

مولينيدون Molindone

لوكسابين Loxapine

الجيل الثاني: مضادات الذهان اللانموذجية

سيرتيندول Sertindole

كيوتيابين Quetiapine

ريسبيريدون Risperidone

أولانزابين Olanzapine

كلوزابين Clozapine

أريبيبرازول Aripiprazole

زيبراسيدون Ziprasidone

الفرق بين المجموعتين:

تتميز المجموعة اللانموذجية بأنها :

1- أقوى فعالية

2- المستقبل

2- الآثار الجانبية خارج الهرمية أقل

3- الفعالية ضد الأعراض السلبية أقوى.

4- أقل سمية

آلية التأثير mechanism of action :

- حصر فعالية مستقبل الدوبامين في الدماغ (D_2 في الجملة اللمبية)
- مضادات الذهان تحصر كل مستقبلات D في الدماغ بدرجات مختلفة

- ❖ حصر فعالية مستقبل السيروتونين في الدماغ
- ❖ بعض الأدوية تحصر مستقبلات أخرى كولينرجية – أدرينرجية – هيستامينية ، تنجم عنها التأثيرات الجانبية غير المرغوب بها .
- ❖ و بعضها يملك ألفة لمستقبلات أخرى :

Clozapine يملك ألفة عالية حاصرة لمستقبلات $D_1, D_2, D_4, 5\text{-}HT_2, M, \alpha$.

Aripiprazole مقلد جزئي لمستقبلات $5\text{-}HT_{1A}, D_2$ و حاصر لمستقبلات $5\text{-}HT_{2A}$

Risperidone يحصر مستقبلات $5\text{-}HT_2$ بمدى أوسع من D_2

التأثيرات :

1. التأثيرات المضادة للنفاس Antipsychotic Actions

تنقص الأعراض الإيجابية الهياج و الاهلاسات المرافقة للفصام نتيجة حصر مستقبلات الدوبامين في الجملة اللمبية.
أما الأعراض السلبية مثل تبلد الذهن وعدم الشعور بالسعادة والخمول وضعف التركيز والإدراك لا تستجيب للمعالجة.
تملك تأثيراً مهدئاً و تنقص الحركة الفيزيائية العفوية ولكنها لا تثبط الوظيفة العقلية (الذكاء) للمريض

2. تأثير مضاد للقيء antiemetic effacts

لأنها تحصر D_2 في منطقة زناد المستقبل الكيميائي المسؤولة عن القيء في البصلة (هي مستقبلات كيميائية تتفعل بالمواد الكيميائية مثل أدوية السرطان).
القيء الناجم عن الدوار – السفر – المعالجة الكيميائية – المعالجة الشعاعية

3. تأثيرات مضادة للموسكارين antimuscarinic effects

بعض مضادات الذهان تسبب تأثيرات مضادة للكولين، هذا يخفف من التأثيرات خارج هرمية وخاصة:

كلوزابين Clozapine
كلوربرومازين Chlorpromazine
تيوريدازين Thioridazine
أولانزابين Olanzapine

بينما haloperidol الهالوبيريدول و الفلوفينازين fluphenazine تملك فعالية منخفضة مضادة للكولين.
تشمل التأثيرات : تشوش الرؤية – جفاف الفم – تركين – تخليط ذهني – تثبيط العضلات الملساء البولية و المعدية المعوية فيؤدي إلى الإمساك + انحباس بولي

4. تأثيرات أخرى :

- ✓ هبوط ضغط انتصابي نتيجة حصر مستقبلات ألفا.
- ✓ زيادة إطلاق البرولاكتين نتيجة حصر D_2 في النخامى
- ✓ يحدث التركين لأنها مضادات قوية للمستقبل الهيستاميني H_1 خاصة الكلوربرومازين + كلوزابين

الاستعمال العلاجي :

علاج الفصام : الأدوية التقليدية القديمة فعالة في علاج الأعراض الإيجابية ، الأدوية االجديدة المثبطة للسيرتونين فعالة في علاج الأعراض السلبية.

2- معالجة القيء الناجم عن الدوار – السفر – المعالجة الكيميائية – المعالجة الشعاعية
مضادات الذهان اللانموذجية ليس لها تأثير مضاد للقيء

3- مهدئة للسلوك الهياجي والعدواني.

4- بالمشاركة مع المسكنات المخدرة لعلاج الألم المزمن مع القلق الشديد.
5- الكلوربرومازين لعلاج الفواق المعند.

التأثيرات الجانبية adverse effects :

تأثيرات خارج هرمية extapyramidal effects

نتيجة حصر المستقبلات الدوبامينيرجية في السبيل المخطط الأسود ← يختل التوازن بين التأثيرات المثبطة للدوبامين و التأثيرات المحرضة الكولينرجية فتظهر الأعراض الباركنسونية غير المرغوبة مع الوقت :

1- خلال أيام قليلة من بدء المعالجة يحدث الزلز akathisia هو عدم القدرة على الحفاظ على وضعية الجلوس بسبب عدم الاستقرار الحركي

2- بطء الحركة و الصمل و الرعاش تحدث في وقت متأخر قليلاً .

3- عسر حركة آجل أو اضطراب حركة متأخر tradive dyskinesia تتيبس العضلات فتأخذ وضعيات غير ملائمة للعنق والجذع والأطراف - حركات لا إرادية فكية جانبية و حركات لسانية بعد بدء المعالجة بأشهر أو سنوات.

كلوزابين – ريزبيريدون

تحدث أعراض قليلة خارج هرمية + عسر حركة آجل أقل لأنها تحصر $5\text{-}HT_{2A}$

هي أقوى من الهالوبيريدول و الكلوربرومازين في علاج الفصام و خاصة الأعراض السلبية

الكلوزابين يثبط نقي العظم + تأثيرات جانبية قلبية وعائية

تأثيرات أخرى:

- ✓ هبوط ضغط انتصابي
- ✓ ثر الحليب
- ✓ عقم
- ✓ زيادة ملحوظة في الوزن
- ✓ مضاد استطباب لمرضى الاضطرابات الاختلاجية ← تفاقم الصرع

Damascus University

النواقل العصبية المركزية

يوجد الكثير من النواقل في الجهاز العصبي المركزي التي لها دور مهم في وظائف الدماغ .
وهي تشمل :

1- وحيدات الأمين monoamines : وهي :
النور أدرينالين Noradrenaline NE
الدوبامين Dopamine
السيرتونين Sertonin 5-HT
2- الأستيل كولين AcetylCholine Ach
3- الحموض الأمينية :
المثبطة: الجابا Gama Amino Buteric Acid (GABA)
الغليسين Glycine
المنبهة : غلوتامات Glutmate
4- الببتيدات العصبية
5- الهيستامين Histamine
6- البورينات Purins

الأستيل كولين AcetyCholine

المستقبلات :

1- المستقبلات المسكارينية :
هي من نمط المستقبلات المرتبطة بالبروتين G .
أنواعها M1 , M2 , M3 ولكن M1 هي المسيطرة في الدماغ .
تنبيه M1 يحدث إثارة بطيئة، ويعزى هذا لنقص نفوذ شوارد البوتاسيوم عبر الغشاء لداخل الخلية، مما يسبب إزالة استقطاب الغشاء.
تتواجد المستقبلات قبل المشبك فتمنع تحرر الأستيل كولين من العصبون.

2- المستقبلات النيكوتينية:
تنتشر في الدماغ ولكنها أقل تناثراً من المستقبلات المسكارينية.
هي من نمط المستقبلات المرتبطة بالأقنية الشاردية .
تشارك في النقل المنبه السريع في المحيط.

دور الأستيل كولين في الدماغ:
الوظائف الرئيسية المعزية للسبيل الكولينرجي:
التعلم – التحكم الحركي – الذاكرة قصيرة الأمد – الإثارة السلوكية.
داء ألزهايمر Alzeheimer تنقص بشدة عدد العصبونات الكولينرجية مما يؤدي إلى نقص تدريجي في القدرة على الاستيعاب.
داء باركنسون: يتواجد الأستيل كولين بتراكيز عالية في النوى القاعدية، و لكن زيادة الأستيل كولين مع نقص الدوبامين يؤدي لتصلب عضلي و رعشة .

الأدوية التي تؤثر على فعالية الجهاز الكوليرجي في الدماغ:
السكوبولامين Hyoscine يثبط الذاكرة ويؤدي للنسيان
مثبطات الأستيل كولين استيراز تستخدم لمعالجة داء ألزهايمر مثل Tacrine
حاجبات المستقبلات المسكارينية تستخدم لمعالجة لداء باركنسون.

وحيدات الأمين MonoAminas

نور أدرينالين NorAdrenaline

المستقبلات:
غالباً النور أدرينالين يحدث تثبيط وهذا ينتج عن تنبيه β المرتبطة بتراكم cAMP مما يؤدي لفرط استقطاب الغشاء ← مما يؤدي لتثبيط الكالسيوم وتفعيل البوتاسيوم
بعض الحالات يحدث النورأدرينالين تأثير منبه يتوسطه α أو β
دور النورأدرينالين في الدماغ:
1- الإثارة والمزاج Arousal and Mood
انخفاض نسبة النورأدرينالين يؤدي لتثبيط نفسي
ارتفاع نسبة النورأدرينالين يؤدي للجنون
التصرفات:
. انخفاض نسبة النورأدرينالين يؤدي لتثبيط عقلي أي نقص النشاط وهذا يتميز بالبلادة والبطء
. ارتفاع نسبة النورأدرينالين يؤدي لزيادة التنشيط العقلي أي زيادة اليقظة والقلق
2- تنظيم ضغط الدم نتيجة التاثير المركزي
يحوي ساق المخ أنزيم Phenyl Ethanolamine –N- methyl Transferase (P.N.M.T)
يحول النورأدرينالين إلى أدرينالين و هذا يسبب انخفاض ضغط الدم (لأن النورأدرينالين له تأثير أقوى على الضغط)

الدوبامين dopamine

الدوبامين من مجموعة الكاتيكول أمين
المستقبلات Receptors :
توجد عائلتين رئيسيتين من مستقبلات الدوبامين:
1- عائلة D_1 = $D_5 + D_1$ تنبه الأدينيل سيكلاز
2- عائلة D_2 = $D_4 + D_3 + D_2$ تثبط الأدينيل سيكلاز
أهم عائلة في الجاهز العصبي المركزي هي D_2
كل المستقبلات من عائلة المستقبل المرتبط بالبروتين G مع الأدينيل سيكلاز
$D_1 + D_2$ هي الأكثر غزارة وأوسعها انتشاراً في مناطق التعصيب الدوباميني (الجسم المخطط striatum - الجهاز الليمبي limbic system – المهاد thalamus – تحت المهاد hypothalamus)
كما يوجد D_2 أيضا في الغدة النخامية pituitary gland يثبط إفراز البرولاكتين بتثبيطه تحرك الكالسيوم + فتح قنوات البوتاسيوم
D_3 في الجهاز الليمبي و ليس في المخطط، تتوضع ما قبل المشبك
D_4 يتواجد بشكل رئيسي في القشرة + الجهاز الليمبي بشكل ضعيف.
يعتقد بوجود دور له في آلية مرض الشيزوفيرينيا + إدمان الأدوية

تتواسط المستقبلات الدوبامينية تأثيرات متنوعة في المحيط (يتوسطها D_1) يؤدي لتوسع الأوعية الكلوية + زيادة تقلص العضلة القلبية
يستعمل الدوبامين سريرياً في معالجة الصدمة الدورانية

دور الدوبامين في الدماغ:

1- الدوبامين و النظام الحركي dopamine and motor systems:
للدوبامين دور في ضبط الحركات إذ يسمح بتنفيذ الحركات الإرادية البادئة في قشرة الدماغ.
وعند حدوث خلل فبي هذا السبيل يؤدي لحدوث خلل في الحركة أي داء باركنسون

2- السلوك behavioural effects :
زيادة الدوبامين في المنطقة الثانية يؤدي إلى انفصام الشخصية schizophrenia
يتحرر الدوبامين بتأثير: الأمفيتامين – الكوكائين – النيكوتين – أبو مورفين

3- وظيفة الغدد الصم العصبية Neuroendocrine function :
السبيل الثالث مسؤول عن التحكم بإفراز البرولاكتين وهرمون النمو
الدوبامين له تأثير مثبط على تحرر البرولاكتين + تأثير منبه على تحرر هرمون النمو.
العديد من الأدوية الحاجبة لمستقبلات D_2 تزيد إفراز البرولاكتين و تسبب تطور الثدي و الارضاع حتى عند الرجال .
بروموكريبتين Bromocriptine (مشابه أو مقلد لمستقبل الدوبامين) دواء مشتق من الارغوت يستعمل سريريا لكبح إفراز البرولاكتين

4- الدوبامين يحدث القيء :
للعصبونات الدوبامينية دور في إحداث الغثيان nausea و القيء vomiting
إذن كل الأدوية المناهضة للدوبامين مثل البروموكريبتين التي تزيد من تحرر الدوبامين في الدماغ تحدث غثيان و إقياء كتأثير جانبي لها.
مستقبلات D_2 المتوضعة في النخاع المستطيل (منطقة زناد المستقبل الكيميائي chemoreceptor trigger zone) يعتقد بأنها تتوسط هذا التأثير
مضادات الدوبامين لها فعالية مضادة للإقياء مثل metoclopramide , phenothiazines

السيروتونين serotonin 5- HT 5- hydroxy tryptamine

توزعه Distribution
يتواجد بتراكيز عالية في 3 مواقع في الجسم :
1- في الجهاز الهضمي GastroIntestinal Tract (GIT) : في جدار الأمعاء 90 % من مجموع كميته من الجسم يتواجد في الخلايا الكرومافينية المعوية Entero Chromaffin Cells
تتواجد بعض 5-HT في الخلايا العصبية للضفيرة العضلية المعوية myenteric plexus .
2- في الدم: يتواجد 5-HT بتراكيز عالية في الصفيحات Platelets
تمتلأ الصفيحات بالسيرتونين من البلاسما بالتقاطه عند مرورها عبر الدوران المعوي حيث يكون التركيز العالي بواسطة نظام النقل الفعال ثم تحرره عندما تتجمع في النسج المصابة
تمتلك الصفيحات و العصبونات آلية التقاط للسيرتونين ذات ألفة عالية.
3- في الجهاز العصبي المركزي يتواجد 5-HT بتراكيز عالية في المخ المتوسط
تتوزع النورونات السيرتونينية بشكل واسع و مشابه للعصبونات الأدرينالجية

مستقبلات 5-HT :
يوجد 7 أصناف للمستقبلات من 1-7 $5\text{-}HT_1, 5\text{-}HT_2, 5\text{-}HT_3$ $5\text{-}HT_4$, $5\text{-}HT_5$,$5\text{-}HT_6$, $5\text{-}HT_7$
المستقبلين 1 و2 يقسمان إلى صُنيفات
$5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{1D}$, $5\text{-}HT_{1E}$,$5\text{-}HT_{1F}$, $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2B}$,$5\text{-}HT_{2C}$
يميز الصُنيف اعتمادا على مناطق توزعها و خواصها الدوائية

كل المستقبلات من النوع المرتبط بالبروتين G ماعدا الثالث من نوع الأقنية الشاردية المرتبطة بالمستقبل .

