

# المرجع الدوائي في الطب النفسي

دكتور / رضا رشدي

مدرس الطب النفسي كلية طب الأزهر



مكتبة الأنجلو المصرية

١٦٥ شارع محمد فريد - القاهرة



# المرجع الدوائي في الطب النفسي

دكتور / رضا رشدي

ماجستير المخ والأعصاب والطب النفسي

دكتوراه الطب النفسي

مدرس الطب النفسي كلية طب جامعة الأزهر



## إهداء وشكر

إلى...  
أبي الذي علمني.  
أمي التي ربّنتي.

زوجتي التي سهرت وعانت حتى خرج هذا  
الكتاب إلى النور.  
إلى ابنتي روان ورزان.

شكر إلى كل أساتذتي الذين تعلمت منهم منذ  
الصغر وحتى الآن.

وشكر خاص إلى أستاذي الدكتور/ محمد  
شعلان الذي تعلمت منه الكثير ولتقديمه  
ومراجعته لهذا الكتاب

كما أتقدم بشكر خاص إلى أ.د/ أحمد شوقي  
العقباوى لتشجيعه لى ومراجعته لهذا الكتاب  
والتقديم له



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## مقدمة الطبعة الأولى

بِسْمِ اللَّهِ الْوَاحِدِ الْأَحَدِ، الْفَرْدِ الصَّمَدِ، بِسْمِ اللَّهِ الْمَعِينِ، وَالْحَمْدُ لِلَّهِ الْعَلِيِّ الْقَدِيرِ. الْحَمْدُ لِلَّهِ الْهَادِي الشَّافِي الْعَاقِي وَالصَّلَاةُ وَالسَّلَامُ عَلَى سَيِّدِ الْمُرْسَلِينَ وَإِمَامِ الْمُتَّقِينَ سَيِّدِنَا مُحَمَّدٍ وَعَلَى آلِهِ وَصَحْبِهِ الطَّيِّبِينَ الطَّاهِرِينَ . وَبَعْدُ

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانِي وَأَعَانَنِي عَلَى إِتِمَامِ هَذَا الْكِتَابِ الَّذِي يُعْتَبَرُ مَرْجِعًا فِي أَدْوِيَةِ الطَّبِّ النَّفْسِيِّ حَيْثُ يَحْتَوِي عَلَى مَجْمُوعَاتِ الْأَدْوِيَةِ الْمُسْتَعْمَدَةِ فِي مَجَالِ الطَّبِّ النَّفْسِيِّ وَيَحْتَوِي الْكِتَابُ فِي كُلِّ مَجْمُوعَةٍ عَلَى حِرَانِكِ الدَّوَاءِ وَتَأْتِيرِ الدَّوَاءِ وَالِاسْتَعْمَادَاتِ الْعِلَاجِيَّةِ وَالتَّأْتِيرَاتِ الْجَانِبِيَّةِ وَالِاحْتِيَاطَاتِ وَالتَّدَاخُلِ الْمَعْمَلِيِّ وَالتَّفَاعُلَاتِ الدَّوَانِيَّةِ - الدَّوَانِيَّةِ كَمَا أُرِدْتُ أَنْ أُضِيفَ بِأَبَا خَاصًا بِالْعِلَاجَاتِ الْمُسْتَعْمَدَةِ وَالْمَحْظُورَةِ فِي الْحَمْلِ وَالرِّضَاعَةِ وَكِبَارِ السِّنِّ وَالْكَلْبِيِّ وَالْقَلْبِيِّ وَالسُّكْرِيِّ . وَأَرْجُو أَنْ يَكُونَ هَذَا الْكِتَابُ فِي مِيزَانِ حَسَنَاتِي يَوْمَ الْقِيَامَةِ

إِنْشَاءً لِلَّهِ كَمَا أَرْجُو أَنْ يَقِيدَ كُلَّ الدَّارِسِينَ عَلَيَّ مُخْتَلَفِ دَرَجَاتِهِمْ مِنْ طُلَّابِ الْبِكَالُورِيُوسِ وَالْمَاجِسْتِيرِ وَالدُّكْتُورَاهِ كَمَا أَرْجُو أَنْ يَكُونَ مَرْجِعًا لِكُلِّ طَبِيبٍ فِي التَّخْصِصِ وَخَارِجِ التَّخْصِصِ خَاصَّةً فِي الْمَرْضِيِّ الَّذِينَ يَتَنَاوَلُونَ أَكْثَرَ مِنْ دَوَاءٍ يَسْبَبُ تَعَدُّدَ الْإِمْرَاضِ الْبَدَنِیَّةِ وَالنَّفْسِيَّةِ فِي الشَّخْصِ الْوَاحِدِ وَأَرْجُو أَنْ يَنَالَ رِضَى وَيَحُوزَ إِعْجَابَ الزَّمَلَاءِ وَيَلْبِي أَحْتِيَاجَاتِهِمْ فِي هَذَا الْمَجَالِ وَاعْلَمْ أَنَّهُ يَوْجَدُ تَقْصِيرًا فَلَا شَيْءَ كَامِلًا وَالكَمَالُ لِلَّهِ وَحْدَهُ .

وَأَرْجُو مِمَّنْ يَجِدُ أَيَّ خَطَأٍ أَوْ مِلَاحَظَةَ أَنْ يَنْبَهِنِي لِهَذَا وَسَوْفَ نَتَدَارَكُ ذَلِكَ فِي الطَّبْعَاتِ الْقَادِمَةِ إِنْ شَاءَ اللَّهُ .

وَاللَّهُ الْمُسْتَعَانُ بِهِ

د. رضا رشدي





## مقدمة

### للأستاذ الدكتور/ محمد شعلان

كان الأصل في مصر أن يكون التعليم باللغة العربية، بينما الاستثناء هو استخدام اللغة الإنجليزية. واستمر الاستثناء إلى يومنا هذا. ورغم أن هذا الأمر قد طرح على المشاركين في ندوة تطوير التعليم الطبى التى انعقدت فى الفيوم منذ ما يقرب من عشرين عاماً، وأقروا أنه لكى نبدع فى مجال علمى علينا أن نستخدم لغتنا... رغم ذلك فما زال التعليم الطبى فى مصر حبيس اللغة الإنجليزية، والعذر فى ذلك أن المراجع العلمية من كتب ومجلات متوفرة باللغة الإنجليزية دون العربية. وما زلنا نعيش "عقدة الخواجة" التى تجعلنا نستعثر باللغة العربية كلغة للتعليم والبحث فى مجال الطب. فننقسم على أنفسنا بين حياتنا العلمية التى نتواصل فيها باستخدام اللغة الإنجليزية، وحياتنا الأسرية والاجتماعية، حيث نستخدم اللغة العربية.

وكان قسم الطب النفسى بكلية طب جامعة الأزهر الأول (وحتى الآن الوحيد) الذى طبق هذه التوصية لتعريب الطب. وكان على الأطباء أن يقرءوا الكتب والمراجع باللغة الأجنبية ثم يستوعبوها ويعبروا باللغة العربية. وهى ليست مجرد ترجمة لغوية ولكن نقلة تقرب ما بين المعرفة العقلية والوجدان.

لعل هذه المحاولة تمثل تلك النقطة فى عقل المؤلف والتى يؤمل أن تنقل إلى عقل القارئ العربى سواء كان طبيباً أو غير طبيباً. فالمحتويات تغطى كل من المستويين التخصصى والعام.

فالمواطن العادى الذى يتناول علاج كثيراً ما يقرأ النشرة العلمية ويناقد الطبيب فيها. والأخصائى النفسى أو الاجتماعى فى تعامله مع عملائه فى مجال الإرشاد كثيراً ما يواجه باستفسارات عن تأثير دواء يتعاطاه.

لهذا فإن هذا الكتاب، علاوة على كونه يشكل مرجع للأطباء النفسيين فهو يصلح لغيرهم من الأطباء الذين يصفون العلاج لحالات مرضاهم والتى كثيراً ما تتكون من حالات نفسية تأخذ الشكل العضوى. بل أنه يصلح إلى حد ما للمرضى الذين وصفت لهم عقاقير عدة وصاروا من جراء قراءاتهم مثقفين دونياً. تحية للدكتور رضا رشدى وأملأ أن يستمر فى الدرب.



## مقدمة

للأستاذ الدكتور/ أحمد شوقى العقبأوى

يسعدنى أن أقدم للزملاء والزميلات العاملين فى مجال الطب النفسى والعصبى هذا الكتاب الذى يمكن أن نعتبره أول مرجع مكتبى للأدوية باللغة العربية أننى أرى أن المجهود الذى قام به المؤلف كبير وشاق ولكن يمتاز بالمعاصرة وموالية الأدوية الحديثة. نشكر له ما قام به من إسهام، وبالطبع أرى أن مثل هذا المؤلف يحتاج إلى مراجعة سنوية وتحديث كل فترة.

وبالله التوفيق،،،

د. / أحمد شوقى العقبأوى





## الفصل الأول علم الأدوية

- علم حرانك الدواء.
- علم تأثير الدواء.
- نقل الاستثارة العصبية.
- نبذة تاريخية عن أدوية الطب النفسى.
- التفاعلات الدوائية فى الطب النفسى



## الفصل الأول علم الأدوية

لدراسة علم الأدوية يجب أن نفهم أن علم الأدوية بصفة عامة يقسم إلى قسمين أساسيين :

الأول : يسمى بعلم حرائك الدواء (pharmacokinetic) ويعني ما يفعله الجسم بالدواء مثل الامتصاص والتوزيع والتأييض (الاستقلاب) والإفراغ

الثاني : فيسمى بعلم تأثير الدواء (pharmacodynamic) وهو يتناول ما يفعله الدواء في الجسم

ولكن كيف يصل الدواء إلى مكان التأثير؟

يصل الدواء إلى مكان التأثير بانتقاله من مكان إعطائه أو تناوله عبر حيزات مختلفة في الجسم ليصل إلى الدورة الدموية العمومية ومنها إلى مكان التأثير ، حيث يعتمد انتقال الدواء عبر هذه الحيزات على قدرة نفاذية عبر الأغشية الحيوية للجسم، وتعتمد نفاذية الدواء عبر الأغشية الحيوية على درجة تأينه في الوسط الحيوي الذي يوجد فيه هذا الدواء ، فلو نظرنا إلى تركيب الغشاء الحيوي لوجدنا أنه يتكون من خلايا بروتينية شحمية (دهنية) تتخللها قنوات مملوءة بالماء حيث يمر الدواء منتشراً عبر القنوات المملوءة بالماء أو عبر الجزء الشحمي للغشاء الحيوي فيما يعرف بالانتشار السلبي (passive diffusion) وذلك بإحدى الطرق الآتية :

١- الانتشار المائي :

ينتقل الدواء في حالة الانتشار المائي (Aqueous diffusion) عبر الغشاء الحيوي خلال القنوات المملوءة بالماء ولكي يمر الدواء لابد أن يكون له حجم جزيئي صغير (أقل من ١٥٠) كما يجب أن تكون له قابلية للذوبان في الماء مثل الكحول . وجود هذه القنوات محدود جداً في الأوعية الشعرية بالدماغ وذلك لمنع دخول أي مادة إلى الدماغ .

٢- الانتشار الدهني :

يمر الدواء في حالة الانتشار الدهني (lipid diffusion) عبر الغشاء الحيوي الشحمي نفسه حيث يعتمد هذا المرور على ما يلي :

أ . درجة ذوبان الدواء في الدهون (lipid solubility) فكلما كانت قابلية الدواء على الذوبان في الدهون أعلى زادت قابلية للمرور بيسر وسهولة عبر الأغشية الحيوية.

ب. درجة التأين (Degree of ionization)

١- تعبر عن درجة تأين الدواء في الوسط الحيوي.

٢- يوجد الدواء في الوسط الحيوي على هيئة متأيئة (أي حامل لشحنة) أو هيئة غير متأيئة (أي غير حامل لشحنة).

٣- الجزء غير الحامل لشحنة (أي غير المتأين) من الدواء هو الذي باستطاعته المرور عبر الأغشية الحيوية ، وذلك لدرجة العالية في الشحوم.  
جـ. الأس الهيدروجيني للوسط الحيوي (PH)

- ١- يؤثر على درجة تأين الدواء
- ٢- الوسط القلوي يتم تأين الأحماض الضعيفة ولذلك تقل فرصة مرورها عبر الأغشية الحيوية ويحدث العكس للقلويات الضعيفة .
- ٣- الوسط الحمضي : يتم تأين القلويات الضعيفة ولا تتأين الأحماض الضعيفة وتستخدم هذه الأدوية في التخلص من بعض الأدوية عند تناولها بجرع سمية عالية.

٣- الانتشار الحامل المسهل (carrier facilitated diffusion)  
توجد في حالة الانتشار الحامل المسهل مطايا على الغشاء تقوم بحمل الدواء من جهة معينة من الغشاء الحيوي إلى الجهة الأخرى كما يحدث عند نقل الليفودوبا عبر الأغشية الحيوية .

٤- الامتصاص الخلوي (pinocytosis)  
في حالة الامتصاص الخلوي يتم بلعمة جزئ الدواء بواسطة حويصلات معينة موجودة في الغشاء الحيوي هذه الحويصلات تنقل الدواء إلى الجهة الأخرى حيث يتم إفراغه ويعد هذا النوع نادراً وقليل الحدوث.

## ١- علم حرائك الدواء (Pharmacokinetic)

ماذا يحدث للدواء في الجسم ؟  
ذكرنا أن علم حرائك الدواء يعني بما يفعله الجسم للدواء أي يوضح كيفية حركة الدواء في الجسم وماذا يحدث له الي أن يتم التخلص منه ويحدث ذلك عبر الحيزات المختلفة للجسم بواسطة الامتصاص تم التوزيع تم التأيض (الاستقلاب ) وفي النهاية الإفراغ .

### أولاً : الامتصاص

يعتمد امتصاص الدواء من مكان تناوله على عدة عوامل منها ما يتعلق بالدواء ومنها ما يتعلق بالجسم نذكر منها :

أ. طريقة تناول الدواء : حيث تؤثر طريقة تناوله على درجة الامتصاص وطرق تناول الدواء هي :

- ١- عن طريق الفم.
- ٢- تحت اللسان.
- ٣- المستقيم.
- ٤- الحقن.
- ٥- الاستنشاق .
- ٦- موضعي.

وكل طريقة لها عيوب ومميزات.

ب. صيغة المستحضر الصيدلاني : حيث يوجد الدواء في عدة تراكيب ومستحضرات صيدلانية حيث تؤثر هذه التراكيب على الكمية الممتصة من الدواء فوجود الدواء في مستحضر مائي يسرع من امتصاصه أما وجوده في



مستحضر زيتي فاتنه يبطئ من امتصاصه ، ومن ناحية أخرى فان درجة امتصاص الدواء الموجودة في هيئة صلبة مثل أقراص يعتمد علي سرعة ذوبان القرص في الأمعاء ، وتركيز الدواء يؤثر في امتصاصه حيث التركيزات العالية من الدواء تسمح بامتصاص سريع والعكس مع التركيزات المنخفضة. ج. مساحة الامتصاص : كلما زادت مساحة الامتصاص ذات الكمية الممتصة من الدواء (الأمعاء مساحة واسعة وملتحمة العين مساحة صغيرة للامتصاص ) . د. الدورة الدموية : كلما زاد سريان الدم إلى العضو المعني بامتصاص الدواء زادت النسبة الممتصة من الدواء وعكس ذلك صحيح تماماً .

### ثانياً: توزيع الدواء :

بعد الامتصاص يصل الدواء إلى الدورة الدموية و يتعرض جزء منه إلى الترابط مع بروتين بلازما الدم وخاصة البومين وتعتمد درجة هذا الترابط علي نوعية الدواء . و حدوث الترابط بنسبة عالية مع بروتين بلازما الدم مهم جداً من الناحية الإكلينيكية . إذ يشكل هذا الترابط نوعاً من أنواع التداخل الدوائي . وعملية الترابط مع بروتين بلازما الدم هي عملية عكوسة. كما إنها في حالة تعادل ديناميكي (Dynamic equilibrium) و ذلك بالطريقة التالية :

دواء + بروتين البلازما  $\rightleftharpoons$  (مركب دواء - بروتين) + دواء حر. والجزء الحر من الدواء هو الذي يتعرض إلى التوزيع والتأييض والإفراغ ومن ثم الجزء المترابط مع بلازما الدم يبقى مخزناً يقوم بإفراز الدواء ببطء كلما حدث توزيع أو تأييض أو إفراغ الجزء من الدواء الحر.

ويتم توزيع الجزء الحر من الدواء إلى الحيزات التي تحتوي علي سائل الجسم ويعتمد انتقال الدواء عبر حيزات سائل الجسم علي عدة عوامل منها درجة الترابط والفرق في الأس الهيدروجيني ما بين الحيزات المختلفة . وكذلك درجة الذوبان في الدهون . ويعبر عن حركة الدواء ما بين حيزات سائل الجسم بحجم التوزيع الظاهري (Apparent volume of distribution) فنجد أن الدواء و الترابط الشديد مع بروتين البلازما مثل الـ فينيل بيوتازون (Phenylbutazone) أو الدواء ذا الجزيء الكبير مثل الـ هيبارين (Heparin) لا يستطيعان النفاذ من البلازما إلى الحيزات الأخرى ، ولذلك يكون لهما حجم توزيع ظاهري يساوي حجم البلازما أي ٠,٥% / لتر/ كيلو جرام من وزن الجسم.

ومن ناحية أخرى فان الأدوية ذات الذوبان العالي في الدهون مثل الـ فينوباربوتون والـ أيتانول تمر عبر كل الأغشية إلى داخل الخلية ومن هنا يكون لها حجم توزيع ظاهري يساوي حجم سائل الجسم أي ٠,٥٥ / لتر/ كيلو جرام من وزن الجسم. ونجد أن ترابط المركبات ذات الذوبان العالي في الشحوم تقوم بالترابط مع دهون الجسم وعضلاته وهذا ينتج عنه توزيع ظاهري أعلى من حجم سائل الجسم مثلما يحدث مع الـ هالوبيريديول وكذلك الـ مورفين .

ومن ناحية أخرى فان الدواء يمر من البلازما إلى أعضاء الجسم التي تحتوي تروية دموية جيدة مثل الدماغ والقلب والكبد والرئتين وبعدها يتم توزيع الدواء

إلى أنسجة الجسم الأخرى التي تستقبل تغذية دموية أقل مثل الجلد والأحشاء الداخلية وفي النهاية يصل الدواء إلى دهون الجسم والعضلات المخططة التي تعمل خزاناً يتم إفراز الدواء منه ببطء.

١- توزيع الدواء إلى الدماغ :

لا يوجد لبطانة الأوعية الدموية الشعرية (Capillary endothelium) بالدماغ أي قنوات مملوءة بالماء ولذلك لا يوجد هناك انتشار مائي للأدوية إلى داخل الدماغ ومن ثم فلا تدخل أي مادة موجودة في الدم إلى الدماغ . هذا التأثير سمي بالحاجز الدموي الدماغي (Blood Brain Barrier) أي أن عدم وجود قنوات مملوءة بالماء تحول دون دخول المادة إلى الدماغ .

إذا كيف تدخل الأدوية إلى الدماغ ؟ تدخل الأدوية بواسطة الانتشار الدهني أي أن المادة ذات الذوبان العالي في الدهون وغير المتأينة تدخل إلى الدماغ . وكلما زادت درجة الذوبان في الدهون ، زادت سرعة دخول المادة إلى الدماغ .

٢- توزيع الدواء إلى العظام :

العظام يقوم بتخزين بعض الأدوية والمواد السامة مثل الرصاص وبعض المعادن الأخرى وتعمل مخزن يتم منه إفراز المخزون ببطء إلى أعضاء الجسم الأخرى مثل الدماغ ليسبب تلفاً بطيئاً لتلك الأعضاء كما يقوم بتخزين أدوية معينة مثل المضادات الحيوية (التراسيكولين) ولهذا فإن هذا الدواء لا يحبذ استعماله للأطفال .

٣- توزيع الدواء إلى الجنين :

يجب التنبيه إلى أن الجنين يتعرض إلى جميع الأدوية التي تتناولها الأم ، حيث تنتقل هذه الأدوية إليه عبر المشيمة ويعتمد تركيز الدواء الذي يصل إلى الجنين على درجة ذوبانه في الدهون فكلما زادت درجة الذوبان في الدهون زادت كمية الدواء التي تصل إلى الجنين في رحم الأم ، ووصول الدواء إلى الجنين وهو في مرحلة الخلق (أي الشهور الأولى الثلاث) قد يسبب تشوهات في الخلق ولهذا فإنه من المستحسن الابتعاد عن الأدوية خلال الشهور الأولى من الحمل.

### ثالثاً: التأييض (الاستقلاب) Metabolism

يعرف التأييض كذلك بالتحول الحيوي (Biotransformation) وأهمية التأييض تكمن في تحويل الدواء إلى متأييض (Metabolite) أكثر تايئناً وأكثر ذوباناً في الماء ، باستطاعة الجسم التخلص منه بيسر وسهولة بواسطة الإفراغ . وتتم عملية التأييض بواسطة إنزيمات معينة موجودة أساساً في الكبد كما أنها توجد بقلّة في بعض الأعضاء الأخرى مثل الكلي والجهاز الهضمي والرئتين وكذلك البلازما . ولكن الكبد هو المكان الأساسي لتأييض الأدوية.

وتتم عملية التأييض على مرحلتين : المرحلة الأولى تسمى بالطور الأول للتأييض، أما المرحلة الثانية فتسمى بالطور الثاني للتأييض ولكل منهما مهمة أساسية في التأييض نختصرها في الآتي :

١- تأييض الطور الأول (Phase one metabolism)

المهمة الأساسية هي تحويل الدواء إلى مركب ذي مجموعة متفاعلة ( Reactive group) باستطاعتها الترابط مع جلوكورنيديد مثلاً (في الطور الثاني للتأييض) وذلك لإنتاج مركب أكثر تايئناً ومن ثم أكثر ذوباناً في الماء ، هذه العملية ينتج عنها في الغالب فقدان فاعلية أو تأثير الدواء قد يحدث في بعض الأحيان أن يتحول الدواء من مركب غير فعال إلى مركب فعال دوائياً كما يحدث مع الكلورال هيدرات (chloralhydrate) الذي يتحول إلى الترايكلوروايثانول (Trichloroethanol) وفي هذه الحالة يسمى المركب بسليفة الدواء (produg) ويتم تأييض الطور الأول للأدوية بواسطة الأكسدة أو الاختزال أو الحلمهة حسب التالي :

#### أ- الأكسدة (oxidation)

تتم معظم الأكسدة في البلازما الداخلية الكبدية (Hepatic endoplasmic Reticulum) بواسطة إنزيمات تعرف بـ إنزيمات الأجسام الصغغارية بالكبد (liver microsomal enzymes) متنوعة أهمها الإنزيم الـ سيتوكروم ب.٥، (cytochrom p450) الذي يوجد كذلك في عدة أشكال (٣٠-١٠٠ نوع) كل منها مسنول عن أكسدة مجموعة مختلفة من الأدوية وتشمل الأكسدة كل ما يلي:

١- نزع مجموعة الكيل (Dealkylation) من ذرة النيتروجين أو ذرة الأكسجين بالمركب كما يحدث مع مضاد الاكتئاب الـ ديسيبيرامين (Disipramine) والمسكن الـ فيناسيتين بالتوالي .

٢- الهدرلة (Hydroxylation) وذلك بإضافة مجموعة هيدروكسيل إلى السلسلة الأليفاتية أو الأروماتية للمركب كما يحدث في تأييض الـ فينوباربتون والـ فينتوين (Phenyton) بالتوالي .

٣- نزع مجموعة الأمين من المركب (Deamination) كما يحدث مع الـ أمفيتامين (Amphetamine).

#### ب - الحلمهة (Hydrolysis)

لا تحدث تفاعلات الحلمهة (تحلل بالماء) بواسطة إنزيمات الأجسام الصغغارية بالكبد ولكنها تحدث بواسطة إنزيمات معينة أخرى في أنسجة الجسم وسوائله المختلفة ، وتحدث الحلمهة للمركبات التي تحتوي علي رابطة استيرية ( Esterbound) أو رابطة أميدية (Amidebound) وذلك بتكسير المركب إلى مكوناته ، مثل حلمهة الـ استيل كولين إلى استيل (Acetyl) وكولين (Coline) بواسطة إنزيم إستراز الكولين (cholinesterases).

#### ج - الاختزال Reduction

بعض الأدوية يتم تأييضها بواسطة الاختزال مثل اختزال الكلورال هيدرات إلى تراي كلوروايثانول النشط دوائياً وتستخدم تفاعلات الاختزال الأجسام الصغغارية بالكبد .

#### ٢ - تأييض الطور الثاني (Phase two metabolism)

تهدف المرحلة الثانية في تأييض الدواء إلي ربطه مع مجموعة خاصة لجعله أكثر تأيينا وذوباناً في الماء ومن ثم يتم التخلص منه في البول ويحدث ترابط متأيض (مستقلب) الدواء مع أحد المركبات التالية :

أ - الترابط مع الجلوكورونيد (Glucuronide) : يعد الترابط مع الجلوكورونيد أهم أنواع الترابط لمعظم الأدوية حيث يحدث ترابط ما بين متأيض الدواء مع جزئ جلوكورونيد في الكبد بواسطة الإنزيم ترانسفيراز الجلوكورونيل ( Glucuronyl Transferase ) لينتج عن هذا الترابط مركب ذو ذوبان عال في الماء يتم إفراغة في البول.

ب - الترابط مع حامض الأستك (Acetic Acid) : بعض المركبات يتم ترابطها مع حامض الأستك في الكبد بواسطة إنزيم ترانسفيراز الاستيل ، فيما يعرف بالأسئلة (A cetylation) والمثال المشهور لهذا النوع من الاقتران هو اقتران الـ ايزونيازيد (Isoniazid)

ج - الترابط مع الجليسين (Glycine) : يتم ترابط أحماض الكربوكسيليك الأروماتية (Aromatic Carboxylic Acid) مثل حامض الساليسيلك مع الجليسين لينتج عن ذلك مركب أكثر تأيينا وذوباناً في الماء .

د - الترابط مع الـ سلفات (sulfate) : تترابط معظم الأدوية ذات الطبيعة الـ ستيريودية (Steroids) مع السلفات .

تأييض المرور الأولي (First pass metabolism) معظم الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم يتم نقلها بعد امتصاصها من الأمعاء عبر الوريد فوق المساريقي (Supra mesentric vein) إلي الكبد أولاً ثم إلي الدورة الدموية العمومية ، ومنها يتم توزيع الدواء الي بقية الجسم وهناك بعض الأدوية التي يتعرض معظمها الي التأييض في الكبد قبل أن تصل الي الدورة الدموية العمومية ، ومن ثم فان هذه الأدوية تصل إلي مكان التأثير بتركز صغير وغير فعال في العلاج وهذا النوع من التأييض يسمى بتأييض المرور الأولي وأحياناً يسمى بتأثير المرور الأولي (First Pass Effect) ولذلك فان هذه الأدوية تعطي بجرع عالية نسبياً عند تناولها عن طريق الفم وذلك لضمان وصول كمية كافية منها الي مكان التأثير لتعطي التأثير العلاجي المطلوب.

ويمكن تجنب تأثير المرور الأولي بإعطاء الدواء أما تحت اللسان أو بواسطة الحقن (عضلياً أو وريدياً ) وعندئذ يصل الدواء مباشرة الي الدورة الدموية العمومية متجنباً الكبد . ومن الأدوية التي تتعرض الي تأثير المرور الأولي الـ فلوفينازين Fluphenazine والـ بروبرانولول (Propranolol) .

العوامل المؤثرة علي عملية التحول الحيوي

١ - الاختلاف الخلقي أو الوراثي .

٢ - التداخل الدوائي : التداخل بين دوائين قد يسبب إبطاء أو إسراع عملية التأييض لأي من الدوائين، هذا التداخل يعرف بالتداخل عند موضع الدواء ( Pharmacokinetic interaction ) وأشهر أنواع التداخل الدوائي عند

موضع التأييض يشمل الإنزيمات المسنولة عن الأكسدة (إنزيمات الأجسام الصغفانرية بالكبد) فهناك من الأدوية ما يسبب زيادة نشاط هذه الإنزيمات وهذا يؤدي الي زيادة سرعة تأييض الادوية التي يتم تأييضها بهذه الإنزيمات وهناك أدوية تقوم بتنشيط نشاط هذه الإنزيمات فتؤدي إلي تخفيض سرعة تأييض الادوية التي تتأييض بهذه الإنزيمات .

### ٣- حالة الكبد :

١- قد يؤثر مرض الكبد في بعض الأحيان علي سرعة تأييض الأدوية وخاصة الأدوية التي يتم تأييضها بواسطة المرور الأولي عبر الكبد حيث أن معظم الجرعة من هذه الادوية سوف تتجوا من تأييض المرور الأولي وتصل الي الدورة الدموية العمومية ، ومن ثم الي مكان التأثير بجرع عالية ينتج عنها سمية عالية .

٢- ومن ناحية أخرى فان المرض الكبدي قد يؤثر علي درجة ترابط الدواء مع بروتين بلازما الدم ، وهذا بدوره يؤثر من ثم علي الكمية الحرة من الدواء المتوفرة عند مكان التأثير وهذا بدوره يؤثر علي التأثير العلاجي المتوقع من الدواء.

٤- السن : تؤثر السن مباشرة علي عملية التأييض فسرعة التأييض في الأطفال حديثي الولادة تكون بطيئة وذلك لان الإنزيمات المسنولة عن التأييض لم تجهز بالكامل بعد ولهذا فإتنا نجد دواء مثل الـ فينوباربيتون له عمر نصفي طويل نسبيا مقارنة بالبالغين . ومن ناحية أخرى فإن نسبة الترابط مع بروتين بلازما الدم لبعض الادوية تكون منخفضة ولذلك فان حجم التوزيع الظاهري يكون عاليا كما يحدث مع الساليسيلات والـ أمبيسلين . كما أن سرعة إفراغ الدواء من الجسم وخاصة تلك التي تعتمد في إفراغها علي الكلي تكون بطيئة بنسبة قد تصل الي ٣٠% من سرعة الإفراغ عند البالغين ولهذا يجب معايرة جرعة الدواء للمواليد حديثي الولادة . ومن العجيب أن بعض الأدوية تتعرض الي تأييض سريع في مرحلة الانتقال من سن حديثي الولادة الي سن الأطفال كما يحدث مع الـ فينوباريتون . ولا يحدث تغير كبير في حركة الدواء عندما يتقدم الإنسان في العمر ما عدا بعض النقص في درجة الترابط مع بروتين بلازما الدم وسرعة التأييض والإفراغ.

### رابعا : الإفراغ (Excretion)

يتم إفراغ الدواء وهو في صورته المتأينة أو المترابطة الأكثر ذوبانا في الماء عبر الكلي أو في الصفراء أو الجلد أو اللعاب أو حليب الأم أو البراز أو الرنتين وتعد الكلي هي العضو الأساسي الذي يتحمل مسؤولية إفراغ الأدوية .

### علم حرائك الدواء الإكلينيكي

هناك مفهوم عام بوجود علاقة ما بين التأثير العلاجي أو السمي للدواء وتركيزه في الدم بحيث تزداد فاعلية الدواء كلما زاد تركيزه في الدم . إلى حد معين ، وبعد هذا الحد فإن أي زيادة في تركيز الدواء في الدم يتبعها ظهور أعراض التسمم .

كما يوجد اعتقاد عام بوجود علاقة ما بين تركيز الدواء في الدم وتركيزه عند موضع التأثير بحيث أن أي زيادة في تركيز الدواء في الدم يتبعها زيادة موازية لتركيز الدواء عند موضع التأثير والعكس صحيح . أن دراسة العلاقة ما بين تركيز الدواء في الدم والتأثير يعرف بعلم حرائك الدواء الإكلينيكي .

أهم العوامل التي تحدد تركيز الدواء في الدم تشمل كلا من :

- ١- الخلوص (clearance) : وهي تقيس مقدرة الجسم على التخلص من الدواء إما بواسطة التأيض أو الإفراغ .
- ٢- حجم التوزيع (Volume of distribution) : الذي يقيس المساحة المتوفرة في الجسم لاحتواء الدواء .
- ٣- التوفر الحيوي (Bioavailability) : الذي يقيس كمية الدواء التي تصل الي الدورة الدموية العمومية بعد امتصاصها .

تحديد الجرعة العلاجية :

من المهم تحديد الجرعة العلاجية للدواء وذلك بناء علي حركة الدواء في الجسم ومن المعلوم أن التأثير العلاجي للدواء لا يحدث حتى يصل الدواء الي مكان التأثير بتركز فعال علاجياً (Effective Therapeutic concentration) وأن يبقى تركيز الدواء في الدم في حالة ثابتة فيما يعرف بحالة التركيز الثابت ( steady state concentration) . ولكي يتم ذلك لا بد لنا في البداية من تحديد جرعة الدواء وتحديد وسيلة تناول الدواء وكذلك تحديد عدد مرات تناول الدواء خلال الأربع وعشرون ساعة وذلك حسب الآتي :

١- الجرعة الداعمة (Maintenance dose)

لكي نحافظ علي حالة التركيز الثابت للدواء لابد لنا من إعطاء الدواء بجرع تساوي كمية الدواء التي تعرضت للتخلص ( الطرح Elimination) من قبل الجسم أي أن الكمية الداخلة من الدواء الي الجسم لا بد أن تساوي الكمية الخارجة منه. والجرعة الداعمة عادة ما تكون ثابتة خلال فترة العلاج إذ تعطي الجرعة الداعمة في الوقت الذي تبدأ فيه الجرعة السابقة من الدواء في الاختفاء من الجسم كما أن الفترة ما بين الجرعات تكون ثابتة ، ويتم اختيار الفترة ما بين الجرعات بناء علي عدة معطيات ، فاختيار فترات متقاربة سوف ينتج عنه تذبذب بسيط في تركيز الدواء في البلازما إما اختيار فترات متباعدة فسوف ينتج عنه تذبذب أكثر في تركيز الدواء في البلازما.

٢- الجرعة التحميلية (Loading dose)

تحتاج بعض الحالات العلاجية إلى تأثير سريع للدواء في الجسم . ولا يأتي هذا إلا بإعطاء جرعة عالية من الدواء تدعي بالجرعة التحميلية في بداية العلاج . وهذه الجرعة تسبب رفع تركيز الدواء في البلازما الي حالة التركيز الثابت في اقصر وقت ثم يتم متابعة العلاج بواسطة الجرعة الداعمة ويتم الحصول علي الجرعة التحميلية من حاصل ضرب التركيز الثابت في حجم التوزيع.

## ٢ - علم التأثير الدوائي (Pharmacodynamic)

يصل الدواء بعد تناوله الي مكان التأثير بواسطة التوزيع حيث يصدر عن الدواء تأثير معين. ونقص التأثير الدوائي وآلية هذا التأثير يعرفان بعلم التأثير الدوائي. ولقد تعددت النظريات القديمة التي حاولت تفسير آلية التأثير الدوائي ومن هذه النظريات تلك التي اقترحها العالم ارلش (Ehrlich) في القرن التاسع عشر والتي يقول فيها (لا يعمل الدواء إلا بعد ارتباطه) ولقد أثبت العلم الحديث أن معظم الأدوية و ليست جميعها، تأتي بمفعولها الدوائي بعد الترابط مع جزئ بروتيني من أحد مكونات الخلية الحية التي قد تكون مكونا من المكونات الآتية :

أولاً: الإنزيمات (Enzymes)

الإنزيمات المسؤولة عن خلق أو تكسير بعض مكونات الخلية مثل الأسبرين الذي يأتي بمفعوله المضاد للالتهاب بواسطة تثبيط نشاط الإنزيم سيكلو أوكسجيناز (Cyclo-Oxygenase) المسئول عن خلق وسائط الالتهاب ( inflammatory mediators ) .

ثانياً : البروتينات الناقلة (carrier proteins)

يوجد في غشاء الخلية بروتينات ناقلة مسؤولة عن نقل بعض الجزيئات المعينة الي داخل أو خارج الخلية كما يحدث مع مضخة الصوديوم النشطة ( Sodium pump) المسؤولة عن ضخ ايونات الصوديوم خارج الخلية هذه المضخة يقوم بتثبيطها بعض الادوية مثل الـ ديجيتالس (Digitalis) كما يقوم الـ هيميكولينوم (Hemicholinum) بتثبيط نقل الـ كولين الي داخل النهايات العصبية الكولنجية وبذلك يثبط خلق الـ أستيل كولين .

ثالثاً : قنوات الأيونات (الشوارد) (Ion channels)

قنوات الأيونات هي التي تسمح بمرور الأيونات من خلالها عبر غشاء الخلية الي داخلها أو خارجها ولذلك فهي المسؤولة عن استثارة أو تثبيط نشاط الخلية النشطة وسوف نجد لكل أيون قناة معينة ، فللصوديوم مثلاً قنوات معينة تسمى قنوات الصوديوم لا تسمح إلا بمرور أيونات الصوديوم وكذلك قنوات الكالسيوم ، وكذلك بقية الأيونات وبعض قنوات الأيونات مرتبطة بمستقبل معين حيث أن فتح هذه القنوات يعتمد علي استثارة هذه المستقبلات بواسطة دواء معين يسمى بالشدادة (Agonist) ينتج عنه فتح هذه القنوات وتدفق أيون معين من خلالها . كما أن هناك أدوية لها تأثير مباشر علي قنوات الأيونات ومن الأمثلة المشهورة للأدوية التي تعمل مباشرة علي قنوات الأيونات ، الادوية المغلقة (الحاصرة) لقنوات الكالسيوم (Calcium channel blockers). كما تقوم المخدرات الموضعية (local Anaesthetics) بمنع فتح قنوات الصوديوم المعتمدة علي

الفولتاج ومن ثم تثبيط نقل النشاط العصبي عبر الجملة العصبية ، كما أنها تثبط النشاط الذاتي لغير الخلايا العصبية مثل الخلايا القلبية .

#### رابعا : المستقبلات (receptors)

معظم الادوية المستعملة في العلاج الدوائي تأتي بمفعولها العلاجي بواسطة الاتحاد مع مستقبلات معينة فينتج عن هذا الاتحاد تغيير وظيفة فسيولوجية قائمة أما بمنعها أو تقويتها . والمستقبلات (جمع مستقبل) عبارة عن جزئ خلوي ضخم يوجد أما في جدار الخلية أو في سيتوبلازم الخلية أو في نواة الخلية متورط بطريقة مباشرة في الإشارات الكيميائية ما بين الخلايا وداخل الخلايا .

والادوية التي لها قدرة علي الترابط مع المستقبل يقال أنها لها ألفة لهذه المستقبلات (Affinity) أي قابلية للاتحاد . وإذا ما نتج عن هذا الاتحاد أو الترابط تأثير مشابه للتأثير الفسيولوجي فيقال أن لهذه الأدوية نشاطا ضمنياً – ذاتياً (intrinsic Activity) أو نشاطا داخلي المنشأ . والأدوية التي تتمتع بالألفة الي مستقبل معين ولها نشاط ضمنى تعرف بالشادات (مفردتها شادة) ( Agonists) . ومن الشادات ما لها القدرة علي إحداث الاستجابة القصوى التي بالإمكان الحصول عليها من النسيج أو العضو عند الجرعة العالية هذه الشادات تعرف التامة أو الكاملة (Full Agonist) ويقال أن لهذه الأدوية نجاعة أو مروراً عالياً وفاعلية (Efficacy) أي أن لها قوة تأثير عالية . كما أن هناك من الادوية ما لا يسبب الاستجابة القصوى للنسيج أو العضو مهما زدت من تركيز هذه الأدوية ولذلك فإن لهذه الأدوية نجاعة أو مروراً ذاتياً . هذه الأدوية تعرف بالشادة الجزئية (Partial Agonist) وذلك لان هذه الأدوية خفقت في أحداث الاستجابة القصوى الممكنة .

أما الأدوية التي تترابط أو تتحد مع المستقبل ولا ينتج عن هذا الاتحاد أي فعل وهي تمنع وقوع فعل فسيولوجي قائم (مثل تقلص الأمعاء) نتيجة شادة داخلية في الجسم أو شادة خارجية فإن هذه الأدوية تعرف بالضواد (مفردتها ضادة Antagonists) ولذلك فإن للضادة نجاعة أو مردوداً يساوي صفراً ، لأنه لا ينتج عن اتحادها مع المستقبلات أي فعل دوائي ولكنها تمنع تأثير الشادة الخارجية أو الداخلية في الجسم . وبصفة عامة يختلف الاستجابة التي يحدثها أي دواء في الجسم بناء علي عدة عوامل أهمها التركيز الذي يصل به الدواء إلى المكان الذي توجد فيه المستقبلات وكذلك علي نوع المستقبلات وتوزيعها في الجسم وإذا ما كانت هذه المستقبلات موزعة في جميع مساحة الجسم وأعضائه . فانه من المتوقع أن لا يكون للدواء تأثير مميز على عضو معين ومن المتوقع أيضا أن يكون تأثيره السام موزعا علي كل الجسم .

السمات الجزئية لآلية التأثير الدوائي :



بعدما تعرفنا علي كيفية تأثير الدواء علي المستقبلات وعلاقة الجرعة بالاستجابة التدريجية أصبح بالإمكان الآن وضع تفصيل أكثر لآلية تأثير الأدوية علي المستوي الخلوي وما يحدث ما بعد استثارة المستقبل من قبل الشادة .

إن اتحاد الدواء بالمستقبل يعرف الآن بعملية الاقتران (Coupling process) حيث ينتج عن هذا الترابط تغير في شكل المستقبل يسبب من ثم استثارة آليات معينة تسمى بالآليات الإشارية (Signaling mechanism) تقوم بدورها باستثارة آليات التحويل (Transduction mechanism) التي تسبب تغيرات معينة في مكونات الخلية ينتج عنها الاستجابة الدوائية .

وقد تعرف العلماء علي أربعة أنواع من المستقبلات المتصلة بطريقة مميزة يمكن مميز من مكونات الخلية واستثارة أي من هذه المستقبلات يسبب سلسلة من التفاعلات المميزة لتلك المستقبلات.

أولاً : المستقبلات ذات الارتباط المباشر مع قنوات الايونات . يتحكم هذا النوع من المستقبلات في أسرع نقل للنشاط العصبي داخل الجسم والناقل العصبي ( Neurotransmitter ) هو الوسيط الذي يقوم بعد اتحاده مع مستقبلات موجودة في الغشاء ما بعد التشابك بزيادة نفاذية الغشاء إلى أيونات معينة أي يفتح قنوات الأيونات فيسبب استثارة أو تثبيط غشاء ما بعد التشابك الذي قد يكون عصباً أو عضله . مثل الـ استيل كولين وهو ناقل عصبي استثنائي عند المستقبلات النيكوتينية حيث توجد هذه المستقبلات النيكوتينية على العضلة المخططة وتسبب استثارة المستقبلات النيكوتينية عن طريق الـ استيل كولين علي فتح قنوات الصوديوم حيث يتدفق الصوديوم الي داخل الخلية مسببا إزالة استقطابها (Depolarisation) (أي استثارتها) .

من ناحية أخرى فإن الجابا (حامض الامينوبيوتيرك - GABA) (Yaminobutric acid) الذي يقوم باستثارة مستقبلات خاصة به يسبب فتح قنوات الكلوريد ، ومن ثم يتدفق ايون الكلوريد الي داخل الخلية مسببا فرط استقطابها (Hyperpolarization) (أي تثبيط التنشيط فيها ) ولا يأخذ هذا النوع من التأثير أكثر من أجزاء من الثانية لكي يحدث ، كما انه لا يدوم أكثر من أجزاء من الثانية كذلك .

ثانياً : مستقبلات مترابطة مع البروتين (ج)

تعمل كثير من الناقلات العصبية مثل الـ استيل كولين والـ نواذرINALIN ، و الدوبامين وكذلك بعض الهرمونات مثل الـ فاسوبرسين علي مستقبلات ذات ترابط مباشر مع بروتين (ج) (G-Proteins) والبروتين يعمل وسيطاً تنظيمياً ما بين المستقبلات وما بين قنوات الايونات أو الإنزيمات الخلوية والبروتين (ج) هو اختصار لاسم البروتين الذي له قدرة الترابط مع نيوكليوتيد الجوانين (Guanosin Nucleotide) ، مثل ثلاثي فسفات الجوانوزين (Guanosine triphosphate-GTP) وثنائي فسفات الجوانوزين (Guanosine diphosphate-GDP) . ويوجد البروتين (ج) علي الجهة الداخلية من غشاء

الخلية ناحية سيتوبلازم الخلية حيث يتحرك بحرية ما بين المستقبلات المتوفرة على غشاء الخلية .

ويتكون من ثلاث وحدات سميت بوحدة ألفا ووحدة بيتا (B) ووحدة جاما (γ) ولقد أثبتت الأبحاث وجود أنواع مختلفة من بروتينات (ج) في الجسم يختلف بعضها عن بعض في شكل وحدة ألفا ووظيفتها .

فهناك البروتين (ج) التحذيري أو الإستثاري الذي يقوم بدور تنشيط الرسول (الوسيط) الثاني والنوع الآخر من البروتين (ج) فانه يقوم بتثبيط تكوين الرسول (الوسيط) الثاني ومن ثم يعرف بالبروتين (ج) التثبيطي كما يوجد أنواع أخرى من البروتين (ج) لكل منها وظيفة معينة ومنها من له القدرة على فتح قنوات البوتاسيوم بغشاء الخلية . ويتم تنشيط البروتين (ج) عند استثارة المستقبل الخاص المترابط معه من قبل الشادة . وفي حالة الراحة أي عدم وجود نشاط في الخلية توجد وحدات البروتين (ج) الثلاثة كوحدة واحدة حيث يكون ثنائي فسفات الجوانزين (GDP) متحدا مع وحدة ألفا للبروتين (ج) وحين تقوم الشادة بالاتحاد مع المستقبل بحيث يصبح للمستقبل ألفة عالية للبروتين (ج) وفي هذه اللحظة يتم التبادل ما بين ثلاثي فوسفات الجوانزين وثنائي فوسفات الجوانزين حيث يدخل (GTP) مكان (GDP) وبعدها يتم انفصال وحدة ألفا بما تحتويه من ثلاثي فسفات الجوانزين لتكون ما يعرف بوحدة ألفا بما تحتويه من ثلاثي فسفات الجوانزين التي تعد الهينة النشطة للبروتين (ج) حيث تنتشر عبر الغشاء الي مكان التأثير (الهدف) لتلتحم معه . والتحام مركب الألفا مع مكان التأثير ينتج عنه أما تنشيط إنزيم معين مسنول عن خلق الرسول (الوسيط) الثاني أو التأثير على نشاط قنوات أيونات معينة . وهذا يسبب تأثيراً دوانيا يعتمد في نوعيته وكميته على نوع المستقبل الذي قامت الشادة باستثارته في البداية ، أما نهاية المفعول أي إزالة النشاط ( deactivation) للمركب النشط ألفا - ثلاثي فوسفات الجوانزين فإنها تأتي بحلمهة ثلاثي فوسفات الجوانزين إلى ثنائي فوسفات الجوانزين بواسطة الإنزيم ثلاثي فوسفات الجوانوزين (Guanosine triphosphatase=GTpase) الذي يوجد على نفس وحدة الألفا بعدها يتم نقل التحام وحدة الألفا من التأثير لتلتحم مرة أخرى مع وحدة البيتا والجاما وبذلك تنتهي الدورة ليرجع مكان مركب البروتين (ج) الي ما كان عليه في حالة الراحة ، يعد هذا النوع من نقل الاستثارة مهما جدا لوظيفة الجسم حيث أن استثارة مستقبل واحد عن طريق جزئ واحد من دواء معين يسبب تضخيم الاستجابة وتنوعها .

الوسيط الأول أو الرسول الأول : ( First messenger )  
سميت الشادة التي تستثير المستقبل بالوسيط الأول أو الرسول الأول مثل الناقلات العصبية والهرمونات .

الوسيط الثاني أو الرسول الثاني : ( Second messenger )

كما تعرف زيادة حساسية المستقبلات (فرط الحساسية) (super sensitivety) مثال ذلك : البروبرونولول ينتج عن استخدامه لفترة طويلة زيادة عدد مستقبلات بيتا وكذلك زيادة حساسيتها تجاه النورأدرينالين الذي يعمل شادة عند هذه المستقبلات . ومن ناحية أخرى تعرض المستقبل للاستثارة بواسطة الشادة لفترة طويلة من الزمن ينتج عنه نقص عدد المستقبلات الموجودة علي الغشاء فيما يعرف بالتنظيم الي ادني (Down regulation) وكذلك نقص حساسية هذه المستقبلات تجاه الشادة فيما يعرف بتدني الحساسية ( Subsensitivety) مثل السالبيوتامول . ويوجد نوع آخر من التنظيم فتجد أن الاستجابة الدوائية تنقص بعد فترة من التعاطي المستمر ويحدث نقص في مقدار الاستجابة التي تحدثها جرعه معينة ويعرف هذا النوع من التفاعل في علم الأدوية بالتحمل (الإطاقة) (tolerance) أي أن الجسم أصبح قادرا علي تحمل جرعه اعلي من الدواء ويعني التحمل بمعناه المبسط (نقص الاستجابة الدوائية لنفس الجرعة من الدواء)

ويوجد نوعان من التحمل

١- التحمل السريع الذي يحدث بعد جرعات متعددة من الدواء وهذا يعرف بإسراع التمنيع ( Tachyphylaxis) كما يحدث مع الأدوية السمبأويه ذات التأثير غير المباشر ومثاله المشهور هو الـ تيرامين (Tyramine) .  
٢- التحمل المزمن ( chronic tolerance) الذي يظهر بعد تناول المستمر للدواء لفترة من الزمن كما يحدث مع مجموعة الباربيتورات (barbeturates)  
٣- التحمل عند موضع التأثير والتحمل التأثيري (pharmacodynamic tolerance) وهو الذي يحدث نتيجة التغيير في عدد المستقبلات أو حساسيتها وكذلك يرمز إليه بـ التحمل المركزي (Centraltolerance) لنشونه داخل الجهاز العصبي المركزي.

٤- التحمل الحرائكي (pharmacokinetic tolerance) وهو الذي يحدث نتيجة سرعة تأييض الدواء في الجسم فلا يصل إلى مكان التأثير بالتركيز اللازم لكي يحدث عنه فعل . وزيادة سرعة تأييض الدواء في التحمل الحرائكي ناتجة عن زيادة تخليق الأنزيمات المسؤولة عن تأييض الدواء في الجسم بواسطة الدواء نفسه وتسمى هذه العملية بالتحريض الإنزيمي (enzyme induction) وقد يسبب الدواء تحملا تأثيراً فقط (مثل المجموعة الأبيويدية) أو قد يسبب تحملاً تأثيرياً وتحملاً حرائكياً (مثل المجموعة الباربيتورية) وعادة ما ينتج عن هذه الأدوية التي تسبب التحمل التأثيري ظاهرة ما يسمى بالاعتماد ( Dependence) وذلك لان الجسم قد قام بتغيرات أساسية في احد مكوناته (كزيادة أو نقص عدد المستقبلات أو حساسية هذه المستقبلات ) وفي هذه الحالة يعتبر الجسم الدواء مكوناً أساسياً من مكوناته يتفاعل معه. وغالبا ما تكون استثارته عند سحب هذا الدواء فيما يعرف بمتلازمة الانترعاع أو الامتناع ( withdrawal or Abstinence syndrome).

هو الرسل أو (الوسائط) التي تسبب التغييرات داخل الخلية حيث يحمل البروتين (ج) مسؤولية تنشيط إنزيمات معينة بغشاء الخلية تقوم بتخليق هذا الرسول الثاني الذي يسبب عدة تغييرات داخل الخلية ينتج عنها التأثير الدوائي . وظائف الرسول الثاني :

- ١- تكويين أحادي فوسفات الاديونوزين الحلقية ( cyclic3.5adenosinemonophosphate = cAMP )
  - ٢- تكويين مشتقات فوسفات الاینوزيتول (inositol phosphat derivative)
  - ٣- تكويين أحادي فوسفات الجوانوزين الحلقية .
- ثالثا : مستقبلات مترابطة مع كيناز التيروزين :

#### (Tyrosine kinase linked receptors)

تختلف المستقبلات المترابطة مع التيروزين في آلية عملها مما تم دراسته فيما سبق فألية عمل هذا النوع من الترابط غير معروفه بالكامل كما إنها أكثر تعقيدا في بعض الوجوه ويقوم بالعمل بهذا النوع من الاليات كل من انسولين (insulin) والهرمونات المنظمة للنمو .

رابعا : المستقبلات الخلية :

في هذه الحالة توجد المستقبلات داخل الخلية إما في سيتوبلازم الخلية مثل المستقبلات الخاصة بالجلوكوكورتيكويد (Glucocorticoids) أو موجود على النواه مثل المستقبلات الخاصة بـ الأستروجين (Estrogin) في هذه الحالة لا بد أن يكون الدواء ذا ذوبان عالي في الدهون لكي يتمكن من النفاذ عبر الغشاء ليصل الي المستقبلات الخاصة به داخل الخلية والأمثلة علي ذلك الـ سيترويدات (Steroids) والهرمونات الجنسية وهرمونات الغدة الدرقية .

وفي حالة وجود المستقبل في السيتوبلازم يتم نقل المركب المكون من المستقبل وجزء الدواء الي داخل نواة الخلية . أما المستقبل الموجود في النواة فإنه يتحد مع الشادة فينتج عن هذا الاتحاد عملية نسخ بعض الجينات (Gene transcription) المسؤولة عن خلق بعض البروتينات وينتج عن هذا تأثيرات مختلفة تعتمد علي نوعية الجينات المنسوخة وبالرغم من أن نسخ الجينات يحدث في دقائق فإن التأثير الدوائي لهذه الأدوية لا يظهر إلا بعد فترة من الزمن (ساعات) وهذا دليل علي أن خلق البروتين هو المسئول النهائي عن التأثير كما أننا نتوقع أن يبقى التأثير مادام البروتين المخلق موجودا وفي هذه الحالة لا توجد علاقة بين تركيز الدواء في الجسم والتأثير حيث يعتمد الأخير علي ما تم تخليقه من بروتينات ومن ثم فمن المتوقع أن يبقى التأثير لفترة حتى بعد اختفاء الدواء من الجسم .

#### تنظيم نشاط المستقبلات (التحمل والتعود)

إذا تعرض المستقبل للاحتلال المستمر من قبل الضادة فترة طويلة من الزمن تفاعل الجسم إزاء هذا التضاد المستمر بزيادة عدد المستقبلات المتوفرة وبزيادة حساسيتها الي الشادة وذلك في محاوله من الجسم للتخفيف من تأثير الضادة وتعرف زيادة عدد المستقبلات في علم الأدوية بالتنظيم الأعلى (up regulation)

### ٣- نقل الاستثارة العصبية

الخلية العصبية هي الوحدة الأساسية في تكوين الجهاز العصبي التي يطلق عليها كذلك اسم العصبون جمعها (عصبونات Neurons) وتتخذ العصبونات في الجهاز العصبي أشكال متعددة حيث يتم تصنيفها وتقسيمها عادة على حسب الشكل أو الوظيفة أو ما تحتويه وتفرزه من مواد عصبية ناقلة فالعصبونات التي تنقل السيالة العصبية (وهي عملية نقل الاستثارة) إلى العضلات والغدد عادة ما تسمى بالعصبونات الحركية (Motor) أو الحركية الإفرازية (Secretomotor) وهي عادة تكون صادرة (Efferent) وذلك لأنها تنقل الأوامر الصادرة من الجهاز العصبي المركزي إلى أعضاء الجسم الطرفية (كالعضلات أو الغدد).

وبالمثل فإن العصبونات التي تنقل السيالة العصبية من المحيط أي من المستقبلات الحسية الموجودة على أعضاء الجسم الطرفية نحو الجهاز العصبي المركزي فإنها تسمى بالعصبونات الحسية (Sensory) أو الواردة (Afferent) وذلك لأنها تنقل السيالة العصبية من الأطراف في اتجاه الجهاز العصبي المركزي وبالمثل فإن العصبونات قد تسمى بناء على ما تحتويه وتفرزه من ناقل عصبي أو هرمون . فالخلية العصبية التي تفرز الـ استيل كولين تسمى بالخلية العصبية الكولنرجية ( Cholinergic neuron) نسبة إلى الاستيل كولين، كما أن الخلية العصبية التي تفرز الـ نورأدرينالين تسمى بالخلية العصبية الأدرنرجية ( Adrenergic neuron) وهكذا للجابامانراجية (Gabaminergic) نسبة للجابا (GABA) والدوبامينرجية (Dopaminergic) نسبة للدوبامين (Dopamine) إلى آخره .

تتكون الخلية العصبية (Nerve cell) من جسم الخلية (Cellbody) الذي يحتوي على نواة الخلية ويتفرع عن جسم الخلية عدة تغصنات (Dendrites) تستقبل الإثارة العصبية من الخلايا العصبية المجاورة وترسلها في اتجاه جسم الخلية . ويسمى احد الفروع المتفرع عن جسم الخلية المحوار أو جرع الخلية (Axon) وهذا المحوار قد يكون طوله عدة ميكرونات ( الميكرون = 1 من ألف من المليمتر) (خلايا الاتصال بالمخ) أو قد يقاس طوله بالمتر كمحور الخلايا العصبية الحركية في المسلك الهرمي . وفي بعض الخلايا العصبية يكون المحوار مغطى بغشاء الميلين (myelin sheath) وينقل المحوار السيالة العصبية في الاتجاه المعاكس لجسم الخلية وعادة توصيل المحوار المغطى بغشاء الميلين تكون أسرع من توصيل المحوار غير المغطى بهذا الغشاء . وينتهي المحوار بنهايات دقيقة تسمى بالنهايات العصبية (-nerveterminal nerveending) هذه النهايات العصبية عادة ما تكون منتفخة في أطرافها وتسمى هذه الانتفاخات بعقد التشابك (synaptic knob) وهذه النهايات العصبية قد تلامس عضلة أو عدة خارج الجهاز العصبي المركزي أو تنتهي قريبا جدا من عصبون آخر داخل الجهاز العصبي المركزي وتسمى منطقة

التقارب (التلامس) هذه بمنطقة التشابك (synapsis). ومنطقة التشابك هذه قد تكون ما بين النهايات العصبية لعصبون وتغضنات عصبون آخر أو ما بين النهايات العصبية لعصبون وجسم الخلية لعصبون آخر أو ما بين النهايات العصبية لعصبون ومحوار عصبون آخر . ووظيفة منطقة فُح التشابك هذه هي نقل السيادة العصبية من خلية عصبية إلى خلية عصبية أخرى أو إلى نسيج عضلي أيا كان نوعه أو إلى غدة.

وسيلة نقل الاستثارة العصبية :

تتقل الاستثارة العصبية أما مباشرة عن طريق جريان تيار كهربائي من خلية إلى أخرى أو عن طريق إفراز مادة كيميائية تسمى بالناقل أو الوسيط العصبي تقوم بتغيير نشاط الخلية العصبية أو النسيج الذي يليها . والوسيلة الأخيرة أى انتقال الاستثارة العصبية عن طريق المواد الكيميائية هي الطريقة الغالبة في الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي .

كيفية إفراز الناقل العصبي ونتاجه :

أصبحت الآن عملية نقل النشاط في الجهاز العصبي عن طريق إفراز مواد كيميائية تخصصية تسمى بالناقلات العصبية (neurotransmitters) من البديهيات المسلم بها . وتوجد الناقلات العصبية في الجزء المنفوخ للنهايات العصبية للعصبون وهي مخزنة عادة في حويصلات التخزين. وتسمى النهايات العصبية التي تحتوى على الناقل العصبي بغشاء ما قبل التشابك (Presynaptic membrane) كما يسمى نسيج ما بعد التشابك بغشاء ما بعد التشابك (postsynaptic membrane) . وغشاء ما بعد التشابك هو مكان التأثير للناقل العصبي ويحتوى على مستقبلات خاصة (receptors) يتفاعل معها الناقل العصبي وينتج عن هذا التفاعل تأثير معين تم ذكره قبل ذلك .

ويتم إفراز الناقل العصبي من النهايات العصبية عند وصول الاستثارة العصبية إلى هذه النهايات . فوصول الاستثارة العصبية تسبب فتح قنوات الكالسيوم لينتدق الكالسيوم إلى داخل النهايات العصبية .

وفى داخل هذه النهايات يسبب الكالسيوم التحام حويصلات التخزين ( storage vesicles) مع الجدار الداخلي لغشاء ما قبل التشابك في النهايات العصبية فينتج عنه إفراز الناقل العصبي إلى منطقة فُح التشابك (synaptic cleft) في عملية تسمى بالتفريغ الخلوي (Exocytosis) . هذا الناقل العصبي المفروز ينفذ عبر منطقة فُح التشابك، ليتحد مع مستقبلات خاصة به في غشاء ما بعد التشابك . وينتج عنه اتحاد الناقل العصبية ومستقبلات خاصة به تغير نفاذة الغشاء ما بعد التشابك نحو أيونات معينة وذلك بفتح قنوات معينة لتلك الأيونات أما بطريقة مباشرة (عندما يكون فتح القناة مرتبطاً مباشرة باستثارة مستقبلات عن طريق الناقل العصبي) أو طريقة غير مباشرة (عندما يكون فتح القناة مرتبطاً

بالبروتين ج) - وبصفة عامة فإن الناقلات العصبية العاملة داخل الجهاز العصبي أما أن تكون استثارية (Axcitatory neurotransmitter) أي تقوم بزيادة نشاط خلية معينة أو تثبيطية (Inhibitory neurotransmitter) أي تقوم بتثبيط النشاط في خلية معينة .

### كيفية حدوث عملية الاستثارة أو التثبيط ؟

ولفهم كيفية حدوث عملية الاستثارة أو التثبيط لابد لنا من فهم الظواهر الكهربائية التي تحدث عند استثارة أو تثبيط الخلية. فعندما تكون الخلية العصبية في فترة الراحة (أي الهمود) يحمل وسطها الداخلي شحنة كهربائية سالبة بمقدار (٧٠-) ميلي فولت . وهذه الشحنة تسمى بكمون الغشاء الراحي (Resting membrane potential)، وذلك نتيجة لتركيز أيونات الصوديوم خارج الخلية و أيونات البوتاسيوم داخل الخلية العصبية بفعل مضخة الصوديوم النشطة ، وبذلك يصبح السطح الخارجي للغشاء موجب الشحنة ، والسطح الداخلي للغشاء سالب الشحنة . وفي هذه الحالة يقال أن غشاء الخلية العصبية في حالة استقطاب.

عندما يتم إفراز الناقل العصبي الاستثاري من عدد كاف من النهايات العصبية ، فإنه يتحد مع المستقبلات الخاصة به في غشاء ما بعد التشابك . وينتج عن استثارة هذه المستقبلات فتح قنوات أيونات الصوديوم ، ويتدفق الصوديوم إلى داخل الخلية العصبية . ويعادل تدفق أيون الصوديوم (الذي يحمل شحنة موجبة ) إلى الداخل جزءاً من الشحنة السالبة ، ونتيجة لذلك يزداد كمون الغشاء الراحي من (٧٠-) ميلي فولت إلى (٥٩-) ميلي فولت ، وهذه الزيادة في الفولتاج تسمى بكمون الإثارة للغشاء ما بعد التشابك (Excitatory postsynaptic potential E.P.S.P) . ويحدث تجميع للاستثارة للغشاء ما بعد التشابك، إلى حين وصول قوة هذه الاستثارة إلى عتبة توليد الفعل الكامن (Threshold point) عندما يحدث تغير سريع في كمون الغشاء ، ليزداد فجأة إلى ٣٥ ملي فولت موجبة . وفي هذه الحالة يصبح غشاء الخلية العصبية في حالة إزالة استقطاب (Depolarization) ، أي في حالة استثارة ، وقابلاً لنقل السيالة العصبية ، فيحدث الفعل الكامن وتنتقل السيالة العصبية من مكان إلى آخر في الخلية العصبية . ويمثل هذا الفعل تنتقل الاستثارة من جسم الخلية إلى محوارها ، ثم إلى النهايات العصبية ، حيث أن وصول السيالة العصبية إلى هذه النهايات العصبية تسبب فتح قنوات الكالسيوم ، ودخول الكالسيوم بسبب إفراز الناقل العصبي من تلك النهايات . وهكذا تنتقل الاستثارة العصبية من مكان إلى آخر . ولا تستمر عملية إزالة الاستقطاب لأكثر من ٢٠ جزء من الثانية ليطرد الصوديوم من داخل الخلية العصبية عن طريق مضخة الصوديوم النشطة (Sodium pump) ليعود كمون الغشاء إلى سابق عهده في فترة الراحة حيث تسمى هذه العملية بعودة الاستقطاب (Repolarization).