أهم المستقبلات المتوضعة في CNS : 5-HT_1 5-HT_2 5-HT_3

التأثيرات الفارموكولوجية Pharmacological Effects :

1) الجهاز الهضمي GIT :

هنا يعمل السيرتونين كناقل عصبي منبه، فهو يزيد من حركية GIT (مستقبلات 5-HT_4) و تقلصاته للقطع المعزولة من الأمعاء .

هنا يعمل السيرتونين كناقل عصبي منبه ، فهو يزيد من حركية الجهاز الهضمي و تقلصاته للقطع المعزولة من الأمعاء بالارتباط مع 5-HT4.

الآلية : التأثير المباشر على خلايا العضلة الملساء + التأثير غير المباشر على العصبونات المعوية

يحدث إقياء (5-HT_3) بتأثير محيطي على المستقبلات في النهايات العصبية المبهمية للأنبوب الهضمي

2) العضلة الملساء smooth muscle : في الرحم و الحالب و القصبات ← تتقلص

3) الأوعية الدموية blood vessels : يعتمد تأثير 5-HT على عوامل متنوعة : كحجم الوعاء + النوع + التأثير الودي المسيطر

تتقلص الأوعية الكبيرة كالشرايين و الأوردة عادة بواسطة 5-HT مع اختلاف الحساسية بشكل كبير

مستقبلات 5-HT_{2A} تتواسط التأثير على خلايا العضلة الملساء للأوعية .

يسبب السيرتونين أيضاً توسع الأوعية vasodilation عبر مستقبلات 5-HT_1

حقن السيرتونين وريدياً عادة يؤدي لارتفاع ضغط الدم أولا بسبب تضيق الأوعية الكبيرة ثم الانخفاض بسبب التوسع الشرينيني .

4) الصفيحات Platelets :

يسبب السيرتونين تجمع الصفيحات بواسطة مستقبلات 5-HT_{2A} و الصفيحات التي تتجمع في الأوعية تؤدي إلى تحرر السيرتونين أكثر.

إذا كانت بطانة الوعاء سليمة Intact يتحرر 5-HT من الصفيحات المتلاصقة محدثة توسع وعائي مما يساعد على تحمل تدفق الدم .

أما إذا كانت البطانة متخربة (مثل بواسطة التصلب العصيدي Atherosclerosis) يسبب السيرتونين تقلص الوعاء فيؤدي إلى ضعف التدفق الدموي

5) النهايات العصبية nerve ending :

ينبه السيرتونين مستقبلة الألم (وسيط الألم) nociceptive في النهايات العصبية الحسية . يتواسط هذا التأثير مستقبلات 5-HT_3

إذا حقنت 5-HT في الجلد تسبب ألم. لسعة نبات القريص Nettle تحوي 5-HT مع مواد أخرى .

يثبط السيرتونين تحرر الناقل من العصبونات الأدرينرجية المحيطية.

يحدث إقياء (5-HT_4) بتأثير محيطي على المستقبلات في النهايات العصبية المبهمية للأنبوب الهضمي.

6) الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System :

5-HT ينبه بعض العصبونات و يثبط الآخر .

الوظائف الفارماكولوجية الفيزيولوجية و السلوكية المعينة المرتبطة خصوصاً بطرق 5-HT :

1- تغيرات السلوك و الهلوسة hallucination and behavioural changes
2- السيطرة على النقل الحسي control of sensory transmission
3- السيطرة على النوم و الأرق control of sleep and wakefulness الميلاتونين
4- السيطرة على حرارة الجسم control of body temperature
5- السيطرة على المزاج و العواطف control of mood and emotion له فعل مضاد للاكتئاب

6- الإقياء vomiting
7- يشترك في إفراز هرمونات النخامة و الغدة الصنوبرية
8- له دور في القلق و الهمود والشقيقة
9- يلجم إفراز هرمونات الوطاء نتيجة تأثيراته المضادة للغونادوتروبين

الغابا GABA = Gamma Aminobiuotric Acid

هو الناقل العصبي الرئيسي في الدماغ
أما في الحبل الشوكي و ساق المخ فالغليسين Glycin هو الناقل المهم.
الغابا لا يستطيع اختراق الحاجز الدموي الدماغي BBB = blood basrrier brain

مستقبلات الغابا :

1- مستقبلات $GABA_B$:
من نمط المستقبل المرتبط بالبروتين G تعمل بآلية تثبيط الأدينيل سيكلاز.
تتوضع ما قبل و ما بعد المشبك
عملها : تثبيط قنوات الكالسيوم مما يؤدي إلى نقص تحرر الناقل reducing transmitter release
تنشيط قنوات البوتاسيوم أي فتحها هذا ينقص إثارة ما بعد المشبك reducing postsynaptic excitability

2- مستقبلات $GABA_A$:
تعمل بآلية المستقبل المرتبط بالقناة الشاردية، القناة المرافقة لها نفوذة بشكل انتقائي لشوارد الكلور←
زيادة نفوذية الكلور تؤدي لفرط استقطاب الخلية و نتيجة ذلك ← تنقص الإثارة Excilability .
تتوضع ما بعد المشبك postsynaptically و تتوسط التثبيط السريع

الأدوية المؤثرة على مستقبلات الغابا :
مستقبلات $GABA_A$ هي هدف لعدة أدوية مركزية مهمة : بنزوديازبينات Benzodiazepines–
باربيتوريات Barbiturates– الستيروئيدات العصبية Neurosteroids

الحموض الأمينية المنبهة EAA_s

الغلوتامات glutamate
أسبارتات Aspartate
هي نواقل عصبية رئيسية منبهة في CNS
يتوزع الغلوتامات بشكل واسع متماثل و معتدل في CNS ، بتراكيز عالية أكثر من أي نسيج آخر.
المستقبلات :
metabotropic (AP-4) , kainite , AMPA , NMDA
تدعى المستقبلات الثلاث kainite , AMPA , NMDA بمستقبلات Ionotropic
المستقبلات من نوع المستقبلات المرتبطة بالأقنية الشاردية تسمى اعتماداً على مقلداتها النوعية
NMDA = N-Methyl-D-Aspartate
AMPA = α-amino-3-hydroxy-5-methy-Isoxazole
Kainate = (عشبة بحرية) Seaweed مركب تم عزله من الطحلب

مستقبلات metabotropic من نوع المستقبلات المرتبطة بالبروتين G تعتمد على تفعيل الفوسفوليباز C بانتاج IP3 و A2 أو تفعيل أو تثبيط الأدينيليل سيكلاز أو تفعيل الفوسفوليباز تحرير الكالسيوم داخل الخلوي

أدوية التخدير anesthetics

المخدرات العامة هي مواد مثبطة للجملة العصبية المركزية بحيث تزول كل أنواع الإحساسات

أهداف التخدير العام General anesthesia :

1. احداث التسكين analgesia
2. احداث فقدان الوعي unconscious
3. النساوة amnesia (فقدان ذاكرة مؤقت)
4. ارتخاء عضلي muscle relaxation
5. تثبيط للمنعكسات غير المرغوبة suppression of undesirable reflexes

مراحل التخدير anesthesia stages :

A-البداية induction

هي الفترة الزمنية التي تبدأ من وقت ادخال الدواء المخدر حتى تطور التخدير الجراحي الفعال في المريض.

يبدأ التخدير العام في الحالة الطبيعية بمخدر وريدي ← يحدث فقدان الوعي خلال 25 ثانية بعد الحقن.

ثم تعطى الأدوية المرافقة، ويعتمد اختيارها على طبيعة ونوعية العمل الجراحي اضافة لحالة المريض الصحية والفيزيولوجية.

B-المحافظة على التخدير maintenance of the anesthesia :

هي الزمن الذي يكون خلاله المريض مخدراً جراحياً

يراقب الطبيب المخدر: العلامات الحيوية للمريض + الاستجابة للمنبهات المختلفة خلال العمل الجراحي

تتم المحافظة على التخدير عادة بإدخال مخدرات غازية أو طيارة

C- الصحو recovery :

- الصحو هو الزمن الممتد من إيقاف المخدر حتى استعادة الوعي
- بعد انتهاء العمل الجراحي يسحب المخدر + يراقب استرداد الوعي مع وظائف فيزيولوجية طبيعية
- يحصل إعادة توزع الدواء المخدر من مكان التأثير (عكس مرحلة البداية)
- تتم المراقبة للتأكد من عدم وجود ارتكاسات سمية متأخرة مثل السمية الكبدية الناجمة عن مائيات الفحم الهالوجينية

D- عمق التخدير Depth of anesthesia :

قسمت إلى 4 مراحل متتالية بازدياد تثبيط الـ CNS بسبب تراكم المخدر في الدماغ

في الايتر تظهر المراحل بوضوح لأن بدء التخدير بطيء ، بينما في الهالوتان *halothane* و العديد من المخدرات لا يظهر التمييز بين المراحل.

1- المرحلة I Stage I : التسكين Analgesia :

- التدخل على النقل الحسي في السبيل الشوكي المهادي ← فقدان الحس بالألم عند اقتراب المرحلة
- المريض واع و متجاوب
- النساوة و نقص الادراك بالألم يحدث عند اقتراب المرحلة II

2- المرحلة الثانية II Stage II : الاثارة Excitement :

يكون فاقد للوعي ، و يعاني المريض من الهذيان + السلوك العدواني العنيف + ارتفاع و عدم انتظام الضغط الدموي + يزداد عدد مرات التنفس

لتجنب هذه المرحلة ← تعطى الباربيتوريات barbiturate قصيرة أمد التأثير مثل التيوبنتال *thiopental* وريدياً قبل إعطاء المخدرات انشاقاً

3- المرحلة الثالثة Stage III : التخدير الجراحي Surgical anesthesia :

يحدث فقدان وعي كامل مع تنفس منتظم + ارتخاء العضلات الهيكلية + نقص المنعكسات القرنية بشكل مترق حتى تتوقف حركات العين و تتثبت الحدقة . و يمكن مواصلة الجراحة .

4-المرحلة الرابعة Stage IV : الشلل البصلي Medullary paralysis :

تثبيط شديد لمركز التنفس + المركز الحركي الوعائي

يمكن أن ينتهي بالموت السريع ما لم يحافظ على الدوران و التنفس.

آلية التأثير العامة :

لا يوجد مستقبل نوعي للمخدرات

الآلية المقترحة:

1. تفعيل مستقبل $GABA_A$ ← زيادة حساسية المستقبل للناقل GABA ← ارتباط GABA مع المستقبل ← فتح قناة الكلور ← دخول شاردة الكلور ← تثبيط العصبون
2. تفعيل مستقبلات الغليسين المثبطة في العصبونات المحركة الشوكية
3. حصر المستقبلات النيكوتينية بعد المشبك
4. تثبيط مستقبل الغلوتامات NMDA
5. تنشيط قنوات البوتاسيوم

التأثيرات العامة للمخدرات :

بالاضافة الى التأثير المخدر لها فهي تحدث تأثيرات على معظم الاجهزة الحيوية في الجسم. من هذه التأثيرات:

1- التأثيرات التنفسية: تثبط هذه الادوية التنفس كما تثبط الاستجابة لزيادة تراكيز CO2

2- الكلية: تسبب المخدرات العامة تثبيط التدفق الدموي الكلوي والنتاج البولي

3- العضلات: تحدث الجرعات المتوسطة من المخدرات العامة ارتخاء العضلات الهيكلية

4- الجهاز القلبي الوعائي: يحدث انخفاض عام في الضغط الشرياني والمقاومة الوعائية المحيطية عند اعطاء المخدرات
5- الجهاز العصبي المركزي: تزيد تدفق الدم في المخ
6- الجهاز الهضمي: تثبط المخدرات العامة حركة الامعاء وتحرض الغثيان والاقياء
7- خفض الحرارة: يحدث انخفاض في حرارة الجسم الى أقل من 36 درجة

الأدوية المرافقة قبل التخدير :

1. البنزوديازيبينات (*midazolam* or *diazepam*) benzodiazepines: لإزالة القلق + تسهيل فقدان الذاكرة amnesia
2. الباربيتوريات : التركين barbiturates, such as *pentobarbital*, for sedation
3. مضادات الهيستامين antihistamines, such as *diphenhydramine* : للوقاية من الارتكاسات التحسسية + *ranitidine* لتقليل حموضة المعدة
4. مضادات القيء مثل الاوندانستيرون antiemetics, such as *ondansetron* : لمنع حدوث استنشاق محتويات المعدة والغثيان و الاقياء بعد العمل الجراحي
5. الأفيونيات : (مثل الفينتانيل) لأجل التسكين
opioids, such as *fentanyl*, for analgesia
6. مضادات الكولين (مثل السكوبولامين) anticholinergics, such as *scopolamine* لمنع تسرع القلب + إفراز السوائل داخل السبيل التنفسي
7. تسهل مرخيات العضلات الهيكلية

muscle relaxants include *pancuronium, doxacurium, rocuronium vecuronium, cisatricurium, atracurium, mevacurium* and *succinylcholine*
التنبيب intubation + تثبط المقوية العضلية إلى درجة متناسبة مع الجراحة ، منها فيكورونيوم – الأتراكوريوم – السكسونيل كولين

تعمل الأدوية المستخدمة قبل التخدير على:
1. تهدئة المريض
2. إزالة الألم
3. وقاية المريض من التأثيرات غير المرغوب بها الناجمة عن المخدر المعطى لاحقاً
4. لاحداث العمق المرغوب للتخدير الجراحي

أدوية التخدير :

المخدرات العامة عبارة عن مجموعة من الادوية تختلف عن بعضها بالتركيب الكيميائي و تقسم حسب طريق الاعطاء الى مخدرات استنشاقية و مخدرات وريدية.

المخدرات الانشاقية Inhalation Anesthetics

- هي الرئيسة في التخدير
- تستخدم بعد الدواء الوريدي للمحافظة على التخدير
- لها ميزة خاصة غير موجودة في المخدرات الوريدية يتغير عمق التخدير بسرعة بتغيير تركيز المخدر الانشاقي.
- تطرح بسرعة من الجسم ← لا تسبب تثبيط تنفسي بعد الجراحة.
- تتضمن:

اوكسيد الازوت ***nitrous oxide*** gas

مجموعة من مائيات الفحم الهالوجينية الطيارة volatile halogenated hydrocarbons

Halothane
Enflurane
Isoflurane
Sevoflurane
Desflurane

تسبب هذه الأدوية:

1. نقص المقاومة الوعائية الدماغية ← زيادة التروية
2. توسع القصبات
3. نقص التهوية / بالدقيقة (حجم الهواء الداخل أو الخارج من الرئتين في وحدة الزمن)

الهالوتان Halothane

- هو أول عامل هالوجيني استعمل على نطاق واسع
- هو مخدر قوي + مسكن ضعيف
- له بدء تأثير وصحو متوسط
- فترة تأثيره طويلة
- يستخدم بالمشاركة مع أوكسيد الازوت أو الأفيونيات أو المخدرات الموضعية
- يرخي العضلات الهيكلية + الرحم ← يستخدم للعمليات الجراحية النسائية

<u>تأثيرات جانبية :</u>

1. يسبب بطء القلب + لانظميات قلبية ← لأن له تأثيرات محاكية للمبهم
2. انخفاض ضغط الدم مرتبط بالتركيز ← يعطى مقبض وعائي مباشر التأثير (فنيل ايفرين) في الهبوط الزائد
3. فرط حرارة خبيث ← يعطى دانترولين. ريثما يتم سحب الغاز

السيفوفلوران Sevoflurane

- لا يخرش الطريق الهوائي أثناء البدء مناسب للبدء عبر الكمامة للأطفال .
- مقارنة مع الهالوجينات الأخرى : حلولية بالدم اقل - التقاطه سريع – اطراحه سريع – الصحو سريع
- يستقلب في الكبد ← يحرر شوارد الفلور ← سمية كلوية (مثل الانفلوران)

أوكسيد الازوت NITROUS OXIDE (NO2) أو غاز الضحك

- مسكن قوي + مخدر عام ضعيف
- يستعمل عادة بالمشاركة:
  - بتركيز 30% مع الاوكسيجين لأجل التسكين (خصوصاً في الجراحة السنية)
  - مع أدوية مخدرة أخرى أكثر قوة ← تخدير خالي من الألم
  - استعماله بتركيز 80% بدون مشاركة مخدرات أخرى ← لا يحدث التخدير الجراحي
- انحلاله ضعيف في النسج والدم ← تحركه إلى الداخل و الخارج سريع جداً
- سرعة حركته ← تؤخر التقاط الاوكسيجين أثناء الصحو ← نقص أكسجة منتشر
- لا يحدث ← ارتخاء عضلي + تثبيط تنفسي
- يؤثر على الجملة القلبية الوعائية + زيادة التدفق الدموي الدماغي ← تأثير مهمل
- هو الأقل سمية كبدية مقارنة مع المخدرات الانشاقية الأخرى ← أسلم المخدرات بشرط اعطاؤه مع الاوكسيجين بتركيز 20% و بشكل دائم

المخدرات الوريدية

- غالبا تستخدم لبدء سريع للتخدير ثم تشارك بمخدر انشاقي مناسب
- تحقن ببطء لأن تأثيرها سريع
- ينجم عن الصحو منها إعادة التوزع من مواقعها في الـ CNS

الباربيتوريات Barbiturates

التيوبنتال Thiopental مخدر قوي + مسكن ضعيف
هو الأوسع استخداما كمخدر عام وريدي
خواصه :

- أمد تأثيره قصير جداً
- انحلال عالي بالدسم
- يدخل CNS بسرعة ← يثبطها في أقل من 1 دقيقة
- توزع سريع في الأنسجة الأخرى وينتهي في التخزين في النسيج الشحمي
- تركيزه منخفض في الدماغ ← فترة تأثيره قصيرة
- يستقلب 15% منه فقط كل ساعة ← يبقى فترة طويلة في الجسم

البنزوديازيبينات Benzodiazepines

- تستخدم من أجل تركين المريض
- تحدث النساوة
- الميدازولام Midoozolam أكثرها استعمالا ثم الديازيبام Diazepam– اللورازيبام Lorazepam

الأفيونيات

- تستخدم لتأثيرها المسكن
- يشارك المورفين + أوكسيد الآزوت تخدير جيد للجراحة القلبية
- أكثرها استعمالا فينتانيل fentanyl– سوفينتانيل sofentanyl تأثيرها أسرع من المورفين
- تسبب هبوط ضغط + تثبيط تنفس + صمل عضلي + غثيان + اقياء

الايتوميدات Etomedate

- يستعمل فقط لتخدير المصابين بداء الشريان الاكليلي أو الاضطرابات قلبية وعائية كما في الصدمة
- دواء منوم – يحدث التخدير – ليس له تأثير مسكن – له بدء تخدير سريع + فترة تاثير قصيرة
- يسبب نقص مستوى الكورتيزول + ألدوستيرون لمدة 8 ساعات بسبب تثبيط β-11-hydroxylase← يجب عدم تسريبه طويلا
- يسبب ألم وريدي + حركات عضلية هيكلية ← المعالجة بالنزوديازيبينات + الافيونيات

الكيتامين Ketamin

- مخدر قصير التأثير
- يحجب تأثير الغلوتامات على مستقلبه NMDA(N- methyl-D-aspartate)
- يسبب حالة مفارقة التخدير: أي المريض واعي ولكنه مصاب بالجمود والتسكين والنساوة
- ينبه الودي ← ينبه القلب + زيادة الضغط+ زيادة النتاج القلبي
- يفيد المصابين بصدمة نقص الحجم أو الصدمة القلبية أو مرضى الربو
- محب للدسم← يعبر الحاجز الدماغي
- يستخدم بشكل رئيسي للعمليات قصيرة الزمن
- استخدامه محدود لأنه : 1. يزيد الجريان الدموي الدماغي ← يزداد الضغط داخل القحف 2. يحرض الاهلاسات بعد العملية

البروبوفول Propofol

- sedative+hypnotic- مركن + منوم
- يستخدم لبدء + المحافظة على التخدير
- بدء سريع 40 ثانية + لطيف
- يسهل تثبيط CNS + يترافق مع ظواهر مثيرة (نفضات عضلية أو فواق hiccups)
- يخفض الضغط بدون تثبيط القلب
- ينقص الضغط داخل القحف
- استخدامه واسع
- لا يسبب غثيان أو اقياء

Damascus University

المخدرات الموضعية Local Anesthetics

Lidocaine
Mepivicaine
Prilocaine
Bupivacaine
Etidocaine
Tetracaine
Procaine
Cocaine
Chloroprocaine

آليتها :

تعمل على تثبيط دخول شوارد الصوديوم عبر القنوات النوعية لشوارد الصوديوم في غشاء الخلية العصبية ← تثبيط التوصيل العصبي

- تحصر النقل العصبي للسيالات الحسية من المحيط إلى CNS ←تزيل الحس
- تحدث تسكين للألم و شلل للعضلات و تثبط المنعكسات بدون احداث فقد الوعي
- في التركيز العالي تزيل الفعالية الحركية في منطقة محددة من الجسم بدون احداث فقد الوعي
- الألياف العصبية عديمة النخاعين الصغيرة التي تنقل سيالات حس الألم و الحرارة و الحركة الذاتية أكثر حساسية لتأثيرات المخدرات الموضعية .
- أكثرها استعمالا: ليدوكائين – بروكائين – تتراكائين – بوبيفاكين
- يحدث الليدوكائين تأثير مضاد للانظميات القلبية
- إذا أضيف مقبض وعائي + مخدر موضعي ← تقل سرعة امتصاص المخدر ← تقل السمية الجهازية للمخدر + يزيد مدة تأثيره
- تنجم التأثيرات الجانبية لها عن الامتصاص الجهازي للجرعات السمية المطبقة موضعياً
- ومنها الاختلاجات + الوهط القلبي
- البوبيفاكئين أكثرها احداثا للسمية القلبية
- البروكائين يسبب ارتكاسات أرجية ناجمة عن مستقلبه حمض P -أمينوبنزويك

الأدوية المضادة للاكتئاب
ANTIDEPRESSANT DRUGS

أعراض الاكتئاب:
1- شعور بالحزن الشديد واليأس وفقدان الأمل
2- عدم القدرة على التمتع بالنشاطات المعتادة
3- تغيرات في أنماط النوم
4- تبدلات في الشهية للطعام
5- نقص في الطاقة
6- أفكار انتحارية

✓ نظرية الأمين الحيوي المنشأ:

تفترض أن الاكتئاب ناجم عن نقص النواقل المسؤولة عن المزاج ← النورأدرينالين و السيرتونين في مواقع معينة من الدماغ.
ولكن مضادات الاكتئاب تستغرق نموذجياً اسبوعين لتعطي التحسن بالمزاج.

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة
Tricyclic Antidepressants (TACs)

تضم
IMIPRAMINE الإيميبرامين
AMITRIPTYLINE الأميتربتلين
CLOMIPRAMINE الكلوميبرامين
DOXEPIN الدوكسيبين
TRIMIPRAMINE التري ميبرامين
NORTRIPTYLINE النورتريبتيلين
DESIPRAMINE الديزيبرامين
AMOXAPINE الأموكسابين
MAPROTILINE المابروتيلين
PROTRIPTYLINE البروتربتيلين

آلية التأثير:
تثبيط قوي لعود التقاط النورابي نيفرين و السيرتونين ← زيادة تركيز الناقل و بالتالي تقوية تأثيره في المستقبلات ما بعد المشبك .
2- تحصر المستقبلات الأدرنرجية ألفا - الموسكارينية – الهيستاميئية

التأثيرات:
- ترفع المزاج وتحسن الإنتباه العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي و لكنها تحتاج لإسبوعين لترفع المزاج
- تستعمل لفترة طويلة بدون أن تفقد فعاليتها
- يجب سحب الدواء ببطء للاقلال من متلازمة الانقطاع والتأثيرات الكولينرجية الارتدادية

متلازمة الانقطاع :

- بعد السحب المفاجيء
- ذات الأعمار النصفية الأقصر لها خطورة عالية
- الأعراض: صداع – تعب- أعراض الانفلونزا –الهياج – الاثارة – العصبية
- الجرعات الزائدة تسبب متلازمة السيروتونين:

فرط حرارة – صلابة عضلية – تعرق – نفضات عضلية- تبدلات في الحالة النفسية

التأثيرات الجانبية:

1- حصر مستقبلات الأستيل كولين ← تشوش الرؤية، جفاف الفم، احتباس البول، الإمساك، تفاقم الزرق ضيق الزاوية.
2- ازدياد فعالية الكاتيكولامين ← زيادة تنبيه القلب
3- حصر مستقبلات α ← هبوط ضغط + تسرع قلب انعكاسي.
4- اضطراب الوظيفة الجنسية Sexual dysfunction
5- حصر مستقبلات H_1 ← تحدث التركين
6- كسب الوزن.

الاستعمال العلاجي:

- تستخدم لعلاج الاكتئاب الشديد
- يستخدم الايميبرامين للسيطرة على بوال الفراش عند الأطفال عن طريق تقليص المصرة الداخلية للمثانة
- يستخدم الأميتربتلين لعلاج ألم الاعتلال العصبي المزمن مثل ألم الظهر والعضلات.
- فعالة في الاضطرابات الهلعية panic disorder
- يترافق الاكتئاب مع الألم العصبي: يتعدل الألم بواسطة سبيل السيرتونين و النورابينيفرين
- فعالة في تدبير الألم العصبي: اعتلال الأعصاب المحيطي السكري

مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين
Mono Amine Oxidase Inhibitors (MAOI)

الفينيلزين	phenelzine
سيليجيلين	selegiline
الترانيل سيرومين	tranylcypromine
إيزوكاربوكسازيد	Isocarboxazid

الأوكسيداز أحادي الأمين هو أنزيم ميتوكندري موجود في النسيج العصبي و الأنسجة الأخرى مثل المعي و الكبد .
يؤكسد الـ MAO الكاتيكولامينات (نور ابينيفرين – دوبامين – سيروتونين) خارج الحويصلات المشبكية عبر نزع الأمين
لذا يعتبر صمام أمان لإبطال فعالية الجزيئات الزائدة من الكاتيكولامينات المتسربة خارج الحويصل المشبكي في حالة الراحة
تشكل معظم مثبطات الـ MAO معقدات مع الأنزيم مسببةً عدم تفعيله بشكل غير عكوس مما يؤدي ← لعدم تدرك
جزيئات الناقل العصبي هذا يسمح ← بتراكم الكاتيكولامينات داخل العصبون ما قبل المشبك ← و تسريبها إلى المسافة
المشبكية فيفعل المستقبلات السيروتونينية و النورأدرينالجية ما بعد المشبك
تثبط مثبطات الـ MAO أيضا الأنزيم الموجود في الكبد و الهضم مما يؤدي ← لعدم نزع الامين التأكسدي للأدوية و المواد
المحتملة السمية مثل التيرامين

التيرامين tyramine:

- ✓ موجود في الجبن القديم – كبد الدجاج - النبيذ الأحمر – البيرة
- ✓ يطلق التيرامين في الحالة الطبيعية كميات كبيرة من الكاتيكو لامينات المختزنة في النهايات العصبية ← هذا يحدث صداعاً - تسرع قلب – غثيان – لانظميات قلبية – ارتفاع الضغط.
- ✓ يثبط التيرامين في المعي بواسطة الـ MAO .
- ✓ استخدم الفينتولامين أو البرازوسين في تدبير ارتفاع الضغط الناجم عن التيرامين

التأثيرات الجانبية:

لها تأثيرات جانبية شديدة مما يحد من استعمالها:

- هبوط ضغط انتصابي orthostatic hypotension
- تشوش الرؤية blurred vision
- جفاف الفم dry mouth
- عسرة التبول dysuria
- الإمساك constipation
- نعاس Drowsiness
- يجب تجنب الاطعمة الحاوية على التيرامين