وتعمل الناقلات العصبية التثبيطية بطريقة معاكسة للناقلات العصبية الاستثارية فعندما يتم اتحاد الناقل العصبي التثبيطي مع مستقبلاته الخاصة به ، تتغير نفاذية الغشاء ما بعد التشابك ناحية أيونات البوتاسيوم أو الكلوريد ، وذلك عن طريق فتح القنوات الخاصة بهذه الأيونات ، حيث يتدفق أيون البوتاسيوم (الذي يحمل شحنة موجبة) إلى خارج الخلية ، حيث ينتج عن هذا ما يجعل الشحنة داخل الخلية أكثر سالبيه (من -٧٠ ميلي فولت سالبة إلى -٧٥ ميلي فولت سالبة) ، وهذا النقص في الفولتاج يسمى بكمون التثبيط للغشاء ما بعد التشابك (Inhibitory postsynaptic potential-I.P.S.P) وتسمى هذه العملية بفرط الاستقطاب (Hyperpolarization) ، أي أن الخلية العصبية تصبح أقل استجابة إلى الاستثارة العصبية ، وذلك لأنها تحتاج في هذه الحالة إلى منبه قوى يستطیع أن يسبب تغيرا كبيرا في الفولتاج لتصل الخلية إلى عتبة الفعل الكامن ، ومن ثم ، يتم تثبيط انتقال السيالة العصبية من مكان إلى آخر.

#### آلية نهائية مفعول الناقل العصبي

ينتهي تأثير الناقل العصبي عند منطقة التشابك بإحدى اليتين رئيسيتين ، وذلك إما بتأريضه بمنطقة التشابك بواسطة إنزيم خاص ، كما يحدث لد استيل كولين أو بواسطة عودة قبطة (أي دخوله مرة أخرى Uptake) إلى داخل النهايات العصبية للغشاء ما قبل التشابك بواسطة آلية نشطة معينة ، كما يحدث لد نورأدرينالين . وتسمى هذه الآليات بآلية إنهاء التأثير الفسيولوجي (Physiological inactivation). ومن ثم فإنه من المتوقع أن الادوية التي تتداخل مع هذه الآليات تسبب تغير نشاط الناقل العصبي . فتثبيط الإنزيم استراز الكولين (Cholinesterase) المسنول عن أيض ال أستيل كولين ينتج عنه تقوية تأثير ال أستيل كولين عند منطقة إفرازه على الغشاء ما بعد التشابك . كما أن تثبيط قبطة ال نورأدرينالين بواسطة ال أمبرامين (Imipramine) ، ينتج عنه إطالة فترة تأثير هذا الناقل العصبي على المستقبلات المتوفرة عند غشاء ما بعد التشابك

#### تنظيم إفراز الناقل العصبي

توجد آلية خاصة في النهايات العصبية ، ووظيفة هذه الآلية هي التحكم في تنظيم إفراز الناقل العصبي من هذه النهايات العصبية . ويتم التحكم في كمية الناقل العصبي من هذه المفروز من النهايات العصبية بواسطة مستقبلات خاصة موجودة على غشاء ما قبل التشابك للنهايات العصبية استثارة هذه المستقبلات بواسطة الناقل العصبي ، أو بواسطة ناقل عصبي آخر ، ينتج عنه إما تثبيط إفراز الناقل العصبي ، أو زيادة إفرازه من هذه النهايات ، والغالب أن



استشارة المستقبلات في غشاء ما قبل التشابك ينتج عنه تثبيط إفراز الناقل العصبي . هذه العملية تعرف بعملية التحكم الرجعي (Feedback control) فاستشارة مستقبلات الألفا<sub>2</sub> الأدرينرجية مثلًا ( $\alpha_2$ Adrenergic receptors) على غشاء ما قبل التشابك للنهائيات العصبية الأدرينرجية ينتج عنه تثبيط إفراز النور أدرينالين من هذه النهايات بمقدار عشرة أضعاف .

هذه الآلية تسمى بالية التحكم الذاتي (Autoregulation) ، كما أن هذه المستقبلات تعرف بالمستقبلات الذاتية (Autoreceptors) . وقد يحدث العكس في حالات أخرى ، فاستشارة المستقبلات في غشاء ما قبل التشابك قد ينتج عنه زيادة إفراز الناقل العصبي ، كما يحدث مع مستقبلات البيتا<sub>2</sub> (B2) الأدرنرجية . وإذا بقيت آلية تثبيط إفراز الناقل العصبي من قبل مستقبلات ما قبل التشابك غير معروفة إلى حد اليوم ، فإن احتمالية تثبيط دخول أيون الكالسيوم (اللازم لإفراز الناقل العصبي) بواسطة التداخل مع البروتين (ج) التثبيطي قائمة ومقبولة . ويرمز إلى هذا النوع من التحكم عادة بالمؤثر المتجانس (Homotropic) ، حيث أن الناقل العصبي يقوم بالتحكم الذاتي في مقدار إفرازه . ومن ناحية أخرى قد يكون المؤثر غير متجانس (Hetetropic) ، وفي هذه الحالة يقوم ناقل عصبي آخر بالتحكم في إفراز الناقل العصبي الأول ، كما يحدث ما بين كل من النورأدرينالين والـ أستيل كولين . فلقد وجد أن كلا منها يثبط إفراز الآخر من نهايته العصبية والمثال المشهور لذلك يحدث في القلب ، حيث يقوم الـ أستيل كولين بتثبيط إفراز النورأدرينالين من النهايات العصبية الأدرينرجية والعكس صحيح .

## ٤- نبذة تاريخية

- بدأ استخدام العلاج منذ زمن بعيد نوجز ذلك فيما يلى :
- ١- فى عام ١٨٥٣ استخدم البروميد (Bromide) مهدئ ومنوم.
  - ٢- فى عام ١٨٦٩ استخدم كلورال هيدرات (chloralhydrate) فى علاج الميلانوخوليا والهوس.
  - ٣- فى عام ١٨٨٢ استخدم البارالدهايد (paraldehyde) كمنوم.
  - ٤- فى عام ١٨٨٣ (Bernthsen) تخلق فينوثيازين أثناء تخليق أزرق الميثيلين (Methyleneblue) .
  - ٥- فى عام ١٩٠٣ باربيتيورات (باربيتال) استخدم كمهدئ ، الـ فينوباربيتال دخل عام ١٩١٢.
  - ٦- فى عام ١٩١٧ (Julius von wagner Jauregg) استخدم علاج الملاريا فى علاج العنة (والشلل العام) General paralysis of insane.
  - ٧- فى عام ١٩٢٢ (Jacob klaesi) الباربيتيورات المسبب للغيوبة اخل علاج الذهان .
  - ٨- فى عام ١٩٢٧ (Manfred sakel) استخدم غيبوبة الأتسولين فى علاج الفصام.
  - ٩- فى عام ١٩٣١ (Ganesh sen & kartik Bose) أول تسجيل للعلاج الناجح للذهان باستخدام الريزربين (فى الهند) ولكن تم تجاهل هذا التسجيل حتى أكد ذلك Nathan Kline عام ١٩٥٨.
  - ١٠- فى عام ١٩٣٤ (lazalovon meduna) استخدم الـ ميتروزول المحدث للتشنجات لعلاج الذهان.
  - ١١- فى عام ١٩٣٦ (Egas Moniz & Almenda Lima) استخدم جراحة الفص الجبهي لعلاج الذهان .
  - ١٢- فى عام ١٩٣٧ (Bradley) الـ أمفينامين لعلاج اضطرابات السلوك فى الأطفال .
  - ١٣- فى عام ١٩٣٨ (Ugo cerletti & lucioBini) استخدم العلاج الكهربائى المحدث للتشنجات فى علاج الذهان .
  - ١٤- فى عام ١٩٤٠ (Tracy Putnam) استخدم الـ فينتوبين كمضاد للتشنجات .
  - ١٥- فى عام ١٩٤٣ (Albert Hofmann) تم تخليق ل أس د (LSD).
  - ١٦- فى عام ١٩٤٩ (John. F. cade ) استخدم الليثيوم فى علاج الهوس.
  - ١٧- فى عام ١٩٥٠ (charpentier) اكتشف الـ كلوربرمازين كمضاد للهستامين.
  - ١٨- فى عام ١٩٥٠ الـ ميثيل فينيدات استخدم فى علاج اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة .

- ٣٦- في عام ١٩٩٢ الـ سيرترالين (sertraline) ووفق على استخدامه كمضاد للاكتئاب في الولايات المتحدة بعد الـ فلوكستين .
- ٣٧- في عام ١٩٩٣ الـ باروكسيتين (paroxetine) ووفق على استخدامه كمضاد للاكتئاب في الولايات المتحدة .
- ٣٨- في عام ١٩٩٣ الـ جابابنتين (Gabapentin) وافقت عليه منظمة الغذاء والدواء الأمريكية كعلاج مساعد للصرع الجزئي ويحسن الوجدان وجودة الحياة .
- ٣٩- في عام ١٩٩٤ الـ لاموتريجين (Lamotrigine) وافقت عليه الولايات المتحدة الأمريكية كعلاج مساعد للصرع الجزئي .
- ٤٠- في عام ١٩٩٥ الـ نيفازودون كمضاد للاكتئاب دخل الولايات المتحدة الأمريكية .
- ٤١- في عام ١٩٩٦ الـ توبيرامات (Topiramate) حصل علي موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية كعلاج مساعد للصرع الجزئي .
- ٤٢- في عام ١٩٩٦ الـ أولان زابين (Olanzapine) كان متوفر في الأسواق الأمريكية والأوروبية كمضاد غير النمطي للذهان.
- ٤٣- في عام ١٩٩٦ الـ كواتيابين (Quetiapine) تطور في معامل زينكا ووفق عليه كمضاد للذهان غير النمطي من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية عام ١٩٩٨ .
- ٤٤- في عام ١٩٩٧ الـ تياجابين (Tiagabine) ووافقت عليه منظمة الغذاء والدواء كعلاج مساعد للصرع الجزئي في الأطفال والكبار .
- ٤٥- في عام ١٩٩٨ الـ سيتالوبرام دخل الولايات المتحدة كمضاد للاكتئاب وكان موجود في أوروبا من عام ١٩٨٩ .
- ٤٦- في عام ٢٠٠٢ الـ أس - سيتالوبرام تم إنتاجه كمضاد للاكتئاب .

### تصنيف الادوية الفاعلة نفسيا :

هذه الادوية لها تأثير مميز خاص علي الوظائف العقلية العليا تسمى الادوية الفاعلة نفسيا (Psychoactive) أو أدوية الطب النفسي (psychotropic drugs) . هذه الادوية تصنف كالاتي:

- ١- مضادات الـذهان.
- ٢- مضادات الاكتئاب .
- ٣- الادوية المثبّثة للمزاج (مضادات الهوس).
- ٤- مضادات القلق.
- ٥- مضادات التشنج.
- ٦- الكحوليات والادوية المسببة للاعتماد.
- ٧- مضادات الشلل الرعاش .
- ٨- أدوية مختلفة مثل الادوية المستخدمة في اضطرابا بات الأكل ،الادوية المستخدمة في الإدمان ، والتخدير ، والعنة، والادوية المستخدمة في طب نفس الأطفال، الفيتامينات، مغلفات قنوات الكالسيوم... الخ.

- ١٩- في عام ١٩٥١ لوحظ أن الـ أيزونيازيد والـ أبرونيازيد له تأثير علي المزاج في مرض الدرن .
- ٢٠- في عام ١٩٥٢ (Jean Delay & pierre Deniker) لاحظا انخفاض حاد في عدد المرضى الذين تم إدخالهم المستشفيات العقلية واستخدم معهم الـ كلوربيرمازين .
- ٢١- في عام ١٩٥٥ الـ مبروباميت استخدم كمضاد للقلق.
- ٢٢- في عام ١٩٥٨ (Thomas Kahn) : الـ أمبيرامين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تم تصنيعه بواسطة (Haflinger & schindler) في أواخر ١٩٤٠ ودخل في علاج الاكتئاب في عام ١٩٥٨ .
- ٢٣- في عام ١٩٨٥ (Nathan Kline) : مثبطات الأكدسة أحادي الأمين (MAOIs) مثل الـ إبرونيازيد ادخل لعلاج الاكتئاب .
- ٢٤- في عام ١٩٥٨ (janssen) تم تصنيع الـ هالوبيريدول في بلجيكا .
- ٢٥- في عام ١٩٦٠ (sternbach) الـ كلورديازوكسايد استخدم كمضاد للقلق في عام ١٩٦٠-١٩٦١ وتم تصنيعه في ١٩٥٧ .
- ٢٦- في عام ١٩٦٦ (lambert) الـ فالبورومايد استخدم في اضطراب ثنائي القطب .
- ٢٧- في عام ١٩٦٧ (Fernandez & Lopez-Ibro) استخدم الـ كلومبيرامين في علاج الوسواس القهري .
- ٢٨- في عام ١٩٦٨ (janssen) الـ بيموزيد استخدم لعلاج الفصام .
- ٢٩- في عام ١٩٧١ ( Hanoaka&Takezaki ) الـ كاريامازيبين استخدم في علاج اضطراب ثنائي القطب تم تصنيعه في ١٩٥٣ بواسطة schindler .
- ٣٠- في عام ١٩٨٦ الـ بوسبيرون استخدم في الولايات المتحدة كمضاد للقلق ليس من مجموعة الـ بنزوديازيبين.
- ٣١- اكتشف الـ سيرتندول (sertindole) في الدنيمارك واستخدم كمضاد للذهان عام ١٩٩٦ وسحب من السوق الأمريكي عام ١٩٩٨ .
- ٣٢- في عام ١٩٨٦ الـ بوبروبيون (Bupropion) تم تداوله في الأسواق ثم سحب من الأسواق بسبب حدوث التشنجات لبعض المرضى ثم دخل مرة أخرى إلى الأسواق عام ١٩٨٩ .
- ٣٣- في عام ١٩٨٧ الـ زبراسيدون (Ziprasidone) تم تخليقه بواسطة ( Harry Howard )
- ٣٤- في عام ١٩٨٨ (Kane et.al) الـ كلوزابين أعيد اكتشافه في الولايات المتحدة كعلاج مؤثر في علاج الفصام غير المستجيب (تم تصنيعه عام ١٩٥٩) وتم الموافقة عليه في الولايات المتحدة الأمريكية من خلال منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (F D A) عام ١٩٩٠ .
- ٣٥- في عام ١٩٨٨ تم إدخال الـ فلوكسيتين وهو من مجموعة مثبطات إعادة امتصاص الـ سيروتونين وتوالت باقي المجموعة .

## ٥- التفاعلات الدوائية في الطب النفسي

**التعريف :** تفاعلات حرائك الدواء هي تأثيرات الأدوية كل على الأخر على مستوى تركيزها في بلازما الدم وتفاعلات تأثير الدواء هي تأثيرات الأدوية على نشاط المستقبلات كل على الأخر .

**على مستوى حرائك الدواء ON Pharmacokinetic**  
١- الامتصاص :

- أ- مضادات الحموضة تضعف امتصاص الأدوية النفسية .
- ب- الأدوية المضادة للفعل الكولنجي ربما تضعف امتصاص الأدوية الأخرى خلال التأثير على حركة القناة الهضمية .

٢ - التوفر الحيوي : Bioavailability

- أ- الأدوية التي تسير في الدم ترتبط بروتين بلازما الدم أو لا ترتبط (حر) فقط هذا الجزء الحر يمكن أن يمر خلال الحاجز الدموي الدماغي (B.B.B).
- ب- التوزيع لـ الدماغ يعتمد على :  
١- سريان الدم المناطقي .

- ٢- الحاجز الدموي الدماغي (إذابة الدواء في الدهون) .
- ٣- ألفة الدواء مع المستقبلات الخاصة به .

ج- التوفر الحيوي يقيس كمية الدواء التي تصل إلى الدورة الدموية بعد امتصاصها.

٣- الأيض :

- أ- الأكسدة .
- ب - الهيدرة (الحمهة) تحلل بالماء.
- ج- الاختزال.
- د - الترابط.

٤- كميات الأيض والإفراغ :

أربعة معايير مهمة متعلقة بالأيض والإفراغ

- ١- الوقت بين تناول الدواء وظهور قمة تركيز الدواء في بلازما الدم يختلف طبقاً لطريقة التعاطي ومعدل الامتصاص .
- ٢- العمر النصفى هو الزمن المطلوب لكي ينقص تركيز الدواء في الدم بمقدار النصف .

٣- الخلوص (clearance) مقدرة الجسم على التخلص من الدواء إما بواسطة الأيض أو الإفراغ .

- ٤- تأثيرات المرور الأول يرجع إلى الأيض المبدئي للدواء الذي تم تناوله داخل الدورة البابية في الكبد ويقاس بواسطة جزء الدواء الموجود في الدورة الدموية غير المتأيس .

ما هي المواصفات المثالية للأدوية الفاعلة نفسياً؟

يجب أن تتميز بالآتي :

- ١- يجب أن يشفي الباثولوجي المسبب للاضطراب ولهذا الدواء يمكن أن يوقف بعد بعض الوقت .
- ٢- يجب أن يفيد كل المرضى الذين يعانون من الاضطراب .
- ٣- يجب ألا يكون له آثار جانبية أو تسمم في المدى العلاجي .
- ٤- يجب أن يكون له ذوبانية سريعة في عمله .
- ٥- لا يسبب الاعتماد عليه أو له أعراض انسحابية عند إيقاف الدواء .
- ٦- يجب ألا يكون له احتمال (أطاقة) ولهذا نفس الجرعة تكون مؤثرة لفترة طويلة من الزمن .
- ٧- يجب ألا يكون مميتاً في الجرعة الزائدة .
- ٨- يمكن إعطائه في كل من المرضى المحجوزين داخل المستشفى ومرضى العيادة الخارجية .

ولهذا فإن الأدوية الموجودة حالياً بعيدة عن المثالية ، مازالت تستخدم لعلاج الأعراض والمعاناة ومع زيادة الأبحاث المنتجات الحديثة أفضل في تأثيرها ولها آثار جانبية أقل .

## ٥- الإفراغ الكلوي :

- أ- مدرات البول يمكن أن تضعف إفراغ الليثيوم وتؤدي إلى التسمم بالليثيوم.  
 ب- قلوية البول تزيد إفراغ البارينيورات.  
 ج- حموضة البول تزيد إفراغ الـ أمفيتامين ، بي سي بي ، MAOI .

## على مستوى تأثير الدواء ON pharmacodynamic

- ١- تأثير مضاف مرغوب :  
 أ- الجمع العلاجي مثل استخدام مضادات الاكتئاب بعضها مع البعض .  
 ب- استخدام استراتيجية زيادة المفعول (Augmentation) (تأثير تآزري) مثل الـ بوسبيرون مع مضادات الاكتئاب.  
 ٢- تأثير ضار مرغوب : استخدام دواء لتجنب اثر جانبي لدواء آخر مثل مضادات الذهان مع مضاد الفعل الكولنرجي.  
 ٣- تأثير مضاف غير مرغوب : التأثيرات الجانبية لمضادات الفعل الكولنرجي من مضادات الاكتئاب ، و مضادات الذهان والأدوية المضادة للفعل الكولنرجي في علاج الاكتئاب الذهاني.  
 ٤- تأثير ضار غير مرغوب : استخدام مضادات الاكتئاب مع الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم مثل الـ ريزربين على مستوى الاستعداد الذاتي أو التآق (idiosyncratic level) غير متوقع والآلية غير مفهومة مثل الليثيوم مع الـ فلوفوكسامين .

## الـ سيتوكروم ب ٥٠ (CYP450)

- ١- هي مجموعة من عائلات الإنزيمات المسنولة عن الأيض للعديد من الأدوية ومعظم الأدوية النفسية .  
 ٢- يوجد حوالي ٢٧ عائلة وتقسم هذه العائلات إلى عائلات تحتية (sub family) وأنواع (species) مثال (2D6) (٦٥٢) ٢ ترمز للعائلة و د ترمز لـ تحت العائلة sub family و ٦ ترمز للنوع.  
 ٣- كل إنزيم يتكون من سلسلة بروتين وجزئ من الدم .  
 ٤- يوجد أكثر من ١٠٠ جين مسنول عن تكوين هذه الإنزيمات ولهذا الناس مختلفون عن بعض في نوع الـ سيتوكروم ب ٥٠ .  
 ٥- من هذه الإنزيمات ٥ إنزيمات مسنولة عن الأدوية النفسية وهي : ٦٥٢ ، ٢ ج ٩ ، ١٠ ، ١٩ ، ٢١١ ، ٣٠٤ .  
 ٦- الـ سيتوكروم ب ٥٠ لتعبير الجين (CYP450 Gene expression) يشار بواسطة (معرض إنزيمي) مثل : الكحول ، والـ بارينيورات، الـ كاربامازيبين، والتدخين.

٧- سيتوكروم ب ٤٥٠ لتعبير الجين (CYP450 Gene expression) يشبط بواسطة : (مثبط إنزيمي) مثل الـ فالبروريت والـ بروموكريبتين .

التفاعل الدوائي ربما يكون :

- ١- الأدوية التي تكون محرضات الإنزيم (Enzyme inducers) تؤدي إلى زيادة أيض الأدوية الأخرى ولهذا تعمل على خفض تركيزها في بلازما الدم أو
- ٢- الأدوية التي تكون مثبطات الإنزيم التي تؤدي إلى انخفاض أيض الأدوية الأخرى ولهذا تعمل على زيادة تركيزها في بلازما الدم.
- ٣- الأدوية التي تتأبض بنفس الـ سيتوكروم تتنافس مع بعضها البعض (تنشيط تنافسي) ولهذا الأيض لأي دواء منهم ربما يؤدي إلى التسمم مثال ذلك لو تم إعطاء الـ ترفينادين مع الـ فلوفوكسامين (الاثنان سيتوكروم ب ٤٥٠ ٤١٣) يؤدي إلى خلل في نظم القلب قاتلة أيضا الـ أو راب مع الـ مكر وليد (Macrolid) وهو مضاد حيوي وربما يؤدي إلى الوفاة.

تأيض الأدوية بواسطة الـ سيتوكروم ب ٤٥٠ (Cyp450)

### Cyp2D6

- ١- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.
- ٢- الـ SSRIs الـ فلوكسيتين الـ سيرام الـ باروكسيتين .
- ٣- الـ فينلا فاكسين.
- ٤- الـ كينيدين.
- ٥- الـ سيميدين.
- ٦- مغلفات بيتا .
- ٧- الـ فينوثيرازين.

### Cyp2c9/10

- ١- الـ فينيتوين.
- ٢- الـ ورفارين.
- ٣- الـ تولبيوتاميد.

### Cyp2c19

- ١- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ، الـ سيرام .
- ٢- مغلفات بيتا.
- ٣- الـ فينوباربيتون.



## Cyp3A4

- ١- الـ نيفازودون والـ افلوفوكسامين والـ سيرترالين.
- ٢- الـ اسيتاميزول - الـ ترفينادين والـ هيسمانيل، الـ هيستاين (مضادات الهستامين) .
- ٣- الـ ورفارين.
- ٤- الـ ترازولام والـ ديازيبام والـ البرازولام.
- ٥- الـ بروبولسيد (propulsid) .
- ٦- الـ كريبامازيبين.
- ٧- كلوزابين الـ أوراب.
- ٨- مغلفات الكالسيوم.
- ٩- حبوب منع الحمل والـ استرويد.
- ١٠- الـ ماكر وليد(مضاد حيوي).

## Cyp1A2

- ١- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.
- ٢- الـ كلوزابين.
- ٣- مغلفات بيتا.
- ٤- الـ ورفارين.

## الفصل الثانى مضادات الذهان

- مضادات مستقبلات الدوبامين.
- مضادات الدوبامين والسيروتينين.
- الكلوزابين.
- الريسبيريدون.
- ال اولان زابين.
- الكواتيابين.
- الزيرازيدون.
- ال اراببيرازول.
- ال اميسيليريد.
- الزوتيبين.
- علاج الفصام.

## الفصل الثاني مضادات الذهان (Antipsychotics)

مضادات الذهان تستخدم في علاج اضطرابات الذهان وأعراض الذهان وهي أيضاً تسمى المظمنات الكبرى ، و Neuroleptic ولكن مصطلح مضاد الذهان هو المناسب.

### استخدام مضادات الذهان

#### ١- الاضطرابات الذهانية الأولية :

- أ. الفصام .
- ب. اضطراب فصامي الشكل .
- ج. اضطراب الفصام قصير المدى .
- د. الاضطرابات الضلالية .
- هـ. الهوس (مع أو بدون مثبتات المزاج).
- و. الاكتئاب الجسيم (مع أعراض ذهانية وهياج وأعراض الـ ميلانخوليا مع مضادات الاكتئاب) .

#### ٢- الاضطرابات الذهانية الثانوية :

- أ. الخرف (لـ الأعراض الذهانية والهياج الشديد)
- ب. الهذيان (بجرات قليلة - الـ هالوبيريدول والـ ريسبيريدون) .
- ج. الهذيان الرعاش Delirium Termens والذهان الذي يحدث في حالة سحب الأدوية والكحول مثل (الـ هالوبيريدول).
- د. الذهان الناتج عن استخدام الدواء (الـ هالوبيريدول) في حالة الذهان الناتج عن الـ أمفيتامين.
- هـ. الاضطرابات العقلية الناتجة عن اضطرابات عضوية مثل الهلوسة العضوية والضلالات والهوس الثنائي

#### ٣- الاضطرابات الطب نفسية في الطفولة :

- أ. اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة (عندما تكون العلاجات المنبهة غير متوفرة أو ممنوع استخدامها) .
- ب. الاضطرابات النمائية المنتشرة مثل الذاتية .
- ج. اضطراب السلوك ومع العدوان (نادر الاستخدام) .

#### ٤. الاضطرابات النفسية الأخرى :

- أ- القلق الشديد والعنيد (Intractable) نادرا جرعة قليلة من الـ ثيوريدازين.
- ب. علاج الوسواس القهري غير المستجيب للعلاج (جرعة قليلة من الـ أولانزابين).
- ج. القهم العصبي (فقد الشهية العصبي)
- هـ. الاضطرابات الطبية :

أ. الاضطرابات الحركية مثل هنتنجتون ، ولزمة توريت و بالزمس ، وال هيميبالزمس ويستجيبون جميعا لـ ال هالوبيريديول ولزمة توريت تستجيب للبيموزيد .

ب. الزغطة العنيدة (غير المستجيبة) ال كلوربرومازين بجرعة قليلة (نادرة الاستخدام)

ج . الغثيان و القيء.

د . التيتانوس (ال كلوربرومازين نادر الاستخدام) .

هـ . علاجات قبل التخدير (ال كلوربرومازين نادر الاستخدام)

و . تسمم الحمل مع أدوية أخرى (ال كلوربرومازين نادر الاستخدام)

### تصنيف مضادات الذهان

١- مضادات مستقيلات الدوبامين (مضادات الذهان النمطية )

٢- مضادات مستقيلات السيروتونين والدوبامين (مضادات الذهان غير النمطية).

أ. الاضطرابات الحركية مثل هنتجيتون ، ولزمة توريت و بالزمس ، وال هيميبالزمس ويستجيبون جميعا لـ ال هالوبيريديول ولزمة توريت تستجيب للبيموزيد .

ب. الزغطة العنيدة (غير المستجيبة) ال كلوربرومازين بجرعة قليلة (نادرة الاستخدام)

ج . الغثيان و القيء.

د . التيتانوس (ال كلوربرومازين نادر الاستخدام) .

هـ .علاجات قبل التخدير (ال كلوربرومازين نادر الاستخدام)

و. تسمم الحمل مع أدوية أخرى (ال كلوربرومازين نادر الاستخدام)

### تصنيف مضادات الذهان

١- مضادات مستقيلات الدوبامين (مضادات الذهان النمطية )

٢- مضادات مستقيلات السيروتونين والدوبامين (مضادات الذهان غير النمطية).

## ١- مضادات مستقبلات الدوبامين

تشتمل مضادات مستقبلات الدوبامين علي مجموعات فرعية :

## ١- مجموعة الـ فينوثيازين Phenothiazines

تنقسم هذه المجموعة الي عدة أنواع هي :

أ- اليقاتي (دهني) Aliphatic.

٢- الـ كلوربرومازين ( الـ لارجاكتيل، الـ بروماسيد ، الـ نيورازين) الجرعة ٣٠٠- ١٥٠٠ مجم/يوم.

٢- الـ برومازين Promazine(الـ سبارين).

٣- الـ تراي فلوبرومازين (الـ فسيرين) جرعة ١٠٠-٤٠٠ مجم/يوم .

## ب- ببرازين Piperazine

١- الـ تراي فلوبرازين Trifluoperazine (الـ ستيلارزين) الجرعة ١٥- ٦٠ مجم /يوم .

٢- الـ برفينازين Perphenazine(الـ تراي لافون) الجرعة ١٦- ٦٤مجم/يوم.

٣- الـ فلوفينازين Fluphenazine(الـ موديتين) الجرعة ٥-١٥مجم/يوم .

٤- الـ بروكلوربيرازين Prochlorperazine الجرعة ٤٥-١٥٠مجم/يوم.

## ج- ببرادين Piperadine

١- الـ ثيوريدازين Thioridazine (الـ ملليلريل) الجرعة ٢٠٠- ٨٠٠ مجم/يوم.

٢- الـ ميزوريدارين Mesoridazine الجرعة ١٠٠-٤٠٠ مجم /يوم.

٣- الـ ببراسيتازين Piperacetazine (الـ كوايد).

## ٢- مجموعة الـ ثيوكسانثين Thioxanthenes

أ- الـ كلوروبوثكثين Chlorprothixene (الـ ترايكتين) الجرعة ٥٠-٤٠٠ مجم/يوم.

ب- الـ ثيوثكثين Thiothixene(الـ تافين) الجرعة ٦-٣٠مجم/يوم.

ج- الـ فلوبينتكسول Flupenthixol(الـ فلونكسول) الجرعة ٣-٤٠مجم/يوم.

د- الـ زوكلوبينثكسول zuclopenthixd (الـ كلوبكسول)

## ٣- الـ داي بنزوكسابين Dibenzoxapine

أ- الـ لوكسابين (loxapine) يشبه الـ كلوزابين كيميائيا ولكن يختلف في التأثير الجرعة ٦٠-١٠٠ مجم/يوم

## ٤- الـ داي هيدر اندول Dihydroindol

أ- الـ موليندون (Molindone) (الـ موبان) الجرعة ٥٠-١٠٠مجم/يوم ، لا يصاحبه زيادة في الوزن واقل في إحداث التشنجات .

## ٥- الـ بيتيروفينون Butyrophenone

أ- الـ هالوبيريدول Haloperidol (الـ سافيناز) الجرعة ٦-١٠٠ مجم/يوم  
ب- الـ دوربيريدول Dorperidol (الـ انابسين) يضاف في التخدير وورديا في الطوارئ .

جـ الـ سبروبيريدول Sproperidol يستخدم في التصوير الطبقي الـ بيزتروني ليظهر مستقبلات D<sub>2</sub> .

٦- الـ داي فينيل بيوتيل بيرادين Diphenyl butyl piperidine  
١- الـ بيموزيد Pimozide (أوراب orap) الجرعة ٤-٢٠ مجم/يوم.

٧. الـ بينزيميد Benzamide

أ- الـ سلبريد sulphiride (الـ دوجماتيل Dogmatil) الجرعة ٤٠٠-١٨٠٠ مجم/يوميا .

ب- الـ أميسلبريد Amisulpride الجرعة ٤٠٠-١٢٠٠ مجم / يوميا .  
جـ الـ راكلوبريد Raclopride يستخدم في التصوير الطبقي البيزتروني ليظهر مستقبلات D<sub>2</sub> .

علم حرائك الدواء (Pharmacokinetics)

- ١- متنوع كثيرا .
- ٢- العمر النصفى (Half- lives) للدواء يتراوح من ١٠-٢٠ ساعة .
- ٣- معظم مضادات مستقبلات الدوبامين يمكن إعطاؤها في جرعة واحدة يوميا بمجرد أن تصبح حالة المريض مستقرة وطبقاً للأثار الجانبية .
- ٤- معظم مضادات مستقبلات الدوبامين تمتص غير مكتملة بعد إعطاؤها عن طريق الفم ، المستحضرات السائلة أسرع امتصاصاً .
- ٥- أخذ الدواء عن طريق الحقن يكون أكثر تعويلاً عليه وأسرع .
- ٦- الأشكال المخزنة (Depot forms) الاستر (الأملاح العضوية ) يتكون من زوج من المركبات مختلطة في زيت حبوب السمسم ومعدل الدخول يحدد بمعدل شكل التآستر وانتشاره خارج الزيت إلى الجسم وحينئذ يتحلل الي المركبين بسبب طول العمر النصفى فان المستوى الثابت في البلازما يأخذ ٦ شهور .
- ٧- العمر النصفى لـ الـ بينتروفينون ، والـ داي فينيل بيرادين أطول من الـ فينوثيرازين يؤدي الي أعراض أطول للشلل الرعاش .
- ٨- معظم الادوية ترتبط مع بروتين بلازما الدم ارتباطاً أعلى مع حجم توزيع أعلى (High volume of distribution) و نوبان أعلى في الدهون .
- ٩- الأيض يتم في الكبد ويصل الي مستوى الثبات في بلازما الدم في خلال ٥-١٠ أيام .
- ١٠- الـ كلوربرومازين ، والـ ثيوريدازين ، والـ ثيوكسانثين يحرضوا الإلتريمات الأيضية بعد أسابيع قليلة مما يؤدي الي انخفاض في تركيز الدواء .

٢- يجب أن يتجنب المريض الكافيين ويشرب علي الأقل لترين من الماء في اليوم وإضافة الملح للطعام.

### (٣) التأثير علي الدم

- ١- النقص في خلايا الدم البيضاء المؤقت العدد حول ٣,٥٠٠ إذا نقصت عن ذلك يتم وقف العلاج .
- ٢- النقص الحاد في خلايا الدم المحببة (Agranulocytosis) يحدث بمعدل واحد لكل ١٠,٠٠٠ شخص يعالجون .
- ٣- أكثر حدوثاً في الثلاث شهور الأولى .
- ٤- يحدث مع جميع الأدوية ولكن أكثر حدوثاً مع الـ كلوربرومازين والـ ثيوريدازين.

### (٤) التأثيرات المضادة للفعل الكولنرجي المحيطي

١. جفاف الحلق واهتزاز الرؤية، والإمساك ، واحتباس البول، وأتساع حدقة العين .
٢. بعض المرضى يعانين من الغثيان والقيء .
٣. المضادات الكولنرجية القوية هي الـ كلوربرومازين، والـ ثيوريدازين، والـ ميزونيدازين والـ لوكسابين .
٤. يزداد التأثير بالجمع مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والمضادات الكولنرجية .
٥. الإمساك الشديد من الممكن أن يؤدي الي شلل في الأمعاء ويستخدم الـ بيلوكاربيين Pilocarpine للعلاج المؤقت لشلل الأمعاء.
٦. الـ بثنيكول (Bethanechol) الـ يوروكولين (Urocholine) ٢٠-٤٠ مجم في اليوم يستخدم في علاج احتباس البول.
- (٥) تأثيرات أفضية وغدية غير مرغوبة
- ١- العنة ٥% وزيادة حجم الثدي في الرجال.
- ٢- توقف الطمث ، وإفراز اللبن من الثدي بسبب زيادة مستوى البرولاكتين.
- ٣- تعالج العنة بـ الـ يوهمبين Yohimbine و الـ بارلوديل Parlodel علي التوالي.
- ٤- نقص الرغبة.
- ٥- القذف المرتجع (مع الـ ثيوريدازين).
- ٦- زيادة الوزن الـ لوكسابين لا يصاحب بزيادة في الوزن .

### (٦) الجلد

- ١- حروق واحمرار
- ٢- حساسية في الجلد (ارتكاريا ، اكزيما) تحدث جميعاً مبكرة وتزول تلقائياً .
- ٣- تحدث الأعراض الجلدية خاصة عند التعرض للشمس .



## علم تأثير الدواء Pharmacodynamic

- ١- آلية عمل مضادات الذهان بدقة غير معروفة ولكن واحد من الآليات الكبيرة العمل خلال التضاد النشط لمستقبلات الدوبامين .
  - ٢- مضادات الذهان تغلق مستقبلات D<sub>2</sub> التي تمنع الدوبامين الداخلي من تنبيه المستقبلات .
  - ٣- مستقبلات الدوبامين معظمها يوجد في الجهاز الميزولمبي Mesolimbic system (يهتم بالتفاعل العاطفي) والجهاز الخارج هرمي (Extra pyramidal system) .
- حاليا يعتقد أن مضادات الذهان مؤثرة في علاج الذهان بسبب العمل علي مستقبلات D<sub>2</sub> الموجودة في الجهاز الطرفي بينما الأعراض الخارج هرمية (E.P.S) بسبب غلق مستقبلات D<sub>2</sub> الموجودة في الجهاز الخارج هرمي .
- ٤- مضادات مستقبلات الدوبامين أيضا تغلق المستقبلات الادرينرجية والكولينرجية والهستامينرجية مما يؤدي الي الآثار الجانبية الأخرى .

## التأثيرات الجانبية والإحتياطات .

- ١- الأدوية منخفضة القوة (low potency) — معظم الأعراض الجانبية غير عصبية .
  - ٢- الأدوية مرتفعة القوة (High potency) — معظم الأعراض الجانبية عصبية .
- أ- الآثار الجانبية غير العصبية (أكثر مع منخفضة القوة) :

## (١) القلب والأوعية الدموية

- ١- الكلوربرومازين يؤدي إلى طول فترة QT & PR واستقامة موجة T وانخفاض جزء ST.
  - ٢- الـ ثيوريدازين : له تأثير كبير علي موجة T مصحوبا باختلال واضح في ضربات القلب .
  - ٣- الـ بيموزيد : يؤدي الي طول فترة QT إذا كانت الجرعة اعلي من ١٠ مجم يوميا ، وعندما تزيد QT ٤٤ ، ٥٠ ملل ثانية تؤدي الي زيادة خطر الوفاة ثانويا لتسرع ضربات القلب البطينية (ventricular Tachycardia) الاختلاج العضلي البطيني (ventricular fibrillation)
  - ٤- الموت المفاجئ : بسبب التأثير علي القلب وخاصة مع الـ بيموزيد عندما يعطي مع بعض المضادات الحيوية مثل الـ ماكروليد Macrolide الذي يثبط ايض الـ بيموزيد بواسطة CyP3 A<sub>3/4</sub>
- (٢) انخفاض الضغط ذو العلاقة بالوضع
- ١- يحدث بواسطة غلق ألفا الادرينرجية (α Adrenergic) يحدث في الأيام الأولى من العلاج و الاحتمال (الإطاقة) لذلك يتطور بسرعة.

## (٧) العين

- ١- ثيوريدازين إذا زادت الجرعة عن ٨٠٠ مجم في اليوم يؤدي الي التهاب الشبكية الصباغي ويؤدي الي فقد الرؤية حتى لو توقف العلاج والأعراض تشوش الوعي الليلي ذو العلاقة بصعوبة الرؤية الليلية .
- ٢- الـ كلوربرومازين يصاحب نسيباً بصبغات حميدة.

## (٨) الكبد

- ١- اليرقان (الصفراء) نادراً ما يحدث ونسبة الحدوث واحد لكل ألف شخص.
- ٢- عادة يحدث في الشهر الأول من العلاج
- ٣- أكثر حدوثاً مع الـ كلوربرومازين.

## (٩) الجرعة الزائدة

- ١- الأعراض : أعراض خارج الهرمية ، واتساع حدقة العين ، ونقص المنعكسات العميقة ، وتسرع ضربات القلب ، وانخفاض ضغط الدم .
- ٢- النتيجة عامة مختلفة لو أن العلاج مفرد عدا الـ ثيوريدازين (القلب).
- ٣- الـ هالوبيريدول يكون أمن نسبياً في الجرعة الزائدة .
- ٤- الأعراض الشديدة : التشنجات ، والهذيان ، والغيبوبة ، وهبوط التنفس .
- ٥- رسم المخ ، بطى ، ومنتشر وانخفاض الفولتية.
- ٦- العلاج: فحم منشط ، وغسيل معدة و الـ ديازيبام وريدياً لعلاج التشنجات إن وجدت وعلاج ضغط الدم المنخفض.
- ب. الآثار الجانبية علي الجهاز العصبي (أكثر مع مرتفعة القوة) هي :
  - ١- مرض الشلل الرعاش الناتج عن مضادات الذهان.
  - ٢- خلل التوتر العضلي الحاد الناتج عن مضادات الذهان.
  - ٣- الذلر الناتج عن مضادات الذهان.
  - ٤- اضطراب الحركة الأجل الناتجة عن مضادات الذهان .
  - ٥- الرعشة المرتبطة بالوضع الناتج عن مضادات الذهان.
  - ٦- اضطرابا بات الحركة الناتجة عن مضادات الذهان غير مصنفة في مكان آخر.

## (١) الشلل الرعاش

- ١- يحدث في ١٥% من المرضى .
- ٢- يحدث خلال ٥-٩٠ يوم من بداية العلاج .
- ٣- يحدث في النساء أكثر من الرجال بنسبة ٢-١ .
- ٤- يحدث في أي سن ولكن أكثر حدوثاً بعد سن ٤٠ عام.
- ٥- كل مضادات مستقبلات الدوبامين يمكن أن تسبب الأعراض وخاصة الادوية مرتفعة القوة (High potency)(الـ كلوربرومازين، الـ ثيوريدازين ليست كذلك).
- ٦- السبب هو غلق الانتقال الدوباميني في القناة المخططة السوداء (Nigro striatal tracts)

. striatal tracts)

٧- الأعراض :

- أ- تصلب العضلات و نقص الحركات التعبيرية والتلقائية للوجة و الحركة البطينية .
- ب- الرعشة الخاصة بالشلل الرعاش (Pill Rolling) نادرة الحدوث. و الرعشة الغليظة المنتظمة يمكن أن توجد ( الرعشة التي لها علاقة بالوضع).
- ٨- يجب أن يفرق ذلك من الشلل الرعاش غير معروف السبب أو الشلل الرعاش بسبب عضوي كذلك يفرق من الاكتئاب .
- ٩- العلاج :
- ١- المضادات الكولنرجية الـ بنزوتروبين Benzotropine (الـ كوجنتين) والـ بيبيردين Biperidine و الـ أماتادين Amantadine
- ٢- سحب المضادات الكولنرجية بعد ٤-٦ أسابيع ، والتقييم للحالة ٥٠ % من المرضى يحتاجون لعلاج مستمر حتى بعد سحب مضادات مستقبلات الدوبامين وحتى تختفي أعراض الشلل الرعاش الذي يستمر في كبار السن من أسبوعين الي ٣ شهور.
- (٢) خلل التوتر العضلي الحاد Acute dystonia
- ١- يحدث في ١٠% من المرضى.
- ٢- يحدث في الساعات الأولى أو الأيام الأولى من بداية العلاج .
- ٣- يحدث في الشباب من الرجال(سن أقل من ٤٠ عام ) ولكن من الممكن أن يحدث في أي سن أو نوع.
- ٤- يحدث مع أي مضاد لمستقبلات الدوبامين ولكن أكثر حدوثاً مع الادوية العالية القوة التي تحقق عضلياً .
- ٥- آليه الحدوث : فرط نشاط الدوبامين في النواة القاعدية التي تحدث عندما ينخفض مستوى الدواء في الجهاز العصبي بين الجرعات .
- ٦- يمكن أن يحدث تماوج تلقائي ويستجيب للتنظيم ويعطي انطباع كاذب أن الخلل هستيري أو تحت السيطرة الدوائية.
- ٧- الأعراض :
- أ- في الرقبة : الصعر التشنجي الانقباضي (spasmodic torticollis) وهو اعوجاج في الرقبة ، تميل الرأس إلي الخلف أو اليمين أو اليسار .
- ب. في الفك : الانفتاح القسري (Forced opening) وخلع الفك .
- ج.في اللسان : بروز اللسان والتواءه (Twisting)
- د. في باقي الجسم : خلل وضع الجسم بسبب انقباض عضلات الجزع أو الإطراف (Opisthotonas).
- هـ.في العين : انحراف كرة العين لأعلى أو إلى اليمين أو اليسار Occulogric crisis أو انقباض عضلات العين Bliphrospasm
- و- في البلعوم والحنجرة: انزلاق الكلام ، صعوبة البلع والتنفس نتيجة تقلص عضلات البلعوم والحنجرة وتكون مؤلمة ومخيفة ومن الأسباب المهمة لعدم الإدعان(الطاعة) لـ العلاج.

## ٨- العلاج :

أ- الوقاية بالمضادات الكولنرجية نستطيع منعها .

ب- الـ داي فين هيدرامين Diphenhydramine ٥٠مجم عضل مفيد جداً .  
ج- أيضاً الـ ديازيبام ١٥ مجم عن طريق الوريد ، الـ أموباربیتال (اميتال) ، والـ كفايين و بنزوات الصوديوم والتنويم سجل إنها نافعة بالرغم من أن الاحتمال للآثار الجانبية تنمو ويتم تغيير مضادات مستقبلات الدوبامين إذا كان المريض مهتم أن هذا التفاعل ربما يحدث .

## (٣) الزلز Akathesia

١- الزلز شعور بعدم راحة عضلي الذي يسبب للمريض فوران داخلي (تأجج) تغير المكان ، تغير في الوضع ووقوف سريع عكس .

٢- يحدث في أي وقت من العلاج ، و نفقد التشخيص علي أنه فرط حركي للذهان.

٣- آ حدوثه غير مفهومة يمكن أن يكون عدم توازن بين الجهاز الادرنرجي والدوبامنجي.

## ٤- العلاج :

أ- خفض الدواء لأقل جرعة ممكنة.

ب- الـ بروبرونولول ٣٠- ١٢٠ مجم في اليوم أكثر تأثيراً ويمكن استخدام الـ بنزوديازيبين والـ كلوندين.

ج- المضادات الكولنرجية و الـ أمنتادين أقل تأثير. وفي بعض الحالات الزلز لا يستجيب لأي علاج .

## (٤) اضطراب الحركة الآجل Tardive dyskinesia

١- الآجل = التآخر Tardive = Tardy = Late

٢- هو اضطراب في الحركة يحدث بعد فترة متأخرة من تعاطي مضادات الذهان.

٣- نادراً ما يحدث بعد ٦ شهور كلما زادت الفترة زادت نسبة الحدوث (١٠- ٢٠٪)

٢٠٪ فيمن هم أكثر من عام) (١٥-٢٠٪ في مرضي المستشفيات لفترة طويلة).

٤- يحدث في السيدات أكثر من الرجال .

٥- يحدث أكثر في من هم فوق ٥٠ عام.

٦- الأعراض :

أ- حركات لا إرادية غير منتظمة مثل الحركات الكنغية الرقصية ( choreathetotic) في الرأس والأطراف والجذع . وتشتمل الأعراض علي حركات متكررة مثل مص الشفاه (lipsmaking) والمضغ وحركة اللسان وحركات الرقص في الإطراف والجذع.

ب- الشدة تتراوح من قليلة لا يحسها المريض أو العائلة الي شديدة .

ج- الحركات المجاورة للغم أكثر شيوعاً مثل بروز والتواء اللسان وحركات الفك الجانبية، وحركات الوجه التكتشيرية (النمطية)، و حركة الأصابع وانقباض اليد شائع.

د- في الحالة الشديدة الصعر التشنجي في الرقبة والتواء الجزع وخلل في التنفس الذي يزيد مع الضغوط ويختفي بالنوم.

هـ- إليه الحدوث ربما يكون نتيجة زيادة في حساسية مستقبلات الدوبامين في النواة القاعدية نتيجة لـ الغلق المزمّن لمستقبلات الدوبامين.

٧- الوقاية ، والتشخيص واستخدام أقل جرعة مؤثرة والفحص المنتظم .

٨- عوامل الخطورة في حدوث اضطراب الحركة الآجل : - الانتظام لفترة طويلة علي العلاج بمضادات الذهان (٤سنوات) وتقدم السن وفي الإناث ووجود اضطراب وجداني وجود اضطراب معرفي.

٩- العلاج :

أ- لا يوجد علاج فردي مؤثر في اضطراب الحركة الآجل .

ب- خفض جرعة مضادات مستقبلات الدوبامين والتحول الي مضادات الدوبامين والسيروتينين يكون الاستراتيجيّة العلاجية الأولى .

ج- في المرضى الذين لا يستطيعون أن يتناولوا مضادات مستقبلات الدوبامين يتم أخذ الليثيوم ، والد تجريتول ربما يكونا مؤثرين في أعراض الذهان .

د - الفالبرويت ربما يكون مؤثر.

١٠- المآل

أ- كان يعتقد أن الاضطراب مزمن ويزداد

ب- حديثاً استنتج أن الاضطراب يحدث سريعاً وثابت و كثيراً ما يخف.

ج- بين ٤٠-٥٠% من كل الحالات يخفون.

د - بين ٩٠-٥٠% من الحالات البسيطة يخفون.

هـ- أقل احتمال للشفاء في كبار السن.

(٥) لزّمة مضادات الذهان الخبيثة

هي لزّمة مهددة للحياة تحدث في أي وقت أثناء العلاج بمضادات الذهان ويمكن أن تحدث لمرضى الشلل الرعاش عند سحب العقاقير التي تخلق منها الدوبامين ،

والد ليفودوبا

الانتشار :

• معدل الانتشار ٠,٠٢ % - ٢,٤% من المرضى الذين يتعاطون عقاقير تغلق المستقبلات الدوبامينية .

• معدل حالات الوفاة ٢٠-٣٠% أو أكثر مع مضاد الذهان طويلة المفعول .

• يحدث أكثر في الرجال عن النساء

• يحدث في صغار السن أكثر من كبار السن

• يمكن أن تصاحب أيضا مع الـ كلوزابين والـ ريسبيريدون.

## الأعراض والعلامات

أ- أعراض حركية وسلوكية Motor and behaviors systems

• تصلب العضلات .

• خلل التوتر العضلي كما هو مذكور مع خلل التوتر العضلي الحاد

• نقص الحركة والبكم والخمول أو التآجج (Agitation)

ب- أعراض خلل الجهاز العصبي التلقائي Autonomic systems : ارتفاع درجة الحرارة وارتفاع ضغط الدم و زيادة النبض.

ج- النتائج المعملية Laboratory finding :

• زيادة عدد كرات الدم البيضاء .

• ارتفاع الكرياتينين فسفو كاينيز ( creatinine phosphokinase).

• ارتفاع انزيمات الكبد.

• ارتفاع الميوجلوبين في بلازما الدم .

• ميوجلوبين في البول (Myoglobinuria).

الأعراض تتطور خلال ٢٤-٧٢ ساعة والمتلازمة التي لا تعالج تظل من ١٠-١٤ يوم و التشخيص ربما يكون صعب في المرحلة المبكرة والانسحاب أو التآجج يمكن أن يرجع الي زيادة الذهان.

## البياثوفسيولوجي

أ- يعتقد أن مضادات مستقبلات الدوبامين يسبب ارتفاع درجة الحرارة في لزمة مضادات الذهان الخبيثة بواسطة:-

• غلق مسارات فقد الحرارة .

• زيادة إنتاج الحرارة ثانوي لتصلب في الجهاز الهرمي الخارجي.

• أو الاثنان معاً.

ب- نظرية أخرى ترى أن مضادات الذهان تؤدي الي تسمم مباشر لأنسجة العضلات .

## العلاج :

أ- الخطوة الأولى : التوقف مباشرة عن تعاطي مضادات الذهان .

ب- الدعم الطبي : خفض الحرارة بحمام من الثلج ، متابعة دقيقة للعلامات الحيوية (ضغط، ونبض وحرارة والتنفس والعمل علي توازن الكهارل والسوائل الداخلة والخارجة من الجسم وملاحظتها) .

ج- علاج الأعراض :

• علاج ارتفاع الحرارة.

• مضادات الشلل الرعاش لتصلب العضلات.

- الدانترولين (Dantroline) كمرخي للعضلات ٠,٨ - ٢,٥ مجم لكل كجم كل ٦ ساعات حتى ١٠مجم/في اليوم ، بمجرد أن المريض يستطيع أخذ العلاج بالفم يعطي ١٠٠-٢٠٠ مجم/في اليوم .
- الـ بروموكريبتين (الـ بارلوديل) ٢٠-٣٠مجم/في اليوم مقسمة علي ٤ جرعات وهو عقار له تأثير مماثل لمستقبلات الدوبامين .
- يمكن أن يضاف الـ أميتاادين للعلاج.
- يستمر العلاج من ٥-١٠ أيام.
- عند البداية نتحول لـ الدواء منخفض القوة أو مضادات الدوبامين والسيروتونين.

### (٦) الصرع

- رسم المخ نلاحظ بطئ وزيادة التزامن يؤدي إلى خفض عتبة التشنجات .
- مضادات الـ ذهان منخفضة القوة أكثر في حدوث الصرع (Epileptogenic).
- الـ موليندون Molindone أقل في إحداث الصرع.

### (٧) التهدئة Sedation

- ١- بسبب غلق مستقبلات الهستامين النوع ١ (H1).
- ٢- الـ كلوربرومازين أكثر في حدوث التهدئة.

### (٨) التأثير المضاد للفعل الكولتريجي المركزي (تسمم)

- ١- الأعراض : تأجج شديد و عدم الاهتمام للزمان والمكان والأشخاص و الهلوس والتشنجات ، وارتفاع الحرارة ، و اتساع حدقة العين .والذهول والغيبوبة ربما يحدثان .

### ٢- العلاج

أ- وقف السبب و الملاحظة الدقيقة.

ب- إعطاء الـ فيسيوستاجمين (physiostagmine)، (الـ ايزرين) (Eserine)

٢مجم بواسطة الحقن الوريدي البطيء (i.vinfusion).

ج- التسمم بـ الـ نيوستاجمين خطر وأعراضه زيادة اللعاب، والعرق والعلاج بإعطاء الأتروبين ٠,٥ جم.

### (٩) الحمل والرضاعة

أ- يُتجنب الدواء أثناء الثلاث شهور الأولى من الحمل إذا أمكن.

ب- لا توجد معلومات عن حدوث تشوهات خلقية عدا قليلاً مع الـ كلوربرومازين.

ج- يفضل الادوية مرتفعة القوة في الحمل لأنها تسبب انخفاض في ضغط الدم أقل .

د- الأدوية تفرز في لبن الثدي.

- الدانترولين (Dantroline) كمرخي للعضلات ٠.٨ - ٢.٥ مجم لكل كجم كل ٦ ساعات حتى ١٠مجم/في اليوم ، بمجرد أن المريض يستطيع أخذ العلاج بالفم يعطي ١٠٠-٢٠٠ مجم/في اليوم .
- الـ بروموكريبتين (الـ بارلوديل) ٢٠-٣٠مجم/في اليوم مقسمة علي ٤ جرعات وهو عقار له تأثير مماثل لمستقبلات الدوبامين .
- يمكن أن يضاف الـ أميتاادين للعلاج.
- يستمر العلاج من ٥-١٠ أيام.
- عند البداية نتحول لـ الدواء منخفض القوة أو مضادات الدوبامين والسيروتونين.

### (٦) الصرع

- رسم المخ نلاحظ بطئ وزيادة التزامن يؤدي إلى خفض عتبة التشنجات .
- مضادات الـ ذهان منخفضة القوة أكثر في حدوث الصرع (Epileptogenic).
- الـ موليندون Molindone أقل في إحداث الصرع.

### (٧) التهدئة Sedation

- ١- بسبب غلق مستقبلات الهستامين النوع ١ (H1).
- ٢- الـ كلوربرومازين أكثر في حدوث التهدئة.

### (٨) التأثير المضاد للفعل الكولتريجي المركزي (تسمم)

- ١- الأعراض : تأجج شديد و عدم الاهتمام للزمان والمكان والأشخاص و الهلوس والتشنجات ، وارتفاع الحرارة ، و اتساع حدقة العين .والذهول والغيبوبة ربما يحدثان .

### ٢- العلاج

أ- وقف السبب و الملاحظة الدقيقة.

ب- إعطاء الـ فيسيوستاجمين (physiostagmine)، (الـ ايزرين) (Eserine)

٢مجم بواسطة الحقن الوريدي البطيء (i.vinfusion).

جـ - التسمم بـ الـ نيوستاجمين خطر وأعراضه زيادة اللعاب، والعرق والعلاج بإعطاء الأتروبيين ٥، ٠.٥جم.

### (٩) الحمل والرضاعة

أ- يُتجنب الدواء أثناء الثلاث شهور الأولى من الحمل إذا أمكن.

ب- لا توجد معلومات عن حدوث تشوهات خلقية عدا قليلاً مع الـ كلوربرومازين.

جـ - يفضل الادوية مرتفعة القوة في الحمل لأنها تسبب انخفاض في ضغط الدم أقل .

د- الأدوية تفرز في لبن الثدي.



### التفاعلات الدوائية - الدوائية

تحدث التفاعلات الدوائية بسبب تأثير مضادات مستقبلات الدوبامين علي أكثر من مستقبل ويسبب أن أيض معظم هذه الادوية في الكبد ، والعديد من التفاعلات الدوائية بين حرائك الدواء وتأثير الدواء.

#### (١) مضادات الحموضة (Antiacide)

مضادات الحموضة والـ سيميتدين (Cimetidine) تعمل علي تقليل امتصاص الذهان إذا تم اخذهما معا في خلال ساعتين .

#### (٢) المضادات الكولنرجية Anticholinergic

١- تقلل امتصاص مضادات الذهان.

٢- يحدث تسمم بالمضادات الكولنرجية نتيجة إضافة النشاط الكولنرجي لمضادات الذهان والمضادات الكولنرجية.

#### (٣) مضادات التشنج

الـ فينوثيازين وخاصة الـ ثيوريدازين يؤدي إلى نقص أيض الـ داي فينيل هادانتين (Diphyneyl hydantin) مما يؤدي الي مستوى تسمي لـ داي فينيل هادانتين.

#### (٤) مضادات الاكتئاب

أ- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومضادات الذهان إذا تم أخذها معا يحدث انخفاض في الأيض لكل منهما مما يؤدي الي زيادة في تركيز بلازما الدم لكلا الدوائين . وربما يضاف أيضا للأدوية التأثير الكولنرجي والمهدئ و الخافض لضغط الدم .

ب- ميثطات إعادة اخذ السيروتونين تثبط  $CYP_{2D6}$  الذي يعمل علي أيض الـ هالوبيريديول ، الـ بيرفينازين ، والـ ثيوريدازين وتزيد مستواهم في الدم .

#### (٥) مضادات ارتفاع ضغط الدم Antihypertensive

مضادات الذهان تثبط التأثير الخافض لضغط الدم لكل من الـ كلوندين والـ ميثيل دوبا. كما تزيد التأثير الخفاض للضغط مع الـ بروبرانولول بسبب زيادة تركيز بلازما الدم من الدوائين إذا تم إعطاءهم معا.

#### (٦) مثبطات الجهاز العصبي المركزي C.N.Sdepressant

أ- مضادات الذهان تزيد التأثير المثبط علي الجهاز العصبي المركزي مع المهدئات ومضادات الهستامين والأوبيد والكحول وخاصة المرضى بخلل في الجهاز التنفسي .

ب- يزيد حدوث ضربة الشمس عند تعاطي الكحول مع مضادات الذهان .

#### (٧) مواد أخرى

أ- السجلانر تؤدي الي نقص مستوى بلازما الدم من مضادات الذهان .

ب- الـ ورفارين (Warfarine) مع مضادات الذهان يحدث نقص في تركيز الـ ورفارين في الدم مما يؤدي الي نقص زمن النزف.

## (٨) محاذير مضادات الذهان

- ١- حدوث تفاعل حساسية خطيرة مع هذه العقاقير في التاريخ المرضي .
  - ٢- تعاطي المريض لعقاقير مثبطة للجهاز العصبي المركزي مثل الكحوليات ومشتقات الأفيون و الـ بربيتورات .
  - ٣- وجود اضطراب شديد بالقلب.
  - ٤- وجود الجلوكوما ذات الزاوية الضيقة .
  - ٥- خطر شديد لحدوث نوبات صرعية .
  - ٦- وجود تاريخ لـ اضطراب الحركة الآجل.
- يفضل مع بدء العلاج إجراء استقصاء لـ
- ١- وظائف الكبد.
  - ٢- عد كرات الدم البيضاء.
  - ٣- رسم القلب خاصة في النساء فوق ٤٠ سنة والرجال فوق ٣٠ سنة والأطفال وكبار السن أكثر حساسية للأثار الجانبية من البالغون.

## الجرعة وطريقة التناول Dosage &amp; Administraion

- ١- تأثير مهدئ في خلال ساعة من التناول .
  - ٢- يحسن الأعراض الموجبة في خلال ١-٢ أسابيع .
  - ٣- المحاولة العلاجية لمدة ٦ أسابيع .
- تحسن الأعراض المستمر يلاحظ خلال الثلاث شهور الأولى إلى ١٢ شهر من استخدام الدواء .
- اختيار الدواء
- أ- كل الأدوية متساوية في التأثير بالرغم من الاختلاف الكبير في القوة (potency).
  - ب- مضادات الدوبامين والسيروتونين أكثر تأثيراً علي الأعراض السالبة .

## الجرعة والجدولة

- أ- ما يساوي ١٠-٢٠ مجم من الـ هالوبيريديول يكون مؤثر في علاج الفصام القصير والطويل الأمد.
- ب- نبدأ بما يساوي ٥ - ١٠ مجم من الـ هالوبيريديول .
- ج- تنمو الإطاقة للأثار الجانبية ولكن ليس لتأثير مضادات الذهان ٢مجم من الـ هالوبيريديول = ١٠٠ مجم ومن الـ كلوربرومازين ٠,٥ مجم الـ تراي فلويرازين = ١٠٠مجم كلوربرومازين
- د- علاج قصير الأمد : ٥-١٠مجم من الـ هالوبيريديول الجرعة المناسبة للمرضى البالغين في الحالة الحادة ، كبار السن ينتفعون من ١مجم الـ هالوبيريديول.
- هـ- تناول أكثر من ٥٠ مجم من الـ كلوربرومازين حقناً مرة واحدة ربما يؤدي الي انخفاض شديد في ضغط الدم .

و - حقن مضادات الذهان في العضل يصل الي المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال نصف ساعة مقابل ساعة ونصف عن طريق الفم ، و الجرعة عن طريق العضل تكون نصف الجرعة عن طريق الفم .

ز- يلاحظ المريض بعد الجرعة الأولى من إعطاء مضاد الذهان بعد ذلك الوقت يعطي مضاد الذهان أو مهدئات أخرى مثل (ال بنزوديازيبين) للحصول علي تأثير مسيطر علي السلوك. المهدئات الممكنة الـ لورازيبام ٢مجم عضل ، والـ اموباربيتال ٢٠-٢٥٠مجم عضل .

### انحلال الذهان Psychotolysis

حقن مضادات الذهان عضلياً كل ساعة حتى ظهور التهذنة الواضحة ، يستخدم مع المرضى في حالة عنف.

### الاستمرارية (العلاج الداعم) MaintenanceTherapy

أ- الثلاث شهور الأولى لـ ٦ شهور بعد نوبة الذهان تعتبر عادة فترة ثبات.  
ب- بعد ذلك الجرعة يمكن أن تتخفض بحوالي ٢٠% كل ٦-١٢ شهر حتى نصل إلى أقل جرعة مؤثرة  
ج- الوقت :

- ١-٢ عام — نوبة ذهان واحدة يستمر العلاج لمدة عام إلى عامين في حالة وجود نوبة واحدة.
- ٥ سنوات — نوبتان ذهانيتان يستمر العلاج لمدة ٥ أعوام في حالة وجود نوبتان ذهانيتان.
- يستمر العلاج مدى الحياة بعد ثلاث نوبات من الذهان

### أجازات دوائية Drug holidays

٢-٧ أيام منتظمة بدون مضادات الذهان و حديثاً لوحظ أن ذلك لا يمنع حدوث الآثار الجانبية وربما يزيد من عدم الإذعان ( الطاعة ) للعلاج.

### العلاجات المتخزنة (المركزة) Depot Medications

أ- تستخدم في حالة عدم الإذعان لـ مضادات الذهان عن طريق الفم . وتستخدم أيضاً في حالة ثبات حالة المريض على أقل جرعة مؤثرة من المستحضرات الفموية.

ب- تستخدم المستحضرات طويلة المفعول المخزنة مرة كل أسبوع - ٤ أسابيع.  
ت- نبدأ بجرعات قليلة لأنه يمتص في بداية العلاج بسرعة ومن الممكن أن يؤدي الي خلل التوتر.