الاستعمال العلاجي :

- تستخدم للمرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج بمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة أو للذين يعانون من القلق الشديد
- تستخدم لعلاج حالات الرهابية Phobic states .
- يستجيب لها الاكتئاب اللانموذجي لمثبطات الـ MAO يتميز بمزاج غير مستقر – اضطراب شهية
- تعد الخط العلاجي الاخير للاكتئاب بسبب خطورة التداخلات الدوائية – الدوائية و التدخلات الدوائية الغذائية

يأخذ Selegiline كلصاقات جلدية يسبب تثبيط أقل لـ MAO الكبدي

مضادات الاكتئاب اللانموذجية Antidepressants Atypical

هي مجموعة مختلطة من الأدوية التي تؤثر بعدة طرق مختلفة

و تضم :

الترازودون	TRAZODONE
النيفازودون	NEFAZODONE
الميرتازابين	MIRTAZAPINE
البوبروبيون	BUPROPION

الميرتازابين MIRTAZAPINE

- يحصر مستقبلات α_2 قبل المشبك أي يزداد تحرر النورأدرينالين و السيرتونين presynaptic α_2 receptors Block
- عمره النصفي قصير جرعة يومياً
- يسبب التركين لأنه يحصر مستقبلات H_1 ← لذا تعطى لمرضى الكآبة الذين يعانون من صعوبة النوم
- يسبب زيادة في الشهية للطعام + كسب الوزن
- لا يؤثر على الوظيفة الجنسية

النيفازودون NEFAZODONE و الترازودون TRAZODONE

- مثبطة ضعيفة لعودة التقاط السيرتونين
- يحصران مستقبلات 5-HT1A قبل المشبك فتؤدي لزيادة تحرر السيرتونين
- تسبب التركين لأنها تحصر مستقبلات الهيستامين H_1
- النيفازودون يترافق مع سمية كبدية

البوبروبيون BUPROPION

- مثبط ضعيف لعودة التقاط دوبامين +نورابينفرين
- نصف عمره قصير يؤخذ عدة مرات يومياً
- ينقص الرغبة تجاه النيكوتين عند مدمني التبغ
- تأثيراته الجانبية : جفاف الفم – تعرق – رجفان

مثبطات عود التقاط السيرتونين الانتقائية
Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors(SSRIs)

- هي أدوية الخيار الأول لعلاج الاكتئاب
- حلت مكان مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين
- تملك انتقائية تجاه السيرتونين أكثر بـ 3000 مرة منها تجاه النورأدرينالين

آلية التأثير:

- تثبط بشكل نوعي إعادة التقاط السيرتونين ← زيادة تراكيز الناقل العصبي في المسافات المشبكية ← زيادة فعالية العصبون بعد المشبك.
- تملك قدرة ضئيلة على حصر المستقبلات الموسكارينية و الأدرينرجية ألفا و الهيستامينية H_1 ، لذا تأثيراتها الجانبية قليلة وآمنة نسبياً حتى بالجرعات العالية

تضم

FLUOXETINE	الفلوكسيتين
CITALOPRAM	السيتالوبرام
ESCITALOPRAM	الإسيتالوبرام
FLUVOXAMINE	الفلوفوكسامين
PAROXETINE	الباروكسيتين
SERTRALINE	السيرترالين

التأثيرات الجانبية adverse effects :

1-اضطرابات النوم Sleep disturbances
يسبب الباروكستين + الفلوفوكسامين التركين لذا تستخدم لمرضى الكآبة الذين يعانون من صعوبات النوم
و العكس مع الفلوكسيتين و السيرترالين (منشطة)
2-اضطرابات الوظيفة الجنسية sexual dysfunction
3-صداع headache و تعرق sweating
4-قلق و هياج anxiety and agitation
5- تأثيرات هضمية (غثيان – إقياء – اسهال)gastrointestinal effects (nausea, vomiting, diarrhea)
6- ضعف و تعب weakness and fatigue
7-يجب استخدامها بحذر عند الأطفال و المراهقين خوفاً من تفاقم الاكتئاب و التفكير بالانتحار
8- الجرعة الزائدة تسبب نوب اختلاجية

الاستعمال العلاجي :

- لمعالجة الاكتئاب depression
- اضطراب الهلع panic disorder
- اضطراب الوسواس القهري obsessive-compulsive disorder

- اضطراب القلق المعمم generalized anxiety disorder
- الكرب بعد الرضح posttraumatic stress
- اضطراب القلق الاجتماعي social anxiety disorder
- انزعاج ما قبل الحيض premenstrual dysphoric disorder
- النهام العصبي bulimia nervosa

مثبطات إعادة التقاط النورابينفرين و السيرتونين
Serotonin/Nor Epinephrine Re-Uptake Inhibitors (SNRIs)

VENLAFAXINE فينلافكسين
DULOXETINE دولوكسيتين

لا تملك أي فعالية على المستقبلات الأدرنرجية أو الموسكارينية أو الهيستامينية وبالتالي تأثيراتها الجانبية أقل

VENLAFAXINE الفينلافكسين

- هو مثبط قوي لاعادة التقاط السيرتونين
- بالجرعات العالية يثبط إعادة التقاط النور ابينيفرين
- مثبط ضعيف لإعادة التقاط الدوبامين
- له فعالية مثبطة ضعيفة على جملة P450
- نصف عمره مع مستقلبه الفعال 11 ساعة
- تأثيراته الجانبية: غثيان –أرق – تركين – إمساك-خلل الوظيفة الجنسية
- بالجرعات العالية يرفع ضغط الدم + سرعة القلب

DULOXETINE الدولوكسيتين

يثبط إعادة التقاط السيرتونين والنور ابينيفرين مهما كانت جرعته
يستقلب بشكل واسع في الكبد ← لا يعطى لمرض القصور الكبدي
تأثيراته الجانبية:
غثيان –أرق – تعرق – إمساك – جفاف فم – وسن - خلل الوظيفة الجنسية

Damascus University

Opioid Drugs الأدوية الأفيونية

يعتمد تسكين الألم على نمطه :

1-الألم المفصلي الخفيف أو المتوسط – ألم الرأس ← نستخدم NSAIDs مضادات الالتهاب غير الستيرونيدية

2-الألم ذو المنشأ العصبي ← مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

3-الألم الخبيث المزمن أو الحاد ← الأفيونيات

الأفيونيات الدماغية:

ببتيدات أفيونية داخلية المنشأ

تتألف من 3 عائلات:

Enkephalins الانكفالينات

Endorphins الاندورفينات

dynorphins الدينورفينات

المستقبلات الأفيونية Opioid Receptors :

1- مستقبلات ميو Mu = μ

يعتقد بأنها المسؤولة عن أغلب التأثيرات المسكنة للألم للأفيونيات وعن بعض التأثيرات الرئيسية غير المرغوب بها مثل التثبيط التنفسي – النشوة – التركين - الاعتماد

2- مستقبلات دلتا Delta = δ

هو أكثر أهمية في المحيط و لكنها تساهم أيضاً في تسكين الألم

3- مستقبلات كابا Kappa = κ

- تساهم في تسكين الألم على المستوى الشوكي
- لا تساهم في الاعتماد
- تلعب دوراً في التأثيرات التركينية .

تقع المستقبلات في:

1-خلايا معينة في الجملة العصبية المركزية CNS

2-نهايات الأعصاب في المحيط

3-خلايا في السبيل المعدي المعوي

تتواجد المستقبلات بكثافات عالية في الدماغ:

1- جذع الدماغ Brain stem

2- الحبل الشوكي spinal cord

3- تحت المهاد Hypothalamus

4- المهاد المتوسط medial thalamus

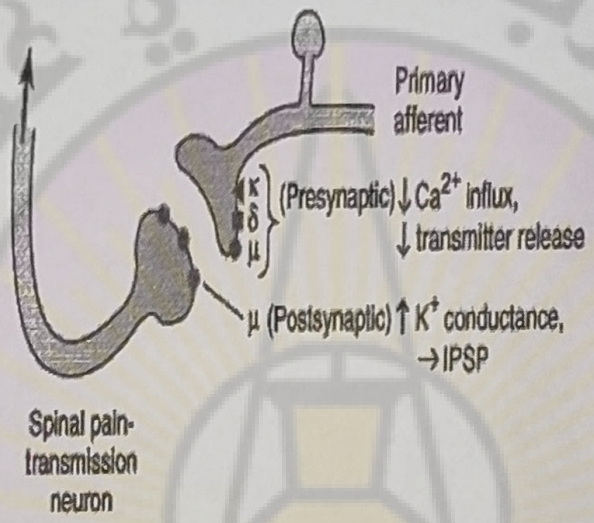
5- الجملة اللمبية Limbic System

Damascus University

6- الجملة المحيطية Periphery
7- الخلايا المناعية Immune Cells

المستقبلات الأفيونية تقترن مع البروتين المثبط G و تثبط الأدينيليل سيكلاز فيؤدي لفتح قنوات البوتاسيوم و خروج K^+ فيحدث فرط الاستقطاب + تنقص من دخول الكالسيوم فيمنع تحرر الناقل.

تتوضع المستقبلات الثلاث قبل المشبك على النهايات العصبية للألياف الواردة الحاملة لمنبهات مستقبلات الألم كما يتوضع المستقبل ميو بعد المشبك



آلية عمل المستقبلات :

- تفعيل المستقبلات بعد المشبك يحرض تثبيط الأدينيليل سيكلاز فيؤدي لفتح قنوات البوتاسيوم و بالتالي خروج البوتاسيوم فيحدث فرط الاستقطاب← يؤدي إلى تثبيط العصبونات أي التسكين أو التهدئة
- تفعيل المستقبلات الأفيونية قبل المشبك يؤدي إلى فتح قنوات البوتاسيوم ←فرط استقطاب.← إغلاق قنوات الكالسيوم← نقص دخول الكالسيوم ← تثبيط تحرر النواقل العصبية المحرضة مثل الغلوتامات

الأفيونيات Opiates

هي مركبات طبيعية من نبات الخشخاش أو صنعية تنتج تأثيرات مشابهة للمورفين
تؤثر الأفيونيات بوساطة الارتباط بمستقبلات أفيونية نوعية في CNS محدثةً تأثيرات مقلدة لتأثيرات النواقل العصبية الببتيدية الداخلية المنشأ.

تصنيف الأدوية المورفينية:
تصنف حسب التأثير:
الأفيونيات : مقلدات ومضادات مختلطة + المقلدات + مضادات
المقلدات : قوية - معتدلة - ضعيفة

المقلدات القوية strong agonists :

Morphine
Heroin
Alfentanil
Meperidine
Fentanyl
Methadone
Remifentanil
Sufentanil

المقلدات المعتدلة moderate agonists:

Codeine
Oxycodone
Propoxyphene

المقلدات والمضادات المختلطة :

Buprenorphine
Pentazocine
Butorphanol
Nalbuphine

المضادات Antagonists:

Naloxone
Naltrexone

المسكنات المركزية الأخرى : Tramadol

المقلدات القوية strong agonists

MORPHINE المورفين

آلية التأثير:

1-يحدث فرط استقطاب في الخلايا العصبية ← تثبيط إطلاق التنبيهات العصبية في العصبون بعد المشبك

2-التثبيط قبل المشبكي ← تثبيط تحرر العديد من النواقل العصبية المثارة من النهايات العصبية الحاملة للمنبهات المستقبلة للألم: غلوتامات – الحموض الأمينية المنبهة – الأستيل كولين– النورأدرينالين – السيرتونين – المادة P

3- يؤثر على مستقبلات كابا في الصحيفتين الهلامية في الحبل الشوكي

4- ينقص إطلاق المادة P التي تعدل استقبال الألم في الحبل الشوكي

<u>التأثيرات الفيزيولوجية :</u>

1- التسكين Analgesia :

يحدث المورفين التسكين (إزالة الألم بدون فقدان الوعي) عبر :

a. إنقاص تحرر المادة P
b. رفع عتبة الادراك الحسي للألم في مستوى الحبل الشوكي
c. تثبيط مركز الألم في الدماغ

2- النشوة Euphoria : شعور بالنشاط والخفة نتيجة :

- ✓ الغابا يثبط الخلايا الدوبامينية في الباحة البطنية السقيفية ventral tegmental area (VTA) في الدماغ
- ✓ تتوضع مستقبلات المورفين في النهايات المشبكية للأعصاب الغابانيرجية ← تفعيل المستقبلات قبل المشبكية ← تثبيط تحرر الغابا ← كبح التأثير المثبط على تحرر الدوبامين من VTA الى النواة المتكئة nucleus accumbance (نواتان في دائرة مكافئة-عقاب) ←
- ✓ تحرر الدوبامين الذي يترافق مع الشعور بالنشوة و السعادة

3- تثبيط منعكس السعالDepression of cough reflex

4- التنفس Respiration:

بالجرعة العادية يسبب المورفين تثبيطاً تنفسياً بسبب إنقاص حساسية عصبونات مركز التنفس للـ Co2 بالجرعات العالية المفرطة يتوقف التنفس

5- تقبض الحدقة Miosis : الحدقة الدبوسية(النقطية)علامة مميزة للمورفين.

تنتج عن تنبيه مستقبلات ميو + كابا + يعزز تنبيه نظير الودي

6- الإقياء Emesis : ينبه مباشرة منطقة زناد المستقبل الكيميائي المسؤولة عن القيء.

7- السبيل المعدي المعوي Gastrointestinal tract :

- يخف الاسهال و الزحار
- ينقص حركية العضلات الملساء
- يزيد الضغط في الطريق الصفراوي بسبب تقلص المرارة + انسداد المعصرة الصفراوية
- يسبب الإمساك.
- يزيد مقوية المعصرة الشرجية.

8- الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular:

ليس له تأثيرات سوى بالجرعات العالية

a. يثبط المركز الحركي الوعائي في جذع الدماغ ← توسع الأوعية المحيطية ← هبوط في الضغط
b. بطء القلب
c. يوسع الأوعية الدماغية
d. يزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي ← مضاد استطباب للمرضى المصابين بأذية أو رض دماغي شديد

9- إطلاق و تحرر الهيستامين : يحرر المورفين الهيستامين من الخلايا البدينة فيحدث : شرى – تعرق – توسع – وعائي– تقبض قصبي (مضاد استطباب لمرضى الربو).