ث- البعض يجعل المريض حراً (بدون دواء) ٣-٧ أيام قبل بداية الحقن حينئذ يبدأ بجرعات قليلة (١٢٥, ٣مجم الـ فلوفينازين أو ٦,٢٥ مجم الـ هالوبيريدول) كل عدة أيام قليلة لتجنب مشكلة التوتر العضلي الحاد.  
ج- الجرعة المعتادة:

- ١٠ مجم/في اليوم فلوفينازين بالفم = ١٢,٥ - ٢٥ مجم/ كل أسبوع فلوفينازين ديكا نوات
- ١٠مجم/في اليوم ال هالوبيريديول = ١٠٠-٢٠٠ مجم/كل ٤ أسابيع هالوبيريديول ديكا نوات

### جدول يوضح مضادات الذهان المتخزنة (Depot)

الأدوية	الاسم التجاري	الجرعة مجم/اسبوع	الفترة الفاصلة بين الجرعات (بالأسبوع)	تطبيق
فلو بينثكسول ديكانوا (Flupenthixol)	الديبيكسول (Depixol)	١٢,٥ - ٤٠٠مجم		- يرفع المزاج، ربما يسوء التأجج
٢- ال فلو فينازين ديكانوات (Fluphenazine)	ال موديكيت (Modecate)	٥٠-٦,٢٥ مجم	٢ - ٥	- يتجنب مع الاكتئاب - يرفع حدوث الأعراض خارج الهرمية
٣- الهالوبيريديول ديكانوات (Haloperidol)	ال هالدول (Haldol)	١٢,٥ - ٧٥مجم	٤	- يرفع حدوث الأعراض خارج الهرمية - انخفاض معدل التهيدة
٤- ال بيپوثيازين بالميتيت Pipothiazine ) palmitate	ال بيپورتيل (Piportil )	١٢,٥ - ٥٠مجم	٤	- انخفاض معدل حدوث الأعراض خارج الهرمية؟
٥- ال زوكلوبينثكسول (Zuclopenthixol)	ال كلوبيكسول Clopixol	١٠٠ - ٦٠٠مجم	٢ - ٤	يستخدم في التأجج و العدوان ؟

### تركيز البلازما Plasma concentration

- يوجد اختلافات فردية (جينية) - تفاعلات حرائك الدواء مع الأدوية الأخرى.
- يتم إذا لم يحدث تحسن بعد المحاولة الكافية.
- على الأقل ١٢ ساعة (٢٠-٢٤ ساعة) بعد آخر جرعة .
- النافذة العلاجية لـ ال هالوبيريديول = ٢-١٥ ملجم/ملتر
- الكلوربرومازين = ٣٠-١٠٠ ملجم/ملتر
- البيرفينازين = ٢٠٤ ملجم/مليمت

### المقاومة للعلاج :

- ١- ٣٥% من الأشخاص يفشلوا في الحصول علي إفادة من العلاج.
  - ٢- الفشل علي الأقل في محاولتين كافيتين من نوعين مختلفين من العلاج(علي الأقل ٦ أسابيع ٢٠ مجم من ال هالوبيريديول أو ما يساوي ١٠٠٠ مجم من ال كلوربرومازين).
  - ٣- من الممكن أن يكون بسبب بطئ الأيض .
  - ٤- ٣/٢ غير المستجيبين يستجيبون لمضادات الذهان غير النمطية .
- يزداد بـ الليثيوم و ال تجريتول و مغلقات بيتا و مضادات الاكتئاب و ال بنزوديازيبين .

## ٢- مضادات الدوبامين والسيروتينين (مضادات الذهان غير النمطية)

- ١- ٣٠% من الفصامين لا يستجيبون لمضادات الذهان النمطية وهذه الادوية تؤدي الي آثار جانبية خارج الهرمية غير المرغوبة (EPS)
- ٢- ثلثي غير المستجيبون يستجيبون جيداً لـ الكلوزابين (Clozapine) الذي يمتلك فئرة علي العمل ، خاصة أنه ليس مضاد للدوبامين فقط ولكن أيضاً مضاد لمستقبلات السيروتونين (5HT<sub>2A</sub>)
- ٣- كل نوع من هذه المجموعة يمتلك مجموعة فريدة من المستقبلات الجاذبة والمساهمة النسبية لكل مستقبل متفاعل مع التأثير الإكلينيكي غير معروف.
- ٤- التأثير يظهر في خلال الأسبوعين الأوائل من الاستخدام ولكن المرضى بمرض شديد يحتاجون الي ٦ أسابيع لتكون الاستجابة مفيدة.
- تشتمل مضادات الذهان غير النمطية علي :
- ١- الـ ريسبيريدون (الـ ريسبيردال (Risperdal)) (الـ ابيكسيدون (Apexidone) .
  - ٢- الـ اولان زبين (الـ زيبركسا (Zyprexa) .
  - ٣- الـ كواتيابين (الـ سيروكويل (seroquel) .
  - ٤- الـ كلوزابين (الـ ليونكس (Leponex) .
  - ٥- الـ زيراسيدون (الـ زيلدوكس (Zeldox) .
  - ٦- الـ سيرتندول (سحب من السوق الأمريكي) .
- هذه الادوية تحسن كل من :
- ١- الأعراض الموجبة (هلاوس- ضلالات- اضطراب التفكير والتأجج (الفوران الداخلي)
  - ٢- الأعراض السالبة ( الاتسحاب - تبرد الوجدان - فقر الكلام - الكتاتونيا - الاضطراب المعرفي)
- وكل هذه المجموعة من الادوية غير النمطية ، تعتبر الخط الأول في العلاج عدا الكلوزابين.

جدول يوضح ألفة مضادات الذهان المختلفة للمستقبلات المختلفة

NeB	H	A2	A1	M	5HT3	5HT2	5HT1	D4	D3	D2	D1	
0	0	+	++	0	0	++	0	+	?	+++	++	الكلوبريدول
+	+++	+	++	++	++	+++	0	++	++	++	++	الكلوزابين
?	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	?	+	++	الكلوزابين
0	+	+++	+++	0	0	+++	+	+	?	+++	++	الريسبيريدون
?	+	+	+++	+	?	+++	?	?	?	+++	++	السيرتيدول
?	++	++	+++	0	+	+	0	?	+	+	+	الكوتيابين
+++	+	0	+	0	?	+++	+++	++	+++	+++	++	الزبراسيدون

## جدول يوضح الآثار الجانبية لكل من مضادات الدهون النمطية وغير النمطية

زيرازيبون	سريتنول	كوكيبين	أولازابين	ريسبيريدون	كلزابين	نمطى	
0	0	+	+	++	0	++L+	القران الداكن (الهباج)
نظرا	نظرا	نظرا	نظرا	نظرا	+++	نظرا	تورم المصحات
+	0	+	++	+	+++	+++L+	مضاد الطل الكورتيزجى
+	0	+	+	0	+	+	زيادة انزيمات الكبد
؟	؟	؟	نعم	نعم	؟	نعم	أعراض خراج الهرمونية (EPS) تعقد على الجرعة
+	+	0	+	+	0	+	الغثيان
+	+	++	++	+	+++	+++L+	انخفاض ضغط الدم المنطق بالوضع القائم
+	0	0	+	++	0	+++L+	زيادة البرولاكتين
+	0	++	++	+	+++	+++L++	التعبية
0	0	0	+	0	+++	+	التشنجات
؟	؟	؟	؟	+	0	++++	اضطراب الحركة الأجل
+	0	0	0	+	0	+++L+	أعراض خراج الهرمونية EPS
0	++	+	++	+	+++	+++L+	انكسب الوزن

## ١- الـ كلوزابين (Clozapine) (الـ ليبنوكس - الـ كلوزابكس)

هو الـ داي بنزودازيبين (Dibenzodiazepine) يرتبط كيميائياً بـ لوكسابين (Loxapine) مضاد للدوبامين ومضادات الدوبامين والـ سيروتونين أولان زابين والـ كواتيابين )

### Pharmacokinetics الدواء

- ١- يمتص الدواء سريعاً من القناة الهضمية .
- ٢- يصل الدواء لأعلى مستوى في بلازما الدم خلال ١-٤ ساعات .
- ٣- العمر النصفى للدواء حوالي ١٠-١٦ ساعة (متوسط ١٢ ساعة).
- ٤- مستويات حالة الثبات تصل إليها خلال ٣-٤ أيام ، مع استخدام جرعتين يومياً من الدواء .
- ٥- يتأيض كاملاً وتفرغ المتأيضات في كل من البول و البراز .

### Pharmacodynamics الدواء

- ١- عند ٢د منخفض القوة كمضاد لمستقبلات الدوبامين  $D_2$  )
- ٢- عند ١د ، ٣د ، ٤د ، مرتفع القوة كثيراً كمضاد .
- ٣- عند ٥ هـ ت (5HT) مضاد مرتفع القوة .
- ٤- عند ألفا (  $\alpha$  ) مضاد مرتفع القوة خاصة عند الفأ (  $\alpha 1$  ) .
- ٥- عند الـ مسكارين والـ هستامين نشاط مضاد متوسط .
- ٦- في الحيوان الكلوزابين يظهر نشاطاً عند الجهاز الميزولمبي الدوبامينرجي (Dopaminergic Mesolimbic system) أكثر من في الجهاز المخطط الأسود (Striatonigral) الذي يسبب غياب الشلل الرعاش كأثر جانبي .
- ٧- دراسات التصوير الطبقي البيزوتروني ، لوحظ أن ١٠مجم من الـ هالوبيريديول يسبب احتلال ٨٠% لـ ٢د في المخططات striatal بينما الجرعة المؤثرة إكلينيكية من الـ كلوزابين تسبب فقط احتلال ٤٠-٥٠% هذا يعني أن عمله له علاقة بكل من الدوبامين والـ سيروتونين أكثر من الدوبامين فقط.

### الاستخدامات العلاجية

#### (١) علاج الفصام المقاوم

- ١- لا يستخدم كعلاج أول بسبب الخوف من ندرة المحببات (Agranulocytosis).
- ٢- أكثر تأثير من الـ هالوبيريديول في حالة المرض الشديد والمرضى المقاومين للعلاج .
- ٣- يتساوى تأثيره مع الـ ريسبيريدون ولكن أقل في حدوث الآثار الجانبية خارج الهرمية.



- ٤- الـ كلوزابين يقلل الانتحار ، والتسمم المائي (waterintoxication) والتدخين ، ويتيح التحسن لمدة عامين علي الأقل مع تجنب اضطراب الحركة الأجل عند ما يقارن بمضادات مستقبلات الدوبامين .
- ٥- مع الاستخدام لفترة طويلة يؤدي إلى نسبة أقل من دخول المستشفى.
- ٦- يعمل علي زيادة معدل العمل الوظيفي من ( ٣-٤ %) خلال عامين من العلاج.

### (٢) الاستخدامات الأخرى :

- ١- الفصامين مع المرض الشديد و اضطراب الحركة الأجل و المرضى الحساسين لحدوث الآثار الجانبية خارج الهرمية (EPS).
- ٢- اضطراب الفصام الوجداني الشديد .
- ٣- اضطراب ثنائي القطب الشديد.
- ٤- اضطراب الشخصية الحدية.
- ٥- الاكتئاب الذهاني الشديد.
- ٦- الأعراض الذهانية المحدثة بـ الـ ليفودوبا في الشلل الرعاش.
- ٧- الذهان مع مرضى هانتنجتون .
- ٨- علاج الذاتية المقاومة و الوسواس القهري (يوجد خلاف سجل زيادة في الوسواس).
- ٩- الرعشة في الشلل الرعاش والكوليين والرعشة الحميدة .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

#### (١) الآثار الجانبية خارج الهرمية EPS والبرولاكتين :

- ١- لا يسبب اضطراب التوتر العضلي الحاد .
- ٢- أقل نسبة حدوث للشلل الرعاش (أقل من ٥%).
- ٣- أقل نسبة حدوث لـ متلازمة الأرنب .
- ٤- أقل نسبة حدوث كبيرة لاضطراب الحركة الأجل
- ٥- تسجيل قليل لـ الزلزل.
- ٦- لا يؤثر علي إفراز البرولاكتين (ضعيف التأثير علي ٢د).

#### (٢) ندرة المحيبيات Agranulocytosis :

- ١- نقص في عدد النيتروفيل المطلق (الخلايا المحيبيّة) لأقل من ٥٠٠ / مللمتر مكعب مصحوباً بالعدوى .
- ٢- معدل الحدوث ٠,٣٨% من جميع الأشخاص الذين يعالجون بـ الـ كلوزابين مقارنة بـ ٠,٠٤ - ٠,٠٥ مع مضادات الذهان النمطية.
- ٣- البداية تحدث بسرعة أو بالتدريج ، كثيراً ما يحدث في خلال ٦ شهور الأولى من العلاج ويمكن أن يظهر متأخراً.
- ٤- عوامل الخطر هي الزيادة في السن و الإناث عوامل خطر مضافة .
- ٥- الوفاة : التسجيل المبكر لاحظ أن نصف المصابون يموتون

- ٦- الأسباب : عوامل جينية غير محددة تزيد الخطر في بعض المرضى ويوجد شواهد علي ارتفاع المعدل في اليهود الأشكناذ مع زيادة للخلايا الليمفية .
- ٧- أيضاً يصاحب بحالات حميدة من زيادة خلايا الدم البيضاء (في ٠,٦ % من الأشخاص ) (Leukocytosis) ونقص في خلايا الدم البيضاء (٣%) (Laucopenia) وزيادة الحمضات (١%) (Eosinophilia)
- ٨- لا يوجد تأثير علي الصفائح الدموية وعملية تكوين خلايا الدم الحمراء (Erthrocytosis).
- ٩- كلوزابين يجب إلا يستخدم في الأشخاص مع عدد خلايا دم بيضاء أقل من ٣٥٠٠ وتاريخ اضطراب في نخاع العظام .

### (٣) التشنجات

أ- معدل الحدوث :

- ٥% في المرضى الذين يتناولون أكثر من ٦٠٠ مجم كلوزابين في اليوم.
- ٣-٤% في المرضى الذين يتناولون ٣٠٠-٦٠٠ مجم كلوزابين في الدم.
- ١-٢% في المرضى الذين يتناولون أقل من ٣٠٠ مجم كلوزابين في الدم .
- أعلى من ما يحدث مع مضادات الذهان النمطية.
- أقل من ١% مع الـ ريسبيردون ، و الـ أولان زابين ، والـ كواتيابين ، و الـ زبراسيدون.

ب- العلاج :

- يوقف الكلوزابين مؤقتاً .
- يمكن البدء في تناول مضادات التشنج.
- يعاد البدء بـ ٥٠% من الجرعة السابقة .
- الـ كريبامازيبين لا يستخدم لأنه يؤدي الي زيادة خطر ندرة المحببات .
- متابعة تركيز بلازما الدم لمضادات التشنج الأخرى للخوف من تفاعلات حرائك الدواء .

### (٤) القلب والأوعية الدموية

- ١- تسرع نبضات القلب (بسبب تثبيط العصب الحائر ) يمكن علاجه بمغلفات بيتا المحيطية العمل (مثل الـ تينورمين Tenorman) ولكن هذا ممكن أن يؤدي إلى زيادة في انخفاض ضغط الدم.
- ٢- انخفاض ضغط الدم (ربما يكون شديد لدرجة الإغماء) يزداد إذا كانت البداية العلاجية بأكثر من ٧٥ مجم الأفضل البدء بـ ٢٥مجم وتزداد الجرعة بالتدريج ليصبح المريض قادر علي الإطاقة (الاحتمال) إعطاء السوائل وزيادة الصوديوم ربما يساعد.
- ٣- يحدث تغير في رسم القلب غير مميز إكلينيكي مع تغيرات ليست محددة في موجات اس ت - ت (st-Twave) واستقامة موجة ت(flattening Twave).
- ٤- ارتفاع في ضغط الدم مفارق ٤% (paradoxical hypertension) .

## (٥) أخرى :

- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً تهدئة وإجهاد و دهونة الجسم (sailorrhea) وزيادة الوزن و الإمساك و تأثير مضاد للفعل الكولنرجي.
- التهدئة ودهونة الجلد أكثر قلقاً للبعض وللتهدئة يعطي مساء . ولدهونة الجلد لا يستخدم مضاد للفعل الكولنرجي وبدلاً منه يستخدم الـ كلوندين أو الـ أمتربتيلين مساء.
- حمى منخفضة الدرجة (low grade fever) ربما تحدث في الشهور الأولى ، ويوقف استخدام الدواء ويتم عمل عد خلايا دم أبيض ولا يعاد استخدامه إلا إذا كان عدد الخلايا طبيعياً .

- (٦) متلازمة مضادات الذهان الخبيثة تحدث إذا تم تناوله مع الليثوم  
(٧) البوال ، و التكرار ، و التردد (Hesitancy) أو احتباس البول والعنة سُجل جميعهم و يستجيب لـ (Desmo pressinacefatel)  
(٨) المحاذير مع :

- المرضى مع عدد خلايا الدم البيضاء أقل من ٣,٥٠٠ .
- تاريخ اضطراب في نخاع العظام .
- تاريخ ذهان محدث بـ الـ كلوزابين .
- (٩) يحذر مع المرضى بـ التشنجات ومع المرضى بـ إصابات الدماغ وأمراض القلب والحمل والرضاعة .

## التفاعلات الدوائية – الدوائية

- ١- الأدوية المصاحبة بحدوث ندرة المحببات مثل الـ كربامازيبين ، الـ سلفوناميد (sulfonamide) ، الـ كابتوبريل (الـ كابوتين) جميعاً يجب إلا يستخدموا مع كلوزابين .
  - ١- مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول و مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تؤدي إلى زيادة خطر التشنجات و التهدئة و التأثير علي القلب .
  - ٢- الـ بنزوديازيبين يؤدي إلى زيادة معدل حدوث انخفاض ضغط الدم المرتبط بالوضع والإغماء .
  - ٣- الليثيوم يؤدي إلى زيادة خطر حدوث متلازمة مضادات الذهان الخبيثة و التشنجات و تشوش الوعي و الاضطرابات الحركية .
  - ٤- خلوص الكلوزابين (clozapine clearance) يزداد بواسطة الـ فينتوتين phenytoin و الـ كربامازيبين بواسطة الـ سيميدين (cimetidine) و مثبطات إعادة أخذ السيروتونين و مضادات الاكتئاب ثلاثية و رباعية الحلقات و الـ فالبرويت valproate و الـ آرثروئين و الـ كيتوكونازول .
- الجرعة وطريقة تناول

- ١- يجب أن نوضح للمريض كل المعلومات الخاصة بالدواء ونأخذ تعهد مكتوب قبل البدء في العلاج .
- ٢- أخذ التاريخ المرضي لـ اضطراب في الدم و تشنجات وأمراض القلب و أمراض الكبد والكلي .
- ٣- عمل الفحوصات التالية :
  - رسم قلب .
  - صورة دم كاملة .
  - عد الخلايا البيضاء .
  - وظائف كبد وكلي .
- ٤- التحول من أو إلي مضادات ذهان أخرى يمكن أن يحدث فجأة ولكن الأفضل سحبه ببطء بينما ترفع الجرعة الأخرى ، والسبب أن الـ كلوزابين والـ أولان زابين له تأثيرات مضادة للفعل الكولنرجي ولهذا فإن الانتقال لا يلاحظ ارتداد كولنرجي . علي الجانب الأخر الـ ريسبيريدون والـ سيرتندول يفتقدوا التأثير المضاد للفعل الكولنرجي والتحول من الـ كلوزابين ربما يصاحب بارتداد كولنرجي.
- ٥- الجرعة :
  - أ- الـ كلوزابين متوفر في شكل أقراص ٢٥ ، ١٠٠ مجم .
  - ب- الجرعة المبدئية ٢٥مجم مرة أو مرتين في اليوم بالرغم من ذلك الجرعة المبدئية المحافظة ١٢,٥مجم مرتين في اليوم.
  - ج- ترفع الجرعة بالتدريج الي ٢٥ مجم يوميا كل ٢ أو ٣ أيام لـ ٣٠٠ مجم / في اليوم مقسمة علي ٢-٣ جرعات .
  - د- الجرعة المؤثرة عادة بين ٤٠٠-٥٠٠مجم / في اليوم الجرعة القصوى ٦٠٠مجم/ في اليوم.
  - هـ- الجرعة حتى ٩٠٠مجم في اليوم يمكن أن تستخدم .
  - و- لو تم إيقاف الدواء لأكثر من ٣٦ ساعة نبدأ من جرعة ٢٥ مجم مرة أخرى.
  - ٦- تركيز الدواء في بلازما الدم يظل محدود العلاقة ، نفس الجرعة تستطيع إحداث ٤٥ ضعف مستوى بلازما مختلفة بين الأشخاص . والمدى المتوسط ٢٠-٤٠٠ نلجم / مللم ( الأفضل ٣٥٠ نلجم/مللم) واقل من ١٠٠ نلجم يكون منخفض وأكثر من ٥٠٠ نلجم يكون مرتفع.
  - ٧- المتابعة المعملية أسبوعياً عد خلايا الدم البيضاء(عد الخلايا المحببة ) ( Granulocytic count ) . لو أن خلايا الدم البيضاء أقل من ٢٠٠٠ خلية لكل مليمتر مكعب أو عدد الخلايا المحببة أقل من ١٠٠٠ خلية لكل مليمتر مكعب يوقف الدواء فوراً ويستشير أخصائي أمراض دم ولا يعود إليه أبدا .

## ٢- الـ ريسبريدون Risperidone (الـ ريسبريدال - الـ ابيكسيدون)

مشتق من بنزيسوكسازول (Benzisoxazole)

### حرائك الدواء pharmacokinetics

- ١- يمتص حوالي ٧٥-٨٠% من الدواء بواسطة القناة الهضمية.
- ٢- يخضع الدواء إلى أيض المرور الأولى الشامل بواسطة cyp2D6 الي متأيض نشط (Active metabolite) .
- ٣- تعدد الأشكال الجينية لـ cyp2D6 يمكن أن يؤدي الي نسب مختلفة من الـ ريسبريدون ومتأيضاته في أناس مختلفة .
- ٤- كلا المركبين شديد الارتباط بروتين بلازما الدم .
- ٥- العمر النصفى لـ الـ ريسبريدون ومتأيضاته النشطة من ٢٠- ٢٤ ساعة (يأخذ مرة أو مرتين في اليوم).

### تأثير الدواء pharmacodynamics

- ١- ألفة عالية لـ (high affinity for)
- ه١٢ (5HT2A) - ٢د (D2) - ه١ (H1)
- ألفا ١، ٢ الادرينرجية (α 1, 2 Adrenergic)
- ٢- ألفة منخفضة لـ
- بتيا الادرينرجية (B-adrenergic) .
- المستقبلات الكولنرجية المسكارينية) .
- ٣- بالرغم من أن القوة مثل الـ هالوبيريدول في التضاد لـ د٢ هو يملك آثار جانبية خارج الهرمية منخفضة كثيراً.

### الاستخدامات العلاجية

- أ- الفصام والفصام الوجداني :
- ١- في النوبات الأولى والقديمة.
- ٢- يقلل الأعراض الموجبة والسالبة.
- ٣- يمنع الانتكاس حتى ولو علي جرعات منخفضة .
- ٤- جرعة ٤- ٨ مجم في اليوم يكون أكثر فاعلية و ١ مجم تكون تحت الفاعلية العلاجية ( تدني الفاعلية)(Sub therapeutic).
- ٥- انخفاض الآثار الجانبية خارج الهرمية (EPS) علي جرعات أقل من ١٦ مجم يومياً .
- ٦- جرعة ٦مجم/في اليوم أكثر تأثيراً من الـ هالوبيريدول علي الأعراض السالبة .
- ٧- جرعة ٦-١٦ مجم يومياً ينتج عنها تحسن الأعراض السالبة.

- ٨- جرعة ٤-٨ مجم متساوية في التأثير (الفاعلية) مع ٣٠٠-٤٠٠ مجم من الكولزابين في الحالات غير المستجيبة (المقاومة) (Refractory cases) .
- ٩- يخفض معدل دخول المرضى المستشفى .
- ب- استخدامات أخرى :
  - ١-الذهان الشديد و المرضي مع اضطراب الحركة الأجل أو علاج الحالات المقاومة .
  - ٢- اضطراب ثنائي القطب الشديد .
  - ٣- اضطراب الشخصية الحدية.
  - ٤- الاكتئاب مع أعراض ذهانية.
  - ٥- الوسواس القهري .
  - ٦- الذهان الناتج عن صدمات الدماغ والتهاب الدماغ الناتج عن الإيدز أو استخدام مادة .
  - ٧- اضطراب توريت ، مرضي هنتنجتون .
  - ٨- اضطراب الذاتوية .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

#### (١) الجهاز العصبي المركزي (CNS)

- ١- أكثر شيوعاً الوسن (Somnolence) أكثر من ٤٠ % مع الجرعات المرتفعة ١٦ مجم في اليوم.
- ٢- التشنجات أقل من ١%.
- ٣- زيادة مستوى البرولاكتين (تأثير التضاد لـ د٧) يؤدي الي إفراز اللبن من الثدي واضطراب الحيض (يُتجنب في سرطان الثدي).
- ٤- الأعراض خارج الهرمية (E.P.S) تعتمد علي الجرعة ( أعلى من ٦ مجم ) يؤدي الي الانقطاع عن تناول الدواء في ٢,١%.
- ٥- الدوخة (Dizzines) وفرط الحركة (Hyper kinesia) نادراً متلازمة مضادات الذهان الخبيثة.
- (٢)- القلب والأوعية الدموية :
  - ١- انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع القائم(Orthostatic hypotension) مع زيادة الجرعة السريعة في ١% .
  - ٢- طول فترة كيوت (QT) في ٢% وخلل في نظم القلب أو انغلاق (انحصار)القلب.
  - (١)أخرى : مثل زيادة الوزن و الإمساك و خلل وظيفة الانتصاب والشبق و زيادة الصبغات (pigmentation) ونشوء أعراض الوسواس القهري .
  - (٢) يحتاط مع : الحمل (لم يدرس) والرضاعة وأمراض القلب والأمراض المخية الوعائية ، ويتجنب مع الكحول .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول ، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تؤدي إلى زيادة خطر التشنجات ،والتهدنة ، والتأثير علي القلب .

- ٢- مضادات ضغط الدم المرتفع يؤدي إلى تقوية انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع القائم .
- ٣- الـ بنزوديازيبين يؤدي إلى زيادة انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع القائم والإغماء .
- ٤- الـ كربامازيبين يؤدي إلى زيادة الخلوص (clearance) لـ الـ ريسبيريدون.

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- يوجد الدواء في شكل ١، ٢، ٣، ٤ مجم أقراص و١ مجم / ملليمتر سائل .
- ٢- الجرعة المبدئية ١-٢ مجم مساءً .
- ٣- ترفع الجرعة بالتدرج (١ مجم لكل جرعة كل ٢-٣ أيام) لـ ٤-٦ مجم مساءً .
- ٤- الـ ريسبيريدون كان يعطي مبدئياً مرتين في اليوم ولكن العديد من الدراسات لاحظت فاعلية متساوية مع جرعة واحدة في اليوم .
- ٥- لا يوجد ميزة علاجية لجرعة أعلى من ٦ مجم في اليوم الواحد والجرعة المرتفعة تصاحب بأعراض خارج الهرمية والآثار الجانبية الأخرى .
- ٦- الجرعة المتوسطة لعلاج الفصام هي ٤،٧ مجم في اليوم .
- ٧- الجرعة أقل من ٦ مجم في اليوم عامة ليست مصاحبة بأعراض خارج الهرمية ولكن تفاعل التوتر العضلي (Dystonic reaction) يرى عند جرعة من ٤-٦ مجم في اليوم .
- ٨- في كبار السن والأطفال الجرعة المنخفضة مثل ٠,٥ مجم تكون مؤثرة .
- ٩- لو تم إيقاف الدواء لمدة ٣٦ ساعة نبدأ بالجرعة المبدئية مرة أخرى .
- ١٠- أقل من الـ كلوزابين والـ أولانزابين في إحداث تأثير مهدئ في الأيام القليلة الأولى من الاستخدام وإضافة تضاد الدوبامين مرتفع القوة ربما يساعد في الأيام القليلة الأولى .

### ٣- الـ أولان زابين (Olanzapine) (الـ زيبركسيا Zyprexa)

مشتق من الـ ثين بنزوديازيبين وكيميائياً له صلة بـ الـ كلوزابين والـ كواتيابين

#### حرائك الدواء

- ١- حوالي ٨٥% من الدواء يمتص من القناة الهضمية و ٤٠% من الجرعة تكون غير نشطة بواسطة أيض المرور الأولى الكبدي (First pass hepatic metabolism).
- ٢- يصل الدواء الي المستوى الأعلى في بلازما الدم في خلال ٦ ساعات .
- ٣- العمر النصفى للدواء حوالي ٣١ ساعة (الجرعة مرة واحدة في اليوم) .
- ٤- مرتفع الارتباط مع بروتين بلازما الدم .

#### تأثير الدواء

- ١- يمتلك ألفة عالية لـ :
  - ٥ هـ٢٠٢ 5HT<sub>2</sub> .
  - ١ د ، ٢ د ، ٣ د ، ٤ د ( D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ) .
  - الفأ ١ الادرينرجية .
  - م١ - م٥ Muscarinic (M<sub>1</sub> to M<sub>5</sub>) .
  - ه١ (H<sub>1</sub>) .
- ٢- تضاد ضعيف - الفأ ٢ وبيننا الادرينرجية .
- ٣- نشاطه المضاد للذهان يعتقد أنه يتم بواسطة الـ تضاد لمستقبلات السيروتونين و الدوبامين.

#### الاستخدامات العلاجية

##### (١) الاضطرابات الذهانية :

- ١- الجرعة ٧,٥ - ١٧,٥ مثل الـ هالوبيريديول (١-٢٠ مجم) في التأثير علي الاعراض الموجبة وأكثر تأثيراً علي الاعراض السالبة.
  - ٢- أقل في معدل الانتكاس ودخول المستشفى .
  - ٣- فعال في ٦٥% من النوبة الأولى من الفصام و ٤٠% من الحالات المزمنة.
  - ٤- أقل في معدل حدوث الاعراض خارج الهرمية (EPS) ومفيد في المرضى باضطراب الحركة الأجل .
  - ٥- له تأثير مضاد للاكتئاب في الفصام.
  - (٢) مثبت للمزاج في الاضطراب ثنائي القطب.
- التأثيرات الجانبية و الاحتياطات
- معدل التوقف في المحاولات ٥% و مع المرضى (placebo) ٦% .
  - ١% من التوقف بسبب ارتفاع إنزيمات الكبد .



- ٤- الـ كربامازيبين يؤدي إلى زيادة الخلووص من الـ أولان زابين بـ ٥٠ % أو أكثر .  
٥- الـ فلووفوكسامين يؤدي زيادة تركيز الـ أولان زابين في بلازما الدم.

### الجرعة وطريقة التناول

- ١- يوجد الدواء في شكل أقراص ٥، ٢، ٥، ٧، ١٠ مجم كما يوجد في شكل سائل فمي ١مجم/ملتر كما يوجد في شكل حقن تستخدم في الحالات الحادة .  
٢- الجرعة المبدئية ٥مجم في اليوم مرة واحدة لمدة أسبوع حينئذ ١٥مجم مرة واحدة في اليوم ، بسبب طول العمر النصفى . أسبوع واحد كافي للحصول علي مستوى حالة الثبات في بلازما الدم ، وهذه الجرعة المبدئية ينصح بها مع كبار السن والأشخاص المرضى بمرض بدني و مع مرضى الكبد أو ضغط الدم المنخفض ، ولكن الجرعة المبدئية لعلاج الذهان تكون عادة ١٠-٥ مجم في اليوم ولعلاج الهوس عادة ١٠-١٥ مجم تعطي مرة واحدة في اليوم.  
٣- الجرعات المستخدمة إكلينيكيًا تتراوح بين ٥-٢٠مجم في اليوم ولكن الاستجابة المفيدة تحدث عادة عند ١٠مجم في اليوم ، والجرعة المرتفعة تكون مصاحبة بزيادة التأثيرات الجانبية ، وتنصح الشركة بعمل تقييم دوري لإنزيمات الكبد أثناء العلاج بـ الـ أولان زابين .  
٤- المرضى المقاومين للعلاج ينتفعون من ٢٠مجم في اليوم .  
٥- الحقن في العضل ١٠مجم كل ساعتين ثلاث مرات يستخدم في الحالات الحادة .

### ٤- الـ سيرتندول Sertindol

(الـ سبركيلنت)

تم سحب الدواء من السوق الأمريكي وكانت أهم الأسباب خلل في نظم القلب وانحصار القلب (Heart block) بسبب طول فترة (كيوت س (Qtc) بـ ٥٠٠ مللي ثانية في ٣% من التجارب) وكانت جرعته العلاجية ١٢-٢٤مجم في اليوم.

- الإعراض خارج الهرمية (EPS) ربما تعتمد علي الجرعة و تظهر عند جرعة أكثر من ١٥ مجم في اليوم .
- متلازمة مضادات الذهان الخبيثة نادرة الحدوث.
- لم تسجل ندرة المحببات (Agranulocytosis).

#### (١) الجهاز العصبي المركزي :

- ١- أكثر شيوعاً النعاس (٣٠ % في الجرعة المعتادة ١٠-١٥ مجم) الأفضل أن يتناول عند النوم
- ٢- التشنجات (أقل من ١%) أكثر في الأشخاص مع عوامل خطر.
- ٣- ارتفاع متوسط في البرولاكتين نظرياً .
- ٤- الدوخة ، والتوتر العضلي الحاد ومتلازمة مضادات الذهان الخبيثة والزلل نادرة الحدوث .

#### (٢) القلب والأوعية الدموية :

- ١- انخفاض الضغط المتعلق بالوضع القائم مع الارتفاع السريع في الجرعة.
- ٢- يأخذ بحذر مع الأشخاص الذين لديهم تاريخ احتشاء في القلب أو ذبحة غير ثابتة .

#### (٣) الكبد :

- ١- ارتفاع في إنزيمات الكبد (SGPT) لـ أكثر من ثلاث أضعاف الحد الأقصى الطبيعي للإنزيم. لا تحدث الصفراء و المستوى يعود الي الطبيعي بعد التوقف ، يأخذ بحذر مع هؤلاء الأشخاص المرضى بالكبد .
- ١- فرط الكوليسترول في الدم وارتفاع منحنى السكر في الدم ( أكثر في الأشخاص مع عوامل خطر للسكري).

#### (٤) أخرى :

- ١- زيادة الوزن المتوسط ١٢ رطل في ٥٦% مع الاستخدام طويل المدى (المتوسط ٢٣٨ يوم) و أكثر في النساء.
- ٢- الإمساك (شائع).
- ٣- التأثير المضاد للفعل الكولنجي : يحذر مع المياه الزرقاء مع ضيق زاوية العين (Narrow Angle Glaucoma) الاتسداد المعوي أو احتباس البول .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات يؤدي إلى زيادة خطر التشنجات والتهدنة و التأثيرات القلبية .
- ٢- مضادات ضغط الدم المرتفع يؤدي إلى زيادة انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع القائم والإغماء.
- ٣- البنزوديازيبين يؤدي إلى زيادة معدل حدوث انخفاض ضغط الدم المرتبط بالوضع القائم والإغماء.

## ٥- الـ كواتيابين Quetiapine (الـ سيروكويل Seroquel)

تركيبياً يشبه الـ كلوزابين والـ أولانزابين

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسرعة من القناة الهضمية .
- ٢- يصل الدواء الي اعلي تركيز في بلازما الدم في خلال ١-٢ ساعة .
- ٣- العمر النصفى وحالة الثبات حوالي ٦ ساعات والجرعة الافضل ٢-٣ مرات في اليوم.
- ٤- يتأيض كثيراً ومعظم متأيضاته غير نشطة.
- ٥- يتأيض أساسا بـ cyp3A4 مع إسهام ثانوي لـ cy p2D6 .
- ٦- متوسط الارتباط بروتين بلازما الدم.

### تأثير الدواء

- ١- ألفة عالية لـ :
  - ٥ هـ ٢ (5-HT2) (٧٨%) - ٥ هـ ٦ (5-HT6)
  - ١ هـ (H1) - ألفا ١ ، ٢ الادرينرجية
- ٢- ألفة متوسطة لـ :
  - ٢ د (D2) ٤٤% (سبب انخفاض الأعراض خارج الهرمية EPS).
  - ٣- ألفة منخفضة لـ : ١ د (D1).
  - ٤- ألفة منخفضة جداً لـ ٤ د و ١ م (M1).
  - ٥- درجة الألفة للمستقبلات منخفضة عن مضادات الذهان الأخرى هنا غياب الأعراض خارج الهرمية .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- في الفصام الحاد والوجداني ، والذهانات الثانوية واضطرابات الذهان الأخرى.
- ٢- فعال مثل مضادات الذهان الأخرى في الأعراض الموجبة وأكثر تأثيراً من المرضى (placebo) (ليس مثبت مع الآخرين) على الأعراض السالبة .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- أكثر شيوعاً : النعاس وانخفاض ضغط الدم المرتبط بالوضع ، والدوخة جميعهم عادة مؤقتين ويمكن تجنب ذلك بزيادة الجرعة ببطء.
- ٢- زيادة الوزن المعتدل و ارتفاع إنزيمات الكبد المؤقت .

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- الـ فينتونين يؤدي إلى زيادة الخُلوص لـ الـ كواتيابين ٥ أضعاف.
- ٢- الـ ثيوريدازين يؤدي إلى زيادة الخُلوص لـ كواتيابين بـ ٦٥%.
- ٣- الـ سيميتدين يؤدي إلى انخفاض الخُلوص لـ الـ كواتيابين بـ ٢٠%.
- ٤- الـ كواتيابين يؤدي إلى انخفاض الخُلوص لـ الـ نورازيبام بـ ٢٠%.

## الجرعة وطريقة التناول

- ١- الـ كواتيابين متوفر في شكل أقراص ٢٥، ١٠٠، ٢٠٠ مجم .
- ٢- تبدأ الجرعة بـ ٢٥ مجم مرتين في اليوم والجرعة يمكن أن ترفع ٢٥-٥٠ مجم لكل جرعة كل ٢-٣ أيام حتى تصل الي ٣٠٠-٤٠٠ مجم في اليوم مقسمة علي ٢-٣ جرعات في اليوم .
- ٣- الجرعة المؤثرة (الفعالة) تتراوح بين ٣٠٠- ٨٠٠ مجم في اليوم .
- ٤- معظم الأشخاص يلقون المنفعة القصوى عند ٣٠٠-٥٠٠ مجم في اليوم .
- ٥- المرضى كبار السن ومن لديهم مشكلات في الكبد يجب أن نبدأ بجرعات منخفضة.

## ٦- الـ زبرازيدون (Ziprasidone) (زيلدوكس Zeldox)

الـ بنزايوتيازوليل ببرازين A Benzisothiazylj piperazine

### حرائك الدواء

- ١- يصل الدواء الي اعلي تركيز في بلازما الدم في خلال ٢-٦ ساعات .
- ٢- العمر النصفى والمستوى الثابت لـ الدواء ٥-١٠ ساعات يصل في اليوم الثالث جرعتين في اليوم ضرورية.
- ٣- يمتلك متايضات كثيرة معظمها غير نشط .
- ٤- يتايض أساسا بواسطة cyp3A .

### تأثير الدواء

- ١- تضاد قوي لـ : ٥٥ هـ ١ ، ٥٥ هـ ٢ ، ٥٥ هـ ٣ ، ٥٥ هـ ٤ (5-HT1D, 5HT2A 5-HT2C)
- ٢- تضاد متوسط لـ : ٤ د ، ٤ د ٤
- ٣- تضاد منخفض لـ : ١ هـ ، ١ هـ ١
- ٤- تضاد منخفض جداً لـ: ألفا ١ ، الادرينزجية (  $\alpha_1$  Adrenergic ) و  $\alpha_2$  ، Muscarinic (M1).
- ٥- التصوير الطبقي البيزوتروني (P. E. T) : احتلال مستقبلات ٥ هـ ١٢ ( ٨٠ - ٩٠ %) يزداد بدلا من احتلال مستقبلات ٥ هـ ٢ ( ٤٥ - ٧٥ %) بمعنى أعراض خارج الهرمية منخفضة (low EPS).
- ٦- فريد في نشاط شاد لـ ٥ هـ ١ ( 5-HT1A agonist activity) وتثبيط لإعادة امتصاص لـ ٥ هـ ٢ (5-HT) و (NA) (ن أ) ربما يعالج القلق الاكتئاب.

### الاستخدامات العلاجية

- ١- نفس استخدامات الـ كواتيابين.
- ٢- قيمة إضافية للمرضى بمظاهر القلق الاكتئاب .

### التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

- ١- أكثر شيوعاً النعاس والدوخة ، والغثيان وخفة الدماغ (light headedness)
- ٢- تقريبا لا يوجد زيادة في الوزن مع هذا الدواء.
- ١- طول فترة كيوت س (QTc) يعتمد علي الجرعة (Dosedependent).
- ٢- لا يوجد تفاعل دوائي مميز أو تداخل معلمي سُجل.

### الجرعة و طريقة التناول

- ١- الجرعة المبدئية ٤٠ مجم في اليوم مقسمة علي جرعتين في اليوم.

- ٢- الجرعة المؤثرة الفاعلة بين ٨٠ - ١٦٠ مجم في اليوم مقسمة علي جرعتين.
- ٣- الـ زيراسيدون يتوقع له أن يكون أول تضاد للدوبامين السيروتونين ، ليكون في كل من مستحضراته تركيبه تأخذ عن طريق الفم وتركيبه للحقن طويلة الأمد (مخزنة) (depot) .

## الـ اريبيريـازولـ (Aripiprazole) (الـ ابيـلـيفـايـيـ Abilify - الـ اريـبـيرـكـسـ Aripiprex)

هو من الأدوية المضادة للذهان غير النمطية الحديثة

### حرائك الدواء

- ١- يمتص جيداً من القناة الهضمية بعد تناوله عن طريق الفم .
- ٢- المستوى الأعلى في بلازما الدم نحصل عليه خلال ٣ - ٥ ساعات بعد التناول .
- ٣- العمر النصفى لـ الدواء ٧٥ - ٩٤ ساعة لـ الـ اريبيريـازولـ ودي هيدروأريبيريـازولـ (Dehydro Aripiprazole) على التوالي .
- ٤- مستويات حالة الثبات نحصل عليها خلال ١٤ يوم من التناول للدواء .
- ٥- يتأيض في الكبد بواسطة إنزيم سيتوكروم ب.٥، ٤، ٦، ٢ (CYP<sub>3</sub> A<sub>4</sub> & CYP<sub>2</sub> D<sub>6</sub>) .
- ٦- يفرغ خلال البول و البراز .

### تأثير الدواء

- ١- الـ اريبيريـازولـ يمتلك ألفة لـ المستقبلات الآتية :  
أ- ألفة عالية لـ مستقبلات الدوبامين د<sub>٢</sub> ، د<sub>٣</sub> والسيروتونين ١١ ، ١٢ ، (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>)  
ب- ألفة متوسطة لـ مستقبلات الدوبامين د<sub>١</sub> والسيروتونين ٢ج ، ٧ ،  
ألفا ١ الادرينرجية ، ١٥ (D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, α<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>)  
ج- لا يمتلك ألفة مدركة لـ المستقبلات المسكارينية الكولنرجية .
- ٢- وظيفة الـ اريبيريـازولـ يعمل كـ شادة جزئية (Partial agonist) على مستقبلات الدوبامين ٢ (D<sub>2</sub>) والسيروتونين هـ ١ (5-HT<sub>1A</sub>) وكـ ضادة لـ مستقبل السيروتونين هـ ٢ (5HT<sub>2A</sub>) .
- ٣- يعدل الدوبامين طبقاً لمستوى نشاط مستقبلات الدوبامين الداخلية . في حالة زيادة النشاط يعمل كـ ضادة يغلق الدوبامين كناقل عصبي وفي حالة نقص النشاط يعمل كشادة جزئية .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- (١) التأثيرات الجانبية التي ظهرت من الدراسات التي تمت أثناء العلاج الحاد والقصور المدى ٤ - ٦ أسابيع (أكثر من أو يساوي ١٠% من المرضى الذين يتناولون الـ اريبيريـازولـ أعلى في معدل الحدوث من المرضى (Placebo) وهي:

- ١- الصداع ٣٢% مقابل ٢٥% في المرضى .
- ٢- الغثق ٢٥% مقابل ٢٤% في المرضى .

- ٣- الأرق ٢٤% مقابل ١٩% في المرضى.
- ٤- الغثيان ١٤% مقابل ١٠% في المرضى.
- ٥- القيء ١٢% مقابل ٧% في المرضى.
- ٦- خفة الدماغ (Light Headedness) ١١% مقابل ٧% في المرضى.
- ١- النعاس ١١% مقابل ٨% في المرضى.
- ٢- الزلزل ١٠% مقابل ٧% في المرضى.
- ٣- الإمساك ١٠% مقابل ٨% في المرضى.
- (٢) ٧% من الذين تناولوا الـ اريبيريترول لمدة ٤ - ٦ أسابيع مقابل ٩% في المرضى توقفوا عن تناول الدواء.
- (٣) الأعراض خارج الهرمية لم تزد عن المرضى عدا الزلزل.
- (٤) التأثير على القلب الميل لحدوث قصر في زمن (كيوت س) (QTc) ومصحوب بزيادة متوسطة في نبضات القلب (٤ نبضات في الدقيقة).
- (٥) يصاحب به انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع ويجب أن يستخدم مع الحذر مع مرضى القلب و الأوعية الدموية ومع المرضى بـ أمراض المخ الوعائية أو الحالات التي ترسب به انخفاض ضغط الدم ، ومع المرضى مع تاريخ لـ التشنجات أو الحالات التي تؤدي إلى انخفاض عتبة التشنجات وتحدث التشنجات مع الدواء بمعدل ٠,١% مقارنة مع المرضى (Placebo) .
- (٦) لا يستخدم لعلاج حالات الذهان المرتبط بـ الخرف لأنه يزيد حالات الوفاة في كبار السن مع الذهان المرتبط بالخرف .
- (٧) لا يستخدم أثناء الحمل أو الرضاعة.
- (٨) عامة نحتاج إلى معلومات إضافية عن التأثيرات الجانبية لأن المعلومات المتوفرة ، دراسات من قبل الشركة المنتجة قبل طرح الدواء في السوق وعلى فترة قصيرة على المرضى ٤ - ٦ أسابيع .

الجرعة الزائدة الأعراض مع الجرعة الزائدة كانت النعاس والقيء ؟

#### الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم في علاج الفصام. ثبتت فاعليته في العلاج قصير المدى (٤-٦ أسابيع) فعال في علاج الأعراض الموجبة والسالبة.
- ٢- اضطراب ثنائي القطب نوبة الهوس .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- الدواء يتأثر بـ إنزيم سيتوكروم ب<sub>٢</sub>؛ (Cy P<sub>3</sub>A<sub>4</sub>) وسيتوكروم ب<sub>٢</sub> د<sub>٢</sub> (Cy P<sub>2</sub> D<sub>6</sub>) و العوامل التي تحرض أو تثبط هذه الإنزيمات تسبب تغير في الخلوص ومستويات الـ اريبيريترول، ونحتاج لتنظيم جرعة الدواء .



- ١- عندما يتناول الدواء بالتزامن مع مثبطات إنزيم سيتوكروم ب<sub>٢</sub> أ، مثل الـ كيتوكونازول . جرعة الـ اريبيبرازول تنخفض إلى النصف عن الجرعة المعتادة. وعند سحب الأدوية المثبطة للإنزيم من العلاج ترتفع جرعة الـ اريبيبرازول.
- ٢- عندما يتناول بالتزامن مع مثبطات إنزيم سيتوكروم ب<sub>٢</sub> د، مثل الـ كينيدين والـ فلوكسيتين أو الـ باروكسيتين جرعة الـ اريبيبرازول تنخفض على الأقل إلى النصف من الجرعة العادية .
- ٣- عند إضافة الأدوية المحرصة لإنزيم سيتوكروم ب<sub>٢</sub> أ، (Cy P<sub>3</sub>A<sub>4</sub>) مثل الـ كربامازيبين جرعة الـ اريبيبرازول يجب أن تتضاعف . وعند سحب الـ كربامازيبين من العلاج يجب خفض جرعة الـ اريبيبرازول إلى النصف .

### الجرعة وطريقة التناول

- ١- الدواء يوجد في شكل أقراص ٥ ، ١٠ ، ١٥ ، ٢٠ ، ٣٠ ويوجد في شكل محلول فمي ١ مجم/ مللتر.
- ٢- الجرعة الموصى بها في الفصام ١٠ - ١٥ مجم في اليوم جرعة واحدة مع أو بدون طعام .
- ٣- الجرعة الموصى بها في اضطراب ثنائي القطب نوبة الهوس ٣٠ مجم في اليوم وهي أقصى جرعة يمكن تناولها من الدواء .

## الـ أميسلبيريدي (الـ سوليان (Solian))

الـ أميسلبيريدي بديل الـ بنزاميد .

### حرائك الدواء

- ١- يمتلك الدواء قمتان (Peacks) بعد الامتصاص . الأولى ساعة واحدة بعد الجرعة ، والثانية من ٣ - ٤ ساعات بعد تناوله عن طريق الفم.
- ٢- العمر النصفى للدواء حوالي ١٢ ساعة.
- ٣- التأيض ضعيف بالكبد ، و يوجد اثنان من المتأيضات الغير نشطة .
- ٤- طرح الدواء (التخلص منه) يتم أساساً بواسطة الكبد .

### تأثير الدواء

- ١- يمتلك غلق ثنائي للدوبامين وصورة علاجية فريدة جوهرية مضاد للذهان عند الجرعة المرتفعة وعدم التثبيط عند الجرعة المنخفضة .
- ٢- عند الجرعة المنخفضة ( مثال ١٠٠ مجم في اليوم ) الـ أميسلبيريدي مميز في غلق المستقبلات الذاتية للدوبامين قبل التشابك ذلك يسيطر علي تخليق وإفراز الدوبامين .
- ٣- عند الجرعة المرتفعة احتلال مستقبلات الدوبامين ٢ ( D2 ) والتضاد يكون واضح .
- ٤- ترتبط الانتقائية مع الألفة المرتفعة مع مستقبلات ٢د و ٣د وهو مجرد من الألفة لمستقبلات ١د و ٤د و ٥د .
- ٥- لا يمتلك ألفة مع مستقبلات السيروتونين و ألفا الأندرجية و لا مع المستقبلات الكولنرجية ولا مستقبلات الهستامين .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم في الفصام الحاد والمزمن لعلاج الأعراض الموجبة والسالبة في البالغين .
- ٢- سجل وصفهم في الأطفال و المراهقين أيضاً .
- ٣- فعال مثل مضادات الذهان النمطية لـ الأعراض الموجبة مع أكثر أطفافة لخارج الهرمية .
- ٤- كل الدراسات توضح أن أميسلبيريدي أفضل من المرضى (Placebo) في الأعراض السالبة و خاصة عند الجرعة المنخفضة ( ٥٠ - ١٠٠مجم في اليوم ) التحسن في الأعراض السالبة لا يعتمد على أي تحسن في الأعراض الموجبة.
- ٥- سجل أنه فعال في عصر المزاج.

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- أكثر شيوعاً ٥ - ١٠% الأرق والقلق و الهياج (الفوران الداخلي).
- ٢- أقل شيوعاً (٢%) النعاس والإمساك و الغثيان والقيء وجفاف الحلق .
- ٣- زيادة الوزن .
- ٤- الأعراض خارج الهرمية (Eps) : التوتر العضلي الحاد و اضطراب الحركة الأجل (توجد لكن ضعيفة)ومتلازمة مضادات الذهان الخبيثة نادراً .
- ٥- القلب : انخفاض ضغط الدم وبطء ضربات القلب و طول في كيو ت (QT) .
- ٦- فرط في البرولاكتين (أكثر في النساء) وزيادة في إفراز اللبن ، تضخم الثدي ، ألم الثدي وانقطاع الطمث من المثير انخفاض مستوى البرولاكتين الأساسي يُنبأ بتحسين الأعراض السالبة في المرضى المعالجين بـ الـ أميسلبيريد.
- ٧- الآثار الجانبية المعرفية : يقلل تفاعل الوقت في الأشخاص الذين يستخدمون الآلات .
- ٨- خفض عتبة التشنجات
- ٩- يؤخذ بحذر مع :
  - ١- كبار السن يمكن أن يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم و التهدئة .
  - ٢- قصور الكلى تخفض الجرعة .
  - ٣- فرط الحساسية ، والأورام المعتمدة على البرولاكتين ، ومرض القواتم .
  - ٤- الحمل والرضاعة يمنع تماماً .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

الكحول يؤدي إلى زيادة التهدئة عند تناوله مع الـ أميسلبيريد.

### الجرعة وطريقة التناول

- ١- يوجد الدواء في شكل ٥٠ ، ٢٠٠ مجم أقراص .
- ٢- الجرعة الموصى بها ٤٠٠ - ٨٠٠ مجم في اليوم .
- ٣- مؤثر على الأعراض السالبة عند الجرعة المنخفضة ١٠٠ مجم في اليوم .

## الد زوتيبين Zotepine

- ١- مضاد للذهان واسع المفعول .
- ٢- يوجد في ألمانيا منذ عام ١٩٩٠ وفي اليابان منذ عام ١٩٨٢ .
- ٣- بديل لـ الد داي بنزوتيبين ثلاثية الحلقات (Dibenzo thiepine Tricyclic Agent)

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء من القناة الهضمية
- ٢- المسلك الأولي لـ الأيض يكون إزالة مجموعة الميثيل N- demethylathion ليكون أشكال متאיضة غير نشطة نورزوتيبين لديه ألفة لمستقبلات الدوبامين.

### تأثيرات الدواء

- ١- يمتلك ألفة مرتفعة لـ مستقبلات ١د، ٢د (D1 , D2) ، ٥ هت ١٢ ، ٥ هت ٢ ج ، ٥ هت ٦ و ٥ هت ٧ (5HT2A , 5HT2C 5HT6 5HT7).
- ٢- أيضا مثبط لإعادة امتصاص الد نورأدرينالين وهذا في موازنة مع النشاط السيروتونوني ربما يعد مع نجاعة ضد الأعراض السالبة .
- ٣- الد زوتيبين يعمل على زيادة نشاط الدوبامين عند إعطائه بجرعة منخفضة ولكن بجرعة عالية يمتلك تأثير مثبط علي الناقلات العصبية.
- ٤- مع المستوى المرتفع من التركيز ينبه إفراز البرولاكتين والمستوى المنخفض من التركيز يثبط إفراز البرولاكتين.

### الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم في الفصام الحاد والمزمن
- نشط ضد الأعراض الموجبة للفصام بالمقارنة مع المُرضى (Placebo) والـ كلوربرومازين ، والـ هالوبيريدول، الد زوتيبين يمتلك تأثيراً أكثر تميزاً في خفض الأعراض خارج الهرمية (Eps) .
- أيضا مصاحب بخفض الانتكاس في الفصام المزمن المقاوم .
- ٢- يوجد بعض الشواهد على استخدامه في علاج الفصام الغير مستجيب (المقاوم).

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- الجرعة العالية يمكن أن تخفف عتبة الصرع .
- ٢- الأعراض الجانبية الأكثر شيوعا تكون زيادة الوزن ٣١ % أكثر من مضادات الذهان النمطية .
- ٣- النعاس ( Somnolence ) العرض الثاني الأكثر حدوثاً (١٤% ) .
- ٣- الإمساك والوهن العضلي ، وجفاف الفم ، والزلز ، والأعراض خارج الهرمية (EPS) ، وزيادة إنزيمات الكبد (AST, ALT) في المتابعة .

٤- مستوي حمض اليوريك ربما ينخفض .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- تناوله مع الـ بنزوديازيبين يؤدي إلى زيادة تركيز الـ زوتيبين.
- ٢- احتمال ضعيف للتفاعل مع (الـ أمبيرامين-الـ بروكلدين) (Procyclidine) والـ نورفلوكستين والـ كيتوكونازول ( نيزورال ) .

#### الجرعة وطريقة التناول

- ١- الجرعة المبدئية ٧٥ - ١٥٠ مجم مقسمة على ثلاث جرعات في اليوم .
- ٢- الجرعة الأكثر شيوعا ١٥٠ مجم في اليوم يمكن أن تزداد تدريجيا الي ٣٠٠ مجم في اليوم .

## علاج الفصام

يقسم علاج الفصام إلى مراحل طبقاً لحالة المريض

١- المرحلة الحادة Acute phase (تستمر ٤ - ٨ أسابيع) تتميز بالأعراض الذهانية وتحتاج التدخل الإكلينيكي المباشر ربما تمثل أول نوبة أو انتكاس لحالة مزمنة .

٢- المرحلة المستقرة (الثابتة) Stabilization Phase (تستمر ٦ شهور) حيث الأعراض الحادة تم السيطرة عليها ولكن المريض معرض لخطر الانتكاس لوحدث أي انقطاع عن الدواء أو تعرض المريض لأي ضغوط .

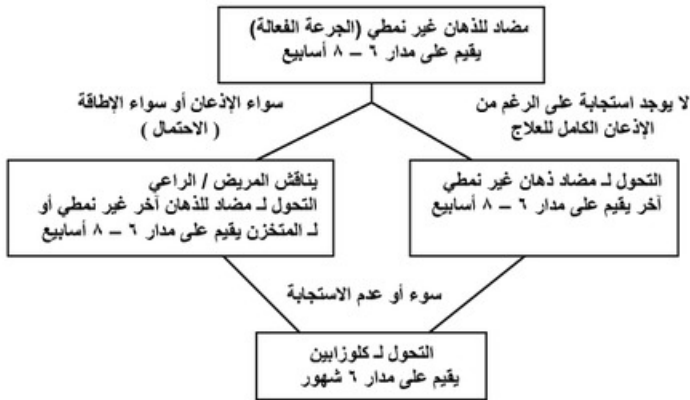
٣- المرحلة الثالثة (المرحلة الداعمة) المحافظة Maintenance phase حيث أن المريض في تحسن نسبي (Relative Remission) الهدف في هذه المرحلة من العلاج منع الانتكاس وتقييم المرضى في تحسينهم الوظيفي . وذكر سابقاً المدة العلاجية في هذه الفترة .

مضادات الذهان الغير نمطية يوصى بها :

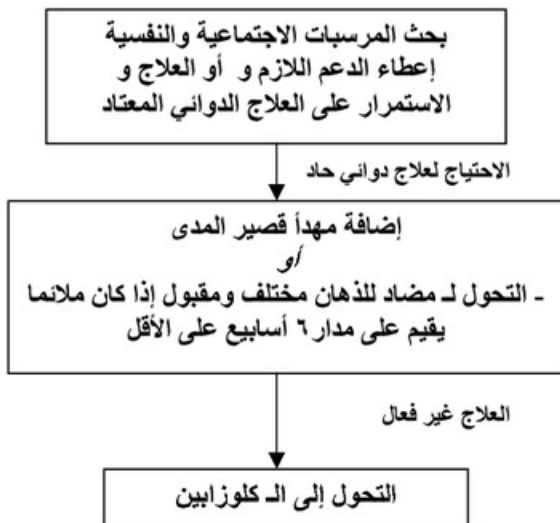
- ١- كعلاج بديل في النوبة الأولى للفصام .
- ٢- كبديل لـ الأدوية النمطية في المرضى الذين يعانون من عدم الإطاعة أو خطورة التأثيرات الجانبية .
- ٣- كعلاج لـ الفصام المقاوم (Refractory).

## نموذج توضيحي لعلاج الفصام

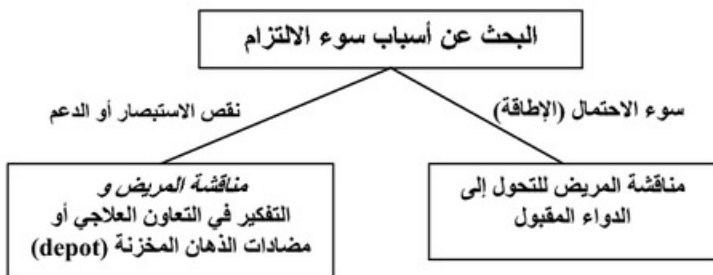
(١) النوبة الأولى لـ الذهان الفصامي - البروتوكول



(٢) الانتكاس أو الاشتداد الحاد للفصام :  
١- في حالة التأكد من الالتزام التام بالعلاج



٢- الالتزام على العلاج غير مؤكد (مشكوك فيه) أو معروف أنه سيئ .



### التحول في الأدوية (النصائح) :

- ١- التأثيرات خارج الهرمية (EPS) التحول لـ الـ كواتيابين أو الـ أولان زابين ، الجرعة المنخفضة من الـ ريسبيريدون ٤ مجم في اليوم .
- ٢- فرط البرولاكتين التحول إلى الـ كواتيابين أو الـ أولان زابين .
- ٣- في زيادة الوزن يعطى النصح والدعم مع الطعام الصحي والتدريبات الرياضية الـ أميسلبريد - الـ سيلبريد أو الـ زيراسيدون ربما يكون مناسب وفي الحالات الشديدة يحول إلى أخصائي.
- ٤- وفي حالة التهينة جرعة مخفضة ، والتحول لدواء أقل تهينة (الـ ريسبيريدون ، الـ هالوبيريدول)
- ٥- في اضطراب الحركة الأجل التحول إلى الـ كلوزابين أو (بالأمكان ) الـ أولان زابين ، أو ربما الـ كواتيابين .
- ٦- في انخفاض الضغط المتعلق بالوضع التحول إلى الـ أميسلبريد، يفكر أيضاً في الـ سيلبريد، والـ هالوبيريدول والـ تراي فلوبرازين .

الآراء الأخرى عندما الـ كلوزابين وحدة لا يعطي أي منفعة واضحة خلال ٣ - ٦ شهور من العلاج نعمل على :

- ١- إضافة الـ سيلبريد ٤٠٠ مجم في اليوم ربما يفيد في الاستجابة الجزئية أو عدم الاستجابة .
- ٢- إضافة الـ لاموتريجين ٢٥-٢٠٠ مجم في اليوم مثل الـ سيلبريد.
- ٣- إضافة الـ ريسبيريدون ٢ مجم في اليوم يزيد مستوى الكلوزابين في البلازما ربما يضيف تأثير.
- ٤- إضافة أوميجا ٣- ثلاثي الترايغليسريد (مركب عضوي دهني) ماكسيبة Maxepa 5GBD معتدل ، شواهد على أن إضافة ماكسيبة تعطي تحسن لـ عدم الاستجابة أو الاستجابة الجزئية لـ مضادات الذهان .
- ٥- المحاولة بـ الـ أميسلبريد ٤٠٠ - ٨٠٠ مجم في اليوم أو الـ هالوبيريدول ٢ مجم في اليوم أو الـ نيفازودون ٤٠٠-٦٠٠ مجم في اليوم . تسجيلات نادرة عن التحسن الإكلينيكي لا يوجد دلائل مطبوعة.

### الفصام المقاوم (الغير مستجيب) Refractory Schizophrenia

بدائل الكلوزابين (عندما يكون الكلوزابين يكون سام أو ممنوع).

- ١- الـ ريسبيريدون ٤ - ٨ مجم في اليوم الفاعلية غير مؤكدة (مشكوك فيها) في علاج الفصام المقاوم .
- ٢- الـ أولان زابين ٥ - ٢٥ مجم في اليوم على الأرجح غير فعال .
- ٣- الـ أولان زابين بجرعة عالية ٣٠ - ٦٠ مجم في اليوم الفاعلية ممكنة ولكنها غالية ولم يجز (لم يسمح به) ولا توجد محاولات منضبطة .
- ٤- أوميجا ٣- الترايغليسريد الفاعلية محتملة ولكن لا توجد معلومات أساسية .



## الفصل الثالث مضادات الاكتئاب

- المحاكيات السمبتاوية منبهات الجهاز العصبى.
- العقاقير المثبطة ل الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية
- مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات.
- المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين.
- المثبطات لإعادة امتصاص النورأدرينالين والسيروتونين.
- مضادات الاكتئاب الانتقائية السيروتونينية والأمرينالينية.
- المثبطات لإعادة امتصاص السيروتونين وضادة السيروتونين.
- المثبطات لإعادة امتصاص النورادرينالين.
- المثبطات لإعادة امتصاص الدوبامين والنورادرينالين.