10- العضلات الملساء :

a. تقلص العضلات الملساء للسبيل الصفراوي ← تشنج صفراوي
b. ازدياد مقوية الحالب + المصرة المثانية
c. تناقص تناقص قوة التقلصات الرحمية + مدتها + توتراها ← يساهم في إطالة مدة المخاض

11- التأثيرات الهرمونية:

- GnRH يثبط إفراز هرمون الحاثة للغدد الجنسية gonadotropin
- CRH يثبط إفراز هرمون الحاثة للقشر الكظري corticotropin
- ينقص تركيز الهرمون الملوتن LH
- ينقص تركيز الهرمون المنبه الجريبي FSH
- ينقص تركيز الهرمون ACTH الحاث لقشر الكظر
- ينخفض مستوى هرمون التستوستيرون
- ينخفض مستوى هرمون الكورتيزول.
- يزيد إطلاق و تحرر البرولاكتين.
- يزيد هرمون النمو
- يزيد تركيز الهرمون المضاد للإدرار ADH← يؤدي لاحتباس بولي.

الاستعمال العلاجي :

- تحرض النوم – التسكين
- معالجة الاسهال .
- إزالة السعال

الحرائك الدوائية

- الامتصاص الفموي بطيء وشاذ

استعملت الحبوب الفموية ذات التحرر البطيء أو المضخات في حالات الألم المزمن المرافق للأمراض الخبيثة.

- التوزع سريع في جميع الأنسجة بما فيها الأجنة .
- لا يعطى فموياً . أما الحقن الوريدي و العضلي و تحت الجلد فتعطي الاستجابات المطلوبة.

التأثيرات الجانبية:

1. تثبيط تنفسي شديد يؤدي إلى الموت في حالة التسمم الحاد
2. التأثير الخطير هو توقف المبادلات التنفسية عند المرضى المصابين بانتفاخ رئة أو القلب الرئوي
3. الإقياء
4. القلق
5. تأثيرات خافضة للضغط
6. يعزز نقص التروية الدماغية و الشوكية
7. عند المصابين بضخامة البروستات ← يسبب احتباسا بَولياً حاداً
8. يعطى بحذر لمرضى قصور الكظر أو وذمة مخاطية
9. مضاد استطباب للمرضى المصابين بأذية أو رض دماغي شديد بسبب ارتفاع التوتر داخل القحف.
10. مضاد استطباب لمرضى الربو أو القصور الكبدي

التحمل و الاعتماد الفيزيائي Tolerance & Physical dependence:

- يسبب الاستعمال المتكرر تحملاً : للتثبيط التنفسي + النشوة + التسكين + التركين
- لا يتطور التحمل تجاه تأثيرات المورفين التي تشمل تقبض الحدقة + الامساك
- يحصل الاعتماد النفسي ثم الفيزيائي و الفيزيولوجي بسهولة
- المورفين وأمثاله يمر بمرحلة الاعتياد النفسي ثم التحمل ثم الاعتماد الفيزيائي و الفيزيولوجي
- يسبب الانقطاع عن المورفين سلسلة استجابات ذاتية و نفسية و حركية تضعف الشخص وتسبب أعراض خطيرة.
- متلازمة الانقطاع عن المورفين : سيلان الأنف – دماع – آلام عضلية – إسهال – عدوانية

الميبيريدين meperidine

هو أفيون صنعي ذو بنية لا ترتبط بالمورفين

آلية التأثير:

يرتبط إلى المستقبلات الأفيونية خصوصاً الميو كما يرتبط مع الكابا

التأثيرات الدوائية :

1. يسبب تثبيطاً تنفسياً .
2. ليس له تأثير قلبي وعائي هام إذا أخذ فموياً .
3. يعطى زرقاً وريدياً يسبب هبوط في المقاومة المحيطية + زيادة في جريان دم المحيطي + زيادة في ضربات القلب
4. يوسع الأوعية الدماغية ← يزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي .
5. يقلص العضلات الملساء .
6. لا يسبب الحدقات الدبوسية بسبب فعاليته المشابهة للأتروبين يحدث توسعاً في الحدقة .

الاستعمال العلاجي :

1. يستعمل لتسكين أي نموذج من نماذج الألم الشديد .
2. غير مفيد سريرياً لعلاج الاسهال أو السعال .
3. يستعمل بشكل واسع في طب التوليد ← بغرض التسكين أثناء الولادة .

التأثيرات الجانبية :

- الجرعات الكبيرة أو المتكررة تحدث رعاش – قلق- نفضات عضلية بسبب تراكم مستقلبه النور ميبيريدين
- الجرعات العالية تسبب توسع الحدقة - فرط نشاط المنعكسات .
- يحدث هبوط ضغط شديد عندما يعطى بعد العمل الجراحي
- تأثيراته المضادة للموسكارين : جفاف الفم – تشوش الرؤية .
  - يسبب الاعتماد

الميتادون METHADONE

- هو دواء تركيبي تعادل فعاليته تقريباً فعالية المورفين .
- يحدث نشوة أقل
- يملك فترة تأثير أطول
- يعطى فموياً
- يظهر تأثيراً مسكناً قوياً
- يؤثر على المستقبلات ميو

التأثيرات الدوائية :

1- تأثير مسكن قوي
2- مقبض للحدقة
3- مثبط للتنفس
4- يزيد الضغط الصفراوي
5- يسبب حدوث الإمساك

الاستعمال العلاجي :

- للسيطرة على أعراض الانقطاع عند المدمنين على الهيروئين - المورفين
- يسبب تناذر سحب معتدل

فينتانيل	Fentanyl	ألفينتانيل	Alfentanil
سوفينتانيل	Sufentanil	ريميفينتانيل	Remifentanil

- يمتلك الفينتانيل قدرة تسكينية أكبر من المورفين بـ 100 مرة
- يستخدم في التخدير
- يعطى وريدياً
- بدء تأثيره سريع و فترة تأثيره قصيرة 15- 30 دقيقة .
- يؤثر على المستقبلات ميو
- يستخدم للتسكين بعد العمل الجراحي أو أثناء المخاض
- يسبب تقبض في الحدقة
- يستقلب إلى مستقلبات غير فعالة .
- يتم إطراحه بالبول مع مستقلباته .
- التأثيرات الجانبية مماثلة لمقويات المستقبل ميو

الهيروئين Heroin

- لا يوجد بشكل طبيعي
- تزداد قوته 3 أضعاف عن المورفين
- انحلاليته الكبيرة في الدسم تسمح له بعبور الحاجز الوعائي الدماغي بسرعة أكبر من المورفين هذا يسبب زيادة أكبر في النشاط عندما يؤخذ حقناً
- ينقلب في الجسم إلى المورفين
- يدوم تأثيره لمدة تساوي نصف مدة المورفين

المقلدات المعتدلة moderate agonists

البروبوكسيفين Propoxyphene

- هو مشتق من الميتادون
- يستعمل المماثل الأيمن منه كمسكن للألم الخفيف أما المماثل الأيسر كمضاد سعال فقط
- يستعمل غالبا بالاشتراك مع الاسبرين أو الاسيتامينوفين للحصول على درجة أكبر من التسكين .
- يستقلب في الكبد
- يسبب غثيان – قمه - إمساك
- الجرعة السمية تسبب تثبيط تنفسي – اختلاجات – إهلاسات – تخليط ذهني – سمية قلبية – وذمة رئوية السمية القلبية ← الموت
- إذا أخذ مع الكحول و المركنات الأخرى يحدث تثبيط شديد في الجملة العصبية المركزية - تثبيط تنفسي -

الكودئين Codeine

- ذو قدرة تسكينية أقل بكثير من المورفين
- ذو فعالية فموية عالية.
- مضاد للسعال ذو فعالية جيدة بالجرعات التي لا تسبب فعلا مسكناً
- نادراً ما يحدث الاعتماد
- يسبب نشوة أقل من المورفين
- يستعمل غالبا مع الاسبرين أو الأسيتامينوفين

المقلدات والمضادات المختلطة Mixed Agonist-Antagonists

- الأدوية التي تحصر المستقبل + تنبه الآخر
- تعتمد تأثيراتها على التعرض السابق للأفيونات

فالأشخاص الذين لم يتناولوا الأفيونات تظهر هذه الأدوية لديهم فعالية مقلدة وتستعمل لتخفيف الألم
أما الأشخاص المعتمدين على الأفيون تظهر تأثيرات حاصرة + أعراض الانقطاع

البنتازوسين Pentazocine

- يعمل كمقلد على المستقبلات كابا + مضاد ضعيف للمستقبلات ميو + دلتا
- يفعل المستقبلات في الحبل الشوكي ← يعزز التسكين
- يستخدم لإزالة الألم المعتدل
- بالجرعات العالية يحدث تثبيط تنفسي + ينقص فعالية السبيل المعدي المعوي + اهلاسات + كوابيس + يزداد الضغط الدموي + تسرع القلب
- يتطور التحمل والاعتماد
- يسبب نشوة أقل من المورفين

البوبرينوفين Buprenorphine

- يؤثر على المستقبل ميو
- يملك تأثير أطول بسبب ارتباطه القوي مع المستقبل
- استعماله الرئيسي لإزالة الادمان بالأفيونيات
- يسبب غثيان – تثبيط تنفسي – انخفاض الضغط – تركين

ترامادول Tramadol

- هو مسكن ألم مركزي.
- لا يصنف مع المورفينات
- يرتبط مع المستقبل ميو
- يثبط بشكل ضعيف إعادة التقاط النورابينفرين والسيرتونين
- يستخدم لتدبير الألم المتوسط إلى الشديد المعتدل
- فعاليته المثبطة للتنفس أقل من المورفين.

المضادات Antagonists

- ✓ ترتبط بألفة عالية إلى مستقبلات الأفيون ، و لكنها لا تفعل الاستجابة المتواسطة بالمستقبل
- ✓ تعاكس تأثير المقلدات مثل الهيروئين
- ✓ تعجل ظهور أعراض الانقطاع عن الأفيونيات

نالوكسون Naloxone

- ✓ مضاد تنافسي على المستقبلات ميو + كابا + دلتا
- ✓ يحل بسرعة محل جميع الجزيئات الأفيونية المرتبطة بالمستقبل
- ✓ يستعمل ليعاكس السبات + التثبيط التنفسي الناجم عن الجرعة الزائدة من الأفيونيات خلال 30 ثانية من الحقن الوريدي
- ✓ يعجل ظهور أعراض الانقطاع عند مفرطي تناول المورفين والهيروئين
- ✓ نصف عمر النالوكسون 60-100 دقيقة

نالتريكسون Naltrexone

- ✓ تأثيراته مشابهة للنالوكسون
- ✓ ذو مدة تأثير أطول
- ✓ تحصر جرعة مفردة وحيدة منه تأثير الهيروئين المحقون لمدة تصل إلى 48 ساعة
- ✓ مشاركة النالتريكسون + الكلونيدين clonidine (أحيانا مع البيوبرينورفين buprenorphine)
  يؤدي لإزالة الانسمام الأفيوني بسرعة
- ✓ يفيد في علاج الكحولية المزمنة بآلية غير معروفة
- ✓ يسبب سمية كبدية

جامعة دمشق Damascus University

داء باركنسون
PARKINSON 'S DISEASE

داء باركنسون هو اضطراب عصبي مترقي لحركة العضلات
يصيب بشكل رئيسي كبار السن

الأعراض Symptoms :

1- بطء الحركة bradykinesia: بطء في بدء وتنفيذ الحركات الإرادية slowness in initiating and carrying out voluntary movements

2- صلابة عضلية muscular rigidity: زيادة مقاومة الحركة

3- رجفان أثناء الراحة tremors : عادة تحدث الرعشة في الراحة عندما يجلس الشخص تهتز الذراع و تتوقف الرعشة عند ما يحاول مسك شيء

4- شذوذات المشي والجلوس abnormalities postural and gait إن نشاط الحركة من الصعب أن يبدأ أو يتوقف

الآلية الامراضية

العصبونات الدوباميينية الموجودة في السبيل الأسود المخطط Nigrostriatal Pathway
تبدأ من أجسام الخلايا في اللطخة السوداء Sustantia Nigra و تنتهي في الجسم المخطط Corpus Striatum
هما جزء من جملة النوى القاعدية الدماغية المسؤولة عن الحركة
العصبونات الواصلة بين الجسم المخطط و اللطخة السوداء تفرز الناقل المثبط GABA
العصبونات الواصلة بين اللطخة السوداء و الجسم المخطط تفرز الناقل المثبط الدوبامين
يوجد العديد من العصبونات الكولينرجية المتوسطة القصيرة في الجسم المخطط
يتواجد الأستيل كولين بتراكيز عالية في النوى القاعدية
تخرب العصبونات الدوبامنرجية المسؤولة عن إفراز الدوبامين في المادة السوداء ← تسبب تنكس النهايات العصبية عن افراز الدوبامين الى الجسم المخطط
زيادة الأستيل كولين مع نقص الدوبامين يؤدي لسلسة اشارات شاذة تسبب فقدان السيطرة على الحركات العضلية

العلاج الدوائي لداء باركنسون

تشمل استراتيجيات المعالجة الدوائية لداء باركنسون
العمل على زيادة فعالية الدوبامين الدماغي أو إنقاص الفعالية الكولنرجية المسكارينية في الدماغ أو كلاهما
أي تصحيح التوازن بين الدوبامين والأستيل كولين

الليفودوبا Levodopa

آلية التأثير:

- levodopa (l-dopa) هو طليعة استقلابية للدوبامين يستطيع أن يخترق الحاجز الدموي الدماغي ثم يتحول في العصبونات إلى الدوبامين بنزع جذر الكاربوكسيل منه بواسطة أنزيم DopaDecarboxilase دوبا ديكاربوكسيلاز
- يستعمل بدلا من الدوبامين لأن الدوبامين لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي.
- في المراحل المبكرة للمرض تكون عدد العصبونات الدوبامينرجية المتبقية في المادة السوداء حوالي 20% من العدد الطبيعي وهذا كافٍ لقلب الليفودوبا إلى دوبامين.
- و لكن عدد العصبونات يتناقص مع الزمن و يقل عدد الخلايا القادرة على إلتقاط الليفودوبا المدخل خارجياً و قلبه إلى دوبامين و خزنه و من ثم إطلاقه.
- نحصل على أفضل النتائج عند المعالجة بالليفودوبا في السنوات الأولى من العلاج. بعدها يعاني المريض من انخفاض في الإستجابة خلال السنة الثالثة إلى الخامسة من المعالجة
- الراحة التي يقدمها الليفودوبا عرضية فقط و تستمر بوجود الدواء بالجسم.
- أكثر من 90 % من الليفودوبا تتحول إلى دوبامين في المحيط مسبباً تأثيرات جانبية محيطية (غثيان ، إقياء ، هبوط ضغط ، لانظميات قلبية).
- هذا يعني أنه يجب إعطاء جرعة كبيرة من الليفودوبا عند استعماله لوحده
- لذلك يعطى بالمشاركة مع مثبطات دوباديكاربوكسيلاز فيتناقص الاستقلاب المحيطي لليفودوبا.
- يعطى الليفودوبا عادة مع carbidopa و هو دواء لا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي و لكنه يثبط أنزيم دوبا ديكاربوكسيلاز في النسج المحيطية ، هذه المشاركة تخفض من جرعة الليفودوبا و بالتالي تنقص من شدة التأثيرات الجانبية .