## الفصل الثالث

### مضادات الاكتئاب Antidepressant

#### نبذة تاريخية

- 1- استخدمت المنبهات مثل الـ أمفيتامين في علاج الاكتئاب في أواخر الثلاثينيات.
- 2- في أوائل ١٩٥١ لوحظ أن الـ إبرونيازيد (Iproniazide) يؤدي الي السرور في مرضى الدرن . عكس ذلك عام ١٩٥٢ لاحظ كل من (Zdler & cowoker) أن الـ إيزونيازيد يؤدي إلى الاكتئاب لمرضى الدرن ويدراسة العقارين معملياً لوحظ أن الـ إبرونيازيد أكثر تثبيطاً لأكسدة أحادي الأمين (MoAis) وتتابعت الأبحاث بواسطة Kline & calley و crane وفي عام ١٩٥٨ أدخلت مثبطات الأكسدة لأحادي الأمين (MOAis) لعلاج الاكتئاب .
- 3- في عام ١٩٥٨ (Thomth Kulhin) لاحظ أن الـ أمبيرامين له تأثير علي بعض مرضى الاكتئاب وهو مركب الـ داي بنزازيبين (Dipenzazepine compound) ويختلف عن الـ فينوثيرازين في أن الكبريت (sulfur) يستبدل بـ الـ اثيلين (Ethline) ، وتتابعت الاكتشافات حتى عام ١٩٨٨ حيث قدم الـ فلوكسيتين وهو من مجموعة مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين وتوالت باقي المجموعة وتوالت مجموعات أخرى مثل مثبطات إعادة امتصاص الـ نورأدرينالين والـ سيروتونين والمجموعات الأخرى الحديثة كمضادات لـ الاكتئاب.

#### تصنيف مضادات الاكتئاب

- (١) الـ محاكيات السمبثاوية (Sympathomimetic) (منبهات الجهاز العصبي).  
ومن أمثلتها :
  - 1- الـ أمفيتامين (الـ بنزيدرلين )
  - 2- ميثيل فيناديت (الـ ريتالين)
  - 3- ديكسترو أمفيتامين (ديكسدرين) ٤- بيمولين (سيليرت)
- (٢) مضادات الاكتئاب الحلقية cyclic antidepressant  
أ) ثلاثية الحلقات (Tricyclic) تقسم إلى :
  - 1- الـ أمبيرامين Imipramine (الـ توفرانيل Tofranil).
  - 2- الـ أميتريبتيلين Amitriptyline (الـ تريبتيزول Tryptizol).
  - 3- الـ كلوميبيرامين Clomipramine (الـ أنافرانيل Anafranil).
  - 4- الـ ترياميبيرامين Trimipramine (الـ سيرمونتيل Surmontil).
  - 5- الـ دوكسابين Doxapine (الـ سينيكوان Sinequan).
  - 6- الـ دوثيربين Dothiepin (الـ بروثيادين Prothiaden).

ب- أمينات ثانوية (Secondary amines) مجموعة واحدة من الميثيل علي ذرة النيتروجين .

١-النور تريبتيلين Nortriptyline (ال أفينثيل Aventil) .

٢-البروتريبتيلين protriptyline (ال فيفاكتيل Vivactil) .

٣-الديسيبرامين Desipramine (النوربرامين Norpramin) .

(ب) رباعية الحلقات (Tetracyclic)

١-المابروتيلين Maprotiline (اللوديوميل Ludiomil) .

٢-الميانسرين Miansirin (ال تولفون Tolvon) .

٣-ال أموكسابين Amoxapine (ال أزيندين Asendin) .

(ج) ثنائية الحلقات (Bicyclic) ال فيلوكسابين .

(٣) المثبطات الانتقائية ل إعادة امتصاص السيروتونين .

١- ال فلوكسيتين . ٢- ال فلوفوكسامين . ٣- ال باروكسيتين .

٤- ال سيرترالين . ٥- ال سيتالوبرام . ٦- ال إس سيتالوبرام .

(٤) المثبطات لإعادة امتصاص ال نورأدرينالين وال سيروتونين (SNRIs) .

• ال فنلافاكسين Venlafaxine (ال إفكسور Effexor)

(٥) المعززات لإعادة امتصاص السيروتونين وال نورأدرينالين (NSREs) .

(Nor Adrenaline serotonin reuptake enhancer

• ال تيانيبتين Tianeptin

(٦) مضادات الاكتئاب الانتقائية السيرونوتينية والأدرينالينية (NaSSA) .

(Nor Adrenergic & Specific Serotonergic Antidepressants)

• ال ميرتازيبين (Mirtazapine) (ال ريمرون Rimeron)

(٧) المثبطات لإعادة امتصاص الدوبامين و ال نورأدرينالين (NDRIS) .

• ال بوبروبيون

(٨) المثبطات ل إعادة امتصاص السيروتونين ومضادات السيروتونين .

Serotonin antagonists and reuptake inhibitors (SARIs)

• ال ترازودون (Trazodon) ، وال نيفازودون Nefazodone

(٩) المثبطات ل إعادة امتصاص ال نورأدرينالين (NARIs) .

• ال ريبوكسيتين Reboxetine (ال أيدرونكس Edrnax) .

(١٠) مثبطات أكسدة (أكسيداز) أحادي الأمين (MAOis) .

١- مثبطات أكسدة أحادي الأمين الغير عكوس الانتقالي وغير الانتقالي .

Irreversible Non selective and selective (MAOis)

٢- مثبطات أكسدة أحادي الأمين العكوس .

أ- مثبطات أكسدة أحادي الأمين العكوس النوع ب MAOI - B .

• ال سيليجلين (Selegiline) (ال جيوماكس Jumax) .

ب- مثبطات أكسدة أحادي الأمين العكوس النوع أ MAOis-A .

يسمى ريما (RIMAS) ال موكلوبيمايد .

## ١- المحاكيات السمبتاوية منبهات الجهاز العصبي (Sympathomimetics)

ومن أمثلتها

- ١- الـ أمفيتامين Amphetamine (الـ بنزیدرين Bensedrine) أقدمها ١٩٣٥
  - ٢- الـ ميثيل فيناديت Methylphenidate (الـ ريتالين) .
  - ٣- الـ ديكسترو أمفيتامين Dextro amphetamine (ديكسدرين Dexedrine)
  - ٤- الـ بيمولين pemoline (cylert) .
- وكانت منذ عشرات السنين العقاقير الوحيدة القادرة على رفع الحالة المزاجية وزيادة النشاط وسرعة البديهة وتقوية الانتباه ولو لفترة قصيرة ولكن بعد اكتشاف العقاقير الجديدة المضادة للاكتئاب أصبح استخدامها في علاج الاكتئاب دون جدوى وخاصة أن لها مضاعفات متعددة وأهمها الإدمان.

## ٢- العقاقير المثبطة لـ الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية (Monamine oxidase inhibitors)

مثبطان أكسدة أحادي الأمين عالية التأثير كمضاد لـ الاكتئاب والقلق لكن تستخدم أقل من مضادات الاكتئاب الأخرى بسبب الاحتياطات الغذائية التي تتبع لتجنب أزمة ارتفاع ضغط الدم الناتج عن الـ تيرامين (Tyramine induced hypertension crisis) . مثبطات أكسدة أحادي الأمين تزيد مستوي الموصلات العصبية الأمينية الحيوية بواسطة تثبيط انحلالها (Degredation) انحلال الأمينات الحيوية ، السيروتونين و الـ نورابينيفرين والدوبامين يحدث فقط بـ أليتان:

- ١- المسار الأكثر أهمية يشتمل على إعادة امتصاص الموصلات العصبية قبل التشابك خلال جزيئات ناقلة خاصة تتبع بنزع الأمينات (Deamination) من الميتوكوندريا (Metochondria) بواسطة الأنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .
- ٢- مثبطات أكسدة أحادي الأمين عامة تعتبر مساوية في الفاعلية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين.

مثبطات أكسدة أحادي الأمين المتوفر حاليا تشمل :

(١) مثبطات غير الانتقائية غير الـ عكوسة وتشمل :

١- المجموعة الهيدرازينية ومن أمثلتها :

أ- الـ فينيلزين phenelzine (الـ نارديل Nardil) الجرعة ٤٥ - ٩٠ مجم في اليوم.

ب- الـ ايزوكربوكسازيد isocarboxazid (الـ ماربلان) (Marplan) الجرعة

٣٠-١٠٠ مجم في اليوم .

٢- المجموعة غير الهيدرازينية ومن أمثلتها :

ال ترانيل سبرومين Tranyl cypromin ( ال بارنيت parnate ) الجرعة ٢٠-٤٠ مجم في اليوم.

(٢) مثبطات انتقائية لـ الإنزيم المؤكسد لـ الأمينات الأحادية النوع (ب) (MAOB) ال عكوسة مثل ال سيليجين selegiline (ديبرينيل Deprenyl) يستخدم في علاج الشلل الرعاش وحديثا في مرض ألزهايمر سيكلوبروبيل أمين (cyclopropylamine).

(٣) مثبطات خاصة لـ الإنزيم المؤكسد لـ الأمينات الأحادية النوع (أ) (MAOA) العكوسة مثل ال كلورجيلين clorgyline سجل لكي يستخدم في علاج اضطراب ثنائي القطب سريع الدوران .

(٤) النوع الحديث مثبطات الأنزيم المؤكسد لـ أمينات الأحادية ذات الطابع العكوس (Reversible) (ريما Rimas) ال موكليبيمايد ال Moclobemide (ال أوروركس Aurorx) و ال بفلوكساتين (Befloxtatine) يحتاج لتقيد قليل للطعام وال تتريندول (Tetrindole) وال بيراميدال (Pyramidal) .

#### حرائك الدواء

- ١- ال فينلزين وال ترانيل سبرومين وال أيزوكريوكسازيد يمتص بسهولة من القناة الهضمية .
- ٢- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى من التركيز في بلازما الدم في خلال ساعتين والعمر النصف في البلازما يتراوح ما بين ٢-٣ ساعات بينما العمر النصف في الأنسجة يعتبر أطول .
- ٣- بسبب عدم النشاط غير العكوس لـ الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية التأثير العلاجي للجرعة الواحدة من مثبطات أكسدة أحادي الأمين غير العكوس ربما يستمر لأطول فترة ( أسبوعين ) .
- ٤- ريما (RIMAs) ال موكلوبيميمايد (ال أوروركس) يمتص بسرعة والعمر النصف حوالي نصف إلى ثلاث ساعات ونصف وبسبب أنه مثبط عكوس ال موكلوبيميمايد يمتلك تأثير إكلينيكي قصير الأمد كثيرا بعد جرعة واحدة مقارنة بمثبطات أكسدة أحادي الأمين غير المعكوس .

#### تأثير الدواء

- ١- الإنزيم المؤكسد لـ أمينات الأحادية يوجد داخل الخلية علي الجدار الخارجي للميتوكوندريال التي يحل بروتبلازم (حشوة) الأمينات الأحادية (cytopasmic monoamine) ويشتمل علي السيروتونين ، ال نورايبيفرين والدوبامين ، وال ايبينفرين ، وال تيرامين .
- ٢- يوجد نوعين من مؤكسدات أحادي الأمين
  - ١- مؤكسدات أحادي الأمين ال نوع (أ) (MAa.A).
  - ٢- مؤكسدات أحادي الأمين ال نوع (ب) (MAa.B).

مؤكسدات أحادي الأمين النوع (أ) يؤيض أوليا الـ نورابينيفرين ، والسيروتونين، والنوبامين والتيرامين ومؤكسدات أحادي الأمين النوع (ب) يؤيض (Metabolize) الدوبامين والتيرامين.

٣- مثبطات أكسدة أحادي الأمين تعمل في الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي الثمبتاوي والكبد وفي القناة الهضمية.

٤- عند جرعة اعلي من ٦٠مجم في اليوم ، الـ ترانيل سبرومين ربما يثبط إعادة امتصاص . أو يزيد إفراز الدوبامين والنورابينيفرين وبدرجة أقل من السيروتونين. عندما نتناول الطعام المحتوي علي التيرمين ويثبط أكسدته وبواسطة مثبطات أكسدة أحادي الأمين غير المعكوسة. التيرامين السليم يدخل الدورة الدموية ويبدل تأثير رافع لـ ضغط الدم قوي ينتج عنه أزمة ضغط الدم المرتفع .

يجب تجنب الأطعمة المحتوية علي التيرامين لمدة أسبوعين بعد الجرعة الأخيرة من مثبطات أكسدة أحادي الأمين غير المعكوسة لتسمح بإعادة تخليق تركيز كافي من الإنزيم المؤكسد لأحادي الأمين. في المقابل الـ ريمما تمتلك نشاط مثبط قليل نسبيا لـ الإنزيم المؤكسد لأحادي الأمين النوع (ب) و بسبب أنه عكوس النشاط الطبيعي لإنزيم المؤكسد الأحادي الأمين النوع الموجود يعود في خلال ١٦ - ٤٨ ساعة من الجرعة الأخيرة من الـ ريمما ولهذا التحديد في الطعام يكون أقل صرامة لـ الـ ريمما و يطبق فقط على الطعام الذي يحتوي علي تركيز أكبر من التيرامين الذي يحتاج لمدة ثلاث أيام بعد أخر جرعة من الـ ريمما.

### التأثير علي الأعضاء والأجهزة الخاصة

١- علي الجهاز العصبي المركزي

أ- تأثير مضاد للاكتئاب .

ب- يقلل النوم والأرق والنعاس أثناء النهار (Daytime drowsiness)

الـ ريمما ليس له تأثير علي النوم

٢- علي القلب و الأوعية الدموية

يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم بسبب التأثير علي نشاط الأوعية (Vascular tone) خلال كل من التأثير الطرفي و المركزي .

٣- الكبد

الـ فينيلزين و الـ أيسوكربوكسازيد يصاحب بقابلية عالية لتسمم الكبد (Hepatotoxicity) .

### الاستخدامات العلاجية

١- الاكتئاب خاصة الاكتئاب غير النمطي المصحوب بفرط النوم وفرط الطعام والقلق. بعض المرضى ينتفعون من السيليجلين (Selegline) علي الجرعة المرتفعة ٥٠ - ٦٠مجم في اليوم. أما في علاج الشلل الرعاش ١٠مجم في اليوم.

٢- اضطراب الهلع المصاحب بالخوف من الأماكن المتسعة .

- ٣- اضطراب الكرب التابع لحادث.
- ٤- اضطراب الأكل.
- ٥- الخوف الاجتماعي.
- ٦- اضطراب الألم.
- ٧- اضطراب الانتباه وفرط الحركة.
- ٨- الزهيمر (سيليجيلين).

### التفاعلات الجانبية و الاحتياطات

- ١- أكثر شيوعاً انخفاض الضغط المتعلق بالوضع القائم والأرق ، وزيادة الوزن ، والوزن (التورم) الاضطرابات الجنسية لا تستجيب لأي علاج.
- ٢- نادراً (معظمه مع الباربيت) أزمة ضغط الدم المرتفع التلقائية ( Spontaneous hypertensive crisis ) ، و تحدث بعد التعرض للجرعة الأولى من الدواء بفترة قصيرة و لا يوجد إطفاء لحدوثها و يوقف الدواء ولا يعاد استعماله أبداً .
- ٣- الأرق والنشاط الحركي يعالج بتقسيم الجرعات ، ولا يعطي العلاج بعد العشاء ، ويستخدم الترازودون أو البنزوديازيبين لو احتجنا له .
- ٤- تشوش الإحساس (إحساس بالخدر أو التنميل) (paraesthesia) وتقلص ارتجافي عضلي (myoclones) وألم العضلات (أحياناً) الخدر أو الإحساس بالتنميل يمكن أن يكون ثانوي لنقص البيريدوكسين بسبب مثبطات أكسدة أحادي الأمين الذي يستجيب للدعم ببيريدوكسين ٥٠-١٥٠ مجم بالفم في اليوم .
- ٥- تشوش الوعي أو السكر (Drank) ربما يتطلب خفض الجرعة و تزداد بالتدريج .
- ٦- تسمم الكبد غير شائع نسبياً مع مثبطات أكسدة أحادي الأمين من مجموعة الهيدرازين.
- ٧- أقل في تسمم القلب وإحداث التشنجات من مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات .
- ٨- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً مع الـ ريمبا ( RIMA ) الموكلوبيماب ، الدوخة والغثيان ، و الأرق أو اضطراب النوم الـ ريمبا ( RIMA ) لها تأثيرات جانبية على الجهاز الهضمي أقل من مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين .
- ٩- عند التغيير من نوع إلى نوع آخر من مثبطات الإنزيم الموكسد لأحادي الأمين يسحب ويوقف الدواء الأول لمدة ١٠-١٤ يوم قبل البدء بالدواء الثاني .
- ١٠- يحول مرضى الاكتئاب في اضطراب ثنائي القطب الي هوس وعدم اختفاء الأعراض الذهانية في الأشخاص المصابين .
- ١١- يستخدم بحذر مع الأشخاص المرضى بمرض في الكلى أو القلب أو مرضى زيادة إفراز الغدة الدرقية .
- ١٢ - في السكر ربما تغير الجرعة المستخدمة لعلاج المرضي .
- ١٣- يحذر تماماً مع الحمل ، و المعلومات عن خطر وجود عيوب خلقية قليلة ولا يتم تناوله أثناء الرضاعة لأنه يُفرز في لبن الثدي .
- ١٤- أزمة ضغط الدم المرتفع المحدثه بالتيرامين :



أ- آلية حدوثها تم ذكرها سابقاً و يمكن أن تؤدي إلى نزيف مما يهدد حياة الشخص . ويجب الامتناع عن بعض الطعام و يجب أن يستمر أسبوعين بعد إيقاف مثبطات الأنزيم المؤكسد لأحادي الأمين غير العكوسة. و ينخفض الخطر مع الموكلوبيماید والبروفارامين .

ب- الأعراض والعلامات الأولية المنذرة لـ أزمة ضغط الدم المرتفع يشمل الصداع و تصلب الرقبة و العرق و الغثيان والقيء ولو أن هذه الأعراض حدثت يجب أن يطلب المريض العلاج الطبي مباشرة.

جـ العلاج : تضاد ألفا الأدرنجيه مثل الـ فينتول أمين phentolamine (الاريجتين) أو الـ كلوربرومازين الذي يعمل على خفض ضغط الدم خلال دقائق

• مدرات البول لخفض تحمل السائل ومضادات مستقبلات بيتا الأدرنجيه للسيطرة على تسرع القلب.

• انخفاض ضغط الدم الحاد بواسطة النيفيديبين Nifedipine لا ينصح به.

• يجب ألا يؤخذ مثبطات الإنزيم المؤكسد لأحادي الأمين .

د- الطعام المتجنب:

• اللحوم : كبد البقر و كبد الدجاج و السجق المتخمّر والبلوييف.

• الأسماك : الكافيار والركته (سمك من جنس السردين) و السمك المجفف والفسيح و التونة والأريبان ( القريدس).

• النباتات : ( الأفوكاتو و بذور البقوليات ).

• الجبن : كل أنواع الجبن (عدا الجبن المزد) ، و المش و البيرة والنبيد و التقليل من الوسكي والجن.

• يسمح بالشيكولاته والكافيين مع الحذر .

الانسحاب: عندما يحدث التوقف فجأة للدواء يحدث متلازمة التوقف ذاتية التحكم التي تتكون من اضطراب المزاج والأعراض الجسمانية والاستيقاظ ولتجنب ذلك يوقف بالتدريج على عدة أسابيع.

الجرعة الزائدة :

الصور الإكلينيكية :

١- فترة بدون أعراض ١-٦ ساعات.

٢- الأعراض ، التآجج ( الفوران الداخلي ) يؤدي إلى الغيبوبة مع ارتفاع درجة الحرارة ، ارتفاع ضغط الدم ، و تسرع التنفس و تسرع نبضات القلب و اتساع حدقة العين ، و زيادة نشاط المنعكسات العميقة والحركات اللاإرادية في الوجه والفك .

العلاج :

١- تحميص البول، يزيد من التخلص من مثبطات الإنزيم المؤكسد لأحادي الأمين.

٢- الدليزة (Dailysis) يمكن أن يكون له بعض الاستخدام .

٣- الـ فينتول أمين أو الـ كلوربرومازين لعلاج ارتفاع ضغط الدم .

٤- الـ موكلوبيماید وحدة بجرعة زائدة يسبب أعراض متوسطة نسيباً وعكوسة.

٥- الجمع بين الدواء والأدوية الأخرى تزيد الهلاك وخاصة مع مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

لأن مثبطات أكسدة أحادي الأمين تزيد مستوى الناقلات والأمينات الحيوية (السيروتونين ، والنورادرينالين ، والدوبامين) و يجب ألا يستخدم مع الأدوية التي لها نفس التأثير . هذه تشمل علي معظم مضادات الاكتئاب .

١- يجب أن يخبر الشخص أي طبيب معالج انه يتناول مثبطات الإنزيم المؤكسد لأحادي الأمين .

٢- مثبطات الجهاز العصبي المركزي . مثبطات أكسدة أحادي الأمين تزيد مفعول المثبطات تشمل الكحول و الـ باربيتيورات .

٣- يجب ألا يجمع مع الأدوية التي تعمل علي السيروتونين مثل (SSRIs) والـ كلوميبرامين لأن هذا الجمع يمكن أن يسبب متلازمة السيروتونين .

٤- تفاعل قاتل يحدث عندما يجمع مثبطات أكسدة أحادي الأمين مع الـ ميبردين (Meperidine) والـ ديميرول (Demerol) أو الـ فينتانيل (Fentanyl).

٥- عند التحول من مثبطات أكسدة أحادي الأمين غير العكوس لأي نوع من الأدوية المضادة لـ الاكتئاب يجب أن ينتظر علي الأقل ١٤ يوم بعد آخر جرعة قبل البدء بالدواء الثاني .

٦- عند التحول من مضادات الاكتئاب إلى مثبطات أكسدة أحادي الأمين غير العكوس يجب أن ينتظر ١٠-١٤ يوم أو ٥ أسابيع مع الـ فلوكسيتين قبل استخدام مثبطات أكسدة أحادي الأمين .

٧- في المقابل نشاط أكسدة أحادي الأمين يشفي تماما في ٢٤-٤٨ ساعة بعد آخر جرعة من الـ ريمبا (RIMA).

٨- الـ سيميتيدين (cimetidine) والـ فلوكسيتين بالتحديد يخفضا طرح (النخلص من الـ موكلوباميد). جرعة متوسطة من الـ موكلوباميد والـ فلوكسيتين عند تناولهم في نفس الوقت. يمكن إطافتهم جيدا مع عدم وجود تفاعلات حرائك دواء أو تأثير دوائي .

### التداخلات المعملية

١- يصاحب بخفض تركيز السكر في الدم .

٢- اختبار إيجابي كاذب لمرض القوادم .

٣- اختبار إيجابي كاذب لارتفاع اختبار وظائف الغدة الدرقية .

الأدوية التي تتجنب أثناء العلاج بمثبطات أكسدة أحادي الأمين ولا تستخدم أبدا.

١- مضادات الأزيمة (Anti asthmatics) .

٢- مضادات ارتفاع ضغط الدم (الـ ميثيل دوبا ، الـ ريزربين ، الـ جوانيثين ) (

Guanethidine).

٣- الـ بوسبيرون.

٤- الـ ليفودوبا.

- ٥- الـ أوبيويد (وخاصة الـ ميبيردين)، والمورفين أو الكودايين أقل خطورة.
- ٦- أدوية البرد والحساسية والجيوب الأنفية مشتملة علي الـ دكسترومثورفين أو المحاكيات السمبثاوية .
- ٧- مثبطات إعادة امتصاص الـ سيروتونين ، والـ كلوميبرامين ، و الـ فنيلافاكسين والـ سيبوتامين ( Sibutamine).
- ٨- المحاكيات السمبثاوية (الـ أمفيتامين ، والـ كوكايين ، و الـ مثل فينادين ، والدويامين ، والـ ابينفرين و الـ افدرين الكاذب والـ فينيل بروبيل أمين - و ل - تربتوفان.
- يستخدم بحذر مع :
- مضادات الفعل الكولنجي .
- مضادات الهستامين.
- الـ داي سولفيران.
- الـ بروموكريبتين.
- الهيدرالازين.
- المهدنات والمطمنات.
- ثلاثية ورباعية الحلقات (تجنب الـ كلوميبرامين)
- الـ تيربين هيدرات مع كودايين (Terpinhydrate with codeine).

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- التأثير المضاد للاكتئاب يحدث خلال ٢ - ٤ أسابيع بعد بداية تناول العلاج.
- ٢- لا يوجد تفضيل ولكن الـ ترانيل سبرومين أفضل كمثبط ، أسرع في بداية المفعول وأقل في التأثير علي الكبد.
- ٣- الـ فينيلزين (الـ نارديل)
  - يتم عمل اختبار بـ ١٥ مجم في اليوم الأول .
  - يزداد إلى ٤٥ مجم في اليوم في الأسبوع الأول .
  - يزداد بـ ١٥ مجم في الأسبوع حتى ٩٠ مجم في اليوم في نهاية الأسبوع الرابع .
- ٤- الـ ترانيل سبرومين ( بارنيت)
  - يتم عمل اختبار بـ ١٠ مجم في اليوم الأول .
  - يزداد لـ ٣٠ مجم في نهاية الأسبوع الأول .
  - الحد الأقصى ٤٠ مجم في اليوم.
- ٥- الـ موكلوبيمايد ( أوروركس )
  - نبدأ بـ ٣٠٠ مجم - ٤٥٠ مجم في اليوم الأول في ثلاث جرعات .
  - ربما يزداد إلى ٦٠٠ مجم في اليوم بعد عدة أسابيع .
- ٦- يجب أن يتم عمل وظائف كبد دورياً مع الـ فينيلزين أو الـ أيسو كريبوكسازيد.

### ٣- مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات

#### حرائك الدواء

- ١- معظم مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات امتصاصها غير مكتمل عند تناولها عن طريق الفم .
- ٢- أيض مميز من تأثير المرور الأولي في الكبد.
- ٣- عادة الارتباط مع بروتين بلازما الدم أكثر من ٧٥% .
- ٤- قابلية الذوبان في الدهون عالية (Highlipid solubility).
- ٥- الأمينات الثلاثية ينزع منها المثيل لتكوين الأمينات الثانوية المرتبطة بها .
- ٦- نسبة إضافة أو إزالة المثيل تختلف كثيراً من شخص لآخر.
- ٧- النواة ثلاثية الحلقات تتأكسد في الكبد ويقترن بحامض الجلوكورونك ( Glucuronic acid) وي طرح بعد ذلك .
- ٨- متأيضات الهيدروكسي (Hydroxymetabolites) من الـ أموكسابين يمتلك نشاط قوي مشابه لغلغ الدوبامين (يسبب آثار جانبية مشابهة لمضادات الذهان عصبية أو غدية)
- ٩- العمر النصفى لمضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات تتراوح من ١٠- ٧٠ ساعة و الـ نورترينيلين ، والـ مابروتيلين وخاصة الـ بروتريبتيلين يمتلكون عمر نصف أطول. كل المركبات يمكن أن تعطي كجرعة واحدة.
- ١٠- حالة المستوى الثابت في بلازما الدم لـ الدواء نصل إليها خلال ٥ - ٧ أيام.
- ١١- العديد من مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات تتأيض بـ (cyp2D6) .

#### تأثير الدواء

##### (١) تأثير قصير الأجل

- ١- يخفض إعادة امتصاص الـ نورابينيفرين والـ سيروتونين .
- ٢- يغلغ المستقبلات المسكارينية والهستامينية.
- (٢) مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات تختلف في التأثير الدوائي.
- ١- الـ أموكسابين والـ نورترينيلين و الـ ديسيبيرامين و الـ مابروتيلين تمتلك نشاط أقل مضاد للفعل الكولنجي .
- ٢- الـ دوكسابين يمتلك نشاط مضاد للهستامين إلى أبعد حد.
- ٣- الـ كلوميبيرامين أكثر استقاء للـ سيروتونين أحياناً يوضح مع مجموعة ( SSRIs) .
- ٤- الـ أموكسابين مغلق قوي لمستقبلات الدوبامين مع آثار جانبية مشابهة لمضادات الذهان.
- (٣)التناول طويل الأمد
- ١- يقتل عدد مستقبلات بيتا الادرنجية وربما يقتل عدد مستقبلات السيروتونين النوع ٢ (5HT<sub>2</sub>).

- ٢- التنظيم الثقلي للمستقبلات بعد تكرار تناول يرتبط بدقة مع الوقت الذي نحتاجه للتأثير الإكلينيكي .
- ٣- التنظيم الثقلي لمستقبلات بيتا الأدرينرجية تحدث سواء التأثير الأولي يكون غلق مستقبلات الـ نوادرينالين أو مستقبلات السيروتونين.

### الاستخدامات العلاجية

- ١- اضطراب الاكتئاب الجسيم يستخدم للعلاج والوقاية وفعال أيضا في الاكتئاب الموجود مع اضطراب ثنائي القطب والاكتئاب مع مظاهر الـ ميلانخوليا . و التاريخ المرضي الاكتئاب الجسيم والتاريخ العائلي للاكتئاب يزيد ترجيح الاستجابة العلاجية.
- ٢- اضطراب الوجدان بسبب حالة طبية عامة مع مظاهر الاكتئاب ( ثانوي ) مثال ذلك الخرف ، والشلل الرعاش ، والإيدز .
- ٣- اضطراب الهلع مع الخوف من الأماكن المعتمة .
- أ- الـ أمبيرامين أكثرهم دراسة ولكن كل مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات فعالة.
- ب- جرعة قليلة تكون فعالة ( ٥٠ مجم ) بينما الدراسات الحديثة دلت علي أن الجرعة المعتادة كمضاد للاكتئاب تكون مطلوبة .

### ٤- اضطراب القلق العام

- أ- الـ دوكسابين موافق عليه من قبل منظمة الأدوية و الأغذية الأمريكية ( FDA ) ( م د غ ) .
- ب- الـ أميتريبتلين والـ أمبيرامين نافعة أيضا .
- ٥- الـ سوساس القهري (الـ كلومبيرامين) .
- ٦- اضطرابات الأكل : كل من فقد الشهية العصبي و الشره المرضي تعالج بنجاح مع الـ أمبيرامين والـ ديسيبيرامين ومضادات الاكتئاب الأخرى ثلاثية ورباعية الحلقات نافعة أيضا .
- ٧- اضطراب الألم مشتتلا علي الصداع (مثل الصداع النصفي) كثيرا ما تعالج بمضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات .
- ٨- أخرى :
- ١- البوال الليلي يعالج بـ الـ أمبيرامين .
- ٢- القرحة المعنية تعالج بـ الـ دوكسابين (التأثير المضاد للهستامين الواضح) .
- ٣- نقص الانتباه وفرط الحركة يعالج بـ الـ أمبيرامين .
- ٤- اضطراب الفزعات والكوابيس الليلية .
- ٥- النوم الانتيابي .
- ٦- اضطراب المشي أثناء النوم .
- ٧- اضطراب قلق الانفصال .
- ٨- اضطراب الكرب التابع لحادث .
- ٩- قذف المنى السريع ( الـ كلومبيرامين ) .
- ١٠- اضطرابات الحركة ( الـ كلومبيرامين ) .

١١- السلوك القهري في الذاتية ( الـ كلومبيرامين ) .

### التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

١- تأثيرات طينفسية :

- أ - إمكائية حدوث الهوس في المرضى مع أو بدون اضطراب ثنائي القطب .  
 ب- ربما يزيد الاضطرابات الذهانية في المرضى القابلين لذلك .  
 ٢- تأثيرات تضاد الفعل الكولنجي ( Anticholinergic effects ) .  
 أ- شائعة ولكن الاحتمال ( الاطاقة ) ربما ينمو لهذه التأثيرات .  
 ب- الـ أميتريبتيلين ، و الـ أمبيرامين ، و الـ ماپروتالين أقل في تضاد الفعل الكولنجي .

ج- الـ ديسبيرامين الادني في تضاد الفعل الكولنجي .

د- الأعراض ، جفاف الحلق ، و الإمساك ، واهتزاز الرؤية ، واحتباس البول و  
 تعالج بإعطاء الـ بيتانكول (Bethanechol) (الـ يوروكولين Urochline) و  
 وينجح أيضا في علاج العنة (بإعطائه قبل العملية الجنسية بـ ٣٠ دقيقة ) . وفي  
 الحالات الشديدة لـ التأثيرات المضادة للفعل الكولنجي فمن الممكن أن يؤدي  
 إلى تغييم الوعي والهديان ، و الـ فيسيوستاجمين ربما يستخدم حقنا في الوريد  
 للتشخيص والتأكيد علي وجود الهديان الناتج عن مضادات الفعل الكولنجي .

٣- التهدنة sedation (شائعة) تظهر في صورة الإحساس بالإجهاد والرغبة  
 في النوم ونقص اليقظة.

أ- كنتيجة لـ النشاط السيروتونوني والكولنجي والهستاميني .

ب- الـ أميتريبتيلين و الـ تراي ميبرامين و الـ دوكسابين تكون أكثر تهدنة.

ج- الـ أمبيرامين ، الـ أموكسابين و الـ نورترىبتيلين و الـ ماپروتالين ، لها  
 بعض التأثير المهدئ.

د- الـ ديسبيرامين و الـ بروترىبتيلين لهم ادني تهدنة .

٤- تأثيرات تلقائية ( Autonomic effect )

أ- أكثر شيوعا انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع القائم بسبب غلق

ألفا الادرينرجية (α adrenergic block) .

ب- الـ نورترىبتيلين الأدنى في التسبب في ذلك .

ج- التأثيرات الأخرى : مثل العرق الغزير (يعالج بـ الـ كلونيدين)

و الخفقان السريع للقلب و ارتفاع ضغط الدم .

٥- تأثيرات قلبية

أ- في الجرعة المعتادة يؤدي إلى تسرع نظم القلب ولوحظ في رسم القلب،  
 تسطح موجة ت (Flat T wave) وطول فترة كيو- ت (QT) وانخفاض أس- ت (ST) .

ب- الـ أمبيرامين يمتلك تأثير مشابهة لـ الكينيدين وعند المستوى العلاجي ربما  
 يخفض عدد الانتقباضات البطينية المبكرة (المبكرة)

(Premature ventricular contraction) .

- ج- يسبب طول زمن التوصيل ولذلك ممنوع مع المرضي بخلل التوصيل الموجود من قبل (Preexisting conduction defect)
- د- في الجرعة الزائدة يصبح مسببا لخلل في نظم القلب يوقف قبل الجراحة بعدة أيام بسبب حدوث نوبة ارتفاع ضغط الدم
- ٦- تأثيرات عصبية
- أ- الهذيان نتيجة تضاد الفعل الكولنرجي
- ب- شائع الرعشة في الأطراف واللسان و التقلص الإرتجافي العضلي (Myoclonic Twitches).
- ج- نادراً انسداد الكلام ، الخدر أو التميل والرنح (Ataxia) .
- د- ال اموكسابين ، الوحيد الذي يسبب أعراض الشلل الرعاش (خلال تأيضة).
- هـ- التشنجات مع ال مابروتيلين عند الجرعة العالية ولذلك يزداد تدريجياً ال كلوميبرامين وال اموكسابين هو التالي في خفض عتبة التشنجات.
- ٧- تأثيرات علي الدم وحساسية في شكل طفح جلدي ٤-٥% مع ال مابروتيلين والبيرقان (الصفراء) ونادراً ما يحدث تأثيرات علي الدم مثل ندرة المحببات.
- ٨- زيادة الوزن شائع نتيجة غلق مستقبلات الهستامين النوع ١ (H1).
- ٩- العجز ونقص الرغبة (أحياناً) كثيراً مع ال اموكسابين بسبب غلق مستقبلات الدوبامين في (Tuber infandibular tract) .
- ١٠- تشوهات الأجنة في حالات الحمل.

### الاحتياطات

- ١- في حالات الإرضاع (يفرز في اللبن).
- ٢- يأخذ بحذر في حالات الالتهاب الكبدى ومرضى الكلى.
- ٣- يتجنب مع الجلسات المحدثة للتشنجات الكهربائية بسبب خطر التأثيرات الجانبية القلبية.

### الجرعة الزائدة

الجرعة الزائدة قاتلة (ال اموكسابين أكثر احتمالاً في التسبب في الوفاة).

### الأعراض

- أ-التأجج : (الفوران الداخلي) ، و الهذيان والتشنجات وزيادة المنعكسات العصبية العميقة ،شلل المثانة والأمعاء وعدم الانتظام في ضغط الدم والحرارة واتساع حدقة العين.
- ب- يمكن أن يصل إلى الغيبوبة وربما هبوط التنفس.
- ج- خلل نظم القلب ربما لا يستجيب للعلاج سريعاً بسبب طول مفعول الدواء ويعالج بإدخاله العناية المركزة لمدة ٣-٤ أيام.

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مضادات ضغط الدم المرتفع

• يغلق أخذ (قبط) العصبونات للـ جوانثيديين (Guanethidine) يودى إلى قلة تأثيره كمضاد للضغط .

• يغلق النشاط المضاد للضغط المرتفع لـ مغلقات بيتا والـ كلونيديين

• مع مثيل دوبا يمكن أن يسبب تأجج في السلوك .

٢- مضادات الـذهان

تناولهم معا يودى إلى زيادة التركيز في بلازما الدم لكلا النوعان بسبب إضافة التهدئة ومضادات للفعل الكولنرجي كتأثيرات جانبية.

٣- مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحوليات ومشتقات الأفيون يودى إلى إضافة تأثير مثبط للجهاز العصبي المركزي .

٤- الـ محاكيات الـسميتاوية (Sympathomimetic) ربما تسبب تأثيرات قلبية خطيرة .

٥- حبوب منع الحمل تخفض تركيز ثلاثية ورباعية الحلقات في بلازما الدم بواسطة أنزيمات محرضة (E-induction) في الكبد .

٦- تركيز مضادات الاكتئاب الحلقية يرتفع بـ الـ اسيتوزوليميد (الـ دياموكس Diamox) والـ أسبرين والـ سيميديين والـ فلوكسيتين و مدرات البول السيازيدية وبيكاربونات الصوديوم .

٧- تركيز مضادات الاكتئاب الحلقية ينخفض بـ التدخين ، و الـ باربيتورات، و الليثيوم و حمض الاسكوريك (Ascorbic acid) و هيدرات الكلور hydrate (كلورال هيدرات )

٨- مضادات الاكتئاب الحلقية يكون أيضاها بـ cyp<sub>2D6</sub> ولهذا ربما يتفاعل مع الأدوية الأخرى المتأيضة بنفس الإنزيم مثال ذلك الـ كيندين (Quinidine) الـ سيميديين ، و الـ كربامازيبين ، و الـ فلوكسيتين ، و الـ سيرترالين، و الـ باروكسيتين .

## الجرعة وطريقة التناول

١- عمل بعض الفحوصات البدنية والمعملية مثل :-

• صورة دم كاملة وعد لـ الخلايا البيضاء .

• الكهارل ووظائف الكبد

• رسم قلب لكل الأشخاص خاصة النساء فوق ٤٠ عام و الرجال فوق ٣٠ عام ويمنع تماما مع الأشخاص مع QTc أكبر من ٤٥٠ مللي ثانية .

٢- الجرعة المبدئية يجب أن تكون صغير ويجب رفعها بالتدرج.

٣- كبار السن والأطفال أكثر حساسية للأثار الجانبية لـ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات من الراشدين وفي الأطفال يجب ملاحظة رسم القلب بانتظام أثناء استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

٤- مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات متوفرة في شكل أقراص وكبسولات ومحلول وحقن و الجدول التالي يوضح ذلك.



المحلول	الحقن	الكبسولات	الأقراص	الدواء
—	١٢.٥ مجم/ملتر	٧٥ و ١٠٠ و ٢٥٠ و ١٥٠ مجم	١٠ و ٢٥ و ٥٠ مجم	١- ال أمبيرامين
—	—	٥٠ و ٢٥ مجم	١٠ و ٢٥ و ٥٠ و ٧٥ و ١٠٠ مجم	٢- ال ديسبيرامين
—	—	٢٥ و ٥٠ و ١٠٠ مجم	—	٣- ال تراي ميبرامين
—	١٠ مجم/ملتر	—	١٠ و ٢٥ و ٥٠ و ٧٥ و ١٠٠ مجم	٤- ال أميتريبتيلين
١٠ مجم/ ٥ ملتر	—	١٠ و ٢٥ و ٥٠ و ٧٥ مجم	—	٥- ال نورتريبتيلين
—	—	—	١٠ و ٥٠ مجم	٦- ال بروتريبتيلين
—	—	—	٢٥ و ٥٠ و ١٠٠ و ١٥٠ مجم	٧- ال أموكسابين
—	—	—	٢٥ و ٧٥ مجم	٨- ال ماپروتيلين
—	—	١٠ و ٢٥ و ٥٠ و ٧٥ مجم	—	٩- ال دوكسيبين
—	—	٢٥ و ٥٠ و ٧٥ مجم	—	١٠- ال كلوميبرامين

٥- جرعة مضادات الاكتئاب تختلف من دواء لآخر والجدول التالي يوضح معظم الأدوية والجرعة المعتادة في الراشدين

تركيزات البلازما العلاجية مايكروجرام /ملتر	الجرعة المعتادة في الراشدين يتراوح من (مجم/يوم)	الاسم العلمي
٣٠٠ - ١٥٠	٣٠٠ - ١٥٠	١- ال أمبيرامين
٣٠٠ - ١٥٠	٣٠٠ - ١٥٠	٢- ال ديسبيرامين
?	٣٠٠ - ١٥٠	٣- ال تراي ميبرامين
٢٥٠ - ١٠٠	٣٠٠ - ١٥٠	٤- ال أميتريبتيلين
١٥٠ - ٥٠	١٥٠ - ٥٠	٥- ال نورتريبتيلين
٢٥٠ - ٧٥	٦٠ - ١٥	٦- ال بروتريبتيلين
?	٤٠٠ - ١٥٠	٧- ال أموكسابين
٢٥٠ - ١٠٠	٣٠٠ - ١٥٠	٨- ال دوكسيبين
٣٠٠ - ١٥٠	٢٣٠ - ١٥٠	٩- ال ماپروتيلين
?	٢٥٠ - ١٣٠	١٠- ال كلوميبرامين

- ٦- استخدام ال أمبيرامين و ال أميتريبتيلين و ال دوكسيبين و ال ديسبيرامين و ال كلوميبرامين و ال تراي ميبرامين يمكن أن تبدأ ب جرعة ٧٥ مجم في اليوم وتقسم الجرعات في البداية مما يقلل شدة التأثيرات الجانبية ومع ذلك معظم الجرعة يجب أن تعطى مساءً للمساعدة على النوم لو أن الدواء المستخدم مهدئ مثل ال أميتريبتيلين و أخيراً باقي الجرعة اليومية يمكن أن تعطى وقت النوم.
- ٧- ال بروتريبتيلين و الأدوية الأقل تهدئة يجب أن تعطى من ٢ - ٣ ساعات على الأقل قبل ذهاب الشخص ل النوم .
- ٨- الجرعة يمكن أن تزداد لـ ١٥٠ مجم في اليوم الأسبوع الثاني و ٢٢٥ مجم في اليوم الأسبوع الثالث و ٣٠٠ مجم في اليوم الأسبوع الرابع .
- ٩- من الأخطاء الإكلينيكية الشهيرة التوقف عن زيادة الدواء عندما الشخص يتناول أقل من ٢٥٠ مجم في اليوم ولم يلاحظ أي تحسن إكلينيكي . ويجب أن نلاحظ النبض وضغط الدم عند رفع الجرعة.

- ١٠- استخدام الـ نورترىبتيلين يجب أن يبدأ بـ ٥٠ مجم في اليوم و يزداد لـ ١٥٠ مجم في اليوم على ٣ أو ٤ أسابيع إلا إذا حدثت استجابة على جرعة أقل مثل ١٠٠ مجم في اليوم .
- ١١- استخدام الـ أموكسابين يجب أن يبدأ بـ ١٥٠ مجم في اليوم ويزداد إلى ٤٠٠ مجم في اليوم .
- ١٢- استخدام الـ بروترىبتيلين يجب أن يبدأ بـ ١٥٠ مجم في اليوم ويزداد إلى ٦٠ مجم في اليوم .
- ١٣- الـ ماىروتيلين يصاحب بـ زيادة حدوث التشنجات لو أن الجرعة تم رفعها بسرعة كبيرة أو تم المحافظة (الاستمرار) على مستوى عالي جداً . واستخدام الـ ماىروتيلين يجب أن يبدأ بجرعة ٧٥ مجم في اليوم ويستمر على هذا المستوى لمدة أسبوعين ويمكن رفع الجرعة خلال ٤ أسابيع لـ ٢٢٥ مجم في اليوم ولكن يجب أن نحافظ على هذا المستوى لمدة ٦ أسابيع فقط وحينئذ تنخفض لـ ١٧٥ - ٢٠٠ مجم في اليوم.
- ١٤- الأشخاص مع الألم المزمن ربما يكونوا حساسين خاصة لـ التأثيرات الجانبية عندما يبدأ باستخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. ولهذا نبدأ بجرعات قليلة ويزداد الجرعة ببطء ومع ذلك الأشخاص مع الأم المزمن ربما يُخبروا راحة مع الاستخدام العلاجي طويل المدى بجرعات قليلة مثل الـ أميتريبتيلين أو الـ نورترىبتيلين بـ جرعة ١٠ - ٧٥ مجم في اليوم .
- ١٥- يجب تجنب مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في الأطفال (يستثنى كمالذ أخير) . و المرشد للجرعة في الأطفال للـ أمبيرامين يشمل في البداية بـ ١,٥ مجم / لكل كجم في اليوم . الجرعة يمكن أن تزيد ليس أكثر من ٥ مجم / لكل كجم في اليوم . في التبول اللاإرادي الجرعة عادة ٥٠ - ١٠٠ مجم في اليوم تتناول عند النوم . و الـ كلومبيرامين يبدأ بـ ٥٠ مجم في اليوم ويزداد ليس لأكثر من ٣ مجم/كجم في اليوم أو ٢٠٠ مجم في اليوم.
- ١٦- التأثير المضاد للاكتئاب يظهر بعد ٢ - ٤ أسابيع .
- ١٧- اختيار الدواء كل الأدوية متساوية في الفاعلية ، الاختيار يؤسس على الأعراض والتأثير الدوائي و التأثيرات الجانبية .
- فشل المحاولة العلاجية (علاج الاكتئاب المقاوم)**
- استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية أو رباعية الحلقات لـ ٤ أسابيع بالجرعة القصوى بدون تحسن يراجع التشخيص والعقار المستخدم والجرعة والمدة ووجود عقارات أخرى يتناولها المريض في نفس الوقت.
  - قياس تركيز الدواء في بلازما الدم
  - يدعم بهرمون الغدة الدرقية أو الليثيوم يجب أن يأخذ في الاعتبار. وبدل ذلك (SSRIs) أو مضادات الاكتئاب الأخرى.
  - التركيزات في بلازما الدم يتم أخذها بعد ٨-١٢ ساعة بعد آخر جرعة.

## ٤- المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

هي من وسائل الخط الأول لعلاج الاكتئاب والوسواس القهري واضطراب الهلع بالإضافة إلى العديد من الاضطرابات الأخرى .  
الأنواع :

- ١- الـ فلوكسيتين Fluoxetine (الـ بروزاك - الـ فلوكسيتين - الـ فلوزاك).
- ٢- الـ سيرترالين Sertaline (الـ لوسترال Lustral- زولوفت Zoloft ) .
- ٣- الـ باروكسيتين paroxetin (الـ باكسيل paxil- الـ سيروكسات seroxat).
- ٤- الـ فلوفوكسامين Fluvoxamine (الـ فافيرين faverin- الـ لفوكس Luvox).
- ٥- الـ سيتالوبرام citalopram (الـ سيبرام) استخدم في أوروبا منذ عام ١٩٨٩ ودخل في أمريكا عام ١٩٩٨ ) .

٦- الـ إس- سيتالوبرام Es-citalopram (الـ سيبراليس Cipralex)  
الـ كلوميبيرامين يمتلك عمل انتقائي مثل مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين ولهذا أحيانا تعتبر من مجموعة المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين بينما بسبب تركيبه و الآثار الجانبية يكون أكثر مشابهة للأدوية المضادة لـ الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

### حرائك الدواء

- ١-الاختلاف الكبير بين المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين المتوفر يوجد أولا في حرائك الدواء خاصة في العمر النصفى .
- ٢- العمر النصفى لـ الـ فلوكسيتين من ٢-٣ أيام والمتأىض النشط الخاص به عمره النصفى من ٧-٩ أيام .
- ٣- العمر النصفى لباقي المجموعة (SSRIs) قصير جدا حوالي ٢٠ ساعة وهذه المجموعة لا تمتلك متأىضات نشطة هامة.
- ٥- كل مجموعة SSRIs تمتص جيدا بعد تناولها بالفم وتصل إلى أعلى تركيز لها في بلازما الدم في خلال ٤-٨ ساعات من تناول الدواء.
- ١- كل مجموعة الـ (SSRIs) تتأىض في الكبد.
- ٢- الـ فلوكسيتين والـ باروكسيتين تتأىض في الكبد بواسطة  $cyp2D_6$  .
- ٣- الـ فلوفوكسامين يثبط إنزيم  $cyp3A_4$  الذي يؤيض الـ ترفنادين Terfenadine (الـ سلدان Seldan) والـ استيمازول (Astemizole) (الـ هيسمانال Hismanal ) منظمة الأدوية والأغذية الأمريكية تنصح بعدم استعمال الـ فلوفوكسامين مع تلك الأدوية.

## جدول يوضح حرائك الدواء

نسبة الترابط مع بروتين بلازما الدم	زمن حالة الثبات بالساعة	العمر النصفى للتأثير	العمر النصفى	الزمن للوصول إلى قمة التركيز بالساعة	الدواء
٩٥	٣٥-٢٨	١٦-٤ يوم	٦-٤ أيام	٨-٦	فلوكسيتين
٨٠	٧-٥	-	١٥ ساعة	٨-٣	فلوفوكسامين
٩٥	١٠-٥	-	٢١ ساعة	٦-٥	باروكسيتين
٩٥	٧	١٠٤-٦٢ ساعة	٢٦ ساعة	٨,٥-٤,٥	سيرترالين
٨٠	١٠	٣ ساعات	٣٥ ساعة	٤	سيتالوبرام
٥٥	-	-	٣٠ ساعة	٤	اس. سيتالوبرام

## تأثير الدواء

١- المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين تشترك في معلمين شائعين

الأول: تمتلك نشاط في منع إعادة امتصاص السيروتونين بدون تأثير علي إعادة امتصاص الـ نورابينفرين والدوبامين

• التأثير الإكلينيكي يرتبط و احتلال ٧٠-٨٠% من ناقلات السيروتونين منع إعادة الامتصاص يرفع تركيز السيروتونين في التشابك الذي يرتبط مع و ينشط علي الأقل ١٤ مستقبل بارز.

• ٩٠% علي الأقل من الاستجابة الإكلينيكية للمانع الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين يحدث مع الجرعة المبدئية والجرعة المرتفعة تميل أكثر لزيادة التأثيرات الجانبية بدون إضافة أي منفعة إكلينيكية

• في الاستخدام الإكلينيكي : الـ سيرترالين أكثر شيوعاً لرفعة أعلى من الجرعة المبدئية ( ٥٠ مجم في اليوم إلى ١٥٠-٢٠٠ مجم في اليوم) ويتبع به الـ فلوكسيتين ( ٢٠ مجم في اليوم يرفع إلى ٤٠ - ٨٠ مجم في اليوم، و الـ باروكسيتين أكثر ترجيحاً للاستمرار علي الجرعة المبدئية ٢٠ مجم في اليوم وبالرغم من ذلك يمكن رفعها الي ٣٠-٦٠ مجم في اليوم، التأثيرات المضادة للفعل الكولنجي ربما تسود مع الجرعة المرتفعة . و بالرغم من المركبات المتوفرة يختلف في القوة المميزة ، الاختلاف لا ينتج عنه اختلاف إكلينيكي ذو معنى.

الثاني: المانع الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين أساساً مجردة من الأنشطة الشاده (Agonist) والمضادة (Antagonts) علي أي مستقبلات للناقلات العصبية .

٢- نقص الأنشطة المضادة لمستقبلات الهستامين والمضادة لمستقبلات ألفا الادرينرجية تكون أساساً لخفض معدل حدوث التأثيرات الجانبية مع استخدام الـ (SSRIs) .

٣- الـ (SSRIs) تمتلك تأثيرات مضادة للفعل الكولنرجي خفيف جداً في بعض الأشخاص عادة وأقل بكثير من مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات .

### الاستخدامات العلاجية

#### (١) الاكتئاب:

##### ١- الاكتئاب عامة

أ- يستخدم كخط أول في علاج الاكتئاب في عامة الناس وكبار السن والمرضى بمرض طبي والحوامل .

ب- توضح الدراسات انه في الاكتئاب الشديد والميلانخوليا ، المثبطات لإعادة امتصاص الـ نورأدرينالين و الـ سيروتونين مثل الـ فينلا فاكسين ( venlafaxine ) والـ ميرتازيبين وثلاثية الحلقات كثيراً ما تفوق المانعات الانتقائية لإعادة امتصاص الـ سيروتونين بينما الـ سيرترالين ربما يكون أكثر فاعلية من المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص الـ سيروتونين الأخرى في علاج الاكتئاب الشديد مع الميلانخوليا.

ج- فعالة كأي نوع آخر من مضادات الاكتئاب في الاكتئاب الخفيف والمتوسط .  
د- من المناسب أن نبدأ في علاج كل درجات الاكتئاب مع المانعات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين.

هـ- المقارنة المباشرة للإفادة من المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين لم يلاحظ أي واحد منهم عموماً أفضل من الآخرين بينما يوجد اختلاف شخصي في الاستجابة لمختلف الـ (SSRIs).

و- ٥٠% من الأشخاص الذين لا يستجيبون لأحد أنواع الـ (SSRIs) يستجيبون أفضل لنوع آخر ولهذا قبل التحول إلى مضادات الاكتئاب غير (SSRIs) يجب أن نحاول مع نوع آخر من (SSRIs) غير الأول.

ز- المانعات الانتقائية لإعادة امتصاص الـ سيروتونين تمتلك نفس فاعلية مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ولكن مع تأثيرات جانبية أقل هذه الدراسات لاحظت أيضاً بعض النرفزة و التآجج والتأثيرات الجانبية الجنسية واضطراب النوم وأعراض القناة الهضمية تكون أكثر شيوعاً في المرضى المعالجين بـ (SSRIs) من المرضى المعالجين بثلاثية الحلقات .

ح- بعض الأطباء يختارون (SSRIs) الخاص للشخص علي أساس التأثيرات الجانبية مثال ذلك لأن الـ فلوكسيتين أكثر تنشيطاً وتبنيهاً يعتبر الاختيار الأفضل للشخص فاقد الإرادة من الـ باروكسيتين الأكثر تهدئة من أي نوع آخر من الـ (SSRIs).

ط- استراتيجيات الزيادة (Augmentation strategies) في الأشخاص الذين يعانون من الاكتئاب مع استجابة جزئية الـ (SSRIs) استراتيجيات الزيادة تتضمن عامة أفضلية ليست مثبتة لزيادة بسيطة لجرعة (SSRIs).

• الـ (SSRIs) زاند الـ بوبروبيون (Bupropion) والـ ولبوترين (Wellbutrin) تمتلك إفادة إضافية واضحة.

• التأثيرات النورادرينالينية والدوبامينية لـ الـ بوبروبيون تتأزر مع التأثيرات السيروتونية لـ (SSRIs) ويخفض خطر التفاعلات الدوائية ، إضافة لذلك الـ بوبروبيون يستطيع أن يظهر استجابة لمضادات الاكتئاب في ٧٠% من غير المستجيبين لـ (SSRIs)، بعض الشواهد تدل علي أن الليثيوم ،والـ ليفوثيروكسين والمحاكيات السمبثوية و الـ بندولول أو الـ كلونازيبام تستطيع أيضا زيادة التأثير المضاد للاكتئاب لـ (SSRIs).

## ٢- الانتحار

أ- الـ (SSRIs) يقلل بوضوح خطر الانتحار .

ب- في البداية سجلت إحصاءات للربط بين استخدام الـ فلوكسيتين والأفعال العنيفة مشتملة على الانتحار ولكن المراجعات التالية الكثيرة نحضت بوضوح هذه العلاقة .

ج- قليل من المرضى يصبح قلقًا ومتأججًا عندما يتناولون الـ فلوكسيتين وظهور هذه الأعراض في الأشخاص الانتحاريين ممكن تصور زيادة خطورة الأفكار الانتحارية إضافة إلى ذلك الأشخاص الانتحاريين ربما يحاولون تفعيل أفكارهم الانتحارية أكثر حقيقة وكأنه ينشأ بعيداً عن الاكتئاب ولهذا الأشخاص الانتحاريين يجب أن يلاحظوا عن قرب أثناء الأسابيع القليلة الأولى من تناول الـ (SSRIs)

د - الأدوية المضادة للاكتئاب عنصر أساسي في العلاج الحالي للأشخاص الانتحاريين المكتئبين .

هـ - تقييم حديث لـ استخدام الأدوية لعلاج الأشخاص مع تاريخ لمحاولات انتحارية خلص إلى أن الأكثرية عموماً تناولت جرعات غير كافية من مضادات الاكتئاب .

## ٣- الاكتئاب أثناء الحمل وبعد الولادة

أ- استخدام الـ فلوكسيتين أثناء الحمل لا يصاحب بزيادة في مضاعفات قبل الولادة ، ولا شذوذات خلقية في الجنين ولا ضعف التعلم ولا تأخر اللغة أو نقص في القدرات الذكائية أو مشكلات سلوكية محددة وذلك من خلال الدراسات مشتملة علي دراسة تتبعت الأطفال في السنوات المدرسية المبكرة فشلت في اكتشاف أي مضاعفات قبل الولادة ترجع لاستخدام الـ فلوكسيتين أثناء الحمل .

ب - المعلومات المتعلقة بالـ سيرترالين أو الـ باروكسيتين والـ فلوفوكسامين توحى بأن تناول هذه الأدوية أثناء الحمل أيضا لا تزيد خطر العيوب الخلقية الهامة.

ج- خطر الانتكاس في الاكتئاب في السيدات الحوامل حديثا ويتناولون الـ (SSRIs) أعلى بأضعاف كثيرة من خطر مستقل على الطفل ،و الطبيب ربما يرغب في استمرار الـ (SSRIs) بدون انقطاع أثناء الحمل .

د - الـ (SSRIs) ربما تحدث متلازمة إنسحابية للمولود محدودة ذاتيا التي تتكون من عصبية (Nervesness) تسرع خفيف في التنفس تبدأ بعد الولادة

بعده ساعات وربما تستمر من أيام لأسابيع قليلة. المتلازمة نادرة ولا تتداخل مع التغذية .

١- اكتئاب بعد الولادة (مع أو بدون مظاهر ذهانية) يؤثر في نسبة صغيرة من الأمهات .

١- بعض الأطباء يبدأ إعطاء الـ (SSRIs) لو أن كآبة بعد الولادة امتدت أسابيع قليلة أو السيدة كانت مكتئبة أثناء الحمل

٢- تناول الـ (SSRIs) أثناء الحمل لو أن السيدة كانت معرضة لخطر الاكتئاب بعد الولادة و أيضا يحمي المولود لأن السيدة ربما لديها اعتقادات ضارة تجاه المولود بعد الولادة.

٣- سواء تظهر الـ (SSRIs) أولا تظهر في بلازما دم الأطفال الذين يتغذون على الثدي من أمهات يتناولون الـ (SSRIs) يكون فيه خلاف مع ذلك علي الأقل طفل واحد من الذين يتغذون علي ثدي الأم سجل أن لديه تركيز في بلازما الدم لـ الـ سيرترالين مساوي لنصف تركيز الأم . وبرغم ذلك هذا الطفل لم يلاحظ عليه أي سلوك غير سوى، لذلك استخدام هذه الأدوية علي الأرجح لا يعرض معظم الأطفال لأي زيادة في الخطر أكثر مما يتعرضون له في الرحم .والسيالوبرام أيضاً يفرز في لبن الثدي . دراسات إضافية نحتاج لها والأطباء يجب أن ينتبهوا للمشكلات المحتملة كلما وصفوا هذه الأدوية للسيدات المرضعات .

٤- الاكتئاب في كبار السن والمرضى بمرض طبي

أ- مضادات الاكتئاب المثالية في هؤلاء الناس يجب ألا تسبب تأثيرات جانبية معرفية وقلبية . أو مضادات للفعل الكولنرجي أو المضادات الهستامينية أو الفا الأدرنجية فيما يتعلق بـ (SSRIs) فقط الـ باروكسيتين يمتلك بعض النشاط المضاد للفعل الكولنرجي برغم ذلك هذا يكون وثيق الصلة إكلينيكيًا فقط مع الجرعات المرتفعة .

ب- كل الـ (SSRIs) مفيدة في كبار السن والمرضى بمرض طبي . هذه أقل

احتمال (أطاقة) مع الأشخاص الموجود لديهم أعراض القنأة الهضمية .

ج- الاضطرابات السلوكية في كبار السن وخاصة مع هؤلاء المرضى بمرض طبي تحتاج خلال التقييم والتشخيص لـ استبعاد الهذيان أو الخرف .

د - تشخيص وعلاج الاكتئاب يقلل بتميز خطر زيادة المراضة البدنية واحتشاء عضلة القلب وطول فترة الإقامة في المستشفى و الوفاة .

٥- الاكتئاب المزمن

أ- دراسات مختلفة لاحظت أن الـ نورترينتين (أفينتيل) والعلاج النفسي عبر الشخصي شهرياً يخفض بوضوح معدل انتكاس الاكتئاب طوال ٣ سنوات . نفس النتائج سجلت مع الـ سيرترالين ويكون متوقع مع كل الـ (SSRIs) الأخرى .

ب- التاريخ الطبي للاكتئاب الجسيم يتكون من زيادة ونقص في الأعراض طوال فترات تمتد عدة شهور .

جـ - دراسات عدة دلت علي أن إيقاف استخدام الـ (SSRIs) فقط ٦ شهور بعد نوبة الاكتئاب يكون مصاحب بمعدل مرتفع من الانتكاس . ولهذا الأشخاص مع الاكتئاب المزمن الحكمة أن تستمر في تناول الـ (SSRIs) لفترة عام علي الأقل ويفضل فترة أطول لأن (SSRIs) محتملة (مطابقة) جيداً في الاستخدام لفترة طويلة .

#### ٦ - الاكتئاب في الأطفال

أ- الـ (SSRIs) يوصف بازدياد لعلاج اكتئاب الطفولة وربما يمنع محاولات الأطفال والمراهقين لعلاج ذاتهم من الحزن باستخدام الكحول أو الأدوية المحظورة .

ب - التأثيرات الجانبية لـ (SSRIs) علي الأطفال تشتمل علي أعراض القناة الهضمية ، و الأرق، و عدم الاستقرار الحركي وعدم المنع الاجتماعي (عدم الانضباط الاجتماعي) (social disinhibition) والهوس الخفيف أو الهوس والذهان لذلك يجب أن نحدد بدقة ما إذا كان الطفل مكتئب حقيقة وأن نبدأ استخدام الـ (SSRIs) بجرعات صغيرة .

جـ - يوجد حكايات مسجلة لنجاح علاج الأطفال من الاكتئاب مع اضطراب آخر مثل اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة عند جمع الـ (SSRIs) مع الأدوية النفسية الأخرى .

#### (٢) اضطرابات القلق :

##### ١- اضطراب الوسواس القهري

أ- تستخدم (SSRIs) لعلاج الوسواس القهري في الأشخاص الأكبر من ١٨ سنة .

ب- الـ فلو فوكسامين والـ سيرترالين موافق عليه أيضا لعلاج الوسواس القهري في الأطفال (٦-١٧ سنة) .

جـ - حوالي ٥٠% من الأشخاص بالوسواس القهري يبدوون ملاحظة الأعراض في الطفولة أو المراهقة وأكثر من نصف هؤلاء يستجيبون إيجابياً للعلاج و الاستجابات النافعة يمكن أن تكون سريعة .

د- المعلومات الطويلة تدعم نموذج الوسواس القهري كمحدد وراثي أي حالة مستمرة طول الحياة يعني ، أفضل علاج هو يستمر مع الدواء والعلاج المعرفي السلوكي من بداية الأعراض في الطفولة طوال الحياة .

هـ - الجرعة المؤثرة من الـ (SSRIs) لـ الوسواس القهري أعلي من تلك المطلوبة لعلاج الاكتئاب، الـ فلو كسيتين مؤثر في الوسواس القهري بـ ٢٠ و ٤٠ و ٦٠ مجم في اليوم ، وجرعة ٦٠ مجم في اليوم أكثر فاعلية من ٢٠ مجم في اليوم .

و- استجابة الوسواس القهري لـ الـ سيرترالين تكون أقل اعتماداً علي الجرعة مع فاعلية واضحة مع جرعة من ٥٠-٢٠٠ مجم في اليوم .



ز- الـ باروكسيتين فعال عند جرعة ٤٠-٦٠ مجم في اليوم و ٢٠ مجم ليست أفضل من المرضى (placebo) .

ح- الاستجابة يمكن أن تـري في الأسابيع القليلة الأولى من العلاج ولكن ١٥-٢٠% من الأشخاص يستجيبون فقط بعد علاج طويل .

ك- الأعراض الاكتئابية المصاحبة كما في اضطرابات اللوازم ومتلازمة توريت تستجيب لإضافة مضادات مستقبلات الدوبامين أو مضادات مستقبلات الـ سيروتونين والـ دوبامين مثل الـ ريسبيريدون في المقابل الـ كلوزابين والـ بوسبيرون يمكن أن يجعل اللوازم أسوأ ولا يوجد دور لزيادة الليثيوم لعلاج الوسواس القهري و الجمع بين الـ (SSRIs) والـ كلوميبرامين ينطوي علي إمكانية المخاطرة بسبب إمكانية تسمم القلب .

٢- اضطراب الهلع

أ- الـ (SSRIs) فعالة في علاج اضطراب الهلع مع أو بدون اضطراب الأماكن المتسعة .

ب- أقل في السرعة من الـ بنزوديازيبين و الـ البرازولام (زاناكس) والـ كلونازيبام ولكن أفضل احتمالاً (أطاقه) مع الاستخدام طويل المدى ولا يسبب الاعتماد .

ج- الـ سيتالوبرام ، والـ فلوفوكسامين والـ فلوكسيتين ربما يزيد أعراض القلق في البداية (الشخص مع اضطراب الهلع يجب أن يبدأ بجرعات صغيرة ) ٥مجم في اليوم ) وترفع الجرعة ببطء .

د- الـ (SSRIs) فعالة في علاج أعراض الهلع في الطفولة لو كانت احتمالها أو أطاقتها جيدة ، وعلاج أعراض اضطراب الهلع بالـ (SSRIs) يجب أن تستمر علي الأقل لمدة عام . الحفاظ علي الهدأة يتوقع في الراشدين بعد علاج الأدوية لمدة عام علي الأقل .

٣- الخوف (الرهاب) الاجتماعي

أ- الـ باروكسيتين الأداة الفعالة في علاج الخوف الاجتماعي ، ويقلل كل من الأعراض والعجز . معدل هذه الاستجابة كان مقارنة مع مثبطات أكسدة أحادي الأمين (MAOI) الـ فينلزين (نارديل) العلاج المعياري السابق .

ب- الـ (SSRIs) أكثر أماتا في الاستخدام من الـ (MAOI) أو الـ بنزوديازيبين وكل الـ (SSRIs) علي الأرجح فعالة في الخوف الاجتماعي.

٤- اضطرابات الكرب التابع لحادث

أ- الـ (SSRIs) تمتلك تأثير علاجي واسع المفعول علي أعراض الكرب التابع لحادث أكثر من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات و الـ (MAOI).

ب- إضافة الـ بنزوديازيبين مفيد في حالة الأعراض الحادة .

ج- (SSRIs) مصاحبة بتحسن واضح لكل من الأعراض المقحمة والتجنبية .

## ٥- اضطرابات القلق الأخرى

- أ- الـ (SSRIs) ربما تكون مفيدة لعلاج المخاوف الخاصة واضطرابات القلق العام واضطراب قلق الأطفال.  
ب- العلاج المعرفي السلوكي و العلاجات النفسية الأخرى تضيف فاعلية كبيرة.

## (٣) اضطرابات الأكل

## ١- الشره المرضي

- أ- الـ فلوكسيتين ٦٠ مجم في اليوم أكثر فاعلية من ٢٠ مجم في اليوم والـ فلوكسيتين ٦٠ مجم في اليوم أفضل من المُرصِي (Placebo) في خفض حفلات الأكل و القيء.  
ب- بعض الخبرات أوصت بمسار ميدني من العلاج المعرفي السلوكي فقط إذا لم يوجد استجابة في ٣-٦ أسابيع يضاف الـ فلوكسيتين والفترة الملانمة غير محددة .

## ٢- فقدان الشهية العصبي

- أ- الـ فلوكسيتين يستخدم في علاج المرضى في الأقسام الداخلية لمحاولة السيطرة على اضطراب الوجدان و أعراض الوسواس القهري المصاحبة لفقدان الشهية العصبي.  
ب- العلاج الفعال لفقدان الشهية المرضى يشمل العلاج المعرفي السلوكي ، العلاج العبر الشخصي والعلاج الدينامي والعلاج الأسرى بالإضافة للمحاولة مع الـ (SSRIs).

## ٣- السمنة

- أ- الـ فلوكسيتين مع برنامج سلوكي فقط متوسط الإفادة لفقد الوزن .  
ب- نسبة هامة من كل الأشخاص الذين يتناولون الـ (SSRIs)شاملا الـ فلوكسيتين يفقدون الوزن مبدئياً ولكن بعد ذلك يزيد الوزن ومع ذلك كل الـ (SSRIs) ربما تسبب زيادة في الوزن مبدئياً .

## (٤) - اضطراب عكر المزاج قبل الدورة (Premenstrual Dysphoric disorders).

- ١- الـ (SSRIs) يقلل أعراض اضطراب عكر المزاج قبل الدورة .  
٢- محاولة منضبطة لتناول الـ فلوكسيتين والـ سيرترالين خلال الدورة أو فقط خلال مرحلة الجسم الأصفر (LutealPhase) فترة أسبوعين بين التبويض والطمث لوحظ أن الطريقتين متساويتين في الفاعلية .  
٣- الـ فلوكسيتين مصاحب بـ تغير طول فترة الطمث بـ أكثر من ٤ أيام أما أطول أو أقصر .  
٤- تأثير الـ (SSRIs) على طول دورة الطمث معظمه غير معروف ويجب المراقبة بعناية في السيدات في فترة الإنجاب.

## ٣- الصداع

- أ- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تستخدم من فترة طويلة لتقليل التكرارية وشدة كل من الصداع النصفي وغير النصفي .
- ب- الدراسات الأكثر حداثة لاحظت أن الـ (SSRIs) متساوية في الفاعلية وأقل في التأثيرات الجانبية من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات .
- ج- الأشخاص المصابين بالصداع المزمن والمتكرر يوجد معهم معدل حدوث مرتفع من الاكتئاب المصاحب وربما نحتاج لمضادات الاكتئاب لعلاج الاكتئاب .
- د- الاستخدام المتزامن لـ الـ (SSRIs) والـ تربتان (Triptan) (الـ سماتريبتان) نادراً ما يحدث أو ينتج عنه حدوث متلازمة السيروتونين العكوس . بينما العديد من الأشخاص يستخدمون الـ تربتان بينما يتناولون جرعة قليلة من الـ (SSRIs) (للقاية من الصداع بدون حدوث تأثيرات جانبية .

## (١٠) الحالات النفسجسمية

- ١- الـ (SSRIs) يقلل معدل حدوث الأعراض النفسية.
- ٢- بعض المرضى مع متلازمة الإجهاد المزمن يستفيدون من استخدام الـ (SSRIs) طويل المدى وخاصة الـ فلوكسيتين .
- (١١) الإغماء

- ١- زيادة نشاط العصب الحائر ربما يسبب بطئ القلب ، و انخفاض ضغط الدم والإغماء. هذه النتيجة تسمى إغماء قلبي عصبي (Neuro cardiogenic syncope)
- ٢- الأسباب الطبية للإغماء يجب استبعادها مشتملة علي الجفاف الحاد ، و زيادة ضغط الدم والشلل الرعاش والاضطرابات العصبية التحليلية المرتبطة به (Neurodegenerative disorders)
- ٣- الـ سيرترالين يقلل خطر الإغماء الغير معروف السبب والقلبي العصبي في بعض الأشخاص. الـ (SSRIs) الأخرى أيضا فعالة في الأعراض القلبية العصبية مثل الدوخة (Dizziness) .

## (١٢) الحالات التنفسية

- ١- الـ سيرترالين يستخدم مع مرضى الانسداد الرئوي المزمن (COPD)، ليقفل بدرجة مميزة للنهاث الشخصي بعد ٣ - ٤ أسابيع من العلاج حتى مع أشخاص لا يعانون من مرضى نفسي تنطبق عليه المواصفات.
- ٢- الـ (SSRIs) أفضل احتمالاً من الأسترويدات وموسعات الشعب الهوائية .
- ٣- تفاعل مسار الهواء يتغير بـ الخوف والهلع في الأشخاص مع الأزمة الصدرية (Asthma) أو مرض الانسداد الرئوي المزمن ، ¼ مرضى الانسداد الرئوي المزمن تتطابق مع مواصفات اضطراب الهلع.

## (٥) قَذْفِ المنى السريع

- ١- الـ فلوكسيتين والـ سيرترالين لوحظ فاعليتهما لهذا الغرض .
- ٢- الـ تأثير المضاد للشبق لـ (SSRIs) يجعلها مفيدة كعلاج للرجال الذين يعانون من قذف المنى السريع و سجل أنها تزيد فترة الجماع وتحسن في الإشباع الجنسي للزوجين .

## (٦) الشذوذات الجنسية

- ١- الـ (SSRIs) تقلل سلوك الوسواس القهري في الأشخاص الذين يعانون من الشذوذات الجنسية .

## (٧) اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة

- ١- أدوية المحاكيات السمبثاوية من وسائل الخط الأول لعلاج اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة في الأطفال تتبع بـ الـ بروبوفين ثم الـ (SSRIs).
- ٢- في البالغين المحاكيات السمبثاوية ومضادات الاكتئاب سجلت فاعلية متساوية.

## (٨) اضطراب الذاتوية (التوحد)

- ١- سلوك الوسواس القهري و فقر العلاقات الاجتماعية والعدوان تكون مظاهر الذاتوية البارزة التي تستجيب لـ العوامل السيروتونينية مثل الـ (SSRIs) والـ كلوميبرامين.
- ٢- الـ سيرترالين و الـ فلوفوكسامين يخففا العدوانية وسلوك إيذاء الذات والسلوكيات المتكررة وبعض درجات تأخر اللغة ونادراً نقص العلاقات الاجتماعية في البالغين مع اضطراب الذاتوية الموسع ،هذه الوسائل كانت عامة محتملة جيداً في المقابل محاولة منضبطة لـ الـ فلوفوكسامين في الأطفال الذاتويين اكتشف أنه أقل احتمالاً في هذه المجموعة.
- ٣- الـ فلوكسيتين سجل تأثيراً في مظاهر الذاتوية في الأطفال والمراهقين والبالغين .

## (٩) متلازمة الألم المزمن :

- ١- ألم عصبي Neuropathic pain  
الألم بسبب تلف العصب يوصف كوخز ، و تتميل أو ألم محرق (burning) كثيراً ما يستجيب لـ (SSRIs) ومضادات الاكتئاب الأخرى.
- ٢- ألم عضلي Fibromyalgia  
متلازمة الألم حيث الشكاوى من الألم والكرب تظهر أكثر كمية أذى واضح في الأنسجة ويكون مصاحب كثيراً مع الاضطراب الـ (SSRIs) ومضادات الاكتئاب القديمة تقلل الشكاوى الشخصية من الألم المزمن .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ثلاثة أرباع الأشخاص لا يخبروا بتأثيرات جانبية عند الجرعة المنخفضة من الـ (SSRIs) والجرعات ربما تزيد بسرعة نسبياً بزيادة كل من ١-٢ أسبوع في هذه المجموعة .
- الربع الباقي من المرضى معظم التأثيرات الجانبية لـ الـ (SSRIs) تظهر في خلال الأسبوع الأول أو الثاني وعمامة يخف أو يتبدد تلقائياً لو أن الأدوية استمرت على نفس الجرعة .
- ١٠- ٢٥ % من الأشخاص لا يستطيعون أطاقه حتى الجرعات المنخفضة لـ الـ (SSRIs) الخاصة وربما ينقطعون عن تناول الدواء بعد جرعات قليلة إحدى الطرق لهؤلاء الأشخاص تجزئة الجرعة على الأسبوع جرعة واحدة كل ٢ و ٣ أو ٤ أيام . بعض الأشخاص ربما يحتملوا الـ (SSRIs) أو الأدوية الحديثة الأخرى . بعض الأشخاص غير قادرين على احتمال حتى الجرعات الصغيرة جداً من أي أدوية مضادة للاكتئاب .
- لتجنب التأثيرات الجانبية والتي ربما تقلل الإذعان (التعاون) . بعض الأطباء يعطى جرعات منخفضة لمدة ٣-٦ أسابيع الأولى من العلاج ثم تزداد الجرعة بالتدريج حالما يرى الإفادة العلاجية .
- التفاعلات الجانبية أكثر قبول لأن يُتنبأ بها اعتماد علي الجرعة وزيادة الجرعة بسرعة جداً ربما تثير الاستجابة المضادة . لدى الشخص الحساس.
- يؤخذ الـ فلوكسيتين بحذر مع مرضى الكبد .
- (١) اختلال الوظيفة الجنسية.
- ١- التثبيط الجنسي أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً مع الـ (SSRIs) بمعدل حدوث ٥٠-٨٠ % .
- ٢- كل (SSRIs) متساوية في التسبب في اختلال الوظيفة الجنسية .
- ٣- الشكاوى الأكثر شيوعاً تثبيط الشبق ونقص الرغبة الذي يعتمد علي الجرعة ومن الأعراض الأخرى العنة.
- ٤- التثبيط الجنسي لا يختلفي مثل التأثيرات الجانبية الأخرى في الأسابيع الأولى من الاستخدام ولكن عادة يستمر طول فترة تناول الدواء.
- ٥- العلاج :
- تقليل الجرعة .
- التحول الي الـ بوبروبيون أو الـ نيفازودون .
- إضافة الـ بوبروبيون أو الـ يوهمبين (yohambine) والـ سيبروهيبتادين (الـ بريكتين) أو شادة مستقلات الدوبامين.
- الجمع بين الـ (SSRIs) و الـ بوبروبيون يكونا مؤثرين خاصة كتأثير مضاد لـ الاكتئاب وخفض التثبيط الجنسي .
- الـ سيلدنافيل (الـ فياجرا) Silenafil) نجح في علاج الخلل الجنسي في الدراسات الحديثة .

## (٢) القناة الهضمية

١- الـ سيرترالين، و الـ فلوفوكسامين و الـ سيتالوبرام تمتلك معدل مرتفع من التأثيرات الجانبية على القناة الهضمية ولكن تحدث أيضا مع الـ فلوكسيتين و الـ باروكسيتين .

٢- الشكاوى الأكثر شيوعاً :- الغثيان، والإسهال، و فقد الشهية، و القيء و سوء الهضم .

• الغثيان وليونة البراز تعتمد على الجرعة وموئقة وتخف عادة خلال أسابيع قليلة .

• فقد الشهية أكثر شيوعاً مع الـ فلوكسيتين .

## (٣) زيادة الوزن

١- بالرغم من أن معظم المرضى يفقدون الوزن في، البداية ثلث الأشخاص الذين يتناولون الـ (SSRIs) يزيد الوزن لديهم أحياناً أكثر من ٢٠ أوقية .

٢- الـ باروكسيتين يمتلك نشاط مضاد للفعل الكولنرجي وأكثر الـ (SSRIs) صاحب زيادة الوزن .

٣- في بعض الحالات زيادة الوزن ينتج عن استخدام الدواء ذاته أو زيادة الشهية مصاحبة مع تحسن الوجدان .

## (٤) الصداع

١- معدل حدوثه مع تجارب الـ (SSRIs) كان ١٨-٢٠% فقط ، ١% زيادة عن معدل المرضي (placebo) .

٢- الـ فلوكسيتين أكثر احتمالاً في التسبب في الصداع .

٣- الـ (SSRIs) الأخرى فاعلة في الوقاية ضد كل من الصداع النصفي والصداع التوترى في العديد من الأشخاص .

## (٥) الجهاز العصبي المركزي

١- القلق :

• الـ فلوكسيتين أكثر الـ (SSRIs) في تسبب القلق وخاصة في الأسابيع القليلة الأولى .

• زيادة القلق يعتبر أقل تكرار بواسطة الـ (SSRIs) الأخرى التي تعتبر الاختيار الأفضل لو أن التهدئة تكون مطلوبة في اضطراب الاكتئاب والقلق .

٢- الأرق والتهدئة

• التأثير الكبير لـ (SSRIs) في الأرق والتهدئة يكون التحسن في النوم من علاج القلق والاكتئاب .

• ١/٤ الأشخاص الذين يتناولون الـ (SSRIs) يلاحظون خلل النوم أو فرط النوم و الـ فلوكسيتين أكثر الـ (SSRIs) تسبباً في الأرق .

• الـ سيرترالين و الـ فلوفوكسامين يتساوى احتمال تسببها في الأرق مع الوسن (somnolence) الـ سيتالوبرام وخاصة الـ باروكسيتين أكثر احتمالاً في تسبب

## (٩) تفاعلات حسية وغدية (الغدد الصم) .

• يزيد مستوي البرولاكتين مما يؤدي إلى تغير في الثدي ، كبر حجم الثدي وإفراز اللبن في كل من الرجال والنساء وعادة يعود إلى طبيعته بعد التوقف عن تناول الدواء ولكن ذلك يأخذ عدة شهور.

• الطغح الجلدي أنواع مختلفة تظهر في ٤% من كل المرضى والحساسية ربما تكون عامة وتشمل الجهاز التنفسي نادرا ما ينتج عنها ضرر في الألياف.

## (١٠) متلازمة السيروتونين

١- السبب الجمع بين الـ (SSRIs) والـ (MAOIs) ول-تربتوفان أو الليثيوم يمكن أن يرفع تركيز السيروتونين لمستوى التسمم.

## ٢- الأعراض

• الرعشة والإسهال والعرق الغزير (Diaphoresis) .

• الرنح (Ataxia) وتقلص ارتجافي عضلي (Myoclonus).

• زيادة المنعكسات وعدم الاهتداء والارتجاج غير المسيطر عليه .

• التصلب و ارتفاع حرارة الجسم و الهذيان .

• الغيبوبة و التشنجات المستمرة (Status epilepticus).

• انهيار القلب (cardiovascular collapse) و الوفاة.

## ٣- العلاج

• إزالة العامل المسبب.

• دعم علاجي شامل مع الـ نيتروجلسرين ، والـ سيبروهيبتادين مثل الـ سيرجيت و خفض درجة الحرارة بـ لف المريض في فوط باردة.

• الـ كلوربرومازين و الـ دانترولين و الـ بنزوديازيبين و مضادات التشنج للعلاج و التغلب على الأعراض.

• تنفس صناعي حتى التغلب على بعض الأعراض الخطيرة.

## (١١) انسحاب الـ (SSRIs)

١- التوقف المفاجئ لاستخدام الـ (SSRIs) خاصة مع ذات العمر النصفى القصير مثل الـ باروكسيتين أو الـ فلوفوكسامين تصاحب بمتلازمة انسحابية.

## ٢- الأعراض

أ- الدوخة و الضعف العضلي و الغثيان و الصداع و ارتداد الاكتئاب و القلق ، والأرق ، وضعف التركيز ، وأعراض تنفسية ، و خبز و تتميل ، و أعراض مشابهة لـ الصداع النصفى .

ب- لا تظهر عادة إلا بعد ٦ أسابيع علي الأقل من العلاج وعادة تخف تلقائياً في خلال ٣ أسابيع .

ت- الـ فلوكسيتين أقل في أحداث الأعراض الإسحابية عند إيقافه نظراً لطول العمر النصفى له.

- كثرة النوم من الأرق ولذلك الأفضل في هذان الدوائين أن يأخذان قبل النوم مباشرة لكي تساعد في النوم دون أن تسبب الوسن أثناء النهار.
- ٣- الأحلام والكوابيس الليلية التي تتحسن تلقائياً بعد عدة أسابيع .
- ٤- التشنجات معدل الحدوث ٠,١% - ٠,٢% من المرضى المعالجين بالـ ( SSRis ) لا تختلف عن النسبة التي تحدث مع المريض (placebo) أكثر تكرار مع الجرعات المرتفعة من الـ ( SSRis ) ( مثل الـ فلوكسيتين ١٠٠ مجم أو أكثر في اليوم).
- ٥- الأعراض خارج الهرمية (EPS)
- الرعشة ٥٠-١٠% (تكرارها ٢-٤ مرات أكثر من التي ترى مع المريض (Placebo).
- نادراً ما يحدث الزلزل والتوتر الحاد، و الرعشة، و التصلب، و الصعر التشنجي واضطراب المشي .
- حالات نادرة من اضطراب الحركة الآجل سجلت.
- سوء بعض حالات الشلل الرعاش المتحسنة .
- الأعراض خارج الهرمية ترتبط ارتباطاً وثيقاً مع استخدام الـ فلوكسيتين خاصة مع الجرعات المرتفعة ٤٠ مجم في اليوم ولكن يمكن حدوثه في أي وقت من العلاج .

### (٦) تأثيرات مضادة للفعل الكولنرجي.

- ١- جفاف الحلق ، والإمساك والتهبنة .
- ٢- الـ باروكسيتين يمتلك نشاط مضاد للفعل الكولنرجي خفيف ويعتبر ٢٠% من النشاط المضاد للفعل الكولنرجي لـ الـ نورترينبتلين ومعظم المرضى لا يُخبروا هذا التأثير .
- ٣- الـ (SSRis) الأخرى تصاحب بجفاف الحلق في ١٥-٢٠% من المرضى .

### (٧) التأثير الجانبي علي الدم

- ١- (SSRis) تؤثر في وظائف الصفائح الدموية .
- ٢- الـ باروكسيتين والـ فلوكسيتين نادراً ما يصاحب بنقص عكوس في الخلايا المحببة (Neutropenia) وخاصة إذا تم تناوله مع الـ كلوزابين في نفس الوقت.

### (٨) اضطراب الكهارل والجلوكوز

- ١- نادراً الـ (SSRis) ما تصاحب بنقص تركيز السكر في الدم ولهذا مريض السكر لابد أن يتابع بدقة وخاصة مع الـ فلوكسيتين.
- ٢- حالات نادرة مع الـ (SSRis) تصاحب بنقص الصوديوم وإفراز غير مناسب لـ الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) ترى في المرضى المعالجين بمدرات البول والذين أيضاً محرومون من المياه .



## ٥- المثبطات لإعادة امتصاص الـ نورأدرينالين والسيروتونين (SNRIS)

### ١- الـ فينلافاكسين Venlafaxine (افكسور)

كيمياء فينلافاكسين يكون فينيل إثيل أمين تركيباً مميزاً من مضادات الاكتئاب الأخرى .

#### حرائك الدواء

- ١- الـ فينلافاكسين يمتص جيداً من القناة الهضمية .
- ٢- صيغة الإفراغ المباشرة وصيغة الإفراغ المستمرة من الـ فينلافاكسين (Immediate – release formulation of venlafaxine and sustend release formulation) تصل إلى التركيز الأعلى في بلازما الدم خلال ٥,٥ - ٩ ساعات علي التوالي من تناول الدواء .
- ٣- العمر النصفى للدواء ٣,٥ ساعة و ٩ ساعات للشكل ذي الإفراغ المستمر .
- ٤- يتأيض في الكبد بواسطة الـ سيتوكروم ب.٥، ٥١ (Cyp2D6) .

#### تأثير الدواء

- ١- الـ فينلافاكسين مثبط قوي لإعادة امتصاص السيروتونين والـ نورأدرينالين ومثبط ضعيف لإعادة امتصاص الدوبامين .
- ٢- الـ فينلافاكسين لا يمتلك أي نشاط علي مستقبلات المسكارين والنيكوتين والهستامين والأبيويد أو الـ أدرينالين وليس نشط مثل مثبطات الإترزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .

#### الاستخدامات العلاجية

##### ١- الاكتئاب

- يستخدم في علاج اضطراب الاكتئاب الجسيم الشديد.
- المرضي مع الاكتئاب الشديد ربما يستجيبون في خلال أسبوعين لـ ٢٠٠ مجم في اليوم الذي يكون بعض الشيء أسرع من المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين الذي يحتاج من ٢-٤ أسابيع ولهذه الجرعة المرتفعة من الـ فينلافاكسين ربما تصبح الدواء المفضل للاستخدام مع الأشخاص المرضي بصورة خطيرة عندما نرغب في الاستجابة السريعة .
- مقارنة الـ فينلافاكسين مع الـ فلوكسيتين في الاكتئاب الشديد مع مظاهر الميلانخوليا الـ فنلافاكسين أعلى في معدل الاستجابة ونسبة الاستجابة والاستجابة التامة .

##### ٢- اضطراب القلق العام

أشكال الإفراغ الممتد (طويل الأمد) من الـ فينلافاكسين تمت الموافقة عليه من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج اضطراب القلق العام .

## التفاعلات الدوائية – الدوائية

- ١- الـ (SSRIs) لا تتداخل مع معظم الأدوية الأخرى .
- ٢- لا يأخذ مع (MAOIs) و الـ تربتوفان و الليثيوم أو مضادات الاكتئاب الأخرى التي تثبط إعادة امتصاص السيروتونين لخطورة حدوث متلازمة السيروتونين .
- ٣- الـ فلوكسيتين و الـ سيرترالين و الـ باروكستين يمكن أن يرفع تركيز مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التي تسبب تسمم إكلينيكي .
- ٤- الجمع بين الليثيوم و الأدوية السيروتونينية تستخدم مع الحذر بسبب إمكانية ترسيب التشنجات
- ٥- (SSRIs) وخاصة الـ فلوفوكسامين لا يستخدم مع الـ كلوزابين لأنه يرفع تركيز الـ كلوزابين وربما ينتج عن ذلك التشنجات .
- ٦- الـ (SSRIs) ربما يزيد فترة وشدة الـ نولبيدم (zolpidem) ويحدث هلاوس.

- ٢- مثبطات الأنزيمات المؤكسدة للأحاديّة يوقف قبل البدء بـ الـ فينلافاكسين بأسبوعين.
- ٣- مثبطات الجهاز العصبي المركزي تقوي التأثير المهدئ .
- ٤- يرفع تركيز بلازما الـ هالوبيريدول عند تناولها معا .
- ٥- تأثير مثبط ضئيل على cyp3A4 .

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- الـ فينلافاكسين متوفر في شكل ٢٥، ٣٧،٥، ٥٠، ١٠٠مجم أقراص و ٣٧،٥، ٧٥، ١٥٠ كبسولات ممتدة الإفراغ .
- ٢- الجرعة المبدئية في الاكتئاب ٧٥مجم في اليوم تعطي أقراص مقسمة علي ٣-٢ جرعات أو كبسولات جرعة واحدة في اليوم قبل النوم . بعض الأشخاص يحتاجون جرعة مبدئية ٣٧،٥مجم لـ ٤-٧ أيام لخفض التأثيرات الجانبية وخاصة الغثيان قبل الرفع لـ ٧٥مجم في اليوم ، ويمكن رفعها إلى ١٥٠مجم في اليوم تعطي أقراص ٣-٢ مرات أو كبسولات مرة واحدة عند النوم لو لم يحدث تحسن في خلال ٣-٢ أسابيع علي الجرعة المنخفضة ، الجرعة يمكن رفعها ٧٥مجم في اليوم كل ٤ أيام أو أكثر .
- ٣- الأشخاص مع الاكتئاب المتوسط لا يحتاجون جرعات أعلى من ٢٢٥مجم في اليوم بينما الأشخاص مع الاكتئاب الشديد ربما يحتاجون ٣٠٠-٣٧٥مجم في اليوم للحصول علي الاستجابة المرضية (المطلوبة).
- ٤- الاستجابة السريعة لمضادات الاكتئاب خلال ١-٢ أسبوع ربما ينتج من تناول جرعة ٢٠٠مجم في اليوم من البداية .
- ٥- الجرعة القصوى ٣٧٥مجم في اليوم .
- ٦- تتخفف الجرعة إلى النصف في المرضى بالكبد والكلى .

## ٢- الـ دولوكسيتين Duloxetine (الـ سيمبالته Cymbalta)

- مثبط مزدوج لإعادة امتصاص الـ سيروتونين و الـ نورإبينيفرين ولذلك يعمل كمضاد للاكتئاب .
- ١- كيميائياً غير متصل بـ الـ فينلافاكسين .
  - ٢- الـ دولوكسيتين يمتلك ألفة ضئيلة لمستقبلات الدوبامين والهستامين و الأنواع الأخرى من المستقبلات .
  - ٣- معلومات محدودة عن الصورة الإكلينيكية للدواء .
  - ٤- الجرعة المستخدمة في المحاولات الإكلينيكية تتراوح من ٦٠مجم مرة واحدة في اليوم لـ ٦٠مجم مرتين في اليوم .
  - ٥- الجرعة المنخفضة تستخدم مرة واحدة يوميا ولكن الجرعة المرتفعة تستخدم مرتين في اليوم .

و ٧٥ - ٢٢٥ مجم في اليوم فعال ضد الأرق وقلة التركيز ، وعدم الاستقرار ، وسرعة الاستثارة وتوتر العضلات المفرط المتعلقة ب اضطراب القلق العام .  
٣- استخدامات أخرى دراسات غير منضبطة لاحظت فاعلية الـ فينلافاكسين في:

- ١- اضطراب الوسواس القهري . ٢- اضطراب الأماكن المرتفعة .
- ٣- اضطراب الهلع . ٤- الخوف الاجتماعي .
- ٥- اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة .
- ٦- يستخدم أيضا في متلازمة الألم المزمن تأثيره جيد .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

الـ فينلافاكسين عامة سجل احتمال جيد .

(١) تفاعلات جانبية أكثر شيوعاً :

- ١- الغثيان ٣٧% تتخفف مع استخدام شكل الإفراغ الممتد .
  - ٢- النعاس ٢٣% . ٣- جفاف الحلق ٢٢% .
  - ٤- الدوخة ١٩% . ٥- الإمساك ١٥% .
  - ٦- النرفزة العصبية ١٣% . ٧- الإتهاك ١٢% .
  - ٨- قذف المنى السريع أو الشيق غير الطبيعي ١٢% .
  - ٩- فقد الشهية ١١% . ١٠- القلق و العنة ٦% .
- (٢) المتلازمة الانسحابية مع التوقف المفاجئ تتكون من الغثيان والنعاس والأرق ولهذا يجب التوقف بالتدرج خلال ٢-٤ أسابيع .

(٣) ارتفاع ضغط الدم :

- ١- أكثر التأثيرات الجانبية المقلقة مع بعض الأشخاص خاصة الذين يتناولون أكثر من ٣٠٠ مجم في اليوم .
  - ٢- السبب بواسطة التأثير على الجهاز التلقائي الطرفي يمكن بواسطة رفع مستويات الـ كاتيكول أمين .
  - ٣- يعني زيادة ٧,٢ملي زنيق في ضغط الدم الانقباضي و يلاحظ في الأشخاص التي يتناول ٣٧٥مجم في اليوم في المقابل لا يوجد تغير مميز في الأشخاص الذين يتناولون ٧٥ أو ٢٢٥مجم في اليوم .
  - ٤- يستخدم بحذر مع المرضى بارتفاع ضغط الدم .
- (٤) الحمل و الرضاعة يتجنب أثناء الحمل والرضاعة نظراً لعدم وجود معلومات عن ذلك حتى الآن .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- الـ سيمييتدين ينشط أيض المرور الأول في الكبد وذلك برفع مستويات الدواء غير المتأیضة، والتأيض مهم للمفعول العلاجي وهذا التأثير مهم مع المرضى بارتفاع ضغط الدم ومرضى الكبد .

- ٦- في المحاولات الإكلينيكية الـ دولوكسيتين أوضح نفس التأثيرات الجانبية لـ (SSRIs) (١٥% لـ الـ فلوكسيتين مقابل ٥% للمرضى (placebo) ، التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي الغثيان و جفاف الحلق ، و الإجهاد ، و الدوخة و الإمساك والتعاس والعرق .
- ٧- الـ دولوكسيتين مثبط متوسط لـ (cyp 2D6) .

### ٣- الـ سيبيوترامين Sibutramine

- ١- مثبط لإعادة امتصاص الـ سيروتونين وأقل تثبيط لـ الـ نورأدرينالين والدوبامين .
- ٢- لوحظ فشل فاعليته كمضاد للاكتئاب ولكن المرضى يحاولون معه إنقاص الوزن لأنه يثبط الشهية .
- ٣- الجرعة ١٥-٢٠ مجم في اليوم تستخدم لفقد الوزن.
- ٤- يرفع ضغط الدم الانتقباضي والانبساطي بـ ٣٥% ( لوحظ في ٧% من المرضى )
- ٥- يسبب الصداع .

## ٦- مضادات الاكتئاب الانتقائية السيروتونينية والأدرينالينية (NaSSA)

### الـ ميرتازيبين Mirtazapine (الـ ريميرون Rimeron)

الـ ميرتازيبين مضاد للاكتئاب رباعي الحلقات من مجموعة بيبرازينوأذيبين (Piperazinoazepine) وهو من مشتقات الـ ميانسرين (6-Aza-derivative of Mianserin) وعلاج فعال لعلاج الاكتئاب مع عدم وجود التأثيرات المضادة للفعل الكولنجي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات .

#### حرائك الدواء

- ١- يمتص بسرعة وتاماً من القناة الهضمية .
- ٢- يصل إلى المستوى الأعلى من التركيز في بلازما الدم خلال ساعتين من تناول الدواء .
- ٣- الخلوص (Clearance) ربما يكون أبطأ حتى ٣٠% في الأشخاص المرضى بمرض في الكبد وحتى ٥٠% في الأشخاص المرضى بمرض كلوي والخلوص ربما يكون حتى ٤٠% أبطأ في كبار السن من الرجال وحتى ١٠% في كبار السن من النساء .
- ٤- العمر النصفى ٢٠-٤٠ ساعة ومستويات حالة الثبات نحصل عليها في خلال ٥ أيام من تناول الدواء .
- ٥- الاستجابة الإكلينيكية ربما تحتاج من ٢-٤ أسابيع .

#### تأثير الدواء

- ١- الـ ميرتازيبين يعمل كمضاد لمستقبلات الفا١ الأدرنجية قبل التشابك المركزي داخل الجهاز العصبي المركزي حيث يملك تأثير نهائي لزيادة مستويات التشابك من الـ نورأدرينالين والـ سيروتونين .
  - ٢- يملك ضادة (مضاد) قوية لمستقبلات الـ سيروتونين ٣٠٢ (5HT2& 5HT3) ولكن يملك تأثير قليل على مستقبلات الـ سيروتونين ١ أ (5HT1A) . يظهر ذلك توجه التنشيط لمستقبلات الـ سيروتونين لصالح عائلة الـ سيروتونين ١ (5HT1). لمن التنشيط تكون الفكرة لخفض القلق والاكتئاب .
  - ٣- الـ ميرتازيبين ضادة (مضاد) قوية لمستقبلات الهستامين أو مضاد متوسط القوة لمستقبلات الفا الأدرنجية ، والمسكارينية والكولنجية .
- التأثيرات على الأعضاء والأجهزة الخاصة  
معظم التأثير على الجهاز العصبي والتأثير الرئيسي على غير الجهاز العصبي يكون على القناة الهضمية مثل زيادة الوزن وزيادة الشهية .

- ٢- لان الدواء يفرز في لبن الأم يجب علي الأم المرضعة إلا تستخدم الدواء.  
التفاعلات الدوائية - الدوائية  
١- يقوى التأثير المهدئ للكحول و الـ بينزوديازيبين .  
٢- لا يستخدم مع مثبطات الأنزيم المؤكسد لـ الأمينات الأحادية ويستخدم بعد  
١٤ يوم من التوقف عن تناول الـ (MAOis).

## التداخلات المعملية

لا يوجد أي تداخلات معملية واضحة لـ الدواء .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- الـ ميرتازيبين متوفر في شكل ٥ ، ٣٠ ، ٤٥ مجم أقراص مغلقة .  
٢- الجرعة المبدئية ١٥ مجم لو لم تحدث استجابة تزداد الجرعة ٥ مجم كل ٥  
أيام حتى الجرعة القصوى ٤٥ مجم قبل النوم.  
٣- الجرعة المنخفضة ربما تكون ضرورية في كبار السن ومع مرضي الكبد  
والكلى .

## ٧- المعززات لإعادة امتصاص الـ سيروتونين

## والـ نورأدرينالين (NSRES)

## الـ تيانبتين Tianeptin

## ( الـ ستابلون Stablon )

- ١- مضاد للاكتئاب جديد مع خصائص مختلفة عن مضادات الاكتئاب الأخرى.  
٢- للعلاج الحاد والمزمن، يعزز امتصاص السيروتونين بينما مضادات  
الاكتئاب ثلاثية الحلقات و (SSRIs) تثبط ذلك .  
٣- يمتلك تأثير محدد وفريد علي خلايا قرن أمون (حصان البحر) ويثبط  
استجابة المحور الكظري النخاعي الهيبوثالمي ولذلك يعزز المقاومة للضغط.  
٤- لا يوجد تأثير له علي الإنزيم المؤكسد لأحادي الأمين (MAOis) .  
٥- يمتلك تأثير مضاد للقلق .  
٦- الجرعة ١٢,٥ مجم ثلاث مرات في اليوم .  
٧- ليس له تأثير مهدئ .

## الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم في علاج الاكتئاب .
- ٢- يخفف الأعراض الجسدية والنفسية للقلق والتأجج .
- ٣- له ميرتازيبين عالي التهدئة في نفس مستوى الـ أميتريبتالين والـ كلوميبرامين والـ ترازودون ولهذا يستخدم في علاج اضطراب النوم ، بينما بعض التأثير المهدئ عامة أقل خلال الأسبوع الأول من العلاج .

## التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

## (١) الجهاز العصبي المركزي

- ١- التأثير الجانبي الأكثر شيوعا الوسن (أكثر من ٥٠%) يقلل بأخذ الدواء قبل النوم .
- ٢- الدوخة (٧%) . ٣- الهوس والهوس الخفيف (٠,٢%) .
- ٤- يقوي التأثير المهدئ للكحول . ٥- لا يزيد خطر التشنجات .

## (٢) الجهاز الهضمي

- ١- زيادة الشهية في (١٧%) من المرضى زيادة الوزن (١٢%) ، و ٧-٨% يتوقفون عن العلاج بسبب ذلك .
- ٢- ارتفاع الكوليسترول يساوي أو أكثر من ٢٠% زيادة عن المستوي الأعلى في ١٥% من المرضى .
- ٣- ارتفاع ثلاثي الجلسريد يساوي أو أكثر من ٥٠٠مجم/لتر في ٦% من المرضى .
- ٤- ارتفاع أنزيم الكبد (ALT) لأكثر من ٣مرات عن المستوى الأعلى الطبيعي في ٢% من المرضى .

## (٣) ندرة المحبيبات وقلة عديلات الدم Agranulocytosis &amp; neutropenia

- ٣% من المرضى ، الخلايا المطلقة تنخفض لـ ٥٠٠/مليمتري مكعب أو أقل في خلال شهرين من بداية الاستخدام . و البعض يحدث له العدوى هذا قبل النزول إلى الأسواق وبعد النزول للأسواق الخبرة لم تسجل أي زيادة. ويجب ملاحظة أعراض وعلامات العدوى فيمن يستخدمون الدواء .

## (٤) أخرى

- ١- جفاف الحلق ٢٥% . ٢- إمساك ١٣% .
- ٣- ألم العضلات ٥% . ٤- أحلام مزعجة ٤% .
- ٥- انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع لوحظ في قليل من الحالات .
- ٦- الدراسات علي الحيوانات لوحظ زيادة أورام الكبد والغدة الدرقية عند جرعة تساوي ٢-٢٠ مرة لأقصى جرعة يوصى بها في الإنسان (٤مجم في اليوم) .
- (٥) استخداماته أثناء الحمل والرضاعة
- ١- بالرغم من عدم وجود معلومات علي الإنسان فيما يتعلق بالتأثير علي نمو الجنين . يستخدم الدواء بحذر أثناء الحمل .



## ٨- المثبطات لإعادة امتصاص السيروتونين وضادة السيروتونين

### ١- الـ ترازودون Trazodon

الـ ترازودون ( الـ تريتيكو Trittico ) فعال في علاج اضطراب الاكتئاب و تركيبياً يختلف عن كل مضادات الاكتئاب الأخرى و كيميائياً متصل بالـ نيفازودون (سيرزون) الـ ترازودون مشتق من تراي أزولوبييريدين (Triazolopyridinederivative) الذي يشارك مركب تراي أزولو الحلقي مع الـ البرازولام ، والـ بنزوديازيبين مع امكانية التأثير المضاد للاكتئاب .

#### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسهولة من القناة الهضمية.
- ٢- يصل الدواء إلى المستوي الأعلى في بلازما الدم خلال ١-٢ ساعة بعد تناول.
- ٣- العمر النصفى للدواء ٦-١١ ساعة .
- ٤- يتأيض بواسطة الكبد و ٧٥% من المتأيضات تفرز في البول .
- ٥- المتأيض النشط م. كلوروفينيل ببرازين (m-chorophenyl piperazine)(Mcpp).

#### تأثير الدواء

- ١- مثبط انتقائي نسبي لإعادة امتصاص السيروتونين.
- ٢- المتأيض النشط (Mcpp) يمتلك بعض النشاط السيروتونيني بعد التشابك .
- ٣- التأثيرات الجانبية لـ الـ ترازودون يحدث جزئياً بالتضاد لـ الفسا<sub>١</sub> (الادرينرجية والنشاط المضاد للهستامين).
- ٤- تناول الـ ترازودون لفترة طويلة يقلل عدد مستقبلات السيروتونين بعد التشابك النوع أ٢ (5HT2A) وبيتا الادرينرجية .

#### الاستخدامات العلاجية

##### (١) اضطراب الاكتئاب

- ١- فعال مثل مضادات الاكتئاب المعاييرة في العلاج قصير وطويل المدى لـ اضطراب الاكتئاب الجسيم .
- ٢- أقل احتمالاً من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في الترتيب للهوس.
- ٣- فاعلية خاصة بسبب تحسن نوعية النوم و زيادة الوقت الكلي للنوم ونقص في عدد وقت الاستيقاظ الليلي ونقص كمية النوم ذو حركة العين السريعة . ليس مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات الـ ترازودون لا يقلل المرحلة الرابعة من النوم.

##### (٢) الأرق

- ١- فعال كمونوم.
  - ٢- ينفع في علاج الأرق الناتج عن تعاطي الـ فلوكسيتين .
  - ٣- الجرعة المعتادة ٥٠-١٠٠ مجم قبل النوم .
- (٣) استخدامات أخرى
- ١- السيطرة علي التآجج في كبار السن (بسبب حالة طبية عامة) فعال بجرعة ٥٠ مجم في اليوم .
  - ٢- تقارير قليلة علي استخدامه في الاكتئاب مع القلق الواضح ، و اضطراب الكرب التابع لحادث والهلع مع الخوف من الأماكن المتسعة .
  - ٣- كمساعد مع مضاد الذهان في علاج الفصام (لا يعمل علي زيادة الأعراض الذهانية).
  - ٤- كمساعد في علاج الاكتئاب والقلق والرعدة الناتجة عن تعاطي الكحول.
  - ٥- اضطراب الوسواس القهري
  - ٦- اضطراب الأكل.
  - ٧- الألم المزمن .
  - ٨- الذاتوية.
  - ٩- اضطراب الانتصاب عند الرجال .
  - ١٠- اشتهاؤ الأطفال (Paraphillias).

#### التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

- ١- أكثر شيوعاً
- التهدنة و انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع والدوخة والصداع والغثيان وجفاف الحلق بسبب إغلاق ألفا الأدرنيرجية و ربما يسبب أيضاً تهيج في المعدة.
- ٢- القلب والأوعية الدموية (سجلت حالات قليلة) خلل نظم القلب في المرضى بوجود تقلص البطين المبتسر وتدل الصمام المترالي وقلّة عديلات الدم (Neutropenia) .

٣- فرط الجرعة (أمنة لو كان يستخدم وحده)

الأعراض : الانتصاب لفترة طويلة (priapism) وفقد التنسيق العضلي والقيء والخمول drowsiness والـ ترازودون لا يملك تأثير مضاد لخلل نظم القلب مشابهة للـ كيندين مثل الـ امبيرامين (الـ توفرانيل )

٤- الانتصاب لفترة طويلة (Priapism)

يعرف بالانتصاب لفترة طويلة في غياب مثير جنسي . لو لم يعالج يمكن أن يؤدي إلى العنة . والعلاج حقن القضيب بـ ١ميكروجرام /مليلتر محلول من الـ إيبينفرين (شادة الفا١) وينصح المريض بأن يبلغ الطبيب عند تكرار الانتصاب أو طول فترة الانتصاب ويوقف العلاج والتحول إلى مضاد للاكتئاب آخر. والأشكال الأخرى من اختلال الوظيفة الجنسية ربما تحدث .

٥- يُمنع في حالة الحمل والولادة .

٦- يؤخذ بحذر مع المرضى بمرض الكبد والكلي.

التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مع الأدوية المثبطة للجهاز العصبي والكحول يقوي تأثيرها.
- ٢- يتجنب تناوله مع مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .
- ٣- يزداد تركيزه مع الـ فلوكسيتين.
- ٤- يزيد تركيز كل من الـ ديجوكسين (الـ لانوكسين) والـ فينتونين .
- ٥- مع مضادات ارتفاع ضغط الدم ربما يسبب انخفاض ضغط الدم .
- ٦- الجلسات المحدثة للتشنجات الكهربائية (ECT) يجب تجنبها مع الـ ترازودون ربما يسبب الهذيان.

#### الجرعة وطريقة تناول

- ١- يظهر التأثير المهدئ في الساعة الأولى من تناول العلاج .
- ٢- تأثيره المضاد للاكتئاب يظهر في خلال ٢-٤ أسابيع.
- ٣- الجرعة المبدئية ٥٠ مجم في اليوم الأول تزداد الجرعة ٥٠ مجم مرتين في اليوم من اليوم الثاني ويمكن زيادة الجرعة ٥٠ مجم ثلاث مرات في اليوم في اليوم الثالث والرابع إذا لم تكن التهينة وانخفاض ضغط الدم مشكلة.
- ٤- النطاق العلاجي (Therapeutic rang) ٢٠٠-٦٠٠ مجم في اليوم مقسمة علي جرعات وجرعة ٣٠٠-٤٠٠ مجم عادة كافية .

## ٢- الـ نيفازودون (Nefazodone) (الـ سيرزون serzone)

الـ نيفازودون يملك تأثيراً مضاداً للاكتئاب ومضاد للقلق . وتركيبها متصل بالـ ترازودون وغير متصل مع كل مضاد الاكتئاب الأخرى و كيميائياً الـ نيفازودون يكون فينيل برازين ومشابهة لـ الـ ترازودون.

#### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسرعة وكاملاً من القناة الهضمية ولكن متأيضاته شاملة ومتنوعة ولهذا التوفر الحيوي (Bioavailability) للمركبات النشطة في حوالي ٢٠% من الجرعة.
- ٢- العمر النصفى للدواء ٢-٤ ساعات (جرعة مرتين في اليوم).
- ٣- مستوى حالة الثبات لـ الـ نيفازودون ومتأيضاته النشطة (هيدروكسي نيفازودون) نحصل عليه في خلال ٤-٥ أيام من تناول الدواء.
- ٤- الأيض في كبار السن وخاصة النساء يكون حوالي نصف مما يرى في الأشخاص الأصغر ولهذا خفض الجرعة ينصح به مع كبار السن .
- ٥- أهم متأيضات الـ نيفازودون (ميت كلوروفينيل بيرازين) (Mcpp) الذي يمتلك بعض تأثيرات الفعل السيروتونيني وربما يسبب الصداع النصفى (الشقيقة) والقلق ، وفقد الوزن .

## تأثير الدواء

- ١- مثبط لامتصاص السيروتونين وأكثر ضعفاً لا عادة امتصاص الـ نورابينفرين.
- ٢- أيضاً يعمل كمضاد لمستقبلات السيروتونين النوع ١٢ (5HT2A) يعتقد أنه من خلال هذه الوظيفة يعالج القلق والاكتئاب .
- ٣- بواسطة كل من تثبيط امتصاص السيروتونين الذي يؤدي إلى زيادة تركيز السيروتونين في التشابك وغلغ مستقبيلات السيروتونين النوع ١٢ (5HT2A) ، الـ نيفازودون ينشط انتقائياً مستقبلات السيروتونين النوع ١٢ (5HT2A) الذي يعطي تأثير إضافي مضاد للاكتئاب والقلق .
- ٤- ضاده خفيفة لمستقبلات ألفا الادرينرجية الذي يرسب لانخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع في بعض الحالات ولكن ليس كافياً ليسبب الانتصاب لفترة طويلة .
- ٥- لا يوجد نشاط مباشر ذو معنى علي مستقبلات الفأ، وبيتا الادرينرجية و الكولنرجية والدوبامينرجية ومستقبلات الـ بنزوديازيبين.

## الاستخدامات العلاجية

- ١- الاكتئاب فعال مثل الـ أمبيرامين والـ فلوكسيتين والـ باروكسيتين لعلاج الاكتئاب المتوسط والشديد و الميلانخوليا ، والاكتئاب المزمن والمتكرر والمصاحب بالقلق .
- ٢- اضطراب الهلع والهلع مع الاكتئاب أو الأعراض الاكتئابية
- ٣- الوسواس القهري مازال فيه خلاف .دراسة واحدة سجلت زيادة مبدئية في الأفكار الوسواسية ونحتاج لمعلومات إضافية لمعرفة هل هو مؤثر في اضطراب الوسواس مثل (SSRIs) والـ كلوميبرامين .
- ٤- اضطراب عكر المزاج قبل الدورة.
- ٥- الألم المزمن .

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- (١) التأثيرات أكثر شيوعاً مع الجرعة بين ٣٠٠-٦٠٠ مجم )
- ١٦ % توقفوا عن تناول في المحاولات العلاجية) هي :
- ١- الصداع ٣٦% .
- ٢- جفاف الحلق ٢٥% .
- ٣- النعاس ٢٥% .
- ٤- الغثيان ٢٢% (السبب الأكثر شيوعاً للتوقف عن التناول ٣٥%) .
- ٥- الدوخة ١٧% (التوقف في ١٧%) .
- ٦- الإمساك (١٤%) .
- ٧- الأرق ١١% (التوقف في ١٥%) .
- ٨- اهتزاز الرؤية.
- (٢) خلل قليل في الوظيفة الجنسية وزيادة الوزن أو تسمم القلب .
- (٣) النوم : يزيد النوم المصحوب بحركة العين السريعة ويحسن الاستمرارية وأقل في التهذنة في النهار من الـ ترازودون.

(٤) القلب والأوعية الدموية في المحاولات ٥,١% يعانون من انخفاض في الضغط الدم مميز، و ٢٨% يعانون من انخفاض ضغط الدم المرتبط بالوضع و ١,٥ يعانون من بطء القلب الجببي (sinusbradycardia) يحتاط(يؤخذ بحذر) مع الحالات القلبية ، وتاريخ إحتشاء أو نوبات قلبية وهؤلاء الذين يتناولون مضادات ارتفاع ضغط الدم المرتفع.

(٥) تنشيط الهوس(١,٦%) في المرضى مع اضطراب ثنائي القطب معروف بالمقارنة مع ٥,١ مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ، وصفر مع المرضى (placebo) ويجب أن يأخذ بحذر مع الأشخاص مع تاريخ مرضى للهوس ولا يوجد تأثير علي المرضى مع الاكتئاب أحادي القطب والجلسات الكهربائية المحدثة للتشنجات والليثيوم كمضادات للاكتئاب أقل احتمالاً لتنشيط الهوس.

(٦) يُتجنب استخدامه أثناء الحمل والرضاعة لان التأثيرات علي السيدات الحوامل لم تفهم جيداً أيضاً مثل (SSRIs) ولذلك أثناء الحمل يستخدم فقط إذا كان المنفعة قوية للام وأكثر من قوة الخطر علي الجنين ولأنه لم يعرف حتى الآن هل يفرز في لبن الثدي في الإنسان ولذلك يستخدم بحذر مع الأم التي ترضع طفلها . وبعض المراجع تذكران الأفضل تجنبه أثناء الحمل وتذكر أنه يفرز في لبن الأم ويتجنب أثناء الرضاعة .

(٧) بسبب خطره في إحداث فشل الكبد لا يجب استخدام الـ نيفازودون مع المرضى بمرض في الكبد ولكن لا يوجد ضبط (تنظيم) ضروري للأشخاص مع أمراض الكلي.

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- لا يجب أن يعطى بالتزامن مع(MAOis) يجب أن يمر ١٤ يوم قبل بدء العلاج بالـ نيفازودون.

٢- الـ نيفازودون يثبط الـ سيتروكروم ب ٣٤٥٠ أ (cyp3A4) يؤثر في مجموعة الـ ترازولو في الـ بنزوديازيبين (الـ تراي زولام والـ البرازولام ) و الجيل الثالث من مضادات الهستامين مثلا الـ أسيتاميزول (acetamizol) الـ هيسمانيل ، الـ تيرفيندين (Terfenadine) (الـ سيلدون) والـ سيزابريد (Cisapride) يؤدي تناول الـ نيفازودون إلى تقوية ارتفاع مستويات هذه الأدوية ويصل إلى مستويات التسمم لهذه الأدوية وبينما مستوى الـ نيفازودون لا يتأثر و الأفضل أن نخفض جرعة الـ تراي زولام بنسبة ٧٥% والـ البروزولام بنسبة ٥٠% ويتجنب كلياً مع مضادات الهستامين .

٣- مع الهالوبيريديول . الـ نيفازودون يبطئ ايض الـ هالوبيريديول مما يؤدي إلى ارتفاع مستواه ولذلك يخفض جرعة الـ هالوبيريديول عند تناوله مع الـ نيفازودون .

٤- مع الليثيوم ربما يعمل علي اشتداد التأثيرات الجانبية لـ الليثيوم .

٥- مع الـ ديجوكسين يبطء ايضه ولذلك يلاحظ مستوى الـ ديجوكسين بعناية عند تناوله مع الـ نيفازودون.

٦- يخفض التوفر الحيوي Bioarailaliby لـ البروبرونولول .

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- الـ نيفازودون متوفر في شكل ١٠٠، ١٥٠ مجم أقراص مغلقة ، ٥٠٠ ، ٢٠٠ ، ٢٥٠ مجم أقراص غير مغلقة
- ٢- الجرعة المبدئية الموصى بها ١٠٠ مجم مرتين في اليوم ربما تكون افضل احتمالا وخاصة في كبار السن.
- ٣- لتقليل الآثار الجانبية ترتفع الجرعة بالتدريج ١٠٠ - ٢٠٠ مجم في اليوم في فترة زمنية ليست أقل من أسبوع .
- ٤- الجرعة المناسبة ٣٠٠-٦٠٠ مجم في اليوم مقسمة علي جرعتين .
- ٥- بعض الدراسات سجلت أن الـ نيفازودون مؤثر عندما يؤخذ جرعة واحدة وخاصة عند النوم .
- ٦- في كبار السن الجرعة تكون ثلث الجرعة المعتادة مع جرعة قصوى ٤٠٠ مجم في اليوم .
- ٧- التأثير الإكلينيكي يظهر خلال ٢-٤ أسابيع .
- ٨- مع متلازمة عكر المزاج ما قبل الدورة تعالج مع جرعة مرنة مع متوسط حوالي ٢٥٠ مجم في اليوم .

## ٩- المثبطات لإعادة امتصاص النورادرينالين (NARis)

## الـ ريبوكسيتين Reboxetine

(فيسترا Vestra)

مضاد للاكتئاب حديث وفعال انتقائي لإعادة امتصاص النورادرينالين ، ولكن يملك تأثير قليل علي إعادة امتصاص السيروتونين و الـ ريبوكسيتين يستخدم في أوروبا ولكنه لا يوجد في أسواق الولايات المتحدة الأمريكية. و كيميائيا متصل بالـ فلوكسيتين .

## حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسهولة من القناة الهضمية .
- ٢- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ساعتين.
- ٣- الطعام لا يؤثر علي سرعة الامتصاص.
- ٤- العمر النصفى للدواء ١٣ ساعة الذي يسمح بتناوله مرتين في اليوم .
- ٥- حالة التركيز الثابت نحصل عليها خلال ٥ أيام من تناول الدواء .
- ٦- يتأيض في الكبد (أوليا بـ ستيوكروم ب ٤٥٠ ٤١٣ (cyp4503A4) ومعظمه يفرز في البول .

## تأثير الدواء

- ١- الـ ريبوكسيتين مثبط انتقالي لإعادة امتصاص النورادرينالين مع تثبيط قليل لإعادة امتصاص السيروتونين والدوبامين . وهو عالي الانتقاء مع نقص التأثير المباشر علي أيض السيروتونين .
- ٢- الـ ريبوكسيتين . يمتلك ألفة منخفضة لـ المستقبلات المسكارينية والكولنرجية .
- ٣- الـ ريبوكسيتين لا يتفاعل مع مستقبلات الفان ١، ٢، الادرينرجية ، و السيروتونينية والدوبامينية و الهستامينية .

## الاستخدامات العلاجية

- ١- فعال في علاج اضطرابات الاكتئاب الحادة والمزمنة مثل الاكتئاب الجسيم وعسر المزاج .
- ٢- الـ ريبوكسيتين فعال مثل الـ أميرامين (الـ توفرانيل) وربما أكثر فعالية من الـ فلوكسيتين في علاج الأشخاص مع الاكتئاب الشديد (الميلانخوليا) .
- ٣- الـ ريبوكسيتين يعزز النوم ولكن لا يصاحب بالنعاس في النهار.
- ٤- الـ ريبوكسيتين يحسن أعراض الخوف الاجتماعي بسرعة نسبية .
- ٥- الـ ريبوكسيتين يحسن الطاقة والاهتمام والتركيز ويقلل القلق.
- ٦- الخلل الاجتماعي وخاصة الإدراك السالب للنفس والمستوى المنخفض للنشاط الاجتماعي يستجيب إيجابيا لـ الـ ريبوكسيتين .

## التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

- ١- الـ ريبوكسيتين عموماً محتتمل مثل الـ (SSRIs) .
- ٢- الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي :  
تردد البول urinary hesitancy و الصداع و الإمساك و احتقان الأنف و العرق (perspiration) و الدوخة والأرق وجفاف الحلق و نقص الرغبة الجنسية و التردد في البول يستجيب للجمع مع الـ دوكسازون (الـ كاردورا) .
- ٣- ارتفاع ضغط الدم و تسرع القلب ربما يكون وثيق الصلة إكلينيكية خاصة الجرعة المرتفعة.
- ٤- الـ ريبوكسيتين أقل احتمالاً من الـ (SSRIs) في التسبب في القلق ، و الغثيان أو تثبيط الوظيفة الجنسية .
- ٥- معلومات محدودة ترجح أن الـ ريبوكسيتين مثل الـ فلوكسيتين ربما نادراً ما يسبب متلازمة الإفراز غير المناسب لمضادات الهرمون المدر للبول (syndrome of inappropriate secretion of Antidiuretic hormone) (SIADH)
- ٦- في الاستخدام طويل الأمد الأشخاص يمروا بخبرة أن الآثار الجانبية ليست أكثر من ما يحدث مع المُرضى (Placebo)
- ٧- الـ ريبوكسيتين عند ٤ مجم مرتين في اليوم لا يسبب بطء نفسي حركي ولا يعمل تآزرياً مع الكحول .
- ٨- لا يسبب تسمم في القلب ولا يزيد من خطر التشنجات.
- ٩- لا يوجد معلومات عن تأثير الـ ريبوكسيتين علي تطور الجنين ولا عن إفرازه في لبن الثدي حالياً ، و السيدة الحامل أو المرضعة لا يجب أن تتناول الـ ريبوكسيتين .

## التداخلات المعملية

لا يعرف أي تداخل مع أي اختبارات معملية إكلينيكية .

## الجرعة وطريقة التناول

- ١- الـ ريبوكسيتين متوفر في شكل ٤ مجم أقراص مغلقة .
- ٢- الجرعة المبدئية المعتادة ٤ مجم مرتين في اليوم .
- ٣- معظم المرضى لا يحتاجون لزيادة الجرعة ولكن إذا احتجنا للزيادة ربما تزداد إلى ١٠ مجم في اليوم مقسمة علي جرعتين بعد ٣ أسابيع .
- ٤- في كبار السن ومرضى الكلي العلاج يبدأ بـ ٢ مجم مرتين في اليوم ويرتفع إلى الجرعة القصوى ٦ مجم في اليوم مقسمة علي جرعتين بعد ٣ أسابيع .
- ٥- بسبب أن الـ ريبوكسيتين والـ (SSRIs) يعمل علي نظام ناقلات عصبية غير متداخل بعض الأطباء يجمعها لعلاج الأشخاص المكتئبين ولا يستجيبون لكل دواء علي حدة.



## ١٠- المثبطات لإعادة امتصاص الدوبامين والـ نورأدرينالين (NDRIS)

### الـ بوبروبيون Bupropion (الـ ويل بوترين Wellbutrin والـ زيبان Zyban)

العامل الأول في علاج الاكتئاب والتوقف عن التدخين أول تخليقه كان في عام ١٩٦٦ والموافقة عليه كانت في عام ١٩٨٥ ثم سحب من السوق ودخل مرة أخرى عام ١٩٨٩ واستخدم للتوقف عن التدخين (زيبان) عام ١٩٩٦ .

#### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء جيداً من القناة الهضمية.
- ٢- يصل الدواء إلى التركيز الأعلى في بلازما الدم خلال ساعتين من تناول عن طريق الفم والمستوي الأعلى للإفراغ الممتد بعد ٣ ساعات .
- ٣- متوسط العمر النصفى للدواء ١٢ ساعة متوسط ٨-٤٠ ساعة.
- ٤- يتأيض في الكبد و يُفرز ومتأيضاته عن طريق الكلي (٩٠%).
- ٥- المتأيضات تمتلك عمر نصف أطول ولهذا تأخذ حتى ١٠ أيام لتصل إلى مستوى الثبات .

#### تأثير الدواء

- ١- آلية عمله كمضاد للاكتئاب غير معروفة .
- ٢- كان بداية يعتقد أن الـ بوبروبيون يعمل خلال غلق إعادة امتصاص الدوبامين ولكن تركيز الـ بوبروبيون في الجهاز العصبي المركزي على الأرجح غير كافي ليؤدي إلى تثبيط إعادة امتصاص الدوبامين ذو معنى . ومع ذلك توجد بعض المعلومات تدل على أن الـ بوبروبيون يبذل تأثيره كمضاد للاكتئاب بواسطة زيادة الفاعلية الوظيفية لـ النظم الـ نورادرينية .
- ٣- فيما تعلق بتأثير الـ بوبروبيون على التوقف عن التدخين يكون مثبط غير تنافسي (Non - competitive inhibitor) لمستقبلات الـ استيل كولين والنيكوتين وذلك ربما يتداخل مع الفعل الإدماني للنيكوتين .

#### التأثيرات على الأعضاء والأجهزة الخاصة

- ١- عدا التأثير على الجهاز المركزي الـ بوبروبيون تقريبا يخلو من النشاط على أعضاء الإنسان الأخرى .
- ٢- لا أدلة على التأثير على الكبد والقلب أو وظيفة الكلي بالرغم من أن الجرعة من الـ بوبروبيون يجب أن تعدل نزولاً في المرضى بالكبد أو الكلي .
- ٣- ربما يرفع ضغط الدم في مرضى الضغط المرتفع أصلاً .
- ٤- حالات نادرة سجلت فقر الدم و (pancytopenia) و (Lymphadenopathy) وبالرغم من ذلك هذه المصاحبة مع استخدام الـ بوبروبيون غير مؤكدة.

- ٥- لا يؤثر على الوظائف الجنسية .  
 ٦- مصاحب بتغير في وزن الجسم كثيراً ما يكون نقص في الوزن أكثر من زيادة الوزن .  
 ٧- الطفح الجلدي و الحكة في عدد قليل من المرضى .

### الاستخدامات العلاجية

#### ١- الاكتئاب الجسيم

أ- له تأثير مماثل لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ، ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين مع أقل تحسن في النوم مبكراً مع العلاج بسبب نقص التأثير المهدئ.

ب- الجمع مع الـ (SSRIs) في الحالات المقاومة للعلاج يكون فعال جداً مع انخفاض التأثيرات الجانبية ويستخدم أيضاً في نقص الرغبة الجنسية التي ربما تصاحب الاكتئاب .

#### ٢- الاضطراب ثنائي القطب

أ- أقل احتمالاً في ترسيب الهوس في اضطراب ثنائي القطب من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وبالرغم من ذلك ليس خال من خطر ذلك .