Sinemet = Levodopa + Carbidopa
Madopar = Levodopa + Benzeraside

التأثيرات الجانبية:

1- بسبب تنبيه مركز القيء يحدث غثيان و إقياء .
2- تأثيرات على الجملة العصبية المركزية : يحدث إهلاسات سمعية و بصرية، حركات لا ارادية شاذة ، تبدلات في المزاج ، اكتئاب ، ذهان ، قلق .
3- ينجم تسرع القلب و هبوط الضغط عن التأثيرات الدوبامينيرجية على القلب على β و α و D1 توسع الاوعية الكلوية
4- توسع حدقي
5- يتغير لون اللعاب والبول الى البني بسبب الصباغ الميلانين الناتج من أكسدة الكاتيكولامينات

مقلدات مستقبل الدوبامين Dopamine-receptor agonists

تشمل دوائين قديمين من مشتقات الأرغوت (لهما أصل نباتي) هما: Bromocriptine + Pergolide.

وأدوية حديثة ليست من مشتقات الارغوت
Apomorphine- Rotigotine- Pramipexole-ropinirole

هذه الأدوية فعالة عند المرضى المصابين بدرجة متقدمة من داء باركنسون المختلط بتقلبات حركية وعسر الحركة.
مدة فعلها أطول من الليفودوبا
لها نفس افعال الليفودوبا + نفس الاثار الجانبية

الآثار الجانبية لمقلدات الدوبامين :

- هي نفس الآثار الجانبية لليفودوبا.
- ولمشتقات الأرغوت عدة تأثيرات جانبية إضافية هي:
  - اضطرابات قلبية خطيرة
  - تفاقم الإصابة عند مرضى القرحة الهضمية
  - احمرار الأطراف المؤلم
  - يسبب تليف خلف البريتوان + تليف رئوي
  - تفاقم الإصابة عند مرضى القرحة الهضمية
  - احمرار الأطراف المؤلم لأنه يقبض الأوعية فيسيء لحالة مرض وعائي محيطي
  - يسيء لمرضى الذهان

الأمانتدين AMANTADINE

يملك عدة تأثيرات على عدد من النواقل العصبية المعنية في إحداث الداء:

1. زيادة إفراز الدوبامين.
2. حصر المستقبلات الكولينرجية.
3. تثبيط مستقبلات الغلوتامات NMDA

تأثيراته الجانبية أقل يسبب: تملل - هياج – تخليط – هلاوس
وفي الجرعات العالية: هبوط ضغط انتصابي – احتباس بولي – وذمة محيطية – جفاف فم
أقل فعالية من الليفودوبا

السيليجيلين SELGILINE أو الديبرينيل DEPRANYL

هو مثبط انتقائي للـ MAO-B (التي تستقلب الدوبامين) فيزيد من مستويات الدوبامين الدماغي
إعطاء الدوائين Selgiline + Levodopa
ينقص من جرعة الليفودوبا + يعزز من عمله
يستقلب Selgiline الى مستقلبات ذات خواص منبهة تسبب الارق الامفيتامين و الميتاأمفيتامين
methamphetamine and amphetamine

Rasagiline

مثبط غير عكوس + اصطفائي للـ MAO-B الدماغية
فعاليته أقوى بـ 5 مرات من Selgiline

مثبطات Catechol-O-methyltransferase inhibitors (COMT)
التولكابون TOLCAPONE و الانتاكابون ENTACAPONE

آلية التأثير :
هما من مثبطات أنزيم COMT الأنزيم المسؤول عن تحول الليفودوبا إلى 3-O-methyldopa (3OMD)
سبيل استقلاب الليفودوبا إلى 3OMD قصير ، لذا عند استعمال الكاربي دوبا الذي يثبط فعالية أنزيم الدوباديكاربوكسيلاز المحيطي يزداد تركيز 3OMD بشكل ملحوظ ليتنافس مع الليفودوبا على النقل الفاعل إلى الجملة العصبية المركزية .
استعمال التولكابون أو الإنتاكابون يؤدي إلى :
1- تناقص تراكيز 3OMD .
2- زيادة القبط المركزي لليفودوبا .
3- زيادة تركيز الدوبامين في الدماغ .
التولكابون يخترق الحاجز الدموي الدماغي و يثبط الـ COMT
التأثير الرئيسي لتثبيط الـ COMT في المحيط .
مدة فعل التولكابون أطول

التأثيرات الجانبية :
يسبب نفس التأثيرات الجانبية
يحدث غثيان ، قمه ، عسر حركة ، اهلاسات ، اضطراب النوم
Tolcapon يحدث تنخر كبدي صاعق وخطير

الأدوية المضادة للموسكارين Antimuscarinic agents:

آلية التأثير :
حصر المستقبلات الموسكارينية ← تنقص من التأثيرات المنبهة للأعصاب الكولينرجية في الجسم المخطط
تلعب دوراً مساعداً فقط في معالجة داء باركنسون
تشمل :
Biperiden -Procyclidine -Benzotropine -Trihexphenidyl

التأثيرات الجانبية:
تبدلات في المزاج – جفاف فم – مشاكل في الرؤيا -توسع حدقة – تخليط –اهلاسات – تسرع قلب جيبي – احتباس بولي- امساك
مضاد استطباب لمرضى الزرق- ضخامة بروستات – تضيق البواب

منبهات الجملة العصبية المركزية
central nervous system stimulants

A. المنبهات النفسية الحركية
PSYCHOMOTOR STIMULANTS

تحدث إثارة و نشوة إضافة إلى تحسين الشعور بالتعب و تنشيط الفعالية الحركية
تشمل المنبهات النفسية الحركية المجموعات التالية

- Methyxanthines
  - Theophyllin
  - Theobromine
  - Caffeine
- Nicotine
- cocaine
- amphetamin

• ميتيل كزانتينات Methyxanthines

الموجود في الشاي THEOPHYLLIN
الموجود في الكاكاو THEOBROMINE
CAFFEINE

آلية التأثير:

تثبيط أنزيم الفوسفودي استيراز phosphodiesterase الذي يحول cAMP إلى A.M.P غير الفعال مما يؤدي إلى زيادة الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP والغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP .

2- تحصر مستقبلات الأدينوزين A1 ← يمنع تقبض القصبات + يمنع تحرر الهستامين + يسبب توسع الأوعية

3- يثبط دخول الكالسيوم إلى الخلية البدينة

التأثيرات actions :

- ✓ تنبيه الجملة العصبية المركزية يسبب زيادة في الانتباه العقلي + إنقاص التعب نتيجة لتنبيه القشر و مناطق الدماغ الأخرى
- ✓ الجهاز القلبي الوعائي : زيادة معدل ضربات القلب و نتاجه
- ✓ له تأثير مدر خفيف يزيد إطراح الصوديوم + الكلور + البوتاسيوم
- ✓ تنبه إفراز حمض كلور الماء من المخاطية المعدية
- ✓ يرخي العضلات الملساء في القصبات

التأثيرات الجانبية : adverse effects

- الجرعات المعتدلة : تحدث أرق – قلق –هياج
- الجرعات العالية : تسمم يتظاهر بقيء و اختلاجات
- الجرعات القاتلة من الكافئين 10 غ (100 فنجان قهوة) تحرض لانظميات قلبية ، نادراً جداً الموت بسبب الكافئين
- تناول 6 فناجين قهوة يومياً = 600 مغ يحدث وسن و هياج وصداع . وتناول 12-15 فنجان = 1.5 غ يسبب قلق وارتعاش

النيكوتين Nicotine

آلية التأثير:

1- بالجرعات الصغيرة ينبه العقد بوساطة زوال الاستقطاب depolarization .
2- بالجرعات العالية يحصر العقد ganglionic blockers باللاستقطاب المستمر.

التأثيرات :

1. على CNS : النيكوتين ذا حلولية عالية في الدسم يعبر الح
2. اجز الدموي الدماغي
   - الجرعات القليلة تحدث درجة خفيفة من النشوة – الإثارة – الاسترخاء – التعلم – تحسن الانتباه
   - الجرعات العالية : شللاً تنفسياً مركزياً و هبوطاً شديداً في الضغط ناجم عن الشلل البصلي . + توقف نشاط السبيل الهضمي و المثانة (من حصار العقد) .
   - وسن و هياج وصداع .
3. التأثيرات المحيطية :

- ينبه العقد الودية + لب الكظر ← زيادة الضغط الدموي + زيادة معدل ضربات القلب ← أي التبغ ضار لمرضى الضغط
- التقبض الوعائي ← نقص الجريان الاكليلي ← يسيء لمرضى خناق الصدر
- تنبيه العقد نظيرة الودية ← يزيد من النشاط الحركي للامعاء

التأثيرات الجانبية

النيكوتين مادة مدمنة حيث يتطور <u>الاعتياد النفسي</u> بسرعة (أي يمكن التحكم به).
يتميز السحب بالقلق و الهياج و عدم الراحة و صعوبة التركيز و الصداع و الأرق

الكوكائين cocaine

آلية التأثير:

حصر إعادة التقاط النورابي نيفرين و السيرتونين و الدوبامين إلى داخل النهايات قبل المشبكية مركزياً و محيطياً, هذا يطيل التأثيرات المركزية و المحيطية لأحاديات الأمين هذه.

- ينبه الكوكائين القشر و جذع الدماغ و هذا يؤدي إلى تنشيط الادراك الفكري و الشعور بالنشوة ، يستمر التأثير المنبه لفترة عدة ساعات ثم يتبعه احباط و قلق، كما يسبب الاهلاس و الأوهام.
- إطالة تأثير الدوبامين في الجهاز اللمبي يحدث النشوة
- الادوية التي تؤثر على المنطقة النفسية تسبب الادمان
- زيادة تأثير النورإبي نيفرين محيطياً ينتج تسرع قلب –ارتفاع ضغط – توسع حدقة و تقبض وعائي محيطي
- يسبب فرط ارتفاع حرارة بسبب زيادة النشاط الحركي مع نقص بفقدان الحرارة بسبب تثبيط التعرق + تثبيط توسع الأوعية الجلدية + تنقص الادراك بالانزعاج الحروري.
- له تأثير مخدر موضعي بسبب حصر أقنية الصوديوم يستخدم مخدر موضعي للعين و الأنف و الحنجرة أثناء الجراحة

التأثيرات الجانبية

- قلق - ارتفاع ضغط – تسرع قلب – هيجان .
- بعد تنبيه الجملة العصبية المركزية تحصل فترة هموذ عقلي .
- الانقطاع عن الكوكائين عند المدمنين يسبب تثبيط عاطفي و فيزيائي+ هياج

الأمفيتامين amphetamine

آلية التأثير:

يسبب تأثيرات عصبية و سريرية تماثل تماما تأثير الكوكائين

1- يثبط إعادة التقاط النورإبي نيفرين و الدوبامين مركزياً و محيطياً

2- زيادة تحرر الكاتيكولامينات في المشابك الودية .

3- يثبط الأوكسيداز أحادي الأمين MAO

نتيجة هذه الآليات تزداد كمية الكاتيكولامينات في المسافات المشبكية فيزداد تفعيل المستقبلات الأدرنرجية و الدوباميرجية

التأثيرات :

ينبه المحور الدماغي الشوكي كاملاً و القشر و جذع الدماغ و البصلة ، هذا يؤدي إلى :

1- نقص الاحساس بالتعب .

2- تثبيط مركز الشهية .

3- أرق و مرح .

4- زيادة في النشاط العقلي والفيزيائي .

5- يمكن أن تحدث اختلاجات بالجرعات العالية .

الاستخدام العلاجي:

1- معالجة الاكتئاب .

2- لمعالجة اضطراب مفرط الحركة عند الأطفال hyperkinetic children المترافق مع قلة الانتباه .

3- في حالة النعاس الشديد narcolepsy النوم الانتيابي

4- لمعالجة زيادة الوزن .

التأثيرات الجانبية لمنبهات الجملة العصبية المركزية :

1- تأثيرها على الجملة العصبية المركزية : يتبع تنبيه الجملة العصبية المركزية همود عقلي

2- تأثيرات قلبية تسرع قلب – ارتفاع ضغط – تقبض أوعية

3- تأثيرات معدية معوية : غثيان – مغص بطني – إسهال .