ب- أقل احتمالاً من مضادات الاكتئاب الأخرى في اشتداد أو تحريض اضطراب ثنائي القطب سريع الدوران.

#### ٣- الاكتئاب الموسمي

اكتئاب الشتاء تسجيلات منفردة أظهرت فاعليته.

#### ٤- اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة

أ- الـ بوبروبيون العامل الثاني في العلاج بعد المحاكيات السميبتاوية .

ب- فعالية مشابهة تقريباً لـ الـ ميثيل فيناديت (الـ ريتالين ) في علاج اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة في الأطفال و البالغين .

ب- الاختيار المناسب للأشخاص مع المراضة المصاحبة لنقص الانتباه وفرط الحركة والاكتئاب أو الأشخاص مع المراضة المصاحبة باضطراب السلوك أو سوء استخدام المادة .

#### ٥- إزالة سمية الكوكايين

بعض الأطباء سجل استخدام الـ بوبروبيون لخفض الرغبة الملحة (Craving) للكوكايين في فترة الانسحاب من المادة.

#### ٦- التوقف عن التدخين

١- يستخدم مع برامج تعديل السلوك للتوقف عن التدخين .

٢- نجاح مجهودات التوقف عن التدخين مصاحبة بدرجة عالية من الحافز و الدعم السلوكي البنائي.

٣- الـ بوبروبيون وبيدائل النيكوتين (الـ نيكودرم (Nicoderm) ، ( نيكوترول (Nictrol) كل بمفرده يزيد معدل النجاح ويعملاً تآزورياً بالجمع معاً .

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

(١) التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي :

- ١- الصداع والأرق و شكاوى في الجهاز الهضمي والتنفسي العلوي والغثيان .
- ٢- عدم الاستقرار والتأرجح وسرعة الاستئثاره ربما أيضا تحدث أكثر ترجيحاً بسبب تقوية التأثيرات على الناقلات.

## (٢) الأعراض الذهانية

ال دوبروبيون نادرا ما يصاحب بهلوس وضلالات والكتاتونيا أيضا الهذيان بسبب تقوية التأثير علي الناقل العصبي الدوبامينرجي ( Dopamenergicneurotrans mater ) .

(٣) معظم الملاحظات على ال دوبروبيون مع غياب التحريض الدوائي المميز لانخفاض ضغط الدم الموضعي وزيادة الوزن ، و الدوخة أثناء النهار والتأثير المضاد للفعل الكولنرجي . بعض الأشخاص مع ذلك ربما يمر بخبرة جفاف الحلق و الإمساك ونقص الوزن ربما يحدث في ٢٥% من الأشخاص .

## (٤) التشنجات

أ- عند جرعة ٣٠٠ مجم أو أقل في اليوم من المستحضر ذو الإفراغ المستمر (Sustained-release preparation) . معدل حدوث التشنجات يكون ٠,٠٥ % الذي يكون ليس أسوأ من معدل حدوث التشنجات مع مضادات الاكتئاب الأخرى. وخطر التشنجات يرتفع إلى حوالي (٠,١%) مع جرعة أعلى من ٤٠٠مجم في اليوم .

ب - جرعة ٣٠٠مجم أو أقل من ال دوبروبيون ذو الإفراغ المباشر معدل الحدوث(٠,١%) وهي ليست أسوأ من مضادات الاكتئاب الأخرى وعند جرعة أقل من ٤٥٠مجم في اليوم ٠,٤% يساوي أو أعلى من مضادات الاكتئاب الأخرى (٠,٢%) وعند جرعة ٤٥٠-٦٠٠مجم في اليوم معدل التشنجات يرتفع إلى (٥%).

ج- تحدث في ثلث الحالات مع الجرعة المفرطة التي تؤدي إلى تشنجات غير مسيطر عليها ، و بطئ نظم (ضربات) القلب وتوقف القلب وبالرغم من ذلك يكون أكثر أمنا من فرط الجرعة من مضادات الاكتئاب الأخرى مع استثناء ممكن لـ المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص ال سيروتونين (SSRIs) .

د- عوامل الخطر للتشنجات :

- ١- تاريخ سابق للتشنجات .
- ٢- استخدام الكحول .
- ٣- سحب سابق لـ بنزوديازيبين .
- ٤- أمراض المخ العضوية .
- ٥- صدمات الدماغ .
- ٦- شذوذ في رسم المخ .

(٥) منع نسبي للاستخدام ال دوبروبيون في الأشخاص مع تاريخ سوء استخدام مادة بسبب الجرعة المرتفعة ( أكثر من ٤٠٠مجم في اليوم ) تصاحب بشعور مرضي مرحي .

## (٦) استخدامه أثناء الحمل والرضاعة

لا توجد دراسات علي السيدات الحوامل ولا يوصى باستخدامه مع السيدات المرضعات بسبب أنه يفرز في لبن الثدي .

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- لا يستخدم مع مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية بسبب إمكانية حدوث أزمة ارتفاع ضغط الدم ، علي الأقل ٤ يوم يجب أن تمر بعد التوقف عن تناول (MAOis) .

٢- شادة الدوبامين مثل البارلوديل ، و الـ أميتادين ، و الـ ليفودوبا ، وعندما يأخذ بالتزامن مع الـ بوبروبيون يحدث الهذيان والأعراض الذهانية والحركات الشاذة أثناء النشاط ولهذا يجب خفض جرعة الأدوية الـ دوبامينرجية .

٣- الجمع مع الـ فلوكسيتين واحد من العلاجات الأكثر تأثيراً و إ طاقة لكل أنواع الاكتئاب ولكن قليل من الحالات سجلت الهلع والهذيان، أو التشنجات مع هذا الجمع . المرضى باضطراب الهلع حساسين للتأثير التنشيطي لـ الـ بوبروبيون وربما يؤدي إلى اشتداد القلق الموجود .

٤- مع الليثيوم ربما يسجل تسمم بالجهاز العصبي المركزي مشتملا علي التشنجات (فيه خلافا).

٥- الـ كربامازيبين ربما يخفض تركيز الـ بوبروبيون في بلازما الدم .

٦- الـ بوبروبيون ربما يزيد تركيز حامض الـ فالبوريك (الـ ديبياكين) في بلازما الدم .

## التداخلات المعملية

- ١- يعطي نتائج موجبة كاذبة عند البحث عن الـ أمفيتامين في البول .
- ٢- لا يوجد تغير إكلينيكي ذو معنى في رسم القلب (نبضات مبتسرة وتغيرات ليست ذات معنى في ST-T) .
- ٣- نقص في عدد خلايا الدم البيضاء (حوالي ١٠%) في عدد قليل من المرضى .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- الـ بوبروبيون متوفر في شكل ٧٥ ، ١٠٠ مجم أقراص و الـ بوبروبيون ذو الإفراغ المستمر متوفر في شكل ١٠٠ ، ١٥٠ ، ٢٠٠ مجم أقراص .
- ٢- الجرعة المبدئية ١٠٠ مجم بالفم مرتين في اليوم أو ١٥٠ مجم من الشكل ذو الإفراغ المستمر مرة واحدة في اليوم .
- ٣- في اليوم الرابع الجرعة يمكن رفعها لـ ١٠٠ مجم ثلاث مرات في اليوم من الدواء ذو الإفراغ المباشر أو ٣٠٠ مجم من ذو الإفراغ المستمر تؤخذ مرة واحدة في الصباح أو مقسمة علي جرعتان .
- ٤- الجرعة الموصى بها ٣٠٠ مجم تستمر لعدة أسابيع قبل زيادة الجرعة .

- ٥- زيادة الجرعة لا يجب أن ترفع أبدا عن ١٠٠ مجم في فترة ثلاث أيام وذلك بسبب خطر حدوث التشنجات .
- ٦- الجرعة المفردة من الـ بوبروبيون ذو الإفراغ المباشر لا يجب أن تزيد عن ١٥٠ مجم ومن الإفراغ المستمر لا يجب أبدا أن تزيد عن ٣٠٠ مجم.
- ٧- الجرعة الكلية في اليوم لا يجب أن تزيد عن ٤٥٠ مجم من الـ بوبروبيون ذو الإفراغ المباشر أو ٤٠٠ مجم من الـ بوبروبيون ذو الإفراغ المستمر .
- ٨- للتوقف عن التدخين يبدأ المريض بـ ١٥٠ مجم في اليوم من الـ بوبروبيون ذو الإفراغ المستمر ١٠-١٤ يوم قبل التوقف عن التدخين ، في اليوم الرابع الجرعة يجب أن تزيد لـ ١٥٠ مجم مرتين في اليوم والعلاج عامة يظل ٧-١٢ أسبوع.

## علاج أنواع خاصة من الاكتئاب

- ١- الاكتئاب الجسيم مع أعراض غير النمطية ربما يستجيب له مثبطات الإنزيم المؤكسد له الأمينات الأحادية .
- ٢- اكتئاب اضطراب ثنائي القطب (١) يستخدم الليثيوم كخط أول له العلاج.
- ٣- الاكتئاب المصاحب بـ الأعراض الذهانية :
  - مضادات الاكتئاب غير مؤثرة وحدها .
  - الجلسات المحدثة للنشجات الكهربائية مؤثرة كثيراً .
  - عادة الجمع بين مضادات الاكتئاب ومضادات الذهان .
  - الـ أموكسابين وحدة مضادات له الاكتئاب له علاقة وثيقة بـ الـ ليكسابين ( Lexapine ) كمضاد للذهان .

### المرشد الإكلينيكي العام

١. من الأخطاء الكثيرة التي تؤدي إلى عدم نجاح المحاول العلاجية استخدام مضادات الاكتئاب بجرعات قليلة ولفترة قصيرة جداً .
٢. تستخدم الأدوية بأعلى جرعة مصرح بها ( أو ظهور الأعراض الجانبية ) لمدة ٤ أسابيع على الأقل قبل أن نحكم على المحاولة بالفشل .
٣. لو تحسن المريض إكلينيكيًا على جرعة قليلة هذه الجرعة لا تزداد إلا إذا توقف التحسن قبل أن يصل إلى الإفادة الكاملة .
٤. لو المريض لم يبدأ الاستجابة له الجرعة بعد أسبوعين إلى ثلاث أسابيع يجب على الطبيب ملاحظة :
  - مستوى تركيز الدواء في بلازما الدم ( لو كان الاختبار متوفر )
  - عدم الإذعان (المطاعة ) للعلاج ( Non compliance )
  - شذوذ في تأثيرات الدواء ( Adversine pharmacokinetic )
  - والمعالج ربما يقترح تغيير الجرعة أو الدواء .

### المدة والوقائية

- ١- يستمر العلاج بمضادات الاكتئاب على الأقل لمدة ٦ شهور أو فترة النوبة السابقة أيهما أكبر .
- ٢- عدة دراسات ترى أن العلاج الوقائي بمضادات الاكتئاب يعمل على خفض عدد وشدة وتكرار النوبات .
- ٣- العلاج الوقائي يُقترح لو كانت النوبة السابقة خطيرة أو معها أفكار انتحارية مهمة أو خلل في الوظائف النفسية والاجتماعية .
- ٤- عند إيقاف مضادات الاكتئاب يسحب تدريجياً خلال ٢ - ٤ أسابيع أو أكثر إذا لزم الأمر .

فشل المحاولة العلاجية أو علاج الاكتئاب المقاوم (الغير مستجيب)

١- لو أستخدم مضاد الاكتئاب الأول في محاول كافية من ناحية المدة والجرعة ويتأكد المعالج من مستوى تركيز الدواء في بلازما الدم و أنها كافية . ويوجد إذعان للعلاج، المعالج يكون أمامه حرية اختيار أحد أمرين.  
زيادة الدواء باستخدام الليثيوم و الـ ليوثيرونين (Liothyronine) أو الـ تريبتوفان .

ب- التحول عن العلاج الأول إلى علاج آخر ويجب مراعاة القواعد المذكورة سابقاً عند التحول .

١- الليثيوم

• الجرعة ٩٠٠ - ١٢٠٠ مجم في اليوم .

• مستوى الدواء في بلازما الدم يكون ما بين ٠,٦-٠,٨ مللي أكوفيلنت / لتر.

• يمكن أضافته إلى مضادات الاكتئاب لفترة ٧ - ١٤ يوم هذا يحول عدد من المرضى من عدم الاستجابة لمضادات الاكتئاب إلى الاستجابة .

• آلية العمل غير معروفة ولكن البعض يرى أنه يعمل على تقوية النظام السيروتوني .

• عند الجمع بينهما أي الليثيوم ومضادات الاكتئاب نبدأ العلاج بمضادات الاكتئاب وحدها ضروري لكي يكون فعال وبدأ العلاج بهما معاً غير فعال مثل الطريقة الأولى .

٢- الـ ليوثيرونين Liothyronine

• إضافة ٢٥ - ٥٠ ميكروجرام في اليوم من T3 إلى مضادات الاكتئاب يحول المرضى من عدم الاستجابة لمضادات الاكتئاب إلى الاستجابة في خلال ٧ - ١٤ يوم .

• الآثار الجانبية قليلة تشمل الصداع و الشعور بالدفاء (السخونة)

• آلية عمله غير معروفة ولكن قد نعمل على زيادة حساسية مستقبلات بيتا الأدرينرجية أو قد يوجد خلل غير مكتشف في محور الغدة الدرقية في الاكتئاب الجسيم.

• لو كانت الإضافة نافعة يستمر العلاج لمدة شهرين ويسحب بمعدل ١٢,٥ ميكروجرام في اليوم كل ٣ - ٧ أيام .

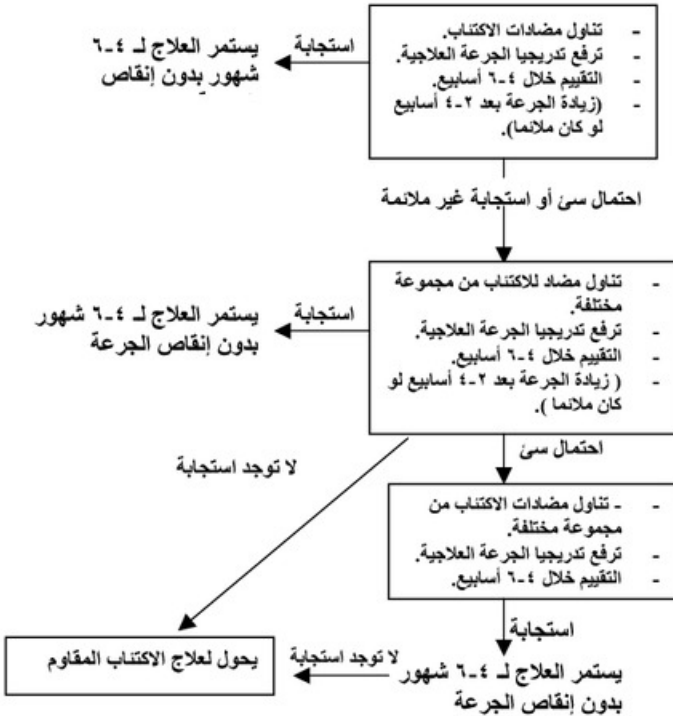
٣- الـ تريبتوفان L Tryptophan

حمض أميني سلف لـ السيروتونين ، ويستخدم مع مضادات الاكتئاب في الاكتئاب الجسيم ومع الليثيوم في اضطراب ثنائي القطب، ويستخدم أيضا كمضاد للاكتئاب ويؤدي إلى ما يعرف بمتلازمة (Eosinophilia Myalgia Syndrme) والأعراض تشمل الإجهاد ألم العضلات و قصر في التنفس ، طفح جلدي ، وتورم في الأيدي والأرجل و هبوط القلب المحتقن و الوفاة ممكن حدوثها.

٤- الجمع بين مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات والـ (MAOis) نادراً ما يستخدمون بسبب ما يسببه من زيادة في الآثار الجانبية ولو فشلت جميع الخطوط العلاجية الأولى والثانية والثالثة وإذا تم الجمع يبدأ بالدوائن معاً بجرعات قليلة وترفع تدريجياً. والـ اميرامين والـ ترائى ميبرامين والـ (MAOis) يجب عدم استخدامها معاً بسبب ارتفاع معدل حدوث التأثيرات السامة التي تشتمل على:

عدم الاستقرار ، والدوخة، ورفقة العضلات ، والعرق ، والتشنجات ، وارتفاع الحرارة وأحياناً الوفاة . وعندما يكون المريض يتناول مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو رباعية الحلقات ، الطبيب يخفض الجرعة إلى الربع لمدة ٧-٥ أيام ثم يضيف الـ (MAOis) ببطء للعلاج . ولوان المريض يتناول الـ (MAOis) يوقف ذلك لمدة أسبوعين ثم يبدأ الدوائن معاً في وقت واحد والسبب أن الـ (MAOis) ينشط بآنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية غير عكوس ويأخذ فترة أسبوعين لكي يعود الأنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية لمستوى نشاطه .

#### نموذج مختصر لعلاج الاكتئاب





## الفصل الرابع مضادات القلق

- الباربيتيورات.
- مضادات قلق ليست باربيتيورات ولا بنزوديازيبين.
- البنزوديازيبين.
- أدوية حديثة أخرى.
- البوسبيرون.
- الجيبيرون.
- الزوبيكلون.
- الزوليديم.
- الذاليبيلون.



## الفصل الرابع مضادات القلق

مضادات القلق تسمى أيضا المطمئنات الصغرى  
تصنيفها (تقسيمها)

### ١ - ال باربيتورات Barbiturates

تقسم إلى أربعة أنواع رئيسية :

- أ- طويلة المفعول مفعولها أكثر من ٨ ساعات مثل ال فينوباربيتال .
- ب- متوسطة المفعول مفعولها ٥-٨ ساعات مثل ال أموباربيتال، و ال نيتوباربيتال .
- ج- قصيرة المفعول مفعولها ١-٥ ساعات مثل ال سيكوباربيتال .
- د- قصير جدا في مفعولها أقل من ١ ساعة مثل ال ثيوتون ، و ال ميثوهكستال وهي ليست شائعة الاستخدام كمضاد للقلق هذه الأيام .

التفاعلات الجانبية :

- ١- التهدئة الزائدة.
- ٢- هبوط في وظيفة القلب والتنفس.
- ٣- الإعتامية.
- ٤- أعراض انسحابية.
- ٥- زيادة أنزيمات الكبد.
- ٦- إعادة زيادة النوم المصحوب بحركة العين السريعة بالانسحاب.

### ٢- مضادات قلق ليست باربيتورات ولا بنزوديازيبين

يمكن تقسيمها إلى عدة أقسام :

- أ- ال كربامات carbamates مثل ال مبروبامات لا يستخدم حاليا بسبب سوء استخدامها والاعتماد عليها .
- ب- الأثيرالحلقي (غاز للتخدير) cyclic Ethers مثل ال بارالدهايد Paraldhyde لا تستخدم كثيرا وليست مؤثرة كثيرا وتؤدي إلى الاعتماد .
- ج- مغلفات مستقبلات بيتا مثل ال بروبرونولول (propranolol) وهو يفيد في علاج الأعراض النفسية للقلق تحت الاختبار ويمنع استخدامه في حالات القلب، والربو ويستخدم بعناية في الأشخاص الذين عمرهم ٤٠ عام أو أكثر . والجرعة ٤٠-٢٤٠ مجم في اليوم علي جرعات متعددة .

د- مضادات الهستامين مثل الـ داي فينهيدرامين (Diphenhydramine) الـ بينادريل (Benadryl) و الـ هيدروكسيزين Hydroxyzine (أتراكس Atraxe) واستخدامها كمضاد للقلق قليل وليس مؤثر.

هـ - أخرى :

١- مضادات الاكتئاب

أ- الـ SSRIs مثبطات إعادة امتصاص الـ سيروتونين .

ب- الـ فينلأفاسين (الـ إفكسور)، الـ نيفازودون (الـ سيروزون) .

يستخدم كعلاج أول في التحكم في اضطرابات القلق المزمنة مشتملة على:

١- اضطراب القلق العام. ٢- اضطراب الهلع .

٣- اضطراب الوسواس القهري. ٤- اضطراب القلق الاجتماعي .

٥- اضطراب الكرب ما بعد الصدمة. ٦- الخوف (الرهـاب) .

٧- التآجج المصاحب لاضطراب ثنائي القطب النوع الأول

ج- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ، ومثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات

الحيوية ولها تأثير قوي ولكنها تسبب آثار جانبية كثيرة وخطيرة .

د- الـ ميرتازيبين مؤثر جداً في علاج القلق ولكن التهدئة الزائدة المصاحبة تحد من استخدامه .

٢- مضادات الذهان

مثل الـ ثيوريدازين (Thioridazine) والـ تراي فلوپرازين (Trifluoprazine) (الـ ستيلازين) بجرعات قليلة.

٣- ضادات وشادات مستقبلات الـ بنزوديازيبين

(Benzodiazepine receptor agonists antagonists) .

أ- ضادات وشادات مستقبلات الـ بنزوديازيبين تمتلك مكان عمل شائع على

مستقبلات الجابا المركبة النوع أ (GABAA) .

ب- مستقبلات الجابا المركبة النوع أ يتألف من مكان رباط (Bindingsite)

الجابا ، ومكان رباط الـ بنزوديازيبين وقنوات أيونات الكلوريد.

ج- يشتمل على الـ بنزوديازيبين ، وشادات ليست الـ بنزوديازيبين وضادات الـ بنزوديازيبين.

### ٣- الـ بنزوديازيبين (Benzodiazepine)

في عام ١٩٥٧ تم النجاح في اكتشاف الـ كلورديازيبوكسيد بواسطة مجموعة Strenbachs في معامل روش (Roche) ومنذ هذا التاريخ تم استخدام الـ بنزوديازيبين كعلاج أول للقلق وكعلاج للأرق.

أخطاء في التسمية (misnomers)

١- أدوية مضادة للقلق أو مضادات القلق ، تمتلك عدة استخدامات ليست مضادة للقلق .

٢- مطمئنتات صغرى - أخطاء تسمية تحدث تشوش مع خطأ تسمية المطمئنتات الكبرى .

٣- أحيانا تصنف كمهدئات - منومات بالرغم من ذلك أدوية أخرى مثل الـ باربيتورات تصنيفات تحت نفس العنوان :

أ- الأدوية المهدئة : تقلل قلق النهار ويعالج زيادة التأجج وعمامة تهدئ (quite) أو (calm) المريض.

ب- الأدوية المنومة : تسبب النعاس (الكسل) وتسهل الدخول في النوم والحفاظ عليه .

#### تصنيف الـ بنزوديازيبين

١- نواة الـ بنزوديازيبين تتألف من حلقة بنزين (Benzenring) ملتحمة مع سبعة حلقات من الـ ديازيبين جانبية .

٢- يمكن تصنيفه طبقاً لـ استبداله علي حلقة الـ ديازيبين :

2Keto ٢ كيتو	3hydroxy ٣ هيدروكسي	Triazolo ترايزولو	Imidazolo اميدازولو	Nitro نيترو	Thione ثيون
١. الـ كلورديازيبوكسيد (ليبريم)	١. الـ أوكسازيبام (سير وكس)	١. البارزولام (زاناكس)	الـ اميدازولام (دورميكام) (فيروسيد)	كلونازيبام (ريفوتريل)	كيوازيبام (دورال)
٢. الـ ديازيبام (فاليوم)	٢. الـ نورازيبام (اتيفان)	٢. ترايازولام (هليسون)			
٣. الـ برازيبام (سينتراكس)	٣. تيمازيبام (ريستوديل)	٣. ايستازولام (بروسوم)			
٤. الـ كلورازيبيت (ترانكسين)					
٥. الـ هلازيبام (باكسيبام)					
٦. الـ فلورازيبام (دالمن)					

#### حرائك الدواء

#### (١) الامتصاص

١- كل الـ بنزوديازيبين عدا الـ كلورازيبيت (الـ ترانكسين) تمتص تماماً من القناة الهضمية .

٢- الـ كلورازيبيت يتحول في القناة الهضمية إلى الـ نورديازيبام ويمتص في هذا الشكل .

٣- الامتصاص والوصول إلى المستوي الأعلى في بلازما الدم وبداية العمل تكون سريعة لـ الـ بنزوديازيبين، والـ لورازيبام والـ البرازولام والـ ترايازولام والـ استازولام .

(٢) بداية العمل onset of action

١- سرعة بداية عمل الـ بنزوديازيبين جزئياً ترجع إلى الدرجة العالية من الذوبان في الدهون (High Lipid solubility) .

٢- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ١-٣ ساعات الـ برازيبام ( الـ سينتراكس ) ربما يأخذ حتى ٦ ساعات .

٣- ربما يوجد مستوى أعلى في بلازما الدم تأتي عند ٦-١٠ ساعات بسبب إعادة الدورة داخل الكبد (intrahepatic re- cerulation)

٤- العديد من الـ بنزوديازيبين تعمل بعد الحقن عن طريق الوريد بينما الـ لورازيبام والـ ميدازولام يمتلكان امتصاص سريع ومعول عليه (Reliable) بعد الحقن عن طريق العضل .

(٣) الأيض Metabolism

( أ ) مجموعة ٢ كيتو (2 keto group)

١- الـ كلورديازيبوكسيد (chordiazepoxide) يتأيض إلى الـ ديازيبام حينئذ إلى ديس ميثيل ديازيبام حينئذ إلى الـ أوكسازيبام وأخيراً إلى شكل جلوكورينيد ( Glucorinide form) . كل المتأيضات تمتلك بعض درجات الأنشطة الشادة (Against Activity) عند مستقبلات الـ بنزوديازيبين .

٢- باقي المجموعة ( الـ ديازيبام ، والـ فلورازيبام، والـ بارازيبام، الـ لورازيبام والـ هلازيبام و الـ كلورازيبيت ، تكون متأيضة إلى ديس ميثيل ديازيبام وحينئذ تتبع نفس الخطوات مثل الـ كلورديازيبوكسيد .

٣- بطء تأيض ديس ميثيل ديازيبام ينتج عنه طول العمر النصفى من ٣٠ إلى أكثر من ١٠٠ ساعة هذه المجموعة تكون أطول مجموعة في التأثير .

(ب) ٢- ثيون (2-Thion)

الـ كيوازيبام (Quazepam) تتبع نفس الطريق مثل مجموعة ٢ كيتو ومتأيضاتها مع طول في العمر النصفى .

(ج) ٣- هيدروكسي (3-Hydroxy)

العمر النصفى قصير ٨-٣٠ ساعة و يتأيض مباشرة بواسطة جلوكورينيد ولا يمتلك أي متأيضات نشطة .

(د) الـ ترايازولو (Triazolo)

تحدث عملية التحلل بالماء (الحمهة) (hydroxylated) قبل عملية جلوكورينيد ، والـ البرازولام العمر النصفى ١٠-١٥ ساعة والـ استازولام ١٠ -

٢٤ ساعة والـ ترايازولام العمر النصفى قصير جداً ٢-٣ ساعات .

## تأثير الدواء

- ١- الـ بنزوديازيبين يرتبط بمكان خاص علي مستقبلات الجابا للنوع أ (GABA.A) وينتج عن ذلك زيادة في الألفة لمستقبلات الجابا النوع أ للناقل العصبي الجابا (المثبط للجهاز العصبي المركزي) .
- ٢- زيادة الألفة لـ الجابا يؤدي إلى نشاط مستمر لقنوات الأيونات يؤدي إلى زيادة مرور أيون الكلور إلى داخل الخلية مما يؤدي إلى استقطاب زائد (Hyper polarization) للخلية مما يقلل من إثارتها وبالتالي تقل إثارة الجهاز العصبي فتحدث التهدئة ( يقلل من معدل إثارة العصبون والعضلات فتحدث التهدئة ) .
- ٣- الـ البرازولام إضافة إلى ذلك يؤدي إلى زيادة سريان الدم في الدماغ ويزيد مستوى تركيز الـ ايبينيفرين .

- ٤- حديثاً في عام ١٩٧٧ اكتشف نوعين من مستقبلات الـ بنزوديازيبين:
    - أ- الـ بنزوديازيبين ١ (Bz1) مرتبط بالجابا ومتورط في إحداث النوم .
    - ب- الـ بنزوديازيبين ٢ (Bz2) متورط في المعرفة والذاكرة والتحكم الحركي . نظرياً تعمل الـ بنزوديازيبين علي النوع الأول.
    - ٥- نظرياً شادة انتقائية لـ Bz1 تمتلك آثار جانبية معرفية قليلة . الـ كيوازيبام والـ هلازيبام أكثر انتقائية لـ Bz1 ربما تصاحب بأقل نساوه من الآخرين .
- التأثيرات علي الأعضاء والأجهزة الخاصة

- ١- الجهاز العصبي المركزي: مؤثر في النوم والقلق ومضاد للتشنجات
- ٢- الجهاز العضلي الحركي : ارتخاء في العضلات خلال تثبيط المسارات القادمة الشوكية متعددة التشابك .

## الاستخدامات العلاجية

## ١- القلق

- أ- اضطراب القلق العام واضطراب التأقلم المصاحب بمزاج قلق .
- ب- اضطراب الهلع والخوف من الأماكن المتسعة والخوف من المدرسة ( خاصة الـ البرازولام والـ كلونازيبام ) .

## ٢- الأرق

- أ- الـ بنزوديازيبين المنومة هي الـ فلورازيبام ، والـ كلونازيبام والـ ايستازيبام والـ ترايازولام .
- ب- تختلف في العمر النصفى الـ فلورازيبام أطول يؤدي إلى خلل معرفي والـ ترايازولام أقصر يؤدي إلى ارتداد خفيف للقلق .
- ج- الـ كيوازيبام يمتلك ألفه عالية لـ Bz1 مما يؤدي إلى أعراض جانبية معرفية قليلة ولكن يمتلك بعض المتأيبضات النهائية مثل الـ فلورازيبام (إزالة مجموعة الكيل - فلورازيبام ) الذي يمتلك عمر نصف طويل ( ١٠٠ ساعة ) ويمكن أن يسبب خلل في النهار .
- د- الـ استازيبام يمتلك بداية سريعة للنوم وفترة ٦-٨ ساعات .

هـ كل الـ بنزوديازيبين تسبب انخفاض متوسط في النوم المصحوب بحركة العين السريعة .

و- استخدامه غير مصحوب بارتداد حركة العين السريعة .

ز- يجب ألا يستمر العلاج لوقت طويل علي الـ بنزوديازيبين حتى نتجنب خطر الاعتماد ويستخدم بدائل أخرى دوائية وغير دوائية مثل الاسترخاء وتعديل السلوك .

٣- اضطراب الاكتئاب والقلق المختلط

يفيد الـ البرازولام في القلق المصحوب بالاكتئاب ولكن لتوفر مضادات الاكتئاب وهي أكثر أمناً تجعل استخدام الـ البرازولام في مرحلة ثانية من العلاج .

٤- اضطراب الوسواس القهري واضطراب الكرب التابع لحادث .

أ- الـ كلونازيبام يمتلك خواص الفعل السيروتونيني ويمكن أن تعالج جزء القلق في اضطراب الوسواس القهري .

ب- ربما يكون فعال في المرضى الذين يستجيبون لـ الـ كلوميبرامين .

ج- الجمع مع الـ كلوميبرامين أو الـ (SSRIs).

د- تساعد في خفض فرط اليقظة ( الحذر) في اضطراب الكرب التابع لحادث .

٥- الاكتئاب

أ- الـ البرازولام يمتلك تأثير مماثل لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وفعال في الاكتئاب الخفيف والمتوسط ولكنه غير فعال في الاكتئاب الشديد والخطر في مرضي القسم الداخلي .

ب- الجرعة تبدأ بـ ١ - ١,٥ مجم في اليوم ترفع بـ ٠,٥ مجم كل ٣-٤ أيام الجرعة القصوى ٤مجم في اليوم ، البعض من الباحثين والأطباء يستخدم جرعة ١٠مجم في اليوم ، واستخدام الجرعات العالية فيه خلاف بسبب إمكانية حدوث الأعراض الإنسحابية . الأطباء يجب أن يسحبوا الدواء بـ ٠,٥ مجم كل ٣-٤ أيام .

ج- كل الـ بنزوديازيبين بجرعات عالية تمتلك تأثير مضاد للاكتئاب ولكن تخففي بتأثيرات التهدئة والنوم .

٦- اضطراب الوجدان ثنائي القطب

أ- الـ كلونازيبام لعلاج نوبات الهوس بالجمع مع الليثيوم ومضادات الذهان .

ب- كعلاج وقائي ( إضافة لليثيوم ) يؤدي إلى زيادة الوقت بين الدورات مع نوبات اكتئابية أقل .

ج- الـ البرازولام ربما يكون مؤثراً مثل الـ كلونازيبام ولكن يعتبر علاج خط ثاني .

٧- الزلز : العلاج الأول في ضادات مستقبلات بيتا الادرنجيه مثل الـ بروبرونولول . والخط الثاني يكون الـ بنزوديازيبين وجد أنها نافعة مع بعض المرضى .



- ٨- الانسحاب الكحولي والأدوية الأخرى التي يظهر لها أعراض انسحاب ( يستخدم الكلورديازيبوكسيد ) .
- ٩- الهياج الذهاني ونتيجة سوء استخدام مادة الـ لورازيبام في العضل ( عدا مع الـ أمفيتامين ) .
- ١٠- علاج الفصام في الحالات المقاومة تستخدم جرعات كبيرة .
- ١١- حالات الكتاتونيا ( الـ لورازيبام عضل ) .
- ١٢- حالات التفريغ . الحقن في الوريد يساعد في التشخيص .
- ١٣- في التحضير للعمليات الجراحية (الـ لورازيبام في الوريد والـ ميدازولام أو الـ ديازيبام ) .
- ١٤- في العمليات الجراحية الصغرى والمناظير أو إجراءات الولادة .
- ١٥- يستخدم كمخمي للعضلات .
- ١٦- يستخدم كمضاد للتشنجات (الـ كلونازيبام ، و الـ ديازيبام ، وفي حالات الطوارئ الـ لورازيبام في العضل) .

#### التأثيرات الجانبية والاحتياجات

- ١- الكسل (الخمول) Drowsiness (١٠%) والدوخة Dizziness (١%) .
- ٢- الرنح Ataxia (٢%) يمكن أن يؤدي إلى سقوط وكسر الحوض .
- ٣- الجمع مع المواد الأخرى المهدنة مثل الكحول يؤدي إلى آثار جانبية خطيرة مثل ( الخمول الزائد ، والسلوك غير المنضبط (Disinhibition) ، وهبوط تنفسي (R. depression) )
- ٤- آثار جانبية نادرة نسبياً مثل نقص معرفي بسيط يؤدي إلى الخلل في العمل ونسأوة لـ الأحداث القريبة .
- ٥- زيادة مفارقة في العدوان (paradoxical Aggression) نادراً ما تحدث مع مرضي تلف الدماغ .
- ٧- الحساسية نادراً ما تحدث في صورة طفح جلدي (Maculo papulor) حكة عامة (G. itching) .
- ٨- أعراض التسمم تشمل : تشوش الوعي (cofusion) وانزلاق الكلام (صعوبة) (Slurred Speech) والخمول وضيق التنفس (Dyspnes) و انخفاض المنعكسات (hyporeflexia) وعدم الاتزان (الترنح) (Ataxia) .
- ٩- يأخذ بعناية
- أ- محاذير مع الـ ترايازولام يؤدي إلى سلوك عدواني خطير إذا أخذ بجرعة أكبر من ١ مجم الذي يكون مرتين أقصى من الجرعة الموصى بها .
- ب- مرضي الكبد وكبار السن وخاصة إذا كان يستخدم بتكرار أو بجرعة عالية ومرضي الاتسداد الرنوي المزمن .
- ج- يستخدم بعناية مع المرضي بـ :
- ١- سوء استخدام مادة (Drugabuse) ٢- اضطرابات معرفية .
- ٣- أمراض الكلي . ٤- أمراض الكبد . ٥- البيروفيوريا .

- ٦- هبوط الجهاز العصبي المركزي .  
 ٧- أمراض الوهن العضلي الوبيل Myasthenia .  
 ١٠- الحمل  
 أ- يؤدي إلى عيوب خلقية .  
 ب- يؤدي إلى أعراض إنسحابية في الطفل إذا أخذ في الشهور العلاجية الأخيرة .  
 ج- يفرز في لبن الأم يؤدي إلى ضيق التنفس ، بطئ نظم (ضربات) القلب والنعاس في الطفل بعد الرضاعة .  
 ١١- الأعراض الإنسحابية تعتمد علي مدة التعاطي والجرعة ومعدل توقف (سحب) والعمر النصفى للدواء (مفعول الدواء) .  
 أ- التوقف المفاجئ وخاصة الأدوية ذات المفعول القصير يصاحبه أعراض إنسحابية شديدة .  
 ب- معدل الحدوث ٥٠% .  
 ج- ظهور الأعراض ربما يتأخر لمدة ١-١٢ أسبوع مع الأدوية التي مفعولها طويل .  
 د- تحدث الأعراض الشديدة فقط في حالات المرضى الذين يتناولون جرعات عالية لمدة طويلة .  
 هـ- الأعراض الإنسحابية الملاحظة والشائعة هي :  
 ١- القلق ٢- سرعة الاستئثار ٣- الأرق ٤- الصداع  
 ٥- رفة العضلات أو آلام العضلات ٦- العرق ٧- الدوخة  
 ٨- الغثيان وقلة الشهية ٩- صعوبة في التركيز  
 ١٠- رعشة وهزة (Shaking) .  
 الأعراض السابقة تمثل أعراض إنسحابية حقيقية أكثر منها اشتداد أو عودة القلق الأصلي .  
 ١١- اكتئاب ملاحظ (ملحوظ) ١٢- اختلال الإنية والعالم الخارجي .  
 ١٣- زيادة الإدراك الحسي ( اللمس - التذوق والشم)  
 ١٤- إدراك شاذ أو إحساس بالحركة .  
 ١٥- في الحالات الشديدة والخطيرة يلاحظ الأعراض الآتية : البارانويا والهذيان والتشنجات .  
 ١٢- أعراض الجرعة الزائدة Over Dose  
 أ- زيادة جرعة الـ بنزوديازيبين وحدة له نتائج إيجابية .  
 ب- يمكن أن يكون قاتلا لو كان يأخذ مع الكحول أو مضادات الذهان أو مضادات الاكتئاب يمكن أن يؤدي إلى:  
 ١- هبوط تنفسي R. depression . ٢- غيبوبة Coma .  
 ٣- تشنجات Seizure . ٤- الوفاة Death .

## جـ العلاج

إعطاء مضادات مستقبلات الـ بنزوديازيبين و هو الـ فلومازينيل (Flumazenil) و يعرف تجاريا بـ (أنكسات) (Anexate) هذا الدواء مضاد للـ بنزوديازيبين في مفعولها حيث يتحد مع مستقبلات الـ بنزوديازيبين داخل الجهاز العصبي المركزي فيبطل ما يحدثه من زيادة نشاط الجابا (GABA).

## استخدامات الـ فلومازينيل

- ١- الجرعة الزائدة من الـ بنزوديازيبين أو التسمم بها.
  - ٢- في التمييز بين حالات السبات الناتجة من تسمم الـ بنزوديازيبين و الناتجة عن عقاقير أخرى أو آفة بالدماغ.
  - ٣- يستخدم في العناية المركزة للقطام من التنفس الصناعي .
  - ٤- تحت الاختبار يتم استخدامه في علاج الخلل المعرفي و القلق في مرضى الكبد (الغيبوبة الكبدية) بواسطة غلق المستقبلات الداخلية للـ بنزوديازيبين.
- مفعولة : متوسط العمر ٧ - ١٥ دقيقة و يفرز في البول.

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- الغثيان والقيء والتأجج .
- ٢- يمكن أن يرسب للتشنجات و خاصة الأشخاص الذين يعانون من اضطراب الصرع والمعتمدين على الـ بنزوديازيبين أو عندما يأخذ بجرعة زائدة.
- الجرعة : ٢, ٠ مجم بالوريد في خلال ٣٠ ثانية و لو لم يعود الشخص للوعي يضاف ٣, ٠ مجم بالوريد في خلال ٣٠ ثانية. معظم المرضى يستجيبون لـ ١-٣ مجم و الجرعة أكثر من ٣ مجم تكون بدون إضافة أي فائدة.

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- يقل امتصاصه مع مضادات الحموضة و الأكل ويؤدي إلى انخفاض مستوى الـ بنزوديازيبين في بلازما الدم.
- ٢- أدوية تؤدي إلى ارتفاع مستوى الـ بنزوديازيبين ( أقل تأثير أولا يؤثر على الـ لورازيبام ، الـ أوكسازيبام ، الـ تيمازيبام ) :
- الـ سيميتدين (Cimetidine).
- الـ داي سولفيدين (Disulfidine) انتيببوز (Antiabuse).
- الـ استروجين.
- الـ اريثرومايسين Erythromycin.
- الـ فلوكسيتين.
- الـ ايزونيازيد.
- ٣- انخفاض مستوى الـ بنزوديازيبين مع الـ كربامازيبين مع إمكانية حدوث ذلك مع مضادات التشنج الأخرى.

- ٤- زيادة تثبيط الجهاز العصبي المركزي مع :  
 ١- مضادات الـ هستامين. ٢- الـ باربتيورات و الأدوية المشابهة.  
 ٣- مضادات الاكتئاب الحلقية. ٤- الـ ايثنول (غـاز مخدر).

### الجرعة و طريقة تناول

- ١- الـ بنزوديازيبين يصنف كأدوية قصيرة و متوسطة و طويلة المفعول.  
 ٢- تناول المهدئ و المضاد للقلق يبدأ خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة بعد تناول و ينتهي حالما يفرز الدواء. هذه مقارنة بالتأثير المضاد للأدوية السيروتونينية التي تأخذ ٢ - ٤ أسابيع ليظهر تأثيرها.  
 ٣- القرار الاكلينيكي لعلاج مريض قلق بالـ بنزوديازيبين يجب أن يأخذ بعناية الأسباب الطبية للقلق مثل (خلل وظيفة الغدة الدرقية و فرط الكافيين و الأدوية يجب أن تستبعد).  
 ٤- يجب أن تبدأ الجرعة منخفضة و يجب أن يوجه المريض لـ خواص الدواء المهدنة و إساءة الاستعمال المختلفة.  
 ٥- يحدد فترة العلاج منذ البداية و الاحتياج لاستمرار العلاج يجب أن يعاد التقييم شهريا على الأقل بسبب المشكلات المصاحبة للاستخدام طويل المدى.  
 ٦- فترة العلاج يمكن أن تستخدم الـ بنزوديازيبين في علاج أمراض أخرى غير اضطراب القلق في كل الحالات فترة العلاج يجب عامة أن تكون نفس فترة استخدام العلاج المعياري لعلاج هذه الاضطرابات ، واستخدام الـ بنزوديازيبين لفترة طويلة مع المرضى بالقلق المزمن كثيرا ما يكون ذو قيمة بالرغم من الخلاف. في عام ١٩٨٠ في (Text Book) في العلاج الدوائي في الطب النفسي يوجد بعض التقارير لمرضى استمروا على الـ بنزوديازيبين لسنوات مع الاستفادة الواضحة و بدون حدوث أخطاء.

### ٧- التوقف عن العلاج :

- أ- المتلازمة الانسحابية للـ بنزوديازيبين تحدث دائما عندما المرضى يتوقفون عن الـ بنزوديازيبين فجأة.  
 ب- اتخاذ قرار التوقف عن العلاج، الدواء المستخدم يجب أن يسحب ببطء (٢٥ % في الأسبوع) غير ذلك أعراض مشابهة للقلق تعود أو ترتد و ملاحظة أي أعراض انسحابية و تقديم الدعم النفسي للمريض يساهم في نجاح عملية التوقف عن استخدام الـ بنزوديازيبين.  
 ج- يستخدم الـ كاربامازيبين أثناء التوقف لتسهيل الانسحاب و جعله أكثر احتمالا للجرعة و أسرع و الجرعة المستخدمة ٤٠٠ - ٥٠٠ مجم في اليوم.  
 د- الـ البرازولام بجرعة عالية و لفترة طويلة صعب في سحبه و التوقف عنه.  
 ٨- اختيار الدواء و قوته : القوة هو مصطلح عام يستخدم للتعبير عن النشاط الدوائي للدواء فبعض الـ بنزوديازيبين أكثر قوة من الأخرى بمعنى جرعة قليلة نسبيا من مركب سوف تحقق نفس التأثير مثل جرعة كبيرة من مركب آخر مثل (٢٥ مجم من الـ كلونازيبام تحقق نفس التأثير) مثل (٥ مجم من الـ ديازيبام) و

لهذا الـ كلونازيبام يعتبر عالي القوة على العكس الـ أوكسازيبام تملك تقريبا جرعة مساوية ١٥ مجم و تكون دواء منخفض القوة والأربع أدوية عالية القوة من الـ بنزوديازيبين هي : الـ كلونازيبام والـ البرازولام والـ ترايازولام والـ استازولام. وهذه الأدوية أكثر احتمالا لتكون مؤثرة لاستخدامات حديثة مثل الاكتئاب و اضطراب الوجدان و الهلع و المخاوف.

٩- الـ بنزوديازيبين طويلة العمر النصفى مقابل قصيرة العمر النصفى.

١- الـ بنزوديازيبين طويلة العمر النصفى

أ- المميزات : أقل تكرار في الجرعة وأقل اختلاف في تركيز بلازما الدم وأقل شدة في ظاهرة الانسحاب.

ب- العيوب : تراكم الدواء وخطر خلل حركي حسي في النهار و التهدئة في النهار.

٢- الـ بنزوديازيبين قصيرة العمر النصفى

أ- المميزات : لا يوجد تراكم في الدواء ولا يوجد تهدئة في النهار.

ب- العيوب : أكثر تكرار في الجرعة والأعراض الانسحابية مبكرة و أكثر شدة .

٣- حدوث ارتداد للأرق و نساوه للأحداث القريبة.

١٠- أكثر الأدوية شيوعا التي تجمع مع الـ بنزوديازيبين هي مضادات الـذهان و مضادات الاكتئاب:

أ- الـ بنزوديازيبين مع مضادات الاكتئاب تستخدم في علاج المرضى بالقلق و الاكتئاب الواضح و الهلع.

ب- الـ بنزوديازيبين تعمل على خفض الأعراض الذهانية مع المرضى الذين لا يستجيبون لمضادات الـذهان بمفردها.

ج- الـ بنزوديازيبين مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات يحسن المطاوعة (الإذعان) (Compliance) بواسطة خفض الآثار الجانبية الشخصية و مباشرة خفض القلق و الأرق، و الجمع ربما يؤدي إلى فرط في التهدئة و خلل معرفي و ربما حتى يعمل على اشتداد الاكتئاب و تضيق خطر فرط الجرعة.

## ٤- أدوية حديثة أخرى

## ١- البوسبيرون (Buspirone)

## (ال بوسبار Buspar)

مضاد للقلق لا يتبع مجموعة البنزوديازيبين و لا ال باربيتورات و هو من مشتقات الازاسبيرون (Azaspirone).

## حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء جيداً من القناة الهضمية و لا يتأثر بالطعام.
- ٢- يتأيض الدواء في الكبد و يفرز من الكلى.
- ٣- المتأيض ينتج بواسطة أكسدة مجموعة الكيل (Oxidation & Alkylation) و هي أقل قوة و لكن موجود بتركز مرتفع.
- ٤- يصل الدواء إلي المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٦٠ - ٩٠ دقيقة.
- ٥- العمر النصفى قصير ٢ - ١١ ساعة يتناول ثلاث جرعات في اليوم.
- ٦- المتأيضات النشطة تمتلك عمر نصف أطول ضعفين.

## تأثير الدواء

- ١- يعمل كشادة أو شادة جزئية لمستقبلات السيروتونين النوع ١ (5HT<sub>1A</sub>) و مثبط الإشعال الذاتي لعصبونات السيروتونين (5HT) و أيض مستقبلات السيروتونين في قرن أمون.
- ٢- يمتلك أيضاً نشاط عند مستقبلات الدوبامين ٢ (D<sub>2</sub>) و السيروتونين ٢ مع ذلك هذه التأثيرات غير معروفة.
- ٣- عند مستقبلات الدوبامين ٢ (D<sub>2</sub>) يمتلك خواص كل من الشادة و الضادة، و ربما يؤدي إلى انخفاض معدل الإشعال لـ الأعصاب الدوبامينرجية في الميزولمبي (Mzolimbic).
- ٤- تأخير التأثير العلاجي ٢ - ٣ أسابيع يلحح أن مهما كانت التأثيرات المبدئية للعلاج ربما يشمل تغير في الناقلات العصبية المختلفة وآليات داخل العصبونات.
- ٥- لا يمتلك تقريباً تأثير خارج الجهاز العصبي .

## التأثيرات على الأعضاء والأجهزة الخاصة

- ١- التأثيرات على الأعضاء الأخرى غير الدماغ قليلة.
- ٢- لا يمتلك تأثير ذو أهمية على الجهاز التنفسي و القلب و الأوعية الدموية و الدم و العضلات الملساء أو الجهاز العصبي التلقائي.

## الاستخدامات العلاجية

## ١) اضطراب القلق العام

- ١- أمن و مؤثر في علاج اضطراب القلق العام.
- ٢- مقارنة مع البنزوديازيبين

- أ- الـ بوسبيرون أكثر تأثيراً في أعراض الغضب و العداء (Hostility).
- ب- تأثير متساوي على الأعراض النفسية للقلق.
- جـ أقل تأثير على الأعراض الجسدية للقلق من الـ بنزوديازيبين.
- ٣- الاستفادة الكاملة من الـ بوسبيرون تظهر فقط عند الجرعة الأعلى من ٣٠ مجم في اليوم.
- ٤- يمتلك مميزات على الـ بنزوديازيبين في الاستخدام طويل المدى تشتمل على:  
أ- نقص حدوث الأعراض الانسحابية عند التوقف.  
ب- أقل احتياج للبنزوديازيبين حالما المسار المبني للعلاج الدوائي انتهى.  
جـ لا يصاحب بأي إساءة استخدام حتى مع المجموعات التي لديها ميل مرتفع للسلوك الإدماني.
- ٥- مقارنة بـ البنزوديازيبين: الـ بوسبيرون بداية تأثيره متأخرة مع نقص أي تأثير مرخي للعضلات، و لا يمتلك تأثير مباشر و المريض لكي يحصل على الاستجابة الإكلينيكية الكاملة ربما يأخذ من أسبوعين إلى أربعة أسابيع.
- (٢) الاضطرابات الأخرى
- ١- غير مؤثر في اضطراب الهلع و لا في الخوف الاجتماعي ربما يخفض زيادة اليقظة (الحذر) و إعادة المعيشة المصاحبة لاضطراب الكرب التابع لحادث.
- ٢- الدلائل على فعالية الجرعات المرتفعة من الـ بوسبيرون (٣٠ - ٩٠ مجم في اليوم) في اضطراب الاكتئاب المختلطة.
- ٣- أحيانا يستخدم لزيادة أدوية الاكتئاب السيروتونينية ( في اضطراب الاكتئاب و الوسواس القهري).
- ٤- مؤثر في خفض العدوان والقلق في الأشخاص مع أمراض الدماغ العضوية و صدمات الدماغ.
- ٥- يستخدم في علاج فرط الحركة و نقص الانتباه و يخفض السلوك العدواني و الاندفاعية في هؤلاء الأطفال . و يخفض أيضا فرط الحركة في اضطراب الذاتوية.
- ٦- يستخدم في علاج عكر المزاج ما قبل الدورة. يفيد في علاج الأعراض النفسية و الجسدية.
- ٧- ربما يحسن التثبيط الجنسي الناتج عن الـ (SSRIs).
- ٨- غير مؤثر في انسحاب الـ بنزوديازيبين و الكحول أو المنومات و المهدئات بسبب نقص التأثير على الجابا و قنوات الكلوريد.
- التأثيرات الجانبية والاحتياطات
- ١- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي الصداع و الغثيان والدوخة و نادراً الأرق.
- ٢- شعور ضعيف بعدم الاستقرار ربما يكون بسبب عدم السيطرة الكاملة على القلق.

- ٣- أمن و لم يسجل حالات وفاة من الجرعات الزائدة، متوسط الجرعة القاتلة (LD50) تحدد لتكون ١٦٠ - ٥٥٠ مرة من الجرعة الموصى بها في اليوم.
- ٤- يستخدم بحذر مع المرضى بالكبد و الكلى و الحوامل و المرضعات.
- ٥- يستخدم بأمان مع كبار السن.

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- تزامن استخدام الـ هالوبيريديول مع الـ بوسبيرون يؤدي إلى زيادة تركيز الـ هالوبيريديول في بلازما الدم.
- ٢- لا يجب استخدامه مع الـ (MAOis) لتجنب نوبة ارتفاع ضغط الدم و يجب بدأ العلاج بـ الـ بوسبيرون بعد أسبوعين على الأقل من التوقف عن تناول الـ (MAOis).
- ٣- أدوية ترفع تركيزات الـ بوسبيرون في بلازما الدم مثل (الـ ارثرومايسين (Erythromycin) والـ اترakonazol (Atraconazole) و الـ نيفازودون و عصير الجريب فروت (Grape Fruit Juice) .

#### التداخلات المعملية

جرعة واحدة من الـ بوسبيرون يمكن أن تسبب ارتفاع مؤقت في الهرمونات (هرمون النمو و الـ برولاكتين و تركيز الـ كورتيزول بالرغم من أن التأثيرات ليست ذات أهمية إكلينيكية).

#### الجرعة و طريقة تناول

- ١- الـ بوسبيرون متوفر في شكل أقراص مغلقة فردية ٥، ١٠ مجم و أقراص مغلقة ثلاثية ١٥، ٣٠ مجم.
- ٢- العلاج يبدأ بـ ٥ مجم بالفم ٣ مرات يوميا أو ٧، ٥ مجم بالفم مرتين يوميا.
- ٣- الجرعة يمكن أن ترفع ٥ مجم كل ٢ - ٤ أيام و الجرعة المعتادة ١٥ - ٦٠ مجم في اليوم.

#### التحول من البنزوديازيبين لـ الـ بوسبيرون :

- ١- الـ بوسبيرون يمتلك فاعلية مماثلة لـ الـ بنزوديازيبين في علاج القلق في الأشخاص الذين لم يتناولوا الـ بنزوديازيبين أبدا.
- ٢- بينما الـ بوسبيرون لا يحقق نفس الاستجابة في المرضى الذين تناولوا الـ بنزوديازيبين في الماضي و ذلك على الأرجح بسبب غياب التأثير المباشر و الخفيف للـ بنزوديازيبين المهدئ و المرخي للعضلات.
- ٣- المشكلة الإكلينيكية الأكثر شيوعا هي كيف نبدأ العلاج بـ الـ بوسبيرون مع مرضى يتناولون حاليا الـ بنزوديازيبين يوجد بديلين الأول البدء بالـ بوسبيرون بالتدريج بينما الـ بنزوديازيبين نبدأ في سحبها والثاني البدء بتناول الـ بوسبيرون حتى نصل إلى الجرعة العلاجية لمدة ٢ - ٣ أسابيع بينما الشخص



مازال مستمر على الـ بنزوديازيبين بجرعات منتظمة و حينئذ يتم سحب جرعات الـ بنزوديازيبين ببطء.

٤- تزامن تناول الـ بوسبيرون و الـ بنزوديازيبين ربما يكون مؤثرا في علاج اضطراب القلق التي لا تستجيب لأي من الدوائيين كل بمفرده.

## ٢- الـ جيبيرون Gepirone (أريزا Ariza)

١- الـ جيبيرون (بيريدنيل بيبرازين) Pyridinyl piperazine و هو شادة جزئية لمستقبلات الـ سيروتونين ١أ (5HT1A) ذو صلة بالـ بوسبيرون متوقع إجازته كمضاد للاكتئاب.

٢- دراسة الـ جيبيرون في مرضى اضطراب القلق العام لاحظت استجابة مضادة للقلق المتأخرة مماثلة لما يرى في الـ بوسبيرون.

٣- إليه العمل مقارنة بالـ بوسبيرون يمتلك انتقائية لمستقبلات الـ سيروتونين أكثر من مستقبلات الدوبامين.

٤- الدراسات طويلة المدى لاحظت أن الـ جيبيرون له تأثيرات مختلفة على المستقبلات السيروتونية ١أ (5HT1A) قبل التشابك (شادة) و بعد التشابك (شادة جزئية).

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

١- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا تشمل الدوخة و الإحساس بالوخز أو التميل (paresthesia) و الصداع و الغثيان و العصبية و الأرق.

٢- لا يوجد تغيرات وثيقة الصلة في ضغط الدم و نظم القلب و توصيل القلب و المعايير المعملية.

٣- الـ جيبيرون لم يحدث أي تثبيط لإنزيمات الـ سيتوكروم بـ ٤٥٠ . الجرعة و طريقة تناول

١- يستخدم بجرعة واحدة في اليوم في شكل أقراص ذات الإفراغ الممتد.

٢- من الضروري رفع الجرعة بالتدرج نبدأ بجرعة ٢٠ مجم في اليوم و تزداد على أسابيع عدة حتى ٨٠ مجم في اليوم عند الضرورة.

## ٣- الـ زوبيكلون Zopiclon (الـ هيبنور Hypnor)

الـ زوبيكلون من مشتقات الـ سيكلوبارولون Cyclopyrrolon Derivative وليس من مجموعة الـ بنزوديازيبين.

حرائك الدواء

١- يمتص الدواء بسرعة بعد تناوله بالفم في القناة الهضمية.

٢- المستوى الأعلى للدواء في بلازما الدم نحصل عليه خلال ٦٠ دقيقة من تناول.

٣- العمر النصفى للدواء من ٤ - ٦ ساعات.

تأثيرات الدواء

يعمل على مستقبلات الجابا و لكن في مكان بعيد عن الـ بنزوديازيبين.

التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- إحساس بالمرارة bitter test وجفاف الحلق والخمول والغثيان والصداع.
- ٢- الحمل و الرضاعة: لم يظهر أي معلومات عن أمانه في الأطفال و أثناء الحمل و الرضاعة و لذا يجب تجنبه مع هؤلاء الأشخاص.

الجرعة و طريقة تناول

- ١- الجرعة ٣,٧٥ - ٧,٥ مجم مرة واحدة مساء عند النوم.
- ٢- تقل الجرعة في كبار السن و مرضى الكبد (الفشل الكبدي).

#### ٤- الـ زولبيدم Zolpidem

(الـ ستيل نوكس stilnok - الـ سويديم Sodium)

الـ زولبيدم من مشتقات الـ إמידازوبيريدين (imidazopyridine)

حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسرعة من القناة الهضمية.
- ٢- المستوى الأعلى من الدواء في بلازما الدم نحصل عليه خلال ٢-٣ ساعات من تناول.
- ٣- العمر النصفى للدواء ٢ - ٣ ساعات.
- ٤- يتأيض بواسطة الاتحاد و ليس له متأيض فعال (نشط).

تأثير الدواء

- ١- يعمل على مستقبلات الجابا أ (GABA-A) المركبة مثل الـ بنزوديازيبين.
- ٢- يمتلك ألفة لمستقبلات الـ بنزوديازيبين ١ (Bz1) أكثر من الـ بنزوديازيبين (Bz2).
- ٣- أكثر انتقائية لمستقبلات الـ بنزوديازيبين المركزية و لذلك ليس له تأثير مرخي للعضلات و لا مضاد للتشنجات.
- ٤- يمكن أن يحتفظ بتأثيره بواسطة الـ انيكسات (Anexate).

التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- الدوخة و الغثيان و النعاس و عكر المزاج.
- ٢- الإطاقة (الاحتمال) و الاعتماد يحدث فقط في ١%.

٣- له أعراض انسحابية مثل الـ بنزوديازيبين.

#### الاستخدامات العلاجية

يستخدم كمونوم حيث يستخدم في علاج الأرق و له أفضلية على الـ بنزوديازيبين بسبب سرعة تأثيره و غياب ارتخاء العضلات. لا يوجد ارتداد في النوم المصحوب بحركة العين السريعة و لا ارتداد للأرق بعد التوقف.

#### الجرعة و طريقة تناول

- ١- متوفر في شكل أقراص ٥ ، ١٠ مجم.
- ٢- الجرعة المعتادة لعلاج الأرق هي جرعة مفردة ١٠ مجم وهي أقصى جرعة ممكنة في اليوم.
- ٣- الجرعة الواحدة يتوقع أن تعطى ٥ ساعات نوم مع خلل متبقي ضئيل.
- ٤- مع الأشخاص فوق ٦٥ سنة أو المرضى بخلل في الكبد الجرعة المبدئية الموصى بها ٥ مجم.

### ٥- الـ ذالبيبلون Zaleplon

الـ ذالبيبلون من مشتقات الـ بيرازولو بيراميدين (pyrazolo pyrimidine) و ليس الـ بنزوديازيبين.

#### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسرعة من القناة الهضمية.
- ٢- العمر النصفى للدواء ساعة واحدة.
- ٣- سريع التأثير و لهذا يفيد في علاج صعوبة الدخول في النوم.

#### تأثير الدواء

- ١- يعمل على مستقبلات الـ بنزوديازيبين و أوميجا (١) الموجودة على وحدات تحتية لـ ألفا من مستقبلات الجابا المركبة (مسببة التهدئة).
  - ٢- لها تأثير ضعيف جدا على مستقبلات أوميجا ٢ و أوميجا ٣.
- التأثيرات الجانبية والاحتياطات : مثل الـ زولبيد

#### الجرعة و طريقة تناول

- ١- الـ ذالبيبلون متوفر في شكل كبسولات ٥ ، ١٠ مجم.
- ٢- الجرعة المعتادة في الراشدين ١٠ مجم مرة واحدة.
- ٣- الجرعة يمكن زيادتها إلى ٢٠ مجم عندما تحتمل.
- ٤- الجرعة المفردة من الـ ذالبيبلون يتوقع أن تعطى ٤ ساعات نوم مع خلل متبقي ضئيل.
- ٥- مع الأشخاص فوق ٦٥ سنة أو المرضى بخلل في الكبد الجرعة المبدئية التي ينصح بها ٥ مجم في اليوم.



## الفصل الخامس اضطرابات اللغة

- الليثيوم.
- الكريمازيبين.
- الفاليريوت.
- مضادات التشنج الحديثة.
- الجابانتين.
- التوبرامات.
- الـ لاموتريجين.



## الفصل الخامس

### مثبتات المزاج mood stabilizer (مضادات الهوس Antimanic)

#### ١- الليثيوم

الليثيوم: أيون أحادي التكافؤ هو عنصر فلزي قلوي، فصي البياض و هو مثل الصوديوم و البوتاسيوم، و الروبيديوم Rubidium و يوجد الليثيوم كـ ٦ ليثيوم و ٧ ليثيوم، النظير الأخير يسمح بظهور الليثيوم بواسطة التحليل الطبقي بواسطة مطياف الرنين المغناطيسي MRS.

تاريخ الليثيوم: مبنى على اكتشاف الآخرين:

١- فى عام ١٨١٨ بواسطة Humphry Davy عزل الليثيوم المعدني (الفلزي).

٢- فى عام ١٨٤٠ دخل المجال الطبي بواسطة Alexanderure لعلاج حصوات المرارة و بواسطة Alfred Garrod لعلاج النقرس.

٣- فى عام ١٨٧٣ فى الولايات المتحدة William Hammohd وصف استخدام بروميد الليثيوم لعلاج نوبات الهوس مع أن البروميد كان يعتبر الجزء المقوم النشط.

٤- فى الدنمارك عام ١٨٨٦ كل من Card lang & Fritzlang وصفا التأثيرات الوقائية و القصيرة المدى لـ الليثيوم لعلاج الاكتئاب.

٥- فى نهاية ١٨٨٠ و بداية ١٨٩٠ كان الليثيوم يؤخذ فى الولايات المتحدة لعامة الشعب.

٦- فى الولايات المتحدة عام ١٩٤٠ كلوريد الليثيوم كان يستخدم كبديل لكلوريد الصوديوم فى مرضى ضغط الدم المرتفع مع طعام منخفض الملح و لكن نتج عن ذلك تسمم بالليثيوم و توفي بعض المرضى مما أدى إلى أن كل المنتجات المتعلقة بالليثيوم سحبت من الأسواق.

٧- فى استراليا عام ١٩٤٩ لاحظ John F. J. Cade أن يورات الليثيوم تسبب الكسل Lethargy عندما يحقن فى الحيوانات و بعد ذلك سجل نجاح التأثيرات العلاجية لـ الليثيوم فى المرضى بنوبات الهوس.

٨- فى عام ١٩٥٧ (١٩٥٠ - ١٩٦٠) Mogens Schou نقل خبرة التي أوضحت الفاعلية الوقائية قصيرة المدى لـ الليثيوم فى اضطراب ثنائي القطب (١) و فى آخر الأمر منظمة الغذاء و الدواء الأمريكية أجازت الليثيوم لعلاج اضطراب ثنائي القطب (١).

## حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء تماما بعد تناوله في القناة الهضمية.
- ٢- المستوى الأعلى للدواء في مص الدم (serum) يصل خلال ١ - ١,٥ ساعة و للمستحضرات القياسية و ٤ - ٤,٥ ساعة للمستحضرات ذات الإفراغ المسيطر عليها.
- ٣- لا يرتبط الدواء مع بروتين بلازما الدم و لا يتأيض.
- ٤- توزيعه غير منتظم خلال ماء الجسم.
- ٥- لا يعبر الغشاء (الحاجز) الدموي الدماغى بسرعة و هذا ما يوضح لماذا الجرعة الزائدة لا تسبب عادة مشكلة التسمم و لماذا بالليثيوم الطويل المدى يأخذ وقت ليتحسن تماما.
- ٦- العمر النصفى للدواء حوالي ٢٠ ساعة و التوازن يصل بعده ٥ - ٧ ساعات مع تناول المنتظم.
- ٧- يتم طرح (Elimination) الليثيوم كله تقريبا عن طريق الكلى.
- ٨- بسبب أن الليثيوم يمتص بواسطة الأنابيب القريبة (proximal tubule) خلوص الليثيوم حوالي ٢٠ % من خلوص الكريتينين (creatinine clearance).

٩- خلوص الكلى لـ الليثيوم يقل بـ :

- أ- نقص وظائف الكلى (شائع عند كبار السن).
- ب- في النفاس عند المرأة و يزيد الخلوص أثناء الحمل.
- ١٠- يفرغ الليثيوم في لبن الثدي و بكميات غير مهمة في البراز و العرق.

## تأثير الدواء

- ١- آلية التأثير العلاجي لـ الليثيوم تظل غير محددة بالتأكد.
- ٢- تشابه الليثيوم مع الصوديوم و البوتاسيوم و الكالسيوم و الماغنسيوم ربما يكون متصل بتأثيره العلاجي.
- ٣- يعمل على التعجيل بإعادة امتصاص و تكسير الكاتيكول أمين قبل التشابك.
- ٤- يثبط إفراز الكاتيكولات الأمين.
- ٥- يقلل حساسية مستقبلات السيروتونين النوع ٢ (5-HT<sub>2</sub>) بعد التشابك.
- ٦- يؤثر في الصوديوم و البوتاسيوم. ثلاثي فوسفات الأمونيزين و تترام داخل الخلية كبديل لأيونات الصوديوم.
- ٧- تثبيط إنزيم محلقة الأدينيلات (Adenylate cyclase) مما يؤدي إلى نقص تكوين أحادى فوسفات الأدينوزين الحلقي داخل الخلية (cyclic 3,5 adenosine Monophosphate = CAMP).
- ٨- يثبت جدار الخلية برفقته أيونات الكالسيوم و الماغنسيوم.
- ٩- يقلل تحريك الكالسيوم من داخل الخلية بواسطة قنوات الكالسيوم المعتمدة على ثلاثي فوسفات الأينوزيتول (Anositol triphosphate Ca<sup>+</sup> dependante channel).



١٠- يتداخل مع الـ فسفاتيديل أنيوزيتول الحلقي (phosphatidyl inositol cycle) بواسطة غلق الـ فوسفاتاز الاينوزيتول مما يؤدي إلى نقص استجابة الخلايا للنواقلات العصبية مع الرسول الثاني (II messenger) الليثيوم كمضاد للهوس يوضح من خلال التوازن بين الـ الاستيل كولين و الـ كاتيכול أمين كل هذه التأثيرات ينتج عنها نقص في نشاط الـ كاتيכולات أمين و لكن هذه الآلية لا توضح مفعولة كمضاد للاكتئاب و لا كعلاج وقتاني في اضطراب ثنائي القطب.

#### الاستخدامات العلاجية

- ١- اضطراب وجداني ثنائي القطب ١
  - ثبت أن تأثير الليثيوم في العلاج قصير المدى والوقائي لاضطراب الوجدان ثنائي القطب في حوالي ٧٠ - ٨٠ % من المرضى.
  - كل من نوبات الهوس و الاكتئاب تستجيب للعلاج بالليثيوم فقط.
  - أيضا لعلاج الاضطراب الدوري الشديد.
- ٢- نوبات الهوس
  - ٨٠ % من مرضى الهوس يستجيبون لـ الليثيوم.
  - الاستجابة العلاجية تتأخر من ١ - ٣ أسابيع لو أعطى الليثيوم وحده و لذلك يستخدم الـ بنزوديازيبين مثل الـ كلونازيبام و الـ ورازيبام أو مضادات الـذهان لمدة ١ - ٣ أسابيع للحصول على إراحة مباشرة من الهوس.

استجابة موجبة	استجابة سالبة
١- استجابة طويلة الأمد سابقة لليثيوم.	١- المظاهر الحدية.
٢- مرح كلاسيكي أو هوس نقي.	٢- العصبية.
٣- تاريخ عائلي لاضطراب ثنائي القطب.	٣- سرعة الدوران.
٤- هوس ثانوي.	٤- الأعراض الهوسية الاكتئابية المختلطة.
٥- تاريخ عائلي للاستجابة لـ الليثيوم.	٥- سوء استخدام مادة.
٦- مظاهر وسواسية.	٦- ذهان.
٧- هوس متبوع باكتئاب.	٧- اكتئاب متبوع بهوس.

- ٣- نوبات الاكتئاب (من اضطرابات ثنائي القطب):
  - الليثيوم فعال في علاج الاكتئاب الجسيم و الاكتئاب المرتبط باضطراب الوجدان ثنائي القطب ١.
  - حوالي ٨٠ % من الاكتئاب المرتبط باضطراب الوجدان ثنائي القطب ١ يستجيب لـ الليثيوم فقط.
  - يقلل خطر مضادات الاكتئاب في إحداث الهوس.
  - هو العلاج المثالي لعلاج كل من الهوس و الاكتئاب في الأشخاص المرضى باضطراب ثنائي القطب ١.

- يوصف كعلاج داعم (Maintenance) طويل المدى للأشخاص المرضى باضطراب ثنائي القطب.
- زيادة (Augmentation) العلاج بالليثيوم مع استخدام الـ فالبرويت أو الـ كربامازيبين عادةً محتمل (مطابق) مع خطر ضئيل لترسيب الهوس.
- ٤- الفصام
  - ٢٠ - ٥٠ % من الأعراض في كل مرضى الفصام تقل عند إضافة الليثيوم مع الأدوية المضادة للذهان.
  - بعض المرضى الذين لا يحملون مضادات الـذهان ربما ينتفعون من العلاج بالليثيوم وحده.
  - الانفجارات العدوانية في بعض مرضى الفصام ربما تقل بعلاج الليثيوم.
- ٥- اضطراب الفصام الوجداني
  - المرضى مع أعراض وجدان مسيطرة أما النوع ثنائي القطب أو النوع اكتئاب يستجيبون أفضل من المرضى مع أعراض ذهان مسيطرة.
  - يفيد زيادة الليثيوم مع مضادات الـذهان عندما تكون الأعراض مقاومة للعلاج بمضادات الـذهان النمطية و غير النمطية.
  - ربما يكون فعال مع اضطراب الفصام الوجداني حتى مع غياب عنصر اضطراب الوجدان المسيطر.
- ٦- العدوان
  - يعالج انفجارات الغضب في الفصام و المساجين و الأطفال مع اضطراب السلوك و مرضى التأخر العقلي.
  - أقل نجاحاً في علاج العدوان المصاحب مع إصابة الرأس و الصرع.
  - الأدوية الأخرى لعلاج العدوان تشمل على مضادات التشنجات و مضادات مستقبلات بيتا الأدرينية و مضادات الـذهان.
  - علاج العدوان يحتاج لطريقة مرنة في استخدام هذه الأدوية مع استراتيجيات العلاج النفسي والاجتماعي والسلوكي.
- ٧- استخدامات أخرى
  - الاضطرابات النوبية مع اضطراب عكر المزاج ما قبل الدورة، و السلوكيات المنقطعة مع اضطراب الشخصية الحدية و الشره العصبي و نوبات حفلة الشرب (Being drinking) تستجيب للعلاج بالليثيوم.
  - علاج الحالات غير المستجيبة (Refractory) من اضطراب الوسواس القهري و هوس السرقة و اضطراب الكرب التابع لحادث.
  - علاج قصير المدى للصداع العنقودي (Claster headacha).
- ٨- العلاج الداعم (المحافظ) Maintenance Therapy
  - العلاج الداعم بالليثيوم يقلل بوضوح التكرارية و الشدة و فترة نوبات الهوس و الاكتئاب مع المرضى باضطراب الوجدان ثنائي القطب.

- نسبيا الليثيوم له تأثير في الوقاية من الهوس أكثر من الاكتئاب و استراتيجية الدعم بمضادات الاكتئاب ربما تكون ضرورية إما متقطعا أو باستمرار.
- فقط حوالي ٣٥ % من المرضى على العلاج الداعم بالليثيوم ينتكسون (٨٠ % من المرضى على العلاج المُرضى (placebo).

#### ٩- استخدامات العلاج الداعم

- ١- تقريبا دائما يستخدم بعد النوبة الثانية من الاضطراب الوجداني ثنائي القطب ( اكتئاب أو هوس ) .
- ٢- يجب أن يأخذ في الاعتبار بعد النوبة الأولى في المراهقين والأشخاص الذين يملكون تاريخ عائلي لاضطراب ثنائي القطب (١).
- ٣- آخرين ينتفعون من العلاج الداعم بالليثيوم بعد النوبة الأولى مثل :
  - أ- الأشخاص مع سوء الأنظمة الداعمة .
  - ب- لا يوجد عوامل مرسية للنوبة الأولى .
  - ج- خطر الانتحار المرتفع .
  - د- بداية مفاجئة للنوبة الأولى .
  - هـ النوبة الأولى هوس .

و- بعد ٣ نوبات من الهوس الخفيف وفي سن ٣٠ عام أو أكثر وفي الرجال.

الأساس المنطقي للاستمرار على الجرعة الداعمة بعد النوبة الأولى هو:

- ١- كل نوبة هوس تزيد خطر النوبات التالية .
- ٢- الأشخاص المستجيبين لـ الليثيوم ، الانتكاسات تكون أكثر احتمالا ٣٠ ضعف بعد التوقف عن استخدامه .
- ٣- الأشخاص المستجيبين لـ الليثيوم بداية وتوقفوا عن تناوله ثم انتكسوا لا يستجيبون طويلاً لـ الليثيوم في النوبات التالية .

#### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

##### (١) القناة الهضمية

- ١- الغثيان ونقص الشهية والقيء والإسهال .
- أ- يمكن أن يقلل بتقسيم الجرعات وتناول الليثيوم مع الطعام أو التحول إلى مستحضر آخر من الليثيوم .
- ب- أقل مستحضرات الليثيوم احتمالا في التسبب في الإسهال هو سترات الليثيوم.
- ج- بعض مستحضرات الليثيوم تحتوي على الـ لاكتيلوز الذي يسبب الإسهال في بعض المرضى غير محتملي اللاكتيلوز .
- د- بعض أشكال الإفراغ البطيء من الليثيوم تسبب الإسهال بسبب عدم امتصاص الدواء في الجزء السفلي من القناة الهضمية على الجانب الآخر مستحضرات الإفراغ الأساسي أقل في تسبب الإسهال .
- هـ- يستجيب الإسهال لمضادات الإسهال مثل الـ لوبراميد (Loperamide)
- ( الـ أموديم (Imodium) .

٢- اكتساب الوزن ربما يكون من :

أ- التأثير السيئ غير المفهوم على أيض الكربوهيدرات .

ب- أيضا يمكن أن يكون بسبب الورم المتسبب عن الليثيوم .

(٢) الجهاز العصبي المركزي

١- الرعشة

أ- رعشة وضعية .

ب- عادة من ٨ - ١٢ هيرتز .

ج- تلاحظ معظمها مع مد الأيدي بعيداً وخاصة الأصابع .

د- تزداد أثناء فترة المستوى الأعلى للدواء في بلازما الدم .

هـ- تقل بتقسيم الجرعات في اليوم واستخدام أشكال الإفراغ المستمر وخفض تناول الكافيين وتقييم ما إذا كان يوجد أدوية أخرى يتناولها المريض مع الليثيوم وعلاج القلق المصاحب .

و- ضادات بيتا الأدرينرجية مصال البروبرونولول ٣٠- ١٢٠ مجم بجرعات مقسمة .

ز- لو كانت الرعشة شديدة، احتمالية التسمم بالليثيوم يجب أن نتوقعها ونقيمها .

٢- التأثيرات المعرفية

أ- عكر المزاج ( Dysphoria ) ، نقص التلقائية وبطء التفاعل مع الوقت وخلل في الذاكرة والإجهاد .

ب- وجود هذه الأعراض يجب أن يلاحظ بعناية لأنه السبب المتكرر لعدم المطاوعة للعلاج ( Non Compliance ) .

ج- التشخيص الفارق لهذه الأعراض يشمل اضطراب الاكتئاب ، نقص إفراز الغدة الدرقية ، زيادة الكالسيوم ، والأمراض الأخرى والأدوية الأخرى .

د- بعض الأشخاص ولكن ليس الكل سجلوا أن الإجهاد والخلل المعرفي الخفيف يقل مع الوقت .

٣- التأثيرات العصبية الأخرى

أ- تأثيرات جانبية غير شائعة مثل الشلل الرعاش الخفيف ، الرنج وصعوبة الكلام أيضاً آخر عرضين ربما يكونوا بسبب التسمم بالليثيوم .

ب- نادراً ما يصاحب به التهاب الأعصاب الطرفية ، ارتفاع ضغط الدم الدماغي الحميد ، دلالات تشبه الوهن العضلي الوبيل (Myasthenia Gravis) وزيادة

خطر التشنجات .

(٣) الكلى

١- غزارة في البول مع عطش شديد ثانوي .

أ - السبب تضاد الليثيوم لتأثير الهرمون المضاد لإدرار البول الذي حينئذ يسبب إدرار البول ( نقص إعادة امتصاص السوائل من الأنابيب البعيدة ) .

ب - المشكلة في ٢٥ - ٣٥% من الأشخاص الذين يتناولون الليثيوم الذي ربما يخرجون بول أكثر من ٣ لتر في اليوم الطبيعي ١ - ٢ لتر في اليوم .

٢- الآثار الجانبية الخطيرة ( نادرة ) ومصحوبة بتناول الليثيوم باستمرار لمدة عشر سنوات أو أكثر تشمل ظهور :

أ- تليف بين الأنسجة غير مميز ( Interstitial Fibrosis ) مصحوب بنقص تدريجي في معدل ترشيح الكبيبات (Glomerular Filtration Rate).

ب- زيادة تركيز الكريتينين (Creatinine) ونادراً فشل كلوى.

ج- أحياناً يصاحب بـ Nephrotic Syndrome .

د- البحث عن تركيز الكريتينين في مصل الدم ، تحليل البول وجمع ٢٤ ساعة بول في الأشخاص الذين يتناولون الليثيوم سنوياً .

(٤) الغدة الدرقية

١- يؤثر على وظيفة الغدة الدرقية .

٢- يسبب نقص مؤقت وحيد في تركيز هرمونات الغدة الدرقية في الدورة الدموية .

٣- تضخم الغدة الدرقية في ٥% .

٤- جحوظ العين الحميد والعكوس وزيادة إفراز الغدة الدرقية ونقص إفراز الغدة الدرقية (٧ - ١٠%) ، نقص إفراز الغدة الدرقية أكثر شيوعاً في النساء (١٤ %) والرجال (٤,٥%) ، النساء في خطر مرتفع أثناء السنتان الأولى من العلاج .

٥- ٥٠% من المرضى الذين يتناولون الليثيوم لفترة طويلة يملكون شذوذ استجابية معملية شاذة لهرمون الـ (Thyrotropin Release Hormon).

ب- ارتفاع في الهرمون المنبه للغدة الدرقية Thyroid Stimulating Hormon (TSH)

ج- يجب قياس الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) كل ٦ - ١٢ شهر .

(٥) القلب

أ- يشبه نقص البوتاسيوم على رسم القلب بسبب إزاحة البوتاسيوم من داخل الخلية بواسطة الليثيوم.

ب- التغيرات الأكثر شيوعاً على رسم القلب هي : استقامة (تسطح) أو انقلاب موجات T (T-wave flattening or version) والتغيرات حميدة وتختفي بعد إفراز الليثيوم من الجسم وعمل رسم قلب أساسي ويجب إعادته سنوياً.

ج- يثبط النشاط المنظم لـ عقدة جيبية (Sinus Node) .

د- يؤدي إلى خلل نظم جيبية و احصار القلب (heart block) .

هـ- يؤدي إلى نوبات من الإغماء .

و- نادراً ما يؤدي إلى خلل نظم البطين وفشل القلب المحتقن .

ز- تسمم القلب أكثر مع الأشخاص على طعام منخفض الملح والذين يتناولون مدرات البول أو عدم اتزان السوائل والكهارل أو أي خلل في الكلى .

ك- ممنوع مع الـ Sick Sinus Syndrome .

## (٦) الجلد

- ١- يعتمد على الجرعة .
- ٢- طفح جلدي وحب الشباب ويقع وأكياس وبثور وقرح قبل عظم الساق الأكبر (الظنوب) .
- ٣- يعمل على زيادة الصدفية والصلع .
- ٤- العديد من هذه الحالات يستجيب للتغير لمستحضر آخر من الليثيوم واستخدام علاجات جلدية ويقاس تركيز الليثيوم إذا استخدم الـ تتراسيكلين في علاج حب الشباب لأنه يعمل على احتباس الليثيوم .
- التسمم بـ الليثيوم وزيادة الجرعة
- الأعراض والعلامات المبكرة لـ التسمم بـ الليثيوم تشمل على :
  - ١- أعراض عصبية مثل رعشة شديدة ( خشنة ) وصعوبة في نطق الكلمات والترنح .
  - ٢- أعراض القناة الهضمية وتغيرات في القلب وخلل في وظيفة الكلى .
  - ٣- الأعراض المتأخرة تشمل على : خلل الوعي و رفه العضلات وتقلص ارتجافي عضلي ( Myoclonus ) و التشنجات والغيوبية .

هذا الجدول يوضح أعراض وعلامات التسمم بالليثيوم

التسمم الشديد مستوى الليثيوم أكثر من ٢.٥ مللي اكوفيلنت/لتر	التسمم من متوسط لشديد مستوى الليثيوم ٢.٠ - ٢.٥ مللي اكوفيلنت/لتر	التسمم من خفيف لمتوسط مستوى الليثيوم = ١.٥ - ٢ مللي اكوفيلنت/لتر
<ol style="list-style-type: none"> <li>١. تشنّج عام</li> <li>٢. نقص البول والغثل الكلوي Oliguria &amp; Renal failure</li> <li>٣. الوفاة</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>١. الجهاز الهضمي</li> <li>• قلة الشهية</li> <li>• غثيان وفيء مستمر</li> <li>٢. العصبية</li> <li>• ضبابية الرؤية</li> <li>• رفة العضلات</li> <li>• حركات ارتجافية في الأطراف</li> <li>• فرط نشاط المنعكسات العميقة</li> <li>• حركات الرقص الكنغية</li> <li>• تشنجات</li> <li>• الهذيان</li> <li>• الإغماء</li> <li>• تغيرات في رسم المخ</li> <li>• الذهول</li> <li>• الغيوبية</li> <li>• هبوط (فشل) في الدورة الدموية</li> <li>يشمل انخفاض ضغط الدم ، خلل نظم القلب والتوصيل Cardiac Arrhythmias</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>١. الجهاز الهضمي</li> <li>• القيء</li> <li>• ألم في البطن</li> <li>• جفاف الحلق</li> <li>٢. العصبية</li> <li>• الرنح</li> <li>• الدوخة</li> <li>• انزلاق الكلام</li> <li>• رأرة العين</li> <li>• لا ميالة (مسل) أو الهياج</li> </ol>

عوامل الخطر لـ تسمم الليثيوم

- ١- فرط الجرعة الموصى بها .
- ٢- نقص الإفراز (الإفراغ) بسبب خلل في الكلى .
- ٣- انخفاض في ملح الطعام .
- ٤- التداخل الدوائي .
- ٥- الجفاف .
- ٦- كبار السن أكثر تعرض لزيادة تركيز الليثيوم في مصل الدم .

علاج التسمم بالليثيوم

- ١- التسمم بالليثيوم من الطوارئ الطبية بسبب أنه يسبب تلف دائم في العصبونات والوفاة .
- ٢- يجب الذهاب لغرفة الطوارئ .
- ٣- التوقف عن تناول الليثيوم مباشرة .
- ٤- فحص الحالة العقلية والعصبية والعلامات الحيوية (نبض و ضغط وحرارة) .
- ٥- الإختبارات المعملية : مستوى الليثيوم والكهارل و وظائف الكلى ورسم القلب .
- ٦- علاج الجفاف .

٧- عندما يكون تناول الليثيوم حديثا يفرغ من المعدة بالتحريض على القيء وتناول الـ بولي ستيليرينز سولفونات (Polystylyrens Sulfonate) (كى اكساليت) (Key Exalate) أو سائل بولي استيلين جليكول (Polyethylene Glycol Solution) ولكن ليس الفحم النشط (Active Charcoal) و غسيل المعدة بأنبوبية ذات فتحة واسعة (Wide Bar Tube) وقيمة البوال القشرى ما زالت أفكار .

في الحالات الخطيرة (مستوى الليثيوم أكثر من ٤ مللى اكوفيلنت/لتر) الديلزة الدموية (Hemodialysis) أكثر فاعلية يعنى سرعة إزالة كميات كبيرة من الليثيوم من مصل الدم بعد الديلزة تركيز الليثيوم في مصل الدم يرتفع حيث أن الليثيوم يعاد توزيعه من الأنسجة إلى الدم وتكرار الديلزة ربما نحتاجه. مستوى الليثيوم أكثر من ٤ مللى اكوفيلنت/لتر - الديلزة تكرر كل ١٠ ساعات حتى ينخفض المستوى إلى المستوى الغير سام . التحسن العصبي يختلف بعد الخلوص لـ الليثيوم من مصل الدم بعدة أيام بسبب أن الليثيوم يعبر الحاجز (العشاء) الدموي الدماغى ببطء .

مجموعات خاصة

١- المراهقين

أ- نفس الآثار الجانبية التي تحدث في الراشدين لأن تركيز الليثيوم متساوي في المراهقين والراشدين.

ب- اكتساب الوزن وحب الشباب مشكلات خاصة.

## ٢- كبار السن

أ- الليثيوم آمن وفعال في كبار السن بينما علاج كبار السن بالليثيوم ربما يكون معقداً بوجود أمراض أخرى . نقص وظيفة الكلى والطعام الخاص يُؤثر على الليثيوم وعامة زيادة الحساسية لـ الليثيوم .

ب- يجب البدء بجرعات قليلة .

جـ العمر النصفى لطرح (Elimination) الليثيوم يزداد مع السن والوقت الذي نحتاجه للوصول إلى حالة السبات تكون أطول في كبار السن .

د- تحسن الآثار الجانبية والتسمم ربما تطول بعد التوقف عن تناول الليثيوم لان المستوى ينخفض ببطء .

## ٣- المرأة الحامل

أ- يجب أن لا يتناول الليثيوم أثناء الثلاث شهور الأولى من الحمل بسبب خطر العيوب الخلقية.

ب- التشوهات الشائعة تشمل القلب أكثر شيوعاً ( شذوذ أبستن في الصمامات ثلاثية الشرف (Tricuspid) خطر ذلك التشوه (١ في كل ١٠ آلاف طفل ممن تعرضوا لـ الليثيوم تزيد ٢٠ مرة أكثر من عامة الناس .

جـ خطر العيوب الخلقية مع الليثيوم (٤ - ١٢%) أعلى من عامة الناس

(٢ - ٣%) ولكن أقل مما يصاحب تناول الـ كربامازيبين أو الـ فالبرويت .

د- المرأة التي تستمر على الليثيوم أثناء الحمل يجب أن تستخدم أقل جرعة مؤثرة.

هـ تركيز الليثيوم في الأم يجب أن يراقب بدقة أثناء الحمل وخاصة بعد الحمل بسبب النقص المهم في إفراز الليثيوم عن طريق الكلى في الأيام القليلة الأولى بعد الولادة.

و- السوائل الكافية يمكن أن تقلل خطر التسمم بالليثيوم أثناء الولادة.

ز- ينصح بالليثيوم كوقائي لكل السيدات مع اضطراب ثنائي القطب في فترة بعد الولادة.

ح- الليثيوم يفرز في اللبن يجب أن يؤخذ مع الأم المرضعة بعد التقييم بعناية لقوة الخطر والمنافع.

ك- علامات التسمم بالليثيوم في الطفل تشمل اللامبالاة والكسل والشذوذ في المنعكسات و أحيانا تضخم في الكبد.

## ١٠- تأثيرات متنوعة

أ- يجب أن يأخذ بحذر في مرضى السكر يجب مراقبة تركيز الجلوكوز في الدم بعناية لتجنب حامض الكيتون السكري (Diabetic Keto Acidosis) .

ب- تكاثر كريات الدم البيضاء الحميد العكوس (Reversible) . شائعة في استخدام العلاج بالليثيوم.

جـ الجفاف والوهن والمرضى بمرض طبي أكثر قابلية للآثار الجانبية والتسمم.



## التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- مضادات الذهان (مضادات المستقبلات الدوبامينية) تؤدي إلى زيادة تأخرية في الآثار الجانبية العصبية لـ الليثيوم.

٢- مضادات التشنج (ال كربامازيبين - ال فالبرويت وال كلونازيبام) تؤدي إلى زيادة تركيز الليثيوم مما يثير تحريض الآثار الجانبية العصبية لـ الليثيوم ( يجب أن يبدأ بجرعة قليلة عن المعتادة وتزداد الجرعة تدريجيا لان بعض المرضى يستفيدون من الجمع بينهما ).

١- مدرات البول (السيزايد Thiazide) تزيد تركيز الليثيوم (نصف جرعة) وفي العروة (Loop) خلوص الليثيوم في الكلى لا يتغير (بعض الحالات سجلت زيادة تركيز الليثيوم ) ، والازموزية (Osmatic) ال مانتيتول وال يوريا تزيد خلوص الليثيوم في الكلى وتقلل تركيز الليثيوم في مص الدم.

٤- ال زانسين (Xanthines) ال كافيين وال أمينوفلين وال ثيوفيلين تزيد من خلوص الليثيوم في الكلى وتقلل تركيز الليثيوم في مص الدم.

٥- مثبطات كربونات الاندريز (Carbonic Anhydrase Inhibitor) (استازول أميد) تزيد خلوص الليثيوم في الكلى . وتقلل تركيزه في مص الدم.

٦- مثبطات قنوات الكالسيوم ربما تؤدي إلى تسمم عصبي قاتل لذلك يجب تجنب الجمع بينهما.

٧- مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (معظمها عدا ال اسبرين و سولنداك Sulandic لا يؤثر على تركيز الليثيوم ) يؤدي إلى تقليل خلوص الليثيوم من الكلى وتزيد تركيزه في مص الدم.

٨- مضادات الذهان (مضاد مستقبلات ال سيروتونين و ال دوبامين) . ال كوتيابين (سيروكوبل) ربما يؤدي إلى النعاس غير ذلك محتمل . وال زيراسيدون يؤدي إلى زيادة مطابقة لنسبة حدوث الرعشة.

٩- الجلسات المحدثة للتشنجات الكهربائية يجب أن يوقف الليثيوم عن تناول يومين قبل بدا الجلسات المحدثة للتشنجات لخفض خطر الهذيان.

١٠- متنوعات

- ال بروبرونولول يستخدم لعلاج الرعشة المحدثة بالليثيوم ويعمل مع امكانية الزيادة الطفيفة في تركيز الليثيوم.

- ال ايوديد (Iodides) يضيف تأثير مضاد للغدة الدرقية.

- ال ميثيل دوبا : قليل من التسجيلات للتسمم بالليثيوم.

- ال بيكربونات الصوديوم : يزيد خلوص الليثيوم في الكلى مما يؤدي إلى نقص الليثيوم .

- ال ميترونيدازول : يزيد تركيز الليثيوم في مص الدم.

## التداخلات المعملية

لم يعرف أي تداخل له مع اختبارات معملية بينما الجرعة العلاجية من الليثيوم تؤثر على عدد من القيم المعملية مثل

- ١- زيادة خلايا الدم البيضاء.
- ٢- زيادة مستوى السكر.
- ٣- زيادة الماغنسيوم في مصل الدم .
- ٤- نقص البوتاسيوم في مصل الدم .
- ٥- نقص حمض البوريك في مصل الدم .
- ٦- نقص الكوليسترول في مصل الدم.
- ٧- زيادة هرمون الغدة الجاردرقية بسبب الاينوما.
- ٨- زيادة الكالسيوم في مصل الدم بسبب هومون الغدة الجاردرقية.
- ٩- نقص الفوسفور في الدم بسبب هرمون الغدة الجاردرقية.

### الجرعة وطريقة تناول

#### العمل الطبي المبني

- قبل تناول الليثيوم يجب عمل بعض الاختبارات المعملية والفحص البدني.

#### الاختبارات المعملية

- ١- تركيز الكريتينين في مصل الدم أو ٢٤ ساعة من الكريتينين .
- ٢- الكهارل .
- ٣- وظيفة الغدة الدرقية (T3, T4, THS) .
- ٤- صورة دم كاملة.
- ٥- رسم قلب .
- ٦- اختبار الحمل (في السيدات في سن الحمل).

### الجرعة

- ١- الليثيوم متوفر في شكل ١٥٠، ٣٠٠، ٦٠٠ مجم كبسولات كربونات الليثيوم و ٣٠٠ مجم أقراص كربونات الليثيوم و ٤٥٠ مجم كبسولات كربونات الليثيوم ذات الإفراغ المسيطر عليه (Controlled Release) و ٨ مللي اكويفلينت / لتر سترات الليثيوم شراب .
- ٢- يوجد في شكلين الشكل ذو الإفراغ المباشر وذو الإفراغ المسيطر عليه:
  - أ- الجرعة المبدئية في الراشدين ٣٠٠ مجم ثلاث مرات يوميا تنخفض الجرعة في كبار السن ومرضى الكلى ٣٠٠ مجم مرة أو مرتين في اليوم.
  - ب- الجرعة النهائية ٩٠٠ - ١٢٠٠ مجم في اليوم عادة مرتين أو ثلاث مرات في اليوم عادة تؤدي إلى تركيز علاجي في بلازما الدم ٠,٦ - ١ مللي اكويفلينت / لتر والجرعة اليومية من ١٢٠٠ - ١٨٠٠ مجم تؤدي عادة إلى تركيز علاجي في بلازما الدم ٠,٨ - ١,٢ مللي اكويفلينت / لتر.
  - ٣- الجرعة الداعمة Maintenance dose يمكن أن تعطى إما جرعتين أو ثلاث جرعات مقسمة من شكل الإفراغ المنتظم أو جرعة مفردة من شكل الإفراغ المستمر (Sustained Release Formulation) مساوي للجرعة اليومية من الشكل ذات الإفراغ المنتظم.
  - ٤- استخدام الجرعات المقسمة يقلل أعراض الجهاز الهضمي ويتجنب التركيز العالي المفرد لليثيوم.
  - ٥- لا يوجد معلومات ملاحظة على الاختلاف في الفعالية الإكلينيكية بين شكل الإفراغ المنتظم وشكل الإفراغ المستمر.

٦- تأثير الليثيوم كمثبت للمزاج يظهر بعد ٥ - ١٤ يوم .

### تركيز الليثيوم في البلازما والسيرم

- ١- تأخذ عينة بعد آخر جرعة بـ ١٢ ساعة بعد ٥ أيام .
- ٢- في البداية بعد ٥ أيام ثم بعد ثبات المستوى كل شهر.
- ٣- بعد ثبات المستوى في العلاج طويل المدى (كل ٢-٦ شهور).
- ٤- يسحب مباشرة لو حدثت أي أعراض تسمم بالليثيوم.
- ٥- لعلاج الهوس الحاد مستوى الليثيوم في الدم بين ١ - ١,٥ مللى اكويفلنت/ لتر وفي حالة العلاج الداعم (maintenance) المستوى بين ٠,٤ - ٠,٨ مللى اكويفلنت / لتر والبعض يذكر ٠,٦% مللى اكويفلنت/ لتر ولكن ٠,٨ - ١,٢ مللى اكويفلنت /لتر أكثر تأثيراً.
- ٦- يجب أن يعلم المرضى أن أي اضطراب في سوائل الجسم يؤدي إلى خلل في تركيز الليثيوم مثل :

- ١- زيادة الصوديوم في الطعام يؤدي إلى نقص تركيز الليثيوم في الدم على العكس نقص الصوديوم الشديد يؤدي إلى زيادة التركيز ويؤدي إلى التسمم بالليثيوم.
- ٢- نقص ماء الجسم وفرط العرق يؤدي إلى جفاف مما يؤدي إلى التسمم بالليثيوم.

### فشل الاستجابة العلاجية

- ١- عندما لا توجد استجابة علاجية بعد ٤ أسابيع عند المستوى العلاجي .
- ٢- مستوى حتى ١,٥ مللى اكويفلنت/لتر يمكن أن يحاول به لمدة أسبوع لو لم يكن مؤثر يسحب بالتدريج في خلال ١ - ٢ أسبوع ويحاول بأدوية أخرى مثبتة للمزاج مثل الكاربامازيبين و الفالبرويت ومضادات التشنج الأخرى ، وهرمون الغدة الدرقية والجلسات المحدثة للتشنجات الكهربائية و مثبطات قنوات الكالسيوم ومثبطات الأنزيم المؤكسد للأمينات الحيوية ومضادات الذهان.

## ٢- الـ كربامازيبين Carbamazepine الـ تجريتول Tegretol

الـ كربامازيبين أمينوديبينزيل Iminodibenzyl تركيبياً يشبه الـ أمبيرامين (الـ توفرانيل) .

### نبذة تاريخية

- ١- بدأ تطور الـ كربامازيبين في نهاية ١٩٥٠ في المعامل في (J.R. Geigy) في بازل بسويسرا .
- ٢- خواص الدواء كمضاد للتشنجات سجل بداية في ١٩٦٣ .
- ٣- تم الموافقة على استخدامه في الولايات المتحدة لعلاج ألم العصب الخامس في مارس عام ١٩٦٨ ولعلاج صرع الفص الصدغي في أغسطس ١٩٧٩ .

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء ببطء و شذوذ (Erratically) من القناة الهضمية ويزداد الامتصاص عند تناوله مع الطعام .
- ٢- المستوى الأعلى للدواء في بلازما الدم يصل خلال ٢-٨ ساعات بعد جرعة واحدة
- ٣- مستوى حالة الثبات بعد ٢ - ٤ أيام على تناول جرعة ثابتة.
- ٤- المستحضر المعلق (Suspension) يمتص إلى حد ما أسرع والمستحضر ذو الإفراغ الممتد المفعول إلى حد ما أبطأ من الشكل الأساسي (المعياري) .
- ٥- العمر النصفى للدواء في البداية ١٨ - ٢٤ ساعة بعد شهر العمر النصفى يقل ليصبح ١٢ - ١٧ ساعة بسبب تحريض إنزيمات الكبد . الذي يصل أقصى مستوى بعد شهر .

٦- يتأيض في الكبد ويفرغ بواسطة الكلى .

- ٧- متأيضات إيبوكسيد ١٠ ، ١١ (10 , 11 epoxid metabolite) نشط كمضاد للتشنجات ولكن نشاطه في اضطراب ثنائي القطب غير معروف.
- ٨- التفاعلات الكبيرة محفزة بواسطة الإنزيمات المماثلة من الـ سيتكروم ٤٥٠ سيتكروم ب ٢١١ (cy p 1A2) ، سيتكروم ب ٢١٢ (cy p 2C1) سيتكروم ب ٣١٣ (cy p 3A4) .
- ٩- يمكن أن يفقد ثلث قوة لو خزن في مكان رطب .

### تأثير الدواء

(١) التأثير المضاد للتشنج يتم خلال : ارتباطه بقنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج في حالة عدم النشاط (Binding to voltage dependent Na chanel in the inactive state) هذا الارتباط ثانويًا يقلل نشاط قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج وبناءً عليه نفاذ التشابك (Synaptic transmission) .

(٢) تأثيرات إضافية تشمل :

- ١- نقص التأثيرات خلال ن - ميثيل د أسبارتيت
- (NMDA) (N-Methyn-D-Aspartate) مستقبلات الجلوتاميت .
- ٢- ضادة تنافسية (Competitive antagonism) لمستقبلات الأدينوزين (١) (Adenosine A<sub>1</sub>) .
- ٣- تقوية انتقال كتيكولات الأمين في الجهاز العصبي المركزي .
- ٤- غير معروف إذا ما كان هذه الآليات أو إحداها يؤدي إلى تثبيت المزاج .
- ٥- التأثير المضاد للهوس يأخذ وقت أكبر من التأثير المضاد للتشنجات لكي يحدث .
- ٦- نظرياً العمل على قنوات الكالسيوم ربما يسبب تأثير في اضطراب ثنائي القطب (مثل مغلقات قنوات الكالسيوم) .

(٣) الإثارة Kindlin (منع الإثارة)

- ١- نظرياً لكن غير مثبتة في الإنسان .
- ٢- التأثيرات المضادة للتشنج للـ كريبامازيبين أدت إلى البرهنة على أن اضطراب ثنائي القطب ١ شكل من الصرع الطرفي limbic epilepsy ولكن لا يوجد نشاط صرعي في رسم المخ .
- ٣- الـ كريبامازيبين يقلل مستوى أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (C Amp) الأساسي ، و المحرض هذا تبعاً ربما يؤثر في أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (C Amp) المنظم للتعبير الجيني (Gene expression) .

التأثيرات على الأعضاء والأجهزة الخاصة

- ١- الدم .
- أ- نقص حميد وموقت في خلايا الدم البيضاء مع الأهمية عادة فوق ٣,٠٠٠ .
- ب- النقص بسبب تثبيط العوامل المحفزة للمستعمرات في نخاع العظام . يسترجع بالجمع مع الليثيوم .
- ٢- الغدد الصم
- أ- تأثير مماثل للـ فازوبرسين على مستقبلات الـ فازوبرسين وأحياناً بسبب تسميم الماء ونقص الصوديوم في الدم خاصة في كبار السن ، هذا التأثير ممكن علاجه بـ الـ ديميكلوسيكلين (Demeclocycline) (الـ ديكلومايسين declomycine) أو الليثيوم .
- ب- يزيد الـ كورتيزول الحر في البول .
- ٣- الكبد : يحرص الإنزيمات الكبدية وهذا ما يجعله يتداخل مع أيض أدوية أخرى متنوعة .
- ٤- القلب : تأثيره على القلب ضئيل يقلل التوصيل الأذيني البطيني (A-V Conduction) ولهذا استخدام الـ كريبامازيبين يمنع تماماً في المرضى بـ غلق (إحصار) القلب الأذيني البطيني (A-V heart blocker)

## ٥- الجلد

- أ- طفح جلدي مؤقت حتى مع الاستمرار على الدواء .  
 ب- حالات جلدية مهددة للحياة (نادرة) .  
 ٦- أجهزة أخرى : سجل تفاعلات حساسية واضطراب مشابه لـ الذئبة الحمراء (نادراً) .

## الاستخدامات العلاجية

## (١) اضطرابات ثنائي القطب

## ١- نوبات الهوس

- أ- يؤثر في علاج الهوس الحاد مع فاعلية مقارنة بـ الليثيوم ومضادات الذهان .  
 ب- أيضاً مؤثر كعامل ثاني في الوقاية لكل من نوبات الهوس و الاكتئاب في اضطراب ثنائي القطب بعد الليثيوم وحامض الفالبيوريك .  
 ج- مؤثر كعامل مضاد للهوس ٥٠- ٧٠ % من الأشخاص خلال ٢ - ٣ أسابيع من البداية وربما يكون مؤثر في بعض الأشخاص غير المستجيبين لـ الليثيوم مثل : الهوس العكر والدورات سريعة ووجود تاريخ عائلي سالب لاضطراب الوجدان .  
 د- التأثير المضاد للهوس لـ الـ كربامازيبين يمكن زيادته (Augmented) بواسطة تناوله بالتزامن مع الليثيوم وحامض الفالبيوريك وهرمون الغدة الدرقية ومضادات مستقبلات الدوبامين ومضادات مستقبلات السيروتونين و الدوبامين .  
 هـ - الاحتمال (الإطافة) لـ التأثيرات المضادة للهوس الـ كربامازيبين يمكن أن تحدث مع بعض الأشخاص .

## ٢- نوبات الاكتئاب

- أ- حوالي ٢٥ - ٣٣ % من الأشخاص يستجيبون الـ كربامازيبين مقارنة بـ ٦٠- ٧٠ % لمضادات الاكتئاب .  
 ب- علاج بديل في الحالات التي لا تستجيب لـ العلاجات النمطية مثل الجلسات المحدثة للتشنجات كهر بانيا أو نوبات اكتئاب مسيطرة أو سريعة الفترات .

## (٢) الفصام و الفصام الوجداني (دراسات عديدة)

- أ- في حالة الفصام مع أعراض موجبة أكثر احتمالاً للاستجابة .  
 ب- في حالة الأشخاص مع انفجارات عدوانية .  
 (٣) اضطرابات التحكم في النزعات (Impulse control disorders) (دراسات عديدة).

أ- دراسات عديدة سجلت أنه مؤثر في التحكم في النزعات و السلوكيات العدوانية في الأشخاص غير الذهانين في كل الأعمار ( تشمل الأطفال و كبار السن ) .

ب- أيضاً مؤثر في التآجج (الفوران الداخلي) غير الحاد و السلوك العدواني في مرضى الفصام .

#### (٤) اضطراب الكرب التابع لحادث

يفيد خاصة في علاج التآجج ( الفوران الداخلي ) و العدوان في اضطراب الكرب التابع لحادث .

#### (٥) انسحاب الكحول و ال بنزوديازيبين

أ- يستخدم بعد ال بنزوديازيبين في الانسحاب من تعاطي الكحول لإثارة الجانبية.

ب- يستخدم في الانسحاب من تعاطي ال بنزوديازيبين خاصة في الأشخاص القابلين لحداث التشنجات .

#### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

١- بالرغم من أن التأثير على الدم ليس متعلق بالجرعة معظم التأثيرات الجانبية لـ ال كربامازيبين مرتبط بـ تركيز بلازما الدم فوق ٩ مللي جرام / مللي لتر .

٢- التأثيرات الجانبية النادرة ولكن أكثر خطورة - ال كربامازيبين هي شذ وذات في الدم ( Blood dyscrasias ) والتهابات الكبد والتهابات الجلد القشري ( Exfoliation dermatitis ) غير ذلك ال كربامازيبين نسبياً يحتمل جيداً بواسطة الأشخاص عدا تأثيرات خفيفة على القناة الهضمية و الجهاز العصبي المركزي وذلك يمكن أن يقل لو الجرعة زادت ببطء و الحفاظ على أقل تركيز مؤثر في بلازما الدم .

٣- الرنج ، ازدواج الرؤية و التهدة و الدوخة شائعة عندما يكون تركيز بلازما الدم أعلى من ١٢ ملليمجم / مللي لتر .

٤- التأثيرات الجانبية الشائعة المتعلقة بالجرعة

أ- الدوخة . ب- الرنج Clemsinnes . ج- التهدة .

د- ازدواج الرؤية . هـ- صعوبة الكلام . و- الغثيان .

ز- نقص في خلايا الدم البيضاء العكوس .

ح- زيادة خفيفة في إنزيمات الكبد العكوس .

٥- التأثيرات الجانبية الأقل شيوعاً في الارتباط بالجرعة

أ- الرعشة . ب- اضطراب الذاكرة . ج- تأخر توصيل القلب .

د- حالات من تشويش الوعى (في كبار السن وفي حالات الجمع مع أدوية أخرى).

هـ متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول غير الملائم .

٦- تسممات ذاتية التكوين (Idio Syntactive Toxicities)

أ- طفح جلدي . ب- عتامة عدسة العين. جـ التهاب الكبدى .

د- شذوذات في الدم ( نقص كريات الدم البيضاء والآنيميا Aplastic Anemia ، ونقص في الصفائح الدموية . ومعدل شذوذات الدم ١ في كل ١٢٥٠٠٠ وينصح بعمل فحص دوري للدم .

٧- التهاب الكبد

أ- يحدث خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج .

ب- يسبب كل من التهاب الكبد المصحوب بـ ارتفاع في إنزيمات الكبد خاصة (

Transaminase ) ، ووقف الصفراء ( Cholestasis ) المصحوبة بـ ارتفاع

الصفراء و الفوسفاتاز القلوي Alkaline Phosphatase .

جـ ارتفاع إنزيمات الكبد الخفيف يلاحظ بعناية فقط .

د- بينما الارتفاع المستمر في أنزيمات الكبد أكثر ٣ مرات من الحد الأقصى الطبيعي يتطلب وقف الـ كربامازيبين

هـ - التهاب الكبد يمكن أن يعود إذا أعدنا تناول الدواء في هؤلاء الأشخاص ويمكن أن يسبب الوفاة .

٨- التهاب الجلد القشري

أ- طفح جلدي حكاكي حميد يحدث في ١٠ - ١٥ من الأشخاص .

ب- عادة يحدث خلال الأسابيع الأولى من العلاج.

جـ حوالي ٣ أشخاص من كل مليون كل أسبوع ربما يخبروا لزمة جلدية مهددة للحياة تشمل :

١- التهاب الجلد القشري .

٢- الحمامي (التهاب جلدي ) متعدد الأشكال (Erythma multiforme) .

٣- متلازمة ستيفن- جونسن (Stevens-Johnsons syndrome) .

٤- انفصال البشرة السمي (toxic epidermal Necrolysis) .

٥- يوقف الدواء لو أي من الحالات السابقة ظهرت .

د- لو أن الدواء هو الوحيد المؤثر والشخص معه طفح جلدي حميد يعالج

الشخص مع الـ برندنيزون ٤٠مجم في اليوم لمحاولة علاج الطفح الجلدي .

هـ خطر الطفح الجلدي يتساوى بين الـ فالبرويت والـ كربامازيبين في الشهرين الأولين من العلاج ولكن بعد ذلك أعلى بكثير مع الـ كربامازيبين.

٩- القناة الهضمية

أ- الآثار الجانبية الشائعة : الغثيان والقيء والإمساك والإسهال وقلة الشهية .

ب- شدة التأثيرات الجانبية تقل مع زيادة الجرعة ببطء والمحافظة على

مستوى التركيز عند أقل تركيز مؤثر .



جـ ليس مثل الـ فالبرويت و الليثيوم ، الـ كربامازيبين لا يسبب زيادة في الوزن .

#### ١٠- الجهاز العصبي المركزي

- أ- حالة تشويش الوعي الحاد يمكن أن تحدث مع الـ كربامازيبين وحده ولكن تزداد كثيراً بجمعه مع الليثيوم أو مضادات الذهان.
- ب- يزداد خطر التسمم بـ الـ كربامازيبين مع كبار السن والأشخاص مع اضطرابات معرفية .
- جـ- أعراض تسمم الجهاز الهضمي العصبي تشمل : الدوخة والترنح (Clumsiness) والتهدئة وازدواج الرؤية وزيادة المنعكسات و الرجفان (clonus) والرعدة .
- د- الأعراض يمكن أن تقل مع رفع الجرعة ببطء.
- هـ- معدل حدوث الاضطرابات المعرفية يتساوى مع الليثيوم وحامض الـ فالبوريك.

#### ١١- تأثيرات جانبية أخرى

- أ- يقلل توصيل (القلب على الرغم من أنه أقل مما يحدث في مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات وذلك يزيد أمراض القلب الموجودة )
- ب- يؤخذ بحذر مع الجلوكوما ( المياه الزرقاء ) وتضخم البروستاتا والسكر وتاريخ سوء استخدام الكحول .
- جـ نادراً ما يؤدي إلى استجابة فرط الحساسية لجهاز المناعة التي تتكون من حمى أو طفح جلدي والحبيبات (Eosinophilia) و إمكانية حدوث التهاب العضلة القلبية القاتل (Fatal myocarditis) .

#### ١٢- أثناء الحمل و الرضاعة

##### ١- التشوهات التي تحدث في الطفل

- أ- الشذوذ الجمجمي الوجهي ( cranio facial abnormalities ) .
- ب- نقص نمو الظفر (Finger nail hypoplasia) .

##### جـ الصلب المفلوج (spina bifida) .

- ٢- يجب ألا تتناول الأم الـ كربامازيبين أثناء الحمل إلا إذا كان ضرورياً مطلقاً .
- ٣- يفرز في لبن الأم ولكن استخدامه أثناء الرضاعة يعتبر أمن طبقاً لـ أكاديمية الأطفال الأمريكية .

#### ١٣- الجرعة الزائدة

##### ١- النتيجة عامة مباشرة لو كان الدواء وحدة

##### ٢- الأعراض :

- ١- الكسل . ٢- الدهول . ٣- الغيبوبة .

##### ٤- تسرع القلب الجيبي Sinus tachycardia .

##### ٥- غلق التوصيل الأذيني البطيني .

- ٦- انخفاض و ارتفاع ضغط الدم . ٧- التشنجات .

٨- رَأَاة العِين (Nystagmus). ٩- انخفاض الحرارة.

١٠- تثبیط التنفس.

٣- العلاج

١- غسيل معدة وتناول فحم نشط ٥٠- ١٠٠مجم يتبع ب ١٢,٥مجم حتى الشفاء.

٢- الـ فلومازينيل ( Flumazenil ) الـ رومازيكون ( Romazicon ) ربما يغلق تأثير الـ كربامازيبين على مستقبلات الـ بنزوديازيبين المركزية .

التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- الـ كربامازيبين يحرض إنزيمات الـ سيتكروم ب ٤٥٠ أ٣ أو عائلته المتصلة به وخاصة الـ سيتكروم ب ٤٥٠ أ٣ ( ٣أ١ ، ٤أ١ ) ( Cyp 3A3 , 3A4 ).

التأثيرات

(١) الـ كربامازيبين ربما يخفض تركيز بلازما الأدوية الآتية أو تأثيراتها وهي:

- |                       |                                      |                       |
|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| ١- الـ كلونازيبام .   | ٢- الـ البرازولام .                  | ٣- الـ فلوفينازين .   |
| ٤- الـ هالوبيريدول .  | ٥- الـ كلوزابين .                    | ٦- الـ بوبروبيون .    |
| ٧- الـ دوكسيبين .     | ٨- الـ لامتروجين .                   | ٩- الـ فالبرويت .     |
| ١٠- الـ فينيتوين .    | ١١- الـ ثيوفلن .                     | ١٢- الـ ميتادون .     |
| ١٣- الـ ورفارين .     | ١٤- الـ دكمارول .                    | ١٥- الـ سيكلوسبورين . |
| ١٦- حبوب منع الحمل .  | ١٧- الـ تيموديبين .                  | ١٨- الـ اسوسكساميد .  |
| ١٩- الـ دوكساسيكلين . | ٢٠- الـ اسيتامينوفين .               | ٢١- الـ فلباميت .     |
| ٢٢- اختبار الحمل .    | ٢٣- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات . |                       |

(٢) الـ كربامازيبين ربما يرفع تركيز بلازما الأدوية الآتية أو تأثيراتها وهي :

الـ كلوميبرامين ، والـ فينيتوين ، والـ بريميدون

(٣) عوامل ربما ترفع تركيز بلازما الـ كربامازيبين مع التسمم وهي :-

- |                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| ١- الـ ديلتيازيم (Diltiazem).  | ٢- الـ اريثرومايسين .           |
| ٣- الـ فيراباميل (Verapamil) . | ٤- الـ فيلوكسازين (veloxazine). |
| ٥- تطعيم الأنفلونزا .          | ٦- الـ ايزونيازيد .             |

(٤) عوامل ربما ترفع تركيز بلازما الـ كربامازيبين بدون تسمم واضح وهي :

- |  |                       |                      |
|--|-----------------------|----------------------|
| ١- الـ سيمتيدين .  | ٢- الـ نيكوتين أميد . | ٣- الـ دنazol .      |
| ٤- الـ فلوكستين .  | ٥- الـ فلوفوكسامين .  | ٦- الـ كيتوكونازول . |
| ٧- الـ لامتروجين .   | ٨- الـ نيفازودون .    | ٩- الـ بتروفينادين . |
| ١٠- الـ فالبرويت (يزيد ايبوكسيد ١٠ ، ١١ النشاط فقط 10,11 Active Epoxide) |                       |                      |

(٥) عوامل ربما تخفض تركيز بلازما الـ كربامازيبين وهي

- |                   |                       |                   |
|-------------------|-----------------------|-------------------|
| ١- الـ فينيتوين . | ٢- الـ فينوباربيتال . | ٣- الـ بريميدون . |
|-------------------|-----------------------|-------------------|

- ٤- الـ ثيوفيللين.  
 ٥- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.  
 ٦- الـ فالبرويت.  
 ٧- الـ فيلباميت felbamate ٨- الـ دريفامبسين .  
 ٩- الـ سيسبلاتيم cisplatin . ١٠- الـ كربامازيبين (تحريض ذاتي).

### التداخلات المعملية

- ١- يخفض  $T_4$  , Free  $T_4$  بدون زيادة في TSH .  
 ٢- ارتفاع الكلوستيرول في مصل الدم بوساطة زيادة (HDL) .  
 ٣- إيجابية كاذبة لاختبار الحمل .  
 ٤- ربما يتداخل مع الاختبار المثبط لـ الدكساميثازون .

### الجرعة و طريقة تناول

١- يمكن أن يستخدم منفرداً أو مع الأدوية المضادة للذهان لعلاج نوبات الهوس بالرغم من التأثيرات الجانبية العصبية التي يحدثها الـ كربامازيبين تكون أكثر احتمالاً لتحديث مع جميع الأدوية .

٢- المرضى الذين لا يستجيبون لـ الليثيوم منفرداً ربما يستجيبون لـ إضافة الـ كربامازيبين إلى الليثيوم لو أن المريض استجاب حينئذ نحاول سحب الليثيوم لنقيم ما إذا كان الشخص يعالج بنجاح مع الـ كربامازيبين وحده . وعند الجمع بين الليثيوم والـ كربامازيبين يجب على الطبيب تقليل أو وقف أي أدوية مضادة للذهان ومهدنة أو مضادات كولنجية لخفض خطر الآثار الجانبية وملاحظة دقيقة لتسمم الجهاز العصبي المركزي ( CNS toxicity) .

٣- الـ كربامازيبين فعال في علاج الهوس الحاد خلال ٣ أسابيع مع التركيز العلاجي في بلازما الدم وفترة أطول ضرورية لتقييم فاعلية في علاج الاكتئاب.

٤- يستخدم مع حامض الـ فالبوريك (valporic acid) وفي هذه الحالة جرعة الـ كربامازيبين تقل (لأن حامض الـ فالبوريك يحل محل الـ كربامازيبين في ارتباطه بـ بروتين بلازما الدم) وجرعة حامض الـ فالبوريك ربما تحتاج للزيادة.

٥- التقييم الطبي قبل بدء العلاج

١- البحث عن تاريخ لأمراض الدم والكبد والقلب بسبب أن هذه الأمراض مانع نسبي للعلاج بـ الـ كربامازيبين . والأشخاص المرضى بمرض في الكبد يحتاجون فقط لـ ثلث أو نصف الجرعة المعتادة . ورفع الجرعة يجب أن تكون بحذر خاصة في هؤلاء المرضى ويكون بالتدرج وببطء.

٢- الفحوص المعملية

أ- صورة دم كاملة وعد الصفائح الدموية .

ب- وظائف كبد والكهارل في مصل الدم .

ج- رسم قلب في الأشخاص فوق ٤٠ عام أو مع وجود مرض قلبي.

د- رسم المخ ليس مهماً قبل بدء العلاج ولكن لـ إثبات المتغيرات المرتبطة بـ التحسن الإكلينيكي.

## ٦- بدء العلاج

١- الـ كريبامازيبين متوفر في شكل ١٠٠ - ٢٠٠ مجم أقراص ، ١٠٠ مجم / ٥ مللي لتر معلق ويوجد منه ١٠٠ ، ٢٠٠ ، ٤٠٠ أقراص ذات الإفراغ الممتد.

٢- يجب أن يتناول مع الطعام .

٣- الجرعة المبدئية :

أ- في المرضى بمرض شديد ومحجوزين في المستشفى نبدأ الجرعة ٢٠٠ مجم مرتين في اليوم ورفع الجرعة ليس أكثر من ٢٠٠ مجم في اليوم حتى نصل إلى ٦٠٠-١٢٠٠ مجم في اليوم .

ب- في المرضى الأقل شدة ويعالجون من خلال العيادة الخارجية الجرعة لا يجب أن ترفع بسرعة أكثر من ٢٠٠ مجم كل ٢ - ٧ أيام للتقليل من حدوث التأثيرات الجانبية الخفيفة مثل الغثيان والقيء والكسل والدوخة.

٤- عند التوقف عن تناول الدواء يجب أن يسحب بالتدريج بالرغم من أنه آمن مع معظم المرضى مع التوقف المفاجئ.

٧- تركيز الدواء في الدم

١- تركيز الدواء في بلازما الدم كمضاد للتشنجات ٤ - ١٢ ميكروجرام / مللي لتر ويجب الوصول إلى هذا التركيز قبل الحكم على أن الـ كريبامازيبين ليس مؤثر في علاج اضطراب الوجدان .

٢- على الأقل ٥ أيام من تناول العلاج قبل أخذ العينة التي تسحب في الصباح قبل تناول الجرعة الأولى .

٣- الجرعة الكلية في اليوم اللازمة للوصول إلى هذه التركيز تختلف من ٤٠٠ - ١٦٠٠ مجم في اليوم مع متوسط ١٠٠٠ مجم في اليوم .

٨- المراقبة المعملية الروتينية

١- صورة دم كاملة ( بسبب ندرة المحببات والأنيميا ) قبل بدء العلاج ثم كل أسبوعين لمدة شهرين ثم شهرياً لمدة ٦ شهور ثم كل ٦ - ١٢ شهر بعد ذلك .

٢- وظائف الكبد قبل بدأ العلاج ثم شهرياً لمدة ٦ شهور ثم كل ٦ - ١٢ شهر بعد ذلك .

٣- مستوى الـ كريبامازيبين أسبوعياً حتى الثبات كل ٦ - ١٢ شهر بعد ذلك .

٤- يوقف العلاج إذا وصلت خلايا الدم البيضاء إلى أقل من ٣٠٠٠ و المحببة أقل من ١٥٠٠ مللي مكعب و الهيموجلوبين أقل من ١١ مم / ١٠٠ مليلتر و الصفائح الدموية أقل من ١٠٠,٠٠٠ / ميللتر مكعب.

### ٣- الـ فالبرويت Valproate (الـ ديباكين Depakine)

الـ فالبرويت أيضاً يسمى حامض الـ فالبيوريك (بسبب أنه يتحول لحامض في المعدة) والـ داي فالبروكس (Divalproox) وحامض الفالبيوريك سلسلة بسيطة متفرعة، حامض الـ استيك داي بروبييل كربوكسيكـ (simple, branched chain, carboxylic-N dipropylacetis acids)

حرائك الدواء

- ١- كل أشكال الـ فالبرويت تمتص تماماً وبسرعة بعد تناولها بالفم خلال القناة الهضمية . والـ صوديوم فالبرويت يتحول في المعدة ثم يمتص .
- ٢- المستوى الأعلى للدواء في بلازما الدم يختلف طبقاً للمستحضر عادة ١ - ٢ ساعة لـ الكبسولات أو الشراب و ٣ - ٨ ساعات للشكل ذو الإفراغ المستمر (S.R)
- ٣- تناول الطعام مع العلاج يؤخر الامتصاص .
- ٤- العمر النصفى للدواء ٨ - ١٧ ساعة ( ضرورة استخدام ٣ جرعات في اليوم ) .
- ٥- يتأيض بواسطة الكبد وبعض المتأيضات نشطة كمضادات للتشنجات.

تأثير الدواء

- ١- التأثير كمضاد للتشنجات و اضطراب ثنائي القطب ربما يكون من خلال تأثير الدواء على مستقبلات الجابا (GABA) هذه التنشيط يؤدي إلى نقص إثارة العصبونات .
- ٢- في الدراسات قبل الإكلينيكية الـ فالبرويت يعمل على كل من زيادة ونقص تكوين الجابا (GABA).
- ٣- ربما أيضاً يعزز التأثير بعد التشابك لـ الجابا من خلال آلية غير معروفة .
- ٤- الجابا (GABA) ربما تعمل مباشرة أو بواسطة تنظيم أنشطة الأمينات الحويوية من الناقلات العصبية (مثل السيروتونين) أو بواسطة تأثيرها على آليات أخرى من الجهاز العصبي المركزي مثل السيطرة على الإيقاعات اليومية (Circadian rhythm) .

الاستخدامات العلاجية

(١) اضطراب ثنائي القطب

١- نوبات الهوس

أ- مؤثر في علاج الهوس الحاد يتحكم في أعراض ثلث المرضى .

ب- الاستجابة تحدث خلال ١ - ٤ أيام بعد أن يصل تركيز الـ فالبرويت في مصل الدم إلى أعلى من ٥٠ميكروجرام /مليتر و استخدام استراتيجية الجرعة

التدرجية تصل إلى هذا التركيز خلال أسبوع من بدأ الدواء و استخدام الاستراتيجية التحميلية السريعة عن طريق الفم **Rapid-oral-loading strategis** تصل إلى التركيز العلاجي خلال يوم واحد ويمكن السيطرة على أعراض الهوس خلال ٥ أيام .

جـ- التأثير المضاد للهوس قصير المدى يمكن أن يزداد بإضافة :

١- الليثيوم . ٢- الكاربامازيبين . ٣- مضادات مستقبلات الدوبامين.

٤- مضادات مستقبلات الدوبامين و السيروتونين .

٥- الـ جابا بنتين **Gapapentin** .

د- يفضل عن الليثيوم في الأطفال وكبار السن بسبب أفضليته من ناحية التأثيرات الجانبية المعرفية و الجلدية وعلى الغدة الدرقية و الكلى .

٢- أقل تأثير لعلاج قصير المدى لنوبات الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطب لو استخدم بمفرده الـ فالبرويت أكثر تأثيراً على التأجج (الفوران الداخلي ) من عكر المزاج (Dysphoria).

٣- الوقاية

١- مؤثر في العلاج الوقائي لـ اضطراب ثنائي القطب يؤدي إلى تقليل التكرارية وتقليل الشدة وقصر مدة النوبات .

٢- المقارنة المباشرة مع الأدوية الأخرى على الأقل مؤثر مثل الليثيوم و أفضل احتمالاً منه . أكثر تأثيراً من الليثيوم مع :

أ- النوبات سريعة الدوران و السريعة جداً للدوران من اضطراب ثنائي القطب .

ب- هوس مختلط أو عكر (Dysphoria or mixed mania)

جـ- هوس بسبب حالة طبية عامة

د- هوس يصاحب مع سوء استخدام مادة أو نوبات هلع .

هـ- الغير مستجيبون لليثيوم .

٣- إضافة الليثيوم والـ فالبرويت أكثر تأثيراً من استخدام الليثيوم وحده .

٤- في اضطراب ثنائي القطب ، العلاج الداعم للـ فالبرويت يقلل شدة وقصر مدة وتكرارية النوبات ولكن تأثيره من خفيف لمتوسط في الوقاية العلاجية لنوبات الاكتئاب .

٥- تأثير العلاج الوقائي يزداد بإضافة الليثيوم والـ كاربامازيبين ومضادات الـ دهان و الـ جابا بنتين و الـ لاموترجين .

(٢) اضطراب الفصام الوجداني

يستخدم في علاج المرحلة قصيرة المدى لثنائي القطب النوع من اضطراب الفصام الوجداني ولكن عامة أقل تأثير في اضطراب الفصام الوجداني عن اضطراب ثنائي القطب والـ فالبرويت وحده لا يؤثر في الأعراض الذهانية .

(٣) اضطرابات أخرى

١- الاضطرابات الانفجارية المتقطعة وهوس السرقة واضطرابات عدم التحكم في السلوك الأخرى خاصة المصحوبة بأعراض ثنائية القطب ١ .