يتطور التحمل ضد التأثيرات المنبهة بسرعة

Damascus University

المهلسات HALLUCINOGENS

تنتج المهلسات أو الادوية المحاكية للذهان:
Psychotomimetic drugs or *psychedelic* or *hallucinogenic* drugs
تغيرات عميقة في نماذج التفكير والمزاج مع تأثير خفيف على جذع الدماغ والحبل الشوكي.
لها القدرة على تحريض تبدلات في الحالات الادراكية واحداث هلوسات بصرية وسمعية.
الاشخاص الخاضعين لهذه الادوية غير قادرين على اتخاذ القرارات الطبيعية

(LSD) Lysergic Acid Diethylamide

دي ايتيل حمض الليزرجيك تشتق بنيته الكيميائية من السيرتونين
من أقوى المنبهات النفسية
له فعالية مقلدة للسيرتونين في المستقبلات 5-HT1 ما قبل المشبكية في الدماغ المتوسط و له تأثيرات السيرتونين على كل مستقبلاته باستثناء 5-HT3 أو 5-HT4
وشاد قوي على 5-HT2A ← يعزى لها التأثير المحاكي للذهان
يفعل الجملة العصبية الودية فيؤدي إلى:

- ✓ توسع حدقة
- ✓ زيادة الضغط الدموي
- ✓ زيادة حرارة الجسم
- ✓ انتصاب الشعر
- ✓ تقبض عضلات الرحم
- ✓ زيادة افراز اللعاب
- ✓ فرط تراكيز الغلوكوز بالدم

تناول جرعات قليلة منه تحدث إهلاسات مع ألوان متألقة و تغيراً في المزاج.
تناول جرعات عالية منه تسبب اعراض فصاميه
التأثيرات الجانبية:
فرط منعكسات - ضعف عضلي -غثيان
يسبب الـ LSD تحملا و اعتمادا فيزيائيا
يجهض الهالوبيريدول و المنعشات العصبيه الاخرى الفعل المهلس للـ LSD بسرعة

تتراهيدروكانبينول Tetrahydrocannabinol (THC)

القلويد الرئيسي الموجود في الماريجوانا marijuana (الحشيش أو cannabis) هو Dronabinol و يدعى THC تتراهيدروكانبينول
المستقبلات:

مستقبلات THC هي مستقبلات كانابينويدي (القنبيه cannabinoid) من نمط المرتبطة مع البروتين G:
مستقبلات CB_1 في النهايات العصبية قبل المشبك + مستقبلات CB_2 في الجهاز المناعي
توجد لجائن داخلية المنشأ endocannabinoid في CNS ترتبط مع المستقبلات الكانابينويدية

التأثيرات:

يحدث الدرونابينول DRONABINOL :

1- نشوة و مرح تنتج عن تنبيه العصبونات الدوبامينية mesolimbic ، يتبعها نعاس و ارتخاء .
2-يضعف الذاكرة القريبة والنشاط الذهني، و التعليم عبر تأثيره على قرن آمون لانها غنية بالمستقبلات.
3- ينقص القوة العضلية ويضعف النشاط الحركي عالي الدقة و المهارة.
4- تنبيه الشهية (يستمر التأثير 24 ساعة)
5- يحدث إهلاسات بصرية و توهمات.
6- جفاف الفم

تظهر تأثيراته مباشرة بعد تدخين العقار يستغرق الوصول إلى التأثيرات الأعظمية حوالي 20 دقيقة، وتزول بعد 3 ساعات

التأثيرات الجانبية

زيادة سرعة القلب - انخفاض الضغط الشرياني - احمرار الملتحمة

الاستخدام العلاجي:

- ✓ يستخدم لمرض متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDSs الذين لديهم خسارة في الوزن.
- ✓ يعطى في الاقياءات الشديدة الناجمة عن بعض أدوية المعالجة الكيماوية للسرطان.
- ✓ إنقاص ضغط باطن العين

Rimonabant

حاصر لمستقبلات CB_1
ينقص الشهية ← خسارة في الوزن ← علاجا فعالا للبدانة
يسبب اضطرابات نفسية مثل القلق والاكتئاب.

فينسكليدين Phencyclidine (PCP) "Angel Dust" غبار الملائكة

أحد الادوية المهلوسة والسامة عصبياً.

التأثيرات

يسبب : التسكين - خدر بالاطراف - ترنح بالمشي- صلابه عضليه (صمل عضلي) - تلعثم في الكلام - سلوك عدائي - سبات
تأثيره يدوم ساعات، ولكن طرحه يستمر أيام
تدوم تأثيراته العصبية المركزية بضعة أسابيع

يحدث تحملا

الأدوية الحالة للقلق والمنومة
Anxiolytic - Hypnotic Drugs

القلق حالة غير مرغوبة من التوتر والخوف والانزعاج النفسي، تشبه أعراض القلق الشديد أعراض الخوف مثل تسرع القلب – التعرق – الارتعاش – خفقان قلبي

تشمل الأدوية التالية:

الدواء المركن Sedative: هو الذي ينقص النشاط ويعدل التهيج ويهدىء المريض.

الدواء المنوم Hypnotic: يحدث نعاس ويسهل بداية التأثير، ويحافظ على حالة النوم المشابهة للنوم الطبيعي.

الدواء المزيل للقلق Anxiolytic: ينقص القلق الفيزيائي والعاطفي والإدراكي.

Hypnotics, Anxiolytics

- Benzodiazepines
- Barbiturates (not used)
- Antihistamines
- Buspirone
- Zolpidem
- Rameltone
- Eszopiclone
- ethanol

BENZODIAZEPINES البنزوديازيبينات

- البنزوديازيبين هي الأوسع استخداماً كأدوية مزيلة للقلق
- حلت محل الباربيتوريات والميبرومات لأنها أكثر فعالية وأماناً
- تؤثر على الجملة العصبية المركزية ولا تؤثر على الجملة العصبية الذاتية
- ليس لها تأثير مضاد للاكتئاب أو الذهان أو تأثير مسكن

التصنيف:

تقسم البنزوديازيبينات إلى 4 أصناف اعتماداً على نصف عمر الاطراح:

1- قصيرة التأثير جداً Ultra Short Effects

2- قصيرة التأثير Short acting Effects

نصف عمرها 6 ساعات، تضم Triazolam

3- متوسطة التأثير نصف عمرها 6- 24 ساعة، تضم

Estazolam – Temazepam

4- طويلة التأثير Long Acting Effects

نصف عمرها أكبر من 24 ساعة، تضم Flurazepam –Diazepam –Quazepam

Long Acting:

Flurazepam

Diazepam

Quazepam

Clonazepam

Clorazepate

Chlordiazepoxide

Short Acting :

Triazolam

Oxazepam

Intermediate Acting :

Alprazolam

Temazepam

Lorazepam

Estazolam

آلية التأثير:

تشكل مستقبلات البنزوديازيبينات جزء من مستقبل $GABA_A$ المرتبط بقناة الكلور الشاردية

تدعى مواقع الارتباط هذه بمستقبلات البنزوديازيبينات BZ_1 و BZ_2

- ترتبط البنزوديازيبينات مع المستقبل GABA- في موضع نوعي ذو ألفة عالية
- ارتباط البنزوديازيبينات مع المستقبل يعزز ألفة المستقبل للناقل العصبي المثبط GABA
- ارتباط الناقل العصبي المثبط GABA مع مستقبله يسبب انفتاحاً أكبر تواتراً لقنوات الكلور
- تزيد الشحنة السلبية داخل الخلية فيعزز فرط الاستقطاب أي تصبح الخلية أقل استثارة ← محدثاً تثبيطاً إضافياً للتنبيه العصبي

تأثيرات البنزوديازيبينات:

تعتمد أغلب التأثيرات العصبية المركزية للمنومات المركنة على الجرعة.

تتراوح هذه التأثيرات من التركين و زوال القلق عبوراً بالتأثير المنوم (تسهل النوم) إلى التخدير والسبات.

1) التأثير المخفف للقلق Reduction of anxiety:

- تنقص القلق عبر تعزيز النقل في العصبونات التي تحوي وحيدات α_2 α_2- $GABA_A$
- تفيد في حالات القلق المترافق مع بعض أشكال الاكتئاب والفصام والهلع والرهاب
- يجب أن تستخدم لفترات قصيرة بسبب احتمال حدوث الادمان
- التأثير المضاد للقلق أقل احداثا للتحمل من التأثيرات المركنة والمهدئة
- تستخدم البنزوديازيبينات المديدة لمعالجة القلق لفترات طويلة , *clonazepam, lorazepam, diazepam*
- الألبرازولام Alprazolam فعال في المعالجة القصيرة والطويلة الأمد للاضطرابات الهلعية panic disorders
- تأثيرات مركنة و منومة sedative and hyponotic actions:

تنقص فترة بدء النوم و تزيد من مدته. يتوسط هذا التأثير مستقبلات α_1- $GABA_A$ و خاصة Temazepam - Triazolam -Flurazepam

لا تستخدم جميع البنزوديازيبينات كأدوية منومة، وجميعها لها تأثير مركن

3) تأثيرات مضادة للاختلاج anticonvulsant:

يتوسط هذا التأثير مستقبلات α_1- $GABA_A$

Clonazepam يفيد في المعالجة المزمنة للصرع

diazepam and lorazepam لمعالجة النوب الصرعية في الحالة الصرعية.

تفيد كل من الأدوية التالية في المعالجة الحادة لسحب الكحول:

Oxazepam - Chlordiazepoxide - Diazepam - Clonazepam

4) النساوة (فقدان ذاكرة مؤقت) AMNESIA:

يتوسط هذا التأثير مستقبلات α_1- $GABA_A$

تحدث ضعف مؤقت في الذاكرة لذا تستخدم الأدوية القصيرة التأثيرة في بدء عمليات التخدير عند إجراء عمليات التنظير الباطني Endoscopy والقصبي Bronchoscopy

مثل Midazolam.

5) تأثير مرخي عضلي muscular relaxent:

عبر زيادة التثبيط قبل المشبكي للنخاع الشوكي إلى مستقبلات α_2- $GABA_A$

يفيد الديازيبام في علاج التشنجات العضلية الهيكلية.

الاعتماد Dependence:

- يسبب استخدام البنزوديازيبينات بالجرعات العالية لمدة طويلة اعتماد نفسي وفيزيائي

- يسبب القطع المفاجئ أعراض تناذر السحب: تخليط ذهني – قلق – أرق – توتر .
- تسبب البنزوديازيبينات القصيرة الأمد Triazolam تناذر سحب أشد من ذات الاطراح البطيء (أرق ارتدادي) يفضل استعماله بشكل متقطع

التأثيرات الجانبية للبنزوديازيبينات:

- ✓ الوسن drowsiness
- ✓ التخليط confusion
- ✓ الرنح ataxia
- ✓ النساوة amnesia
- ✓ تضعف تناسق الحركات الدقيقة كقيادة السيارة
- ✓ تسبب المنومات القصيرة التأثير خاصة Triazolam قلق نهاري و نساوة و أرق في الصباح الباكر.
- ✓ يجب أن تستخدم البنزوديازيبينات لفترات قصيرة من الوقت بسبب احتمال حدوث إدمان

التحذيرات:

- ✓ تستخدم بحذر عند مرضى الكبد.
- ✓ يجب تجنب استخدامها عند المرضى المصابين بالزرق الحاد الضيق الزاوية.

Flumazenil

- هو مضاد بنزوديازيبين antagonist
- يعمل بالتنافس الموضعي فيمنع البنزوديازيبين من الارتباط مع موقعه بالمستقبل
- عمره النصفي أقل من ساعة، وبدء تأثيره سريع
- يعطى بالحقن الوريدي فقط

الباربيتوريات BARBITURATES

- استبدلت الباربيتوريات بالبنزوديازيبينات لعدة أسباب:

1. تحرض على التحمل
2. تحرض الانزيمات الاستقلابية الكبدية
3. تحرض الاعتماد الفيزيائي وتترافق مع اعراض انسحاب شديدة
4. تسبب السبات بجرعاتها السمية

آلية التأثير:

- ➢ تثبط الفعالية العصبية

تسهل وتطيل التأثير المثبط للغابا والغليسين حيث تزيد مدة فتح قناة الكلور الشاردية بتوسط الغابا تحصر مستقبلات الغلوتامات الاستثارية

- ➢ البنتوباربيتال بتراكيزه التخديرية يحصر قنوات الصوديوم

➢ مواقع ارتباطها مميزة عن مواقع البنزوديازيبينات على الوحيدة β.

التصنيف:

تصنف الباربيتوريات إلى 4 أصناف تبعاً لمدة وسرعة تأثيرها:

1- قصيرة المفعول جداً Thiopental يؤثر خلال ثوان ومدة تأثيره 30 دقيقة

2- قصيرة المفعول Pentobarbital , Secobarbital , Amobarbital

3- متوسطة المفعول

4- طويلة المفعول: نصف عمرها أكبر من 24 ساعة، تضم Phenobarbital

التأثيرات:

1. تثبيط الجملة العصبية المركزية Depression of CNS:
   - بالجرعات المنخفضة تحدث التأثير المركن
   - و بالجرعات العالية تحدث التأثير المنوم يتبعه تخدير ثم السبات و الموت حسب الجرعة .
   - ليس لها تأثير مسكن
2. التثبيط التنفسي Respiratory Depression :

تثبط الاستجابة لنقص الأكسجة وللمستقبل الكيميائي لـ CO2

3. تحريض إنزيمي :

تحرض الباربيتوريات الأنزيمات الميكروزمية P450 في الكبد مما يزيد من سرعة استقلاب العديد من الأدوية .

الاستعمالات العلاجية :

التخدير العام Anesthesia : يمكن أن يحدث التخدير بأغلب الباربيتوريات حسب مدة الفعل المطلوبة Thiopental يستخدم وريدياً لإحداث التخدير

تأثيرات مضادة للاختلاج Anticonvulsant :

يستخدم phenobarbital للمعالجة الطويلة الأمد للصرع المقوي الاختلاجي (الاختلاجات الرمعية التوترية) و الحالة الصرعية ، وهو الدواء المختار لعلاج النوبات الاختلاجية الحرارية عند الأطفال .

التأثير الحال للقلق و المركن Anexiety : تستخدم كمركنات خفيفة لمعالجة حالات القلق و التوتر العضبي و الأرق .

التأثيرات الجانبية الباربيتوريات:

على الجملة العصبية المركزية:

تسبب نعاساً وضعفاً في التركيز وبطء فيزيائي وعقلي تسبب شعوراً بالتعب بعد الاستيقاظ.

الاعتماد الفيزيائي: يسبب الانقطاع المفاجئ عنها رعاشات وقلق وضعف وعدم ارتياح وغثيان ونوبات اختلاجية وتوقف قلب.

التسمم: تسبب الجرعات العالية للباربيتوريات توقف التنفس، هبوط ضغط، وهط قلبي وعائي وحدوث الوفاة

BUSPIRONE

- دواء حال للقلق المعمم
- مقلد جزئي لمستقبلات السيرتونين الدماغية $5\text{-}HT_{1A}$
- يملك بعض الألفة نحو مستقبلات 5-HT2A ,DA2,
- يخفض الحرارة
- يزيد من مستوى هرمون البرولاكتين وهرمون النمو
- تأثيراته الجانبية قليلة: صداع – دوخة – عصبية
- لا يسبب الاعتماد dependence

Hydroxyzine

- مضاد هيستاميني + مضاد إقياء
- يستخدم لمرضى ذو تاريخ سابق بإساءة استعمال الدواء
- يفيد قبل العمل الجراحي

ZOLPIDEM ، ZALEPLON

- ليست من البنزوديازيبينات و لكنها تؤثر على المستقبلات البنزوديازيبينية النوعية التي صنفت على شكل مجموعات *BZ1* .
- نصف عمر انطراحها قصير+ بدء تأثير سريع
- لا يملك فعالية مضادة للاختلاج أو مرخية للعضلات
- له تأثيرات سحب خفيفة
- تأثيراته الجانبية: هياج – صداع – نعاس – انزعاج هضمي

Eszopiclone

- مركب غير بنزوديازيبيني لمستقبلات BZ1
- يبدي فعالية لمدة 6 أشهر
- تاثيراته الجانبية : قلق – جفاف فم – صداع – وذمة محيطية

Ramelteon

- مقلد اصطفائي لمستقبلات الميلاتونين MT1,MT2
- تنبيه المستقبلات في النواة فوق التصالب البصري ← يحرض على النوم
- يستعمل لفترات طويلة لأنه لا يسبب اعتماد
- يستخدم لمرضى ذو تاريخ سابق باساءة استعمال الدواء
- يفيد قبل العمل الجراحي
- تأثيراته الجانبية: دوخة – تعب- نعاس – زيادة مستويات البرولاكتين

كلورال هيدرات CHLORAL HYDRATE

- هو مشتق ثلاثي الكلور للأسيتل ألدهيد يتحول إلى مستقلبه الفعال الايتانول ثلاثي الكلور في الجسم.
- يحدث النوم خلال 30 دقيقة و ينتهي مفعوله بعد حوالي 6 ساعات .
- يخرش الجهاز الهضمي

Ethanol

- يمتلك تأثيرات مركنة وحالة للقلق
- يثبط الجملة العصبية المركزية يسبب التركين والنوم بالجرعات العالية
- يتوزع بالجسم بشكل واسع
- يستقلب في الكبد إلى الاستيل ألدهيد بواسطة انزيم الكحول ديهيدروجيناز ثم الى الاسيتات بواسطة انزيم ألدهيد ديهيدروجيناز
- يطرح بالكلية وجزء بالرئتين
- يتآزر مع الأدوية المركنة
- تناوله المزمن يسبب: مرض كبدي خطير، والتهاب معدي، نقص تغذية، اعتلال القلب
- العلاج النوعي لسحب الكحول: البنزوديازيبينات
- لمعالجة النوب الاختلاجية لسحب الكحول: الكاربامازيبين
- تستعمل لمعالجة الاعتماد على الكحول: Naltrexone, Acamprosate

Disulfiram

- يثبط انزيم الدهيد ديهيدروجيناز ← يحصر أكسدة أستيل ألدهيد إلى حمض الأستيك ← تراكم الأستيل ألدهيد في الدم ←
- توهج ، تسرع قلب ، فرط تهوية ، غثيان
- يستعمل لمدمنين الكحول، حيث يمتنع المريض عن تناول الكحول ليمنع التأثيرات غير المرغوبة للدي سلفيرام

أ.د. شذى اللحام

الأدوية المضادة للصرع AntiEpileptic Drugs

ينتج الصرع عن اضطرابات فجائية ذات إفراغ شاذ وزائد في العصبونات الدماغية
تبدأ النوبة بإفراغ شحنة شاذة محلية ثم تنتشر في المناطق الأخرى من الدماغ محدثة اضطرابات عصبية وتشنجات

أنواع الصرع :

A. الصرع الجزئي Partial Epilepsy:
الصرع الجزئي البسيط Simple Partial
الصرع الجزئي المعقد Complex Partial

B. الصرع المعمم Generalized Epilepsy:

- الصرع المقوي الخلجاني (الصرع الكبير) Tonic-Clonic (grand mal)
- نوبات الغيبوبة (الصرع الصغير) Absence (petit mal)
- الحالة الصرعية Status Epilepticus
- الصرع العضلي الخلجاني Myo Clonic
- النوبات الحرورية Febrile Seizure
- متلازمة Lennox-Gastaut

العلاج الدوائي لداء الصرع

استراتيجيات المعالجة:

ترتكز المعالجة الأولية على النموذج النوعي للنوبة لأن المعالجة تختلف بين الداء الكبير والصغير
تشكل سمية الدواء اعتباراً هاماً وكبيراً في اختيار الدواء
تبدأ المعالجة بدواء وحيد ←إذا لم تتم السيطرة على النوبات ← نلجأ للبديل ← إذا لم تكن المعالجة مفيدة ← يشارك دواء آخر.

آليات تأثير مضادات الصرع:

a) حصر بداية الانفراغ العصبي في المنطقة البؤرية.
b) منع انتشار الانفراغ الكهربائي الشاذ إلى المناطق الدماغية المجاورة ويتم ذلك بآليات متنوعة:
1. حصر القنوات الشاردية ذات البوابات المرتبطة بالفولتاج الكهربائي :
   i. تثبيط قنوات الصوديوم
   ii. تثبيط قنوات الكالسيوم
2. تقوية التثبيط بتعزيز عمل GABA :
   i. تثبيط عود التقاط الغابا
   ii. تثبيط أنزيم الغابا ترانسْ أميناز
   iii. تفعيل مستقبلات $GABA_A$ بعد المشبك .
3. تثبيط تحرر الغلوتامات وحجب مستقبلاه NMDA

الأدوية الرئيسة المضادة للصرع :

فينوتوئين Phenytoin
كاربامازيبين Carbamazepin

حمض الفالوبرويك Valproic acid
إيثوسوكسيميد Ethosuximide
الأدوية الثانوية المضادة للصرع :
فينوباربيتال Phenobarbital
البنزوديازيبينات Benzodiazepins : كلونازيبين Clonazepine - ديازيبام Diazepam
الأدوية الحديثة المضادة للصرع :
فيجاباترين Vigabatrin
لاموتريجين Lamotrigine
فيلبامات Felbamate
غابابينتين Gabapentin
ليفتيراسيتام Lvetiracetam
تاياغابين Tiagabine
توبيرامات Topiramate
زونيساميد Zonisamide
أوكساكاربازيبين Oxcarbazepine
بيرغابالين Pergabaline
بريميدون primidone

الفينتوئين PHENYTOIN

آلية التأثير mechanism of action :
1- حصر قنوات الصوديوم ذاتْ البوابة المرتبطة بالفولتاج حيث يرتبط مع القناة في طور الراحة
2- بالتراكيز العالية جداً :
I. يحصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج
II. يتداخل بتحرر النواقل العصبية الأحادية الأمين (الكاتيكولامينات)

الاستعمال العلاجي
الفينيتوئين عالي الفعالية في علاج :
1. النوبات الجزئية
2. النوبات المقوية الخلجانية (الداء الكبير)
3. الحالة الصرعية التالية لنوبات مقوية خلجانية متكررة
4. غير فعال في علاج نوبات الغيبوبة (الداء الصغير)

التأثيرات الجانبية :
1. يثبط المخيخ + الجملة الدهليزية فيؤدي إلى حدوث الرأرأة في العين - اختلاج – ترنح .
2. الاضطرابات المعدية المعوية : غثيان – إقياء .
3. فرط تصنع اللثة خاصة عند الأطفال .
4. خشونة التعابير الوجهية عند الأطفال .
5. فقر الدم العرطل (كبير الكريات) megaloblatic animeia لأن الدواء يتداخل في استقلاب vit B12 .

6. الاضطرابات السلوكية : التخليط الذهني ، الاهلاسات ، الوسن .
7. تثبيط إطلاق الهرمون المضاد للإدرار .
8. تثبيط إفراز الأنسولين : فرط سكر الدم + البيلة الغلوكوزية .
9. يعمل كمضاد للانظميات القلبية .
10. له تأثيرات ماسخة (مشوهة) للجنين : انشقاق الشفة – انشقاق الحنك – أمراض القلب الولادية – بطء النمو – القصور العقلي .
11. الاستعمال الطويل يسبب تخلخل عظم – اعتلال أعصاب محيطي

الصرع والحمل

عدم معالجة الحامل يؤدي ← لحدوث تواتر نوبات الصرع ← نوبات نقص أكسجة ← تشوهات الجنين ← لذا تعطى الأدوية بأخفض جرعة ممكنة للسيطرة على النوبات
يجب تجنب اعطاؤها الباربيتوريات + الفالوبروات
تعطى جرعات كبيرة من حمض الفوليك قبل الحمل

الفوس فينوتوئين FOSPHENYTOIN

- طليعة دوائية prodrug تتحول الى الفينيتوئين
- يعطى حقنا عضليا أو وريدياً

الكاربامازيبين Carbamazepine

آلية التأثير mechanism of action :
حصر قنوات الصوديوم ذات البوابة المرتبطة بالفولتاج ← نقص انتشار السيالات العصبية الشاذة في الدماغ ← يثبط نشوء كمونات التأثير المتكررة في البؤرة الصرعية

الاستعمال العلاجي
الكاربامازيبين ذو فعالية عالية في :

1. جميع النوبات الجزئية وهو الدواء المختار الأول
2. النوبات المقوية الخلجانية (الداء الكبير)
3. لعلاج ألم عصب مثلث التوائم
4. الاكتئاب الهوسي
5. غير فعال في علاج نوبات الغيبوبة

التأثيرات الجانبية :

- الاعطاء المزمن يسبب خبل – سبات – تثبيط تنفسي – وسن – دوار- هزع – تشوش رؤية – طفح مميز
- يسبب مستقلبه :
- سمية كبدية خطيرة
- اعتلالات دموية : - نقص الكريات البيض
  – فقر دم لامصنع
- نقص صوديوم الدم عند المسنين

حمض الفالبرويك Valproic acid

يفيد في جميع أنواع الصرع

آلية التأثير mechanism of action :

1- يحصر قنوات الصوديوم

2- يحصر قنوات الكالسيوم من النمط T

3- يعزز تأثير GABA في المشابك المثبطة :

I. يسبب زيادة هامة في محتوى الغابا في الدماغ

II. مثبط ضعيف للأنزيمين اللذين يستقلبان GABA:

GABA Transaminase

Succinic Semialdehyde Dehydrogenase

التأثيرات الجانبية

- مقارنة مع معظم مضادات الصرع فهو نسبياً خالي من التأثيرات الضائرة .
- يسبب غثيان – إقياء – تركين – رنح – رعاش – يزداد زمن النزف لأنه يسبب نقص الصفيحات + تثبيط تجمع و تكدس الصفيحات
- التأثير الخطير هو التسمم الكبدي ← ارتفاع الأنزيمات الكبدية في المصورة يجب مراقبتها باستمرار
- له تأثير مشوه للجنين يسبب شلل الحبل الشوكي

الايثوسوكسيميد Ethosuximide

هو الدواء المختار الأول لعلاج نوبات الغيبوبة فقط

آلية التأثير mechanism of action :

تثبيط قنوات الكالسيوم من النمط T يقلل من انتشار الفعالية الكهربائية الشاذة في الدماغ .

- يمكن استخدامه للمرأة الحامل

التأثيرات الجانبية :

مهيج للمعدة يسبب غثيان - إقياء - تعب - هياج - قلق - عدم القدرة على التركيز - نقص الكريات البيض - فقر الدم اللامصنع - نقص الصفيحات .

الغابابنتين Gabapentin

هو دواء مماثل لـ GABA

آلية التأثير mechanism of action :

حصر قنوات الكالسيوم من النمط T .

2- يثبط تحرر نواقل عصبية مختلفة .

3- لا يؤثر على مستقبلات الغابا .

يستخدم كعلاج مساعد في معالجة :

I. نوبات الصرع الجزئي
II. النوبات المقوية الخلجانية المعممة
III. يخفف ألم الاعتلال العصبي السكري
IV. يخفف الألم العصبي بعد الاصابة بالحلأ
V. الالم العصبي المنشأ
VI. للشقيقة

تأثيراته الجانبية :

رأرأة العين – صداع – وسن – رنح – ارتكاسات سمية وخيمة

الفيلبامات Felbamate

آلية التأثير mechanism of action :

1- حصر قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج .
2- حصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج .
3- حصر مستقبل الغلوتامات NMDA بمنافسة الغليسين على المستقبل
4- تعزيز عمل الغابا .

يقتصر استعماله على معالجة نوبات الصرع المعندة خصوصاً متلازمة Lennox-Gestaut

السبب : خطر إحداثه فقر الدم اللامصنع - القصور الكبدي

- يسبب المستقلب : انسمام في الكبد ، انسمام في نقي العظام

اللاموتريجين Lamotrigine

آلية التأثير mechanism of action :

1- حصر قنوات الصوديوم
2- حصر قنوات الكالسيوم نمط T
3- تثبيط تحرر الحموض الأمينية المنبهة

فعال في علاج العديد من الاضطرابات الصرعية وتشمل :

1- الصرع الجزئي
2- النوبات المعممة
3- نوبات الغيبوبة النموذجية
4- متلازمة Lennox-Gestaut

تأثيراته الجانبية : غثيان – صداع – رنح – طفح

التوبيرامات Topiramate

آلية التأثير mechanism of action :

1- حصر قنوات الكالسيوم

2- حصر قنوات الصوديوم .
3- يعزز تأثير GABA بالارتباط مع مستقبلات GABA
فعال في علاج :
1- نوبات الصرع الجزئية المعندة
2- نوبات الصرع المعممة الثانوية
3- الشقيقة
تأثيراته الجانبية :
صداع - رنح - ضعف تركيز - تخليط ذهني - له تأثير مشوه للجنين - حصيات كلوية - فقدان الوزن - الزرق - قلة التعرق - فرط حرارة

الزونيساميد Zonisamide

هو مشتق من السلفاميد (مضاد جرثومي)
آلية التأثير mechanism of action :
1- حصر قنوات الكالسيوم من النمط T
2- حصر قنوات الصوديوم
3- يعزز تأثير GABA بالارتباط مع مستقبل الـ GABA
فعال في علاج نوبات الصرع الجزئية
تأثيراته الجانبية :
- يسبب حصيات كلوية
- يحدث قلة التعرق عند الأطفال لذا يجب مراقبتهم خوفاً من ارتفاع الحرارة خاصة في الصيف

بريغابالين Pregabalin

يحصر قنوات الكالسيوم ← يثبط تحرر الناقل المنبه
و لم يعرف دوره بدقة
يفيد في :
1.الصرع الجزئي partial onset seizures
2.ألم اعتلال الأعصاب السكري
neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy
3.الألم العصبي التالي للحلأ postherpetic neuralgia
4. الآلام العضلية fibromyalgia
تأثيراته الجانبية :
تغيم الرؤيا - زيادة الوزن - نعاس - وذمة محيطية