- ٢- السيطرة على العدوان البدني وعدم الاستقرار والتأرجح (الفوران الداخلي) وبدرجة أقل العدوان اللفظي المرتبط بالخوف و أمراض الدماغ العضوية أو تلف الدماغ الصدغي ويجب أن يستخدم فقط بعد فشل الـ بنزوديازيبين ومضادات الذهان الدوبامينية و السيروتونينية .
- ٣- ربما يكون مؤثر وحده أو بالجمع مع الأدوية النفسية الأخرى في علاج :
- ١- اضطراب الاكتئاب الجسيم .
  - ٢- القهم العصبي .
  - ٣- اضطراب الهلع .
  - ٤- الكحول .
  - ٥- اضطراب الكرب التابع لحاد .
  - ٦- اضطراب الشخصية الحدية .
  - ٧- اضطراب الوسواس القهري .
  - ٨- إزالة سمية الكوكايين .
  - ٩- الانسحاب من المهدئات و المنومات أو مضادات القلق (خاصة الـ بنزوديازيبين) .

#### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- عامة الـ فالبرويت أفضل احتمالا و آمن و أقل احتمالية من الليثيوم في التسبب في التوقف عن تناول بسبب التأثيرات الجانبية .
- ٢- القناة الهضمية (شائعة)
  - أ- الغثيان ٢٥% والقيء ٥% وسوء الهضم و الإسهال أكثر شيوعا في الشهر الأول من العلاج وخاصة إذا تم رفع الجرعة بسرعة.
  - ب- حامض الـ فالبوريك أكثر احتمالا في التسبب في أعراض الجهاز الهضمي من الأشكال المغلفة أو أشكال الصوديوم الـ داي فالبرويكس ذو الإفراغ المسيطر عليه .
  - ج- الأعراض الهضمية ربما تستجيب لـ ضادات مستقبلات الهستامين .
- ٣- الجهاز العصبي (شائعة)
  - أ- التهدئة والرنح وصعوبة الكلام والرعدة .
  - ب- الرعدة تستجيب لمضادات مستقبلات بيتا الادرنجية أو الـ جابا بنتين.
- ٤- زيادة الوزن خاصة مع العلاج طويل الأمد وعلاجه تحديد السرعات الحرارية المتناولة .
- ٥- سقوط الشعر (٥ - ١٠%)
  - أ- نادراً يسقط الشعر من باقي الجسم .
  - ب- العلاج يكون بتناول الفيتامينات خاصة الغنية بالزنك والسيلينيوم .
- ٦- ارتفاع إنزيمات الكبد (٥ - ٤٠%) أكثر من ثلاث مرات من الحد الأقصى الطبيعي ويعود إلى الطبيعي بعد التوقف .
- ٧- الدم ( نادراً ) نقص الصفائح الدموية مع خلل في وظيفة الصفائح الدموية يحدث مع الجرعة المرتفعة فينتج عنها طول فترة النزف .

## ٨- نقص الصوديوم (Hyponatremia)

أ- يحدث نقص في الصوديوم من خفيف لمتوسط مع الجرعة المرتفعة (أعلى من ١٠٠٠ مجم في اليوم) .

ب- السبب بعض درجات متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول الغير ملائم وينعكس بعد خفض الجرعة .

٩- الجرعة الزائدة يمكن أن تؤدي إلى الغيبوبة والوفاة وعلاجها :

أ- ال نالوكسون Nalxone (ال ناركان Narcan)

ب- الديليزة الدموية أو التشبع الدموي ( Hemo perfusion ) يمكن أن يفيد في علاج زيادة الجرعة .

١٠- التهاب البنكرياس (نادر ولكن خطير) حالات نادرة سُجّلت معظمها في الـ ٦ شهور الأولى من العلاج و الحالة أحيانا تؤدي إلى الوفاة .

١١- التهاب الكبد

أ- عوامل الخطر التي تزيد التهاب الكبد القاتل تشمل :

١- صغر السن ( أقل من ٣ سنوات ) .

٢- تزامن تناول الـ فالبرويت مع الـ فينوباربيتال (ال لوميثال) .

٣- وجود اضطرابات عصبية وخاصة خلل وراثي في الايض .

ب- معدل الحدوث مع الـ فالبرويت فقط ٠,٨٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص .

ج- لا يوجد شخص أكبر من ١٠ سنوات توفي من التهاب الكبد القاتل ولهذا خطر هذا التأثير الجانبي في الراشدين منخفض .

١٢- الحمل و الرضاعة

١- لا يجب استخدام الدواء أثناء الحمل أو الرضاعة .

الدواء مصاحب بعيوب في الأتيوب العصبي ( Neural tube defects ) مثل الصلب المفلوج . وتحدث في ١ - ٢ % من كل النساء الذين يتناولون الـ

فالبرويت أثناء الثلاث شهور الأولى من الحمل وهذا الخطر ينخفض مع استخدام حمض الفوليك ١ - ٤مجم في اليوم باستمرار قبل بدأ الحمل على الأقل بـ ٣

شهور وخلال فترة الحمل .

٣- الأطفال الرضع من أمهات تتناول الـ فالبرويت سجلوا تركيز الـ فالبرويت في

مصل الدم ١ - ١٠% من تركيز الـ فالبرويت في مصل دم الأم ولا توجد معلومات تدل على خطر ذلك على الطفل ولهذا الـ فالبرويت ممنوع نسبياً في

الأمهات المرضعات .

١٣- موانع الاستعمال ( Contraindication ) :

أ- الحمل و الرضاعة ( في الرضاعة ممنوع نسبياً ) .

ب- في المرضى بمرض الكبد .

١٤- نادراً ما يحدث مرض تعدد أكياس المبيض .



## التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مع الليثيوم يؤدي إلى اشتداد الرعشة . التي تستجيب لمضادات مستقبلات بيتا الادرينرجية .
- ٢- مع مضادات الذهان (مضادات مستقبلات الدوبامين ) يؤدي إلى زيادة التهذنة وزيادة شدة الأعراض خارج الهرمية التي تستجيب لـ الأدوية المضادة للشلل الرعاش .
- ٣- الـ فالبرويت يزيد تركيز بلازما الدم لـ الـ ديازيبين ، الـ أميتربتيلين ، الـ نورترابتيلين و الـ فينوباربيتال والـ كربامازيبين ، و الـ لاموتريجين .
- ٤- الـ فالبرويت يقلل تركيز بلازما الدم لـ الـ فينيتوين و الـ ديسيبيرامين .
- ٥- تركيز الـ فالبرويت في بلازما الدم يقل مع الـ كربامازيبين .
- ٦- تركيز فالبرويت في بلازما الدم يزيد مع الـ فلوكسيتين و الـ أميتربتيلين و الـ جوان فاسين Guanfacine و الـ تينيكس ( Tenex ) .
- ٧- الـ فالبرويت يمكن إزاحته من بروتينات بلازما الدم بواسطة الـ كربامازيبين ، و الـ ديازيبين و الـ أسبرين .
- ٨- يزيد تأثيرات مضادات التجلط لـ أسبرين و الـ ورفارين بواسطة الـ فالبرويت لذا يجب مراقبته .

## التداخلات المعملية

- ١- الـ فالبرويت يسبب فرط إثارة الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم في نصف المرضى المختبرين .
- ٢- سجل ارتفاع كاذب في الكيتون في البول .
- ٣- الـ فالبرويت يمكن أن يؤدي إلى ارتفاع كاذب في وظائف الغدة الدرقية .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- يجب استبعاد المرضى بـ أمراض البنكرياس و الكبد بواسطة التقييم الإكلينيكي و المعملية .
- ٢- الـ فالبرويت متوفر في الأشكال الآتية :
  - أ- صوديوم الـ فالبرويت حقتا (ديبا كون) حقن ١٠٠ مجم حامض الـ فالبوريك/ ملتر.
  - ب- حامض الـ فالبوريت ( ديباكين ) شراب ٢٥٠ مجم/ ملتر و الـ ديباكين كبسولات ٢٥٠ مجم
  - ج- صوديوم داي فالبروكس (ديباكوت) أقراص ذات الإفراغ المتأخرة ( ١٢٥ ، ٢٥٠ ، ٥٠٠ مجم ) .
  - د- صوديوم داي فالبروكس جزيئات مغلفة في كبسول (ديباكوت) ، كبسولات رش ( sprinkle capsule ) ١٢٥ مجم .
  - هـ- صوديوم داي فالبروكس نقط ٢٠٠ مجم / ملتر .
- ٣- الجرعة المبدئية في اليوم الأول ٢٥٠ مجم يتناول مع الطعام.

- ٤- تزداد الجرعة لـ ٢٥٠ مجم ٣ مرات يوميا بالفم على ٣ - ٦ أيام .
- ٥- تركيز الدواء في بلازما الدم يقيم في الصباح قبل أول جرعة .
- ٦- التركيز العلاجي في بلازما الدم للسيطرة على التشنجات يتراوح بين ٥٠ - ١٠٠ مجم / مللتر لو كان الدواء محتمل (مطاق) البعض يرى أن ترفع بين ١٢٥ - ١٥٠ مللتر .
- ٧- معظم المرضى يحصلون على التركيز العلاجي بجرعة يومية بين ١٢٠٠ و ١٥٠٠ مجم مقسمة على جرعات .
- ٨- تأثير الـ فالبرويت كمثبت للمزاج يظهر بعد ٥ - ١٥ يوم منذ بدء العلاج .

## ٤- مضادات التشنج الحديثة

مضادات التشنج الحديثة التي دخلت في علاج الاضطرابات النفسية .

- ١- الـ جابابنتين Gabapentin (الـ نيورونتين Neurontin) .
- ٢- الـ لاموتريجين Lamotrigine (الـ لاميكثال Lamictal) .
- ٣- الـ توبيرامات Topiramate (الـ توباماكس Topamax) .
- ٤- الـ تياجابين Tiagabine (الـ جابيتريل Gabitril) .
- ٥- الـ برجابالين Pergabalin في المرحلة الثالثة من التطور الإكلينيكي متصل بـ الـ جابا بنتين والدراسات أظهرت انه مؤثر في اضطراب القلق العام مثل الـ بنزوديازيبين ومضادات الاكتئاب .

### ١- الـ جابابنتين

الـ جابابنتين متصل كيميائياً بـ الجابا وتركيبياً (مماثل لـ لـ ليوسين L-leucin)

حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بواسطة النظام الناقل الغشائي لـ الأحماض الأمينية الطبيعية في المعدة.
- ٢- يعبر الدواء الحاجز الدموي الدماغي .
- ٣- الجرعة ٣٠٠ أو ٦٠٠ مجم تكون ٦٠% بينما ١٦٠٠ تكون ٣٥% لأن الجرعة المرتفعة لا تمتص .
- ٤- لا يرتبط الدواء ببروتين بلازما الدم .
- ٥- العمر النصفى للدواء من ٥ - ٩ ساعات .
- ٦- حالة المستوى الثابت للدواء تصل خلال يومين إذا كانت الجرعة ثلاث مرات في اليوم.
- ٧- الـ جابابنتين لا يتأيض ويفرغ بدون تغيير في البول .

تأثير الدواء

- ١- يرفع تركيز وتكوين الجابا (GABA) في الدماغ .
- ٢- يرتبط مع ألفة عالية لقنوات حساسة الفولتاج (Voltage sensitive channels) .
- ٣- يقلل إفراز الناقلات العصبية أحادية الأمين المتعدد .
- ٤- تثبيط قنوات الصوديوم المعتمد الفولتاج .
- ٥- يرفع تركيز السيروتونين في الدم .
- ٦- يملك تأثير وقائي عصبي (بوساطة تثبيط تكوين الـ جلوتاميت)

## الاستخدامات العلاجية

- ١- مضاد للتشنجات وافقت عليه منظمة الغذاء و الدواء الأمريكي (FDA) .
- ٢- اضطراب ثنائي القطب منفرداً كدواء لعلاج حالات اضطراب ثنائي القطب تشتمل على :
  - أ- اضطراب ثنائي القطب (١) .
  - ب- اضطراب ثنائي القطب (٢) .
  - ج- الاضطراب الدوري د- اضطراب ثنائي القطب غير مصنف في مكان آخر
  - ٣- يمتلك تأثير مثبت للمزاج ومضاد لاكتئاب .
  - ٤- الهوس الحاد .
  - ٥- الفصام الوجداني (ثنائي القطب النوع) .
  - ٦- يستخدم في علاج الألم المزمن خاصة التهاب الأعصاب المتعدد ، والألم العصبي بعد التهاب الهربسي و التهاب الأعصاب السكري المؤلم . ألم العصب الخامس و الآلام العصبية المختلفة .
  - ٧- يستخدم في الانفجارات الاندفاعية (يقلل التكرارية و الشدة ) مع اضطرابات خلل التحكم مشتملة على الأطفال و المرضى بالخرف و المرضى بتلف الدماغ الصدمي .
  - ٨- الخوف الاجتماعي و اضطراب الهلع في بعض الأشخاص .
  - ٩- يعالج الأرق و التآجج بسبب انسحاب الـ بنزوديازيبين و الكحول و الكوكايين.
  - ١٠- علاج الرعشة و الشلل الرعاش .

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- معظم التأثيرات الجانبية لا تعتمد على الجرعة حتى جرعة ٥ مجم في اليوم لأنها تزيد عن مقدرة الأمعاء على الامتصاص.
- ٢- النعاس والدوخة والترنح والإجهاد ورأفة العين (Nystagnus) التي تكون عادة مؤقتة .

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- الـ جابابنتين لا يمتلك أي تفاعلات ذات أهمية مع الـ سينكروم ب.٥؛ الكبدى أو تفاعلات مع تأثير الدواء .
- ٢- مضادات الحموضة تقلل امتصاص الدواء بـ ٢٠% لو تم تناولهما معا ولكنه يهمل هذا التأثير لو تم تناول الـ جابابنتين بعد ساعتين من تناول مضاد الحموضة.

## الجرعة و طريقة تناول

- ١- الـ جابابنتين متوفر في شكل ١٠٠ ، ٢٠٠ ، ٤٠٠ مجم كبسولات و ٦٠٠ ، ٨٠٠ مجم أقراص .
- ٢- الجرعة المبدئية ٣٠٠ مجم ثلاث مرات في اليوم .

- ٢- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً المعتمدة على الجرعة هي الإجهاد والنفرة وعدم التركيز وتشوش الوعي و الاكتئاب وفقد الشهية ومشكلات في الرؤية و مشكلات في المزاج وفقد الوزن والرعدة .
- ٣- ١,٥ % من الأشخاص الذين يتناولون الـ توبرامات يتكون عندهم حصوات في الكلى .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- يزيد تركيز الـ فينيتوين ٢٥% ، و الـ فالبرويت ١١% ولا يؤثر في باقي مضادات التشنج .
- ٢- يقل تركيز الـ توبرامات بـ ٤٠ - ٤٨% عند الجمع مع الـ كربامازيبين و الـ فينيتوين ويقل التركيز لـ ١٤% عند الجمع مع حامض الـ فالبوريك .
- ٣- يقلل تركيز الـ ديجوكسين و التوفر الحيوي و تأثير حبوب منع الحمل الاستروجينية .

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- متوفر في شكل أقراص غير مغلفة ٢٥ ، ١٠٠ ، ٢٠٠ مجم
- ٢- ترفع الجرعة بالتدرج على ٨ أسابيع لأقصى جرعة ٢٠٠ مجم مرتين في اليوم لـ التقليل من خطر التهدنة و التأثيرات الجانبية المعرفية الأخرى .
- ٣- الجرعة المرتفعة غير مصحوبة بزيادة في الفاعلية.
- ٤- المرضى بمرض في الكلى يجب خفض الجرعة إلى النصف.

## ٣- الـ لاموتريجين Lamotrigine

(الـ لاميكثال Lamictal)

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء كاملاً من القناة الهضمية .
- ٢- العمر النصفى وحالة المستوى الثابت للدواء حوالي ٢٥ ساعة.
- ٣- معدل أيض الـ لاموتريجين متنوع يتراوح بين ٦ أضعاف يعتمد على الأدوية الأخرى المستخدمة تزامناً معه .
- ٤- الجرعة ترفع بالتدرج لجرعة دأمة مرتين في اليوم .
- ٥- الطعام لا يؤثر على امتصاص الدواء
- ٦- يرتبط الدواء ببروتين بلازما الدم بنسبة ٥٥% و ٩٤% . الـ لاموتريجين ومتأيضاته تفرغ في البول .
- ٧- يملك مضاد للتشنج مماثل الـ كربامازيبين و الـ فينيتوين.

### تأثير الدواء

- ١- يثبط الإنزيم (Dihydrofolate reductase) المسئول عن تخليق حامض الفوليك الضروري لنمو الجنين الطبيعي .

- ٣- يمكن رفع الجرعة بسرعة للجرعة القصوى ١٨٠٠ مجم ثلاث مرات في اليوم خلال أيام قليلة .
- ٤- الفاعلية تعتمد على الجرعة و المنفعة نحصل عليها من خلال جرعة ٦٠٠ - ٩٠٠ مجم ثلاث مرات في اليوم .
- ٥- رفع الجرعة بسرعة والجرعة المرتفعة محدودة بسبب التهدئة التي يحدثها الدواء .
- ٦- التوقف عن تناول يحدث تدريجيا بالرغم من أن التوقف المفاجئ لا يسبب أي آثار انسحابية .

## ٢- الـ توبيرامات (Topiramate) (الـ توباماكس Topamax)

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسرعة وكاملاً في القناة الهضمية .
- ٢- الطعام لا يؤثر على الامتصاص .
- ٢- العمر النصفى والمستوى الثابت للدواء حوالي ٢١ ساعة .
- ٣- ١٥% من الدواء يرتبط مع بروتين بلازما الدم و ٧٠% من الجرعة الفميه تفرغ بدون تغيير في البول مع كميات قليلة من عدد من المتأيضات غير النشطة .

### تأثير الدواء

- ١- يشبط حالة قنوات الصوديوم المعتمد؟
- ٢- يقوي تأثير الجابا على مستقلات الجابا الحساسة (GABA<sub>A</sub>) ليست الـ بنزوديازيبين ولا الـ باربتيورات .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- مثبت للمزاج في :
  - أ- اضطراب ثنائي القطب سريع الدورات .
  - ب- اضطراب ثنائي القطب غير المستجيب (Refractory) بجرعة ٧٥-٣٠٠ مجم في اليوم .
- ٢- مضاد للتشنجات
- ٣- يقلل بوضوح الشهية ويتملك خواص أيضا أخرى ويستخدم لعلاج السمنة وحفلات الأكل .
- ٤- يستخدم في الوقاية من الصداع النصفي (الشقيقة) .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- التأثيرات الجانبية التي لا تعتمد على الجرعة مع مضادات التشنجات الأخرى يؤدي إلى بطء حركي نفسي ومشكلات في الكلام واللغة والنعاس والدوخة والترنح و رآة العين والشعور بالوخز والتنميل .

- ٢- يزيد الدواء تركيز بلازما الدم للسيروتونين ومثبط ضعيف لمستقبلات الـ سيروتونين النوع ٣ (5-HT<sub>3</sub>)
- ٣- يغلق قناة الصوديوم الحساس للفتالوج بسبب ثبات في غشاء العصبونات هذا يؤدي إلى تثبيط زيادة إفراز الأمينات الأحادية المثيرة مثل الـ جلوتاميت .
- ٤- يغلق إفراز أكسيد النيتريك (Nitric oxide).

### الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم في علاج التشنجات .
- ٢- يستخدم كمثبت للمزاج .
- ٣- في حالة عدم الاستجابة لعلاج اضطراب ثنائي القطب .
- ٤- يوجد محاولات إكلينيكية إيجابية لا تستخدم الـ لاموتريجين في الحالات العلاجية الحادة و الوقائية للمرضى مع نوبات اكتئاب من اضطراب ثنائي القطب ، وهؤلاء مع الدورات السريعة .
- ٥- الألم المزمن الـ لاموتريجين فعال في علاج الألم المصاحب لـ التهاب الأعصاب الطرفية وتخفيض استخدام المسكنات بعد العمليات الجراحية و ألم العصب الخامس متلازمة الألم المركزية والتهاب الأعصاب نتيجة الضغط .
- ٦- يمتلك تأثير مضاد للذهان في مرضى الصرع وهذا مفيد مع علاج المرادة المصاحبة بين الصرع والذهان .
- ٧- يفيد في خفض أعراض الأحماس و التجنب أو التتميل في اضطراب الكرب التابع لحادث .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- الأعراض الجانبية الأكثر شيوعاً مصاحبة باستخدام الـ لاموتريجين خاصة عندما يستخدم مع مضادات الصرع الأخرى لعلاج الصرع وهي :  
الدوخة والترح والنعاس والصداع وازدواج الرؤية والغثيان وضبابية الرؤية والقيء والطفح الجلدي ويتجمع في الأنسجة الغنية بالميلانين مشتملاً على الشبكية الصبغية و الاستخدام طويل المدى على الرؤيا غير معروف .
- ٢- الجلد
- ١- الـ لاموتريجين مصحوب بتميز بنقوية حدوث حالات جلدية مهددة للحياة في ١٠,١% من الراشدين و ٢-١% من الأطفال مثل :  
أ- إزالة البشرة المسممة (Toxic epidermal Necrolysis).  
ب- متلازمة ستيفن - جونسن (Stevens-Johnson Sendrome).  
٢- أكثر احتمالاً في الظهور لو أن الجرعة المبدئية كانت عالية جداً أو تم رفع الجرعة بسرعة جداً أو أثناء الجمع مع حامض الـ فالبوريك ولكن الحالة يمكن أن تحدث بدون عوامل الخطر المذكورة .
- ٣- معظم الحالات تظهر بعد ٢ - ٨ أسابيع من العلاج .

٤- يجب وقف الدواء مباشرة عند حدوث أي طفح جلدي أو أي علامات على تفاعلات فرط الحساسية وهذا ربما لا يمنع حدوث مرة ثانية لطفح جلدي مهدد للحياة أو نوبات مستديمة .

### الجرعة وطريقة تناول

١- الـ لاموتريجين متوفر في شكل ٢٥ ، ١٠٠ ، ١٥٠ ، ٢٠٠ مجم أقراص غير مغلفة .

٢- المحدد الكبير لجرعة الـ لاموتريجين لتقليل خطر الطفح الجلدي .

٣- لا يستخدم في أي سن تحت ١٦ سنة .

٤- لأن حامض الـ فالبوريك يببط بوضوح طرح الـ لاموتريجين إذا تزامن تناولهما معاً لذلك يتطلب رفع الجرعة بالتدرج .

٥- يجب خفض الجرعة مع مرضى الكلى .

٦- إذا ظهر طفح جلدي يوقف الدواء مباشرة ويجب أن يوقف بالتدرج على أسبوعين إلا إذا كان يوجد خطر من الطفح الجلدي في هذه الحالة يوقف الدواء على يوم إلى يومين .

هذا الجدول يوضح الجرعات العلاجية للـ لاموتريجين مجم/ في اليوم

العلاج	١-٢ أسبوع	٣-٤ أسابيع	٤-٥ أسابيع
١- الـ لاموتريجين وحده	٢٥ مجم	٥٠ مجم	١٠٠-٢٠٠ مجم (أقصى ٥٠٠)
٢- الـ لاموتريجين + الكريمازين	٥٠ مجم	١٠٠ مجم	٢٠٠-٥٠٠ مجم (أقصى ٧٠٠)
٣- الـ لاموتريجين + الفالبرويت	٢٥ مجم يوم بعد يوم	٢٥ مجم	٥٠-٢٠٠ مجم (أقصى ٢٠٠) مجم



## الفصل السادس

### مثبطات استراز الكولين

- مضادات الكولنرجية.
- مثبطات قنوات الكالسيوم.
- ضادات مستقبلات بيتا الأدرنجية.
- شادات مستقبلات الفا ٢ الأدرنجية.
- الماكيات السمبثاوية والأوية المرتبطة بها.
- شادات مستقبلات الأوبيويد.
- مضادات مستقبلات الأوبيويد.
- مضادات الهستامين.
- هرمونات الغدة الدرقية.



## الفصل السادس مثبطات إستراز الكولين Cholinesterase inhibitors

تمت الموافقة على أربعة أدوية من قبل منظمة الدواء الفيدرالية (FDA) (Federal Drug Administration) لعلاج مرض ألزهايمر و الاضطرابات المشابهة مع خلل معرفي وهذه الأدوية هي :-

- ١- ال تاكرين Tacrine (ال كوجنكس Cognex) .
  - ٢- ال ريفاستيجمين Rivastigmine (ال إكسيلون Exelon) .
  - ٣- ال جالانتامين Glanatamine (ال رمينيل Reminyle) .
  - ٤- ال دونيبيل Donepezil (ال أريسبيت Aricept) .
- أدوية أخرى في المراحل الإختبارية علاوة على ذلك غير متوفرة للاستخدام في الولايات المتحدة تشمل :
- ١- ال سالييلات فيسيوستيجمين ذو الإفراغ المستمر ( Sustained – Release physostigmine salicylate) .
  - ٢- ال سينابتون Synapton .
  - ٣- ال سورونلكرين Suronacrine .
  - ٤- ال إبتاستيجمين Eptastigmine .
  - ٥- ال متريفونيت Metrifonate .
  - ٦- ال ممانتين Memantine (مضاد لمستقبل ب – ميثيل – د -أسبارتيت (N-methy – D- Aspartate Receptor antagonist) )
- هذا الدواء ليس مثبط لإستراز الكولين ويعمل بواسطة حماية العصيونات من الإثارة المفرطة بـ ال جلوتاميت وهو عامل محتمل في التسبب بمرض ألزهايمر.

### ١- ال تاكرين Tacrine (ال كوجنكس Congex)

#### نبذة تاريخية

- ١- تم تخليقه في عام ١٩٥٤.
  - ٢- دورة في تثبيط إستراز الكولين تم اكتشافه عام ١٩٥٣.
  - ٣- تم اكتشاف دوره في علاج ألزهايمر في بداية ١٩٨٠.
- حرائك الدواء
- ١- يمتص الدواء سريعاً من القناة الهضمية .
  - ٢- المستوى الأعلى في بلازما الدم يحدث بعد ٩٠ دقيقة من تناول الدواء بالفم .
  - ٣- العمر النصفى للدواء حوالي ٢ – ٤ ساعات (ضرورة ٤ جرعات في اليوم) .
  - ٤- سريع التأيض و الطرح بواسطة الكبد .

## تأثير الدواء

- ١- الآلية الأساسية : الآلية الأولى لعمل مثبطات إستراز الكولين هي التثبيط العكوس غير المؤسّتل لإنزيم إستراز أستيل كولين و إستراز البيوتيريل كولين (إستراز الكولين الزانفة ) الإنزيمات التي تويض الـ أستيل كولين في الجهاز العصبي تثبيط الإنزيم يزيد تركيز الـ أستيل كولين عند التشابك وخاصة في قرن أمون (حصان البحر ) و القشرة المخية .
- ٢- الآلية الثانوية : تؤثر على الأحماض الأمينية المثيرة مثل الـ جلوتاميت و الـ أسبارتيت و قنوات البوتاسيوم و دور نظم الأمينات الحيوية في هذا التأثير غير معروفة .

## التأثيرات على الأعضاء والأجهزة الخاصة

- ١- الكبد : ارتفاع إنزيمات الكبد ( SGOT & SGPT ) في ٢٥ - ٣٠ % .
- ٢- الجهاز العصبي الباراسميتاوي : بسبب خواصه المحاكية للكولين ( cholinomimetic ) يسبب تنشيط الجهاز العصبي الباراسميتاوي مما يؤدي إلى الأعراض والعلامات المعتادة للنشاط المسكاريني مثل : الغثيان والقيء والإسهال والأعراض الأخرى

## الاستخدامات العلاجية

- ١- خرف ألزهايمر البسيط و المتوسط .
- ٢- غير معروف تأثيره على الأنواع الأخرى .

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- إطاقة جيدة في ٧٠ % من المرضى .
- ٢- الغثيان والقيء في ٢٠ % (متعلقة بالجرعة ) .
- ٣- الإسهال و الأعراض الكولنرجية الأخرى في ١١ % .
- ٤- ألم العضلات و طفح جلدي وضعف الشهية (متعلقة بالجرعة ) .
- ٥- نقص الوزن و التجشؤ و العرق في ٢ % .
- ٦- شذوذات في خلايا الدم البيضاء ، نسبة الحدوث منخفض و متصلة بالميتاوضات (هيدروكسي تاكرين) (الـ فولكاتيت (volcanite)).
- ٧- لا توجد تأثيرات ذات معنى على العلامات الحيوية و رسم القلب ووظائف القلب ولا على الاختبارات المعملية عدا إنزيمات الكبد .
- ٨- التسمم الكبدية:

- أ- ارتفاع إنزيمات الكبد (AST ، ALT أكثر حساسية ) .
- ب- يحدث ارتفاع إنزيمات الكبد خلال ٦ - ١٢ من الأسابيع الأولى من العلاج .
- ج- ٥٠ % من المرضى لوحظ ارتفاع ALT أكثر من المحدد الأعلى الطبيعي .
- د- ٢٥ - ٣٠ % من المرضى لوحظ ارتفاع ALT أكثر ٣ مرات من المحدد الأعلى الطبيعي .

هـ - ٢% من المرضى لوحظ ارتفاع ALT أكثر من ٢٠ مرة من المحدد الأعلى الطبيعي .

و- النساء أكثر احتمالاً لارتفاع ALT .

ز- ارتفاع الإنزيمات ليست متصلة بالسن و لا الوزن .

ح- ارتفاع الإنزيمات يأخذ ٤ أسابيع للعودة إلى الطبيعي بعد التوقف عن الدواء .  
ط- بدون أعراض ، نادراً ما تظهر الصفراء . ولم تسجل حالات فشل كبدى .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

يأخذ بحذر مع الأدوية التي تمتلك خصائص محاكية للكولين .

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- ال تاكرين متوفر في شكل كبسولات ١٠ ، ٢٠ ، ٣٠ ، ٤٠ مجم
- ٢- قبل بدء العلاج يجب عمل فحص بدني عام واختبارات معملية عامة وخاصة وظائف الكبد وصورة دم كاملة .
- ٣- الجرعة المبدئية ١٠ مجم ٤ مرات في اليوم وترفع الجرعة بزيادة ١٠ مجم في الجرعة كل ٦ أسابيع حتى ١٦٠ مجم في اليوم .
- ٤- يجب إعطاء ال تاكرين ٤ مرات في اليوم قبل الأكل بساعة بسبب أن امتصاص تاكرين ينخفض بنسبة ٢٥% إذا تم تناوله خلال ساعتين من تناول الطعام .

### ٥- علاج ارتفاع إنزيم ALT :

#### ١- احتياطات

لا بد أن نأخذها وهي قياس الإنزيم أسبوعياً لمدة ١٨ أسبوع الأولى ثم شهرياً لمدة ٤ شهور حينئذ كل ٣ شهور .

#### ٢- العلاج

- ١- عدم زيادة الجرعة إذا كان مستوى الـ (ALT) بين أكثر من ثلاث مرات و ٥ مرات من الحد الأعلى الطبيعي ، وننتظر حتى ينخفض لأقل من ٣ مرات أكثر من الحد الأعلى الطبيعي .
- ٢- أكثر من ٥ مرات من الحد الأعلى الطبيعي يوقف الدواء مباشرة .
- ٣- لا يعود إلى الدواء حتى ينخفض الإنزيم إلى المستوى الطبيعي .
- ٤- لا يعاد استخدام الدواء على الإطلاق لو ظهرت الصفراء .

## ٢- الـ دونيبيل Donepezil (أريسبت Aricept)

هو أحد مثبطات أنزيم الـ أستيل كولين مع عمل انتقائي أكثر من الـ تاكرين وهو الـ بيبيردين (piperidine)

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء كاملاً من القناة الهضمية .
- ٢- الامتصاص لا يتأثر بالطعام .
- ٣- المستوى الأعلى للدواء في بلازما الدم يحدث خلال ٣ - ٤ ساعات بعد تناوله بالفم .
- ٤- العمر النصفى للدواء حوالي ٧٠ ساعة في كبار السن .
- ٥- يتأيض في الكبد بواسطة أنزيم الـ سيتوكروم ب.٥، (Cyp<sub>450</sub>) سيتوكروم ب.٥، ٢د٦ (Cyp<sub>2D6</sub>) وسيتوكروم ب.٥، ٣أ (Cyp<sub>3A4</sub>) .
- ٦- مستوى حالة الثبات للدواء نحصل عليها في خلال أسبوعين من التناول.
- ٧- ينخفض الخلوص بنسبة ٢٠ % في حالة تليف الكبد الثابت .

### تأثير الدواء

- ١- الآلية الأساسية للتثبيط العكوس غير المؤسئل لإنزيم إستراز الـ أستيل كولين والإنزيمات التي تؤيض الـ أستيل كولين في الجهاز العصبي وتثبيط الإنزيم يزيد تركيز الـ أستيل كولين عند التشابك وخاصة في قرن آمون و القشرة المخية .
- ٢- ليس مثل الـ تاكرين الذي يكون غير انتقائي لكل أشكال إستراز الـ أستيل كولين . الـ دونيبيل يظهر نشاط انتقائي داخل الجهاز العصبي المركزي ونشاطات قليلة في الأطراف (Periphery) ولهذا التأثيرات الجانبية مقبولة و متناسبة مع نقص تنشيط إستراز الكولين في القناة الهضمية .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- علاج الخلل المعرفي في الخرف .
- ٢- خرف ألزيمر البسيط و المتوسط .
- ٣- خرف بسبب diffuse lwey body disease و إصابة الرأس .
- ٤- مع العلاج الطويل الأمد يمنع استمرار فقد الذاكرة و يقلل فقدان الشعور (Apathy) و الاكتئاب و الهلوس و القلق و المرح و السلوكيات الحركية غير الهادفة .

- ٥- يجب استخدامه في علاج الخلل المعرفي الأقل شدة من الموجود في الخرف (تحت الدراسة).
- ٦- مثبطات الإنزيم إستراز كولين ربما يؤخر أو يقلل الاحتياج للرعاية المنزلية.

#### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- الدونيبيل عامّة يحتمل جيد عند الجرعة الموصى بها .
- ٢- الغثيان أو القيء و الإسهال ٣% (مع جرعة ١٠ مجم أكثر من جرعة ٥ مجم ) وتتحسن بعد ٣ أسابيع من الاستمرار على العلاج.
- ٣- نقص الوزن.
- ٤- خلل نظم القلب البطيء (Brady arrhythmias) خاصة في مرضى القلب والإغماء (عدد قليل) .
- ٤- لا يصاحب بتسمم كبدي .
- التفاعلات الدوائية - الدوائية
- ١- يزداد أيضاً الدونيبيل بـ : الـ فينيتوين و الـ كربامازيبين والـ ديكساميثازون و الـ ريفاميسين والـ فينوباربيتال .
- ٢- يأخذ بحذر مع الأدوية المحاكية لـ الكولين (مثل الـ سكسينيل كولين (Succinyl choline) والـ بيتانيكول (الـ يوكولين) )
- ٣- عالي الارتباط ببروتين بلازما الدم ولكن لا يحل محل الأدوية الأخرى المرتبطة ببروتين بلازما الدم مثل الـ فيورازيميد (Furazemide) الـ ديجوكسين أو الـ ورفارين (Warfarin) .

#### الجرعة وطريقة تناول

- ١- الدواء متوفر في شكل أقراص ٥ ، ١٠ مجم .
- ٢- الجرعة المبنية ٥ مجم ليلاً .
- ٣- لو كانت الجرعة محتملة ولوحظ إفادة بعد ٤ أسابيع يجب رفع الجرعة إلى الجرعة الداعمة ١٠ مجم مساء .

### ٣- الـ ريفا ستيجمين Rivastigmine (اكسيلون Exelon)

أحد مثبطات الإنزيم إستراز الـ أستيل كولين

#### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء من القناة الهضمية عند تناوله بالفم .
- ٢- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم في خلال ساعة واحدة .
- ٣- التأثير ربما يتأخر لمدة ٩٠ دقيقة لو تم تناوله مع الطعام .

٤- العمر النصفى للدواء ساعة واحدة لكن بسبب أنه يظل مرتبط بـ إستراز الكولين جرعة واحدة نشطة علاجياً لمدة ١٠ ساعات ويتناول جرعتين في اليوم .

#### تأثير الدواء

مثل الـ دونيبيلول ولكن بعض الشيء يمتلك نشاط طرفي أكثر من الـ دونيبيلول وهذا يجعله أكثر احتمالاً في التسبب في أعراض القناة الهضمية من الـ دونيبيلول.

#### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- الـ ريفاستيجمين عامةً محتمل جيداً .
- ٢- الجرعة الموصى بها ربما نحتاج التدرج في بداية الفترة العلاجية للحد من التأثيرات الجانبية على القناة الهضمية و الجهاز العصبي المركزي.
- ٣- الأعراض البسيطة أكثر شيوعاً مع جرعة أعلى من ٦ مجم في اليوم وعندما توجد تمثل للتحسن بمجرد خفض الجرعة .
- ٤- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي :
  - ١- الغثيان ٣٨% .
  - ٢- القيء ٢٤% .
  - ٣- الدوخة ٢٠% .
  - ٤- الصداع ١٦% .
  - ٥- الإسهال ١٦% .
  - ٦- ألم البطن ١٢% .
  - ٧- قلة الشهية ١٢% .
  - ٨- الإجهاد ٧% .
  - ٩- النعاس ٦% .
- ٥- التأثيرات الجانبية على الجهاز العصبي المركزي و التأثيرات الطنفسية أيضاً تحدث بتكرار مع الـ ريفاستيجمين أكثر من حدوثها مع المرضى (placebo)
- ٦- فقد الوزن ربما يحدث مع الدواء .
- ٧- لا يسبب أي شذوذات في الكبد و الدم و الكلى و الكهارل .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- الـ ريفاستيجمين معظمه غير مرتبط ببلازما الدم ولا يمتلك أي تداخل دوائي معروف ذو أهمية .
- ٢- يؤخذ بحذر مع الأدوية المحاكية لـ الـ كولين .

#### الجرعة وطريقة تناول

- ١- الدواء متوفر في شكل كبسولات ١,٥ ، ٣ ، ٤,٥ ، ٦ مجم .
- ٢- الجرعة الموصى بها ١,٥ مجم مرتين في اليوم على الأقل لمدة أسبوعين.
- ٣- بعد ذلك تزداد الجرعة ١,٥ مجم في اليوم كل أسبوعين على الأقل حتى تصل الجرعة الهدف ٦ مجم في اليوم مقسمة على جرعتين متساويتين. لو كانت الجرعة محتمة ، ترفع الجرعة بالتدرج لأعلى حتى نصل للجرعة القصوى ٦ مجم مرتين في اليوم .
- ٤- خطر التأثيرات الجانبية على القناة الهضمية يمكن أن ينخفض بتناول الدواء مع الطعام .



## ٤- الـ جالانتامين Galantamine (الـ ريمينيل Reminyl)

هو أحد مثبطات الإنزيم إستراز الكولين

حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء من القناة الهضمية بعد تناوله بالفم .
- ٢- يصل الدواء للمستوى الأعلى في بلازما الدم بعد ساعة واحدة من التناول.
- ٣- التأثير ربما يتأخر ٩٠ دقيقة عند تناول الدواء مع الطعام .

تأثير الدواء

- ١- الـ جالانتامين يعمل كشادة على مواضع النيكوتين بدون إحداث إزالة الحساسية و أيضاً مثبط لـ أنزيم إستراز الكولين . هذه القدرة لتعزيز حساسية مستقبلات الـ أستيل كولين مملوكة فقط بواسطة الـ جالانتامين والـ فسوسيتيجمين .
- ٢- طريقة التأثير مشابهة لـ الـ بنزوديازيبين على مواضع (أ) من الجابا (GABA) site A .
- ٣- يمتلك نشاط محاكي لـ الكولين .
- ٤- آلية التأثير مشابهة لمثبطات إستراز الكولين الأخرى ولكن يظهر نشاط طرفي أكثر بعض الشيء من الـ دونيبيل و هذا أكثر احتمالاً للتسبب في التأثيرات الجانبية على القناة الهضمية من الـ دونيبيل .

الاستخدامات العلاجية

- ١- مؤثر في علاج الخلل المعرفي في خرف ألزهايمر .
- ٢- مثل مثبطات الإنزيم إستراز الكولين يستخدم في بطء فقد الذاكرة وخفض عدم الشعور و الاكتئاب و الهلوس و القلق و المرح و السلوكيات الحركية غير الهادفة .

التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

- ١- الـ جالانتامين محتمل جيداً و عند جرعة ٨ مجم في اليوم ، يحدث تحسن معرفي في المرضى مع خلل بسيط أو متوسط .
- ٢- مع الجرعة المرتفعة ( ٢٤ مجم في اليوم ) خطر التأثيرات الجانبية يرتفع ويشتمل على الإغماء و التأثيرات الجانبية على القناة الهضمية (الغثيان و القيء و الإسهال ) ولها علاقة بالجرعة و في ٥% من المرضى تؤدي إلى وقف الدواء .

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- تزامن تناول الدواء مع الباروكستين و الـ أريثرومايسين يزيد مستوى الـ جالاتامين في بلازما الدم .
- ٢- يؤخذ بحذر مع الأدوية المحاكية للكولين .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- الدواء متوفر في شكل أقراص ٤ ، ٨ ، ١٢ مجم /ملتر محلول بالفم .
- ٢- الجرعة المبدئية الموصى بها ٤مجم مرتين في اليوم .
- ٣- بعد ٤ أسابيع الجرعة يجب أن ترفع لـ ٨مجم مرتين في اليوم (١٦مجم في اليوم) . لو كان الجرعة محتملة زيادة إضافية ١٢مجم مرتين في اليوم بعد أسابيع قليلة من الجرعة السابقة .
- ٤- تناوله مع الطعام يقلل التأثيرات الجانبية على القناة الهضمية .
- ٥- يجب تجنب جرعة أكثر من ١٦مجم في اليوم في المرضى بخلل في الكلى.

## ٤- الـ ميمانتين Memantine

- ١- ضادة لمستقبلات ن - ميثيل - د أسبارتيت
- ٢- أليه عمله لأحداث تأثير إكلينيكي تختلف كثيراً عن العوامل الحديثة المتوفرة لعلاج مرضى ألزهايمر . الكل يعمل على تعديل تركيز الـ أستيل كولين كناقل عصبي .
- ٣- بواسطة غلق مستقبلات الـ ن- ميثيل - د - أسبارتيت يعمل على حماية العصبونات من فرط الإثارة بواسطة الـ جلوتاميت ( الناقل العصبي المثير) بدون تداخل مع دور الـ جلوتاميت في وظائف العصبونات الطبيعية. ليس مثل بعض ضادات مستقبلات ن ميثيل - د - أسبارتيت ، يلعب دور مكمل في المسارات العصبية المرتبطة بـ التعلم و الذاكرة . ربما يؤثر في حركة الإشارات الكهربائية عبر ٧٠% تقريباً من التشابكات المثيرة في الجهاز العصبي المركزي .
- ٤- زيادة كمية الـ جلوتاميت يمكن من ناحية أخرى أن تتلف الخلايا بواسطة تسببها في الإثارة الكبيرة جداً .
- ٥- الإثارة التسممية (Excitotoxicity) الناتج عن الـ جلوتاميت نظرياً مسؤول عن وفاة الخلية العصبية الملاحظ في مرض ألزهايمر وبالإضافة إلى اضطرابات التحلل العصبي الأخرى (Neurodegenerative disorders).
- ٦- الـ ميمانتين معروف بـ أكاتينول (Akatinol) وحالياً يستخدم في أوروبا.

## المضادات الكولنرجية Anticholinergics

الأدوية المضادة للفعل الكولنرجي تستخدم في علاج اضطراب الحركة الناتج عن تأثير العلاج خاصة الشلل الرعاش

### حرائك الدواء

- ١- كل الأدوية المضادة للفعل الكولنرجي تمتص جيداً من القناة الهضمية بعد تناولها بالفم وكل الأدوية تعبر الحاجز الدموي الدماغي .
- ٢- الـ ترياي هيكسيفينيديل ( Trihexyphenidyl ) و الـ بنزوتروبين ( Benzotropine ) يصل إلى المستوى الأعلى من التركيز بعد ٢- ٣ ساعات من تناول بالفم ويمتلكا مدة عمل ١- ١٢ ساعة .
- ٣- الـ بنزوتروبين يمتص سريعاً بالتساوي عن طريق الوريد و العضل ويفضل عن طريق العضل بسبب انخفاض خطر التأثيرات الجانبية .

### تأثير الدواء

- ١- تعمل مضادات الفعل الكولنرجي بخلق مستقبلات الـ أستيل كولين المسكارينية . وليس لها تأثير على مستقبلات النيكوتين .
- ٢- الـ بنزوتروبين و الـ إيثوبروبازين ( Ethopropazine ) تمتلك بعض التأثيرات المضادة للهستامين .
- ٣- الـ ترياي هيكسيفينيديل أكثر تنبئها خلال العصبونات الدوبامينرجية .
- ٤- الـ بنزوتروبين أقل تنبئها وأقل في سوء الاستخدام .

### التأثير على الأعضاء و الأجهزة الخاصة

النشاط المضار للمسكارين للأدوية المضادة للفعل الكولنرجي تؤثر على وظيفة العقد العصبية و أكثر شيوعا تؤثر على القناة الهضمية ، والقلب و المثانة و الوظائف البار سمبتاوية الأخرى .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- الشلل الرعاش الناتج من مضادات الذهان . وكل أنواع مضادات الفعل الكولنرجي متساوية في التأثير في علاج أعراض الشلل الرعاش .
- ٢- التوتتر الحاد الناتج من مضادات الذهان .
- ٣- الزلز الناتج من مضادات الذهان ، لا يعتبر في تأثير مضادات مستقبلات بيتا الأدرنجية ، و الـ بنزوتروبين و الـ كلونيدين .
- ٤- في الفصام يحسن الأعراض السلبية (بعض الدراسات) .

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

(١) - تنتج عن التأثيرات الجانبية عن مستقبلات الـ أستيل كولين المسكارينية ينتج عنه (عمل مماثل للأتروبين) هذه الأعراض :

- ١- اهتزاز الرؤية .
  - ٢- الإمساك .
  - ٣- جفاف الحلق .
  - ٤- نقص التعرق .
  - ٥- تأخر القذف .
  - ٦- الهذيان في كبار السن مع جرعة متوسطة .
  - ٧- امتداد الأزمات الربوية (Asthma) .
  - ٨- اشتداد الجلوكوما ضيقة الزاوية ( يتجنب في الجلوكوما ) .
  - ٩- مشكلات الذكرة في كبار السن مع الجرعة المتوسطة .
  - ١٠- تأخذ بحذر مع تضخم البروستاتا ، و الجلوكوما واحتباس البول .
- (٢) - التسمم بمضادات الفعل الكولنرجي يصاحب بـ تأثيرات جانبية خطيرة التي تتميز بـ :

- ١- الهذيان .
  - ٢- الغيبوبة .
  - ٣- التشنجات .
  - ٤- التاجج .
  - ٥- الهلوسة .
  - ٦- انخفاض شديد في ضغط الدم .
  - ٧- تسرع القلب الجيبى .
  - ٨- الأعراض الطرفية مثل اتساع حدقة العين وجفاف الجلد ، والاحمرار و ارتفاع حرارة الجسم واحتباس البول .
- العلاج

- ١- التوقف المباشر عن تناول الدواء .
- ٢- يمكن التشخيص و العلاج بـ الـ فيسيوستجمين (Physostigmine) (إيزيرين) ١ - ٢ مجم في الوريد (١مجم كل دقيقتين) أو عضل كل ٣٠ أو ٦٠ دقيقة . يمكن أن يكرر ١٥ - ٢٠ دقيقة لو لم يحدث تحسن .
- ٣- العلاج بـ الـ فيسيوستجمين يجب أن يتم فقط في الحالات الخطيرة وفي توفر أجهزة مراقبة القلب و الأجهزة الأخرى الداعمة للحياة . لأن الـ فيسيوستجمين يمكن أن يؤدي إلى انخفاض شديد في ضغط الدم و انقباض في الشعب الهوائية التي تعود بـ حقن الـ أتروبين ٠,٥ مجم في الوريد بسرعة لكل من الـ فيسيوستجمين تم أخذها .

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- معظم التداخلات الدوائية مع الأدوية الطبنفسية التي تمتلك نشاط مرتفع مضاد للفعل الكولنرجي مثل : مضادات مستقبلات الدوبامين مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات ومثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .
- ٢- عدد من الأدوية لها نشاط مضاد للفعل الكولنرجي مثل الـ ديجوكسين و الـ فروزيميد و الـ ثيوفيلين و الـ بردنيزولين الـ سيميتدين و الـ نيفيديبين . وتناولهما معاً يمكن أن يؤدي إلى متلازمة التسمم بالمضادات الكولنرجية .

٣- الأدوية المضادة للفعل الكولنجي يمكن أيضاً أن تؤخر إفراغ المعدة وبذلك تقلل امتصاص الأدوية التي تتكسر في المعدة وعادة تمتص في الأثنى عشر مثلاً الليفودوبا ومضادات مستقبلات الدوبامين.

الجرعة وطريقة تناول

(١) لعلاج الشلل الرعاش الناتج من مضادات الذهان :

- ١- الجرعة ١ - ٤مجم ١ - ٤ مرات في اليوم .
- ٢- لمدة ٤ - ٨ أسابيع حينئذ يجب التوقف لتقييم ما إذا كنا ما زلنا في احتياج للاستمرار أم لا والتوقف يجب أن يكون خلال ١ - ٢ أسبوع .
- ٣- استخدام مضادات الفعل الكولنجي ك عامل وقائي للشلل الرعاش الناتج من مضادات الذهان بما أن الأعراض خفيفة وبدايتها تدريجية تعطى الطبيب الوقت لبدا العلاج فقط بعد الاحتياج الواضح . بينما في الرجال (صغار السن) الوقاية ربما نحتاجها خاصة مع استخدام مضادات مستقبلات الدوبامين (٢) التوتّر العضلي الحاد الناتج من مضادات الذهان:

- ١- الـ بنزوتروبين ١-٢مجم أو ما يكافئها من الأدوية الأخرى عن طريق العضل يكرر خلال ٢٠ - ٣٠ دقيقة عند الاحتياج . ولو مازال الشخص لم يتحسن بعد ٢٠-٣٠ دقيقة يعطى الـ بنزوديازيبين (الـ لورازيبام) ١مجم عن طريق العضل أو الوريد.
- ٢- التوتّر العضلي الحاد في الحنجرة يكون من الطوارئ الطبية ويجب أن يعالج بـ الـ بنزوتروبين حتى ٤مجم في خلال فترة ١٠ دقائق يتبع ١-٢مجم من الـ لورازيبام ويعطى ببطء عن طريق الوريد .
- ٣- الوقاية ضد التوتّر العضلي الحاد تستخدم في الأشخاص الذين حدث لهم نوبة واحدة أو مع الأشخاص مع ارتفاع الخطر (الرجال صغار السن الذين يتناولون مضادات مستقبلات الـ دوبامين العالية القوة تعطى في حالة الوقاية لمدة ٤ - ٨ أسابيع ويسحب بالتدرج في ١ - ٢ أسبوع.

### جدول يوضح الأدوية المضادة للفعل الكولنجي

الاسم العلمي	الاسم التجاري	حجم القرص	الحقن	جرعة الفم اليومية	الحقن بالوريد أو العضل
١- الـ بنزوتروبين (Benztropine)	الـ كوجنتين (Cogentin)	١٠٠ . ٢مجم	١مجم/ مليلتر	١مجم ٣-١ مرات يوميا	١- ٢مجم
٢- الـ بيريدين (Bperidene)	الـ اكينيتون (Akineton)	٢مجم	٥مجم/ مليلتر	٢مجم ١ - ٣ مرات يوميا	٢مجم
٣- الـ إيثوبروبازين Ethopropazine	الـ پارسيدول (Parsidol)	١٠٠ . ٥مجم	-	١مجم ٣-١ مرات يوميا	-
٤- الـ أورفينادرين (Orphenadrine)	الـ نورفليكس (Norflex)	١٠٠مجم	٣٠مجم / مليلتر	١٠٠ . ٥مجم ٣ مرات يوميا	٦٠مجم بالوريد تعطى في مدة ٥ دقائق
٥- الـ بروسيكلدين (Procyclidine)	الـ كيمدرين Kemadrin	٥مجم	-	٢,٥ - ٥مجم ٣ مرات يوميا	-
٦- الـ تري هيكسيفينيدول (Trihexyphenidyl)	الـ أرتان (Artane)	٢٠٥مجم أكسير ٢مجم/ ٥ مليلتر	-	٢ - ٥مجم ٤ - ٢ مرات يوميا	-

## الد أمانتادين Amantadine

الد أمانتادين يستخدم أولاً لعلاج اضطراب الحركة الناتج من مضادات الذهان مثل الشلل الرعاش ويستخدم أيضاً كعامل مضاد للفيروسات كوقاية وعلاج و العدوى بالأنفلونزا (أ) (Influenza. A).

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء جيداً من القناة الهضمية بعد تناوله عن طريق الفم .
- ٢- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٢ - ٣ ساعات تقريباً من تناول .
- ٣- حالة المستوى الثابت للدواء في بلازما الدم نحصل عليه بعد ٤ - ٥ أيام من العلاج تقريباً .
- ٤- العمر النصفي للدواء حوالي ١٦ - ٢٤ ساعة .
- ٥- يفرغ بدون تأيض في البول.
- ٦- في حالة فشل الكلى الد أمانتادين يتجمع في الجسم.

### تأثير الدواء

- ١- الد أمانتادين يعمل على غلق المستقبلات المسكارينية .
- ٢- الد أمانتادين يزيد الدوبامين في الجهاز العصبي (غير معروف الآلية) ولكن يمكن عن طريق :
  - أ - إفراز الدوبامين من الحويصلات .
  - ب - غلق إعادة امتصاص الدوبامين قبل التشابك .
  - ج - تأثير شاد(مماثل) على مستقبلات الدوبامين بعد التشابك .

### التأثيرات على الأعضاء والأجهزة الخاصة

الد أمانتادين يصاحب بـ تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي و الجهاز الهضمي عند الجرعة المرتفعة .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- الاستخدام الأولي لـ الد أمانتادين في الطب النفسي يكون لعلاج أعراض و علامات خارج الهرمية (Eps) مثل الشلل الرعاش .
- ٢- مؤثر مثل مضادات الفعل الكولنرجي في علاج الشلل الرعاش ولكن لا يعتبر مثلها في علاج التوتر العضلي الحاد ولا يستخدم في علاج اضطراب الحركة الأجل و الزلز.
- ٣- يفضل في الأشخاص كبار السن الذين يستخدمون مضادات مستقبلات الدوبامين منخفضة القوة .
- ٤- يستخدم في المجال الطبي لـ علاج الشلل الرعاش المسبب و علاج الشلل الرعاش غير معروف السبب .

## التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

- ١- الـ أمانتادين أفضل احتمالاً من المضادات الكولنرجية .
  - ٢- أقل تأثيراً على الذاكرة في الجرعات المتوسطة .
  - ٣- الدوخة ، والأرق ، وخلل التركيز في ٥ - ١٠ % من المرضى .
  - ٤- سرعة الاستثارة والقلق ، والترنح في ١ - ٥ % من المرضى .
  - ٥- أكثر التأثيرات الخطيرة على الجهاز العصبي المركزي مشتملة على التشنجات والأعراض الذاتية تم تسجيلها .
  - ٦- الغثيان أكثر التأثيرات الجانبية الطرفية شيوعاً وسجل أيضاً الصداع وفقد الشهية وبقع جلدية .
  - ٧- تغير لون الجلد إلى أرجواني (purple discoloration) بسبب اتساع في الأوعية الدموية ويحدث ذلك في الأرجل في ٥ % من الأشخاص الذين يتناولون الدواء لمدة شهر وتتنخفض برفع الأرجل وتختفي بعد التوقف عن تناول الدواء .
  - ٨- لا يستخدم أثناء الحمل بسبب تشوهات في الأجنة ويفرز في لبن الأم ولذلك لا يستخدم في حالة الرضاعة .
  - ٩- يمنع نسبياً في حالات أمراض الكلى والصرع ويستخدم بحذر مع مرضى القلب والوذن (التورم) .
  - ١٠- الجرعة الزائدة .
- محاولة الانتحار مع الجرعة الزائدة من الـ أمانتادين مهددة للحياة. والأعراض يمكن أن تشتمل على : ذهانات تسممية (تشوش الوعي و الهلوس والعدوان ) وتوقف القلب و الرنة ، والعلاج الطارئ يبدأ ب غسيل المعدة .
- التفاعلات الدوائية - الدوائية
- ١- تناول الدواء مع الـ فينلزين (نارديل) أو مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية ربما يزيد ضغط الدم .
  - ٢- تناول الدواء مع منبهات الجهاز العصبي يمكن أن يؤدي إلى الأرق وسرعة الاستثارة ، والعصبية (الترفة) ومن الممكن حدوث التشنجات أو عدم انتظام نبضات القلب .
  - ٣- الجمع بين مضادات الفعل الكولنرجي والـ أمانتادين يؤدي إلى اشتداد التأثيرات الجانبية مثل تشوش الوعي والهلوسة والكوابيس وجفاف الحلق و اهتزاز الرؤية .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- الـ أمنتادين متوفر في شكل كبسولات ١٠٠ مجم، و شراب ٥٠ مجم/ ٥ ملليتر.
- ٢- الجرعة المبدئية ١٠٠ مجم مرتين في اليوم بالفم تزداد الجرعة بحذر حتى ٢٠٠ مجم مرتين في اليوم .
- ٣- لو نجح الدواء في علاج اضطرابات الحركة الناتجة عن مضادات الذهان يستمر لمدة ٤ - ٦ أسابيع حينئذ يوقف بالتدرج ( ١ - ٢ أسبوع ) لمعرفة ما إذا كان الشخص لديه قدرة تحمل التأثيرات الجانبية العصبية.



## مثبطات قنوات الكالسيوم Ca channal inhibitors (ضادات قنوات الكالسيوم أو مغلقات قنوات الكالسيوم)

وجد أولاً كدواء للقلب لـ علاج ضغط الدم المرتفع والنزحة الصدرية وعلاج خاص لـ خلل نظم القلب .

### الأنواع

يوجد أكثر من ١٢ نوع ولكن فقط ٤ أنواع هي التي تستخدم في الطب النفسي.

- ١- الـ فيراباميل Verapmil (الـ ازوبيتن Isopeten) .
- ٢- الـ نيفيديبين Neifedipine (الـ أدالات Adalat) .
- ٣- الـ ديلتيازيم Diltiazem (الـ كارديازيم Cardiazem) .
- ٤- الـ نيموديابين Nimodipine (الـ نيموتوب Nimotop) .

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء جيداً من القناة الهضمية بعد تناولها بالفم .
- ٢- كل الأربعة أنواع تتأبض في الكبد بتأثير المرور الأول .
- ٣- تركيز الدواء في بلازما الدم يختلف من شخص لآخر ويختلف داخل الشخص الواحد بعد جرعة واحدة .
- ٤- العمر النصفى لـ الفيراباميل بعد الجرعة الأولى ٢ - ٨ ساعات ويزداد لـ ٥ - ١٢ ساعة بعد قليل من الأيام الأولى .
- ٥- العمر النصفى لـ مغلقات قنوات الكالسيوم الأخرى يتراوح ١ - ٢ ساعة لـ الـ نيموديابين والـ أزراديبين ولـ ٣٠ - ٥٠ ساعة لـ الـ املوديبين .
- ٦- يمر خلال الحاجز الدموي الدماغي وتركيزه في السائل النخاعي الشوكي حوالي ٠,٠٥% من تركيز بلازما الدم .

### تأثير الدواء

- ١- يثبط تدفق الكالسيوم لـ العصبونات خلال نوع واحد من قنوات الكالسيوم. المعتمدة على الفولتاج يسمى قنوات الكالسيوم النوع لـ (L-type Ca Channal)
- ٢- الـ نيفيديبين والـ نيموديابين يرتبط مع أماكن مختلفة عن الـ فيراباميل والـ ديلتيازيم .
- ٣- أيون الكالسيوم يكون الرسول (الوسيط) الثاني داخل العصبون و الكالسيوم داخل الخلية يمتلك العديد من الوظائف مشتملاً على تنشيط كيناز الكالسيوم المعتمد (Activation of Ca dependent kinase)
- ٤- تدفق الكالسيوم ربما يكون خطوة واحدة من سلسلة الأحداث الجزئية الافتراضية لتكون مسنولة عن التسمم المنبه لتلف الخلية الذي يؤدي إلى وفاة العصبون ( في الزهيمر ) .

التأثير على الأعضاء و الأجهزة الخاصة

- ١- التأثير الكبير على الأوعية الدموية يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية .
- ٢- إدرار البول.
- ٣- الـ تتداخل مع التوصيل الأذيني البطيني ربما يؤدي إلى غلق التوصيل الأذيني البطيني خاصة في كبار السن .

### الاستخدامات في الطب النفسي

#### (١) اضطراب ثنائي القطب ١

- ١- يستخدم في كل من علاج القصور المدى و الداعم (maintenance) .
- ٢- الخطر الرابع في العلاج بعد المحاولة بـ الليثيوم والتيجريتول و الـ فالبرويت.
- ٣- يحطات عند جمعه مع الليثيوم أو التيجريتول يمكن أن يؤدي إلى زيادة خطر التسمم العصبي.
- ٤- الـ نيموديبيين ربما يؤثر خاصة في اضطراب ثنائي القطب سريع الدورات . والمتطرفة في سرعة الدورات (Ultra Rapid) نبدأ مع جرعة منخفضة و تزداد الجرعة كل ٤ - ٥ أيام حتى نرى الاستجابة الإكلينيكية أو ظهور التأثير الجانبي . بمجرد السيطرة على الأعراض ، الأدوية طويلة المفعول مثل الـ أملوديبين يمكن أن يستمر كـ علاج داعم .
- ٥- الفشل في الاستجابة لـ جرعة الـ فيراباميل لا يستبعد استجابة مناسبة لـ واحدة من الأدوية الأخرى .

#### (٢) اضطراب الاكتئاب القصور المدى المتكرر .

(٣) أزمة ضغط الدم المرتفع مع مثبطات الإنزيم المؤكسد للأيمينات الأحادية (فيه خلاف) .

(٤) الـ نيموديبيين لعلاج الخرف (دراسات قليلة) خلال خفض تدفق الكالسيوم الذي يؤدي إلى وفاة العصبون.

(٥) يستخدم في اضطرابات أخرى مثل:

- ١- اضطراب توريت . ٢- مرض هنتنجتون . ٣- اضطراب الهلع .
- ٤- اضطراب عكر المزاج قبل الدورة . ٥- اضطراب الاندفاع المتردد .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- القلب والأوعية الدموية : ارتفاع ضغط الدم و بطء القلب و غلق التوصيل الأذيني والبطيني و يؤخذ بحذر مع مرضى القلب .
- ٢- الفتاة الهضمية : الإمساك والغثيان وجفاف الحلق و اضطراب البطن .
- ٣- الجهاز العصبي : الدوخة والصداع والإجهاد .
- ٤- الـ ديلتيازيم يؤدي إلى زيادة الحركة فقد الشعور و الشلل الرعاش .
- ٥- الـ فيراباميل يؤدي إلى الهذيان وفرط البرولاكتين و إفراز اللبن من الثدي .
- ٤- يجب تجنب هذه الأدوية في الحمل و الرضاعة (يفرز في اللبن).

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- لا يستخدم مع الأشخاص الذين يتناولون مضادات الضغط المنخفض : مثل مغلفات بيتا ومدرات البول وموسعات الأوعية الدموية ومثبطات الإنزيم المحول لـ انجيوتنسين أو مضادات خلل نظم القلب مثل الـ كينيدين والـ ديجوكسين إلا تحت إشراف طبيب أمراض باطنية أو أخصائي قلب وذلك عند الضرورة .

٢- الـ فيراباميل والـ ديلتيازيم (ليس الـ نيفيديبين) سجلا ترسيب التسمم الناتج عن التجريتول.

٣- الجمع مع الليثيوم يؤدي إلى التسمم العصبي ربما يكون قاتلاً .

٤- الـ سيميدين يزيد تركيز بلازما الدم لـ الـ نيفيديبين والـ ديلتيازيم .

التداخلات المعملية : لا يوجد تداخلات معملية معروفة

## الجرعة وطريقة تناول

١- الـ فيراباميل - متوفر في شكل أقراص ٤٠ ، ٨٠ ، ١٢٠ مجم أقراص و ١٢٠ ، ١٨٠ ، ٢٤٠ مجم أقراص ذات الإفراغ الممتد . نبدأ بـ ٤٠ مجم ثلاث مرات في اليوم يمكن أن تزداد كل ٤ - ٥ أيام حتى ٨٠ - ١٢٠ مجم ثلاث مرات في اليوم ويجب عمل رسم قلب ومتابعة ضغط الدم في المرضى فوق سن الأربعين .

٢- الـ نيفيديبين متوفر في شكل كبسولات ١٠ ، ٢٠ مجم و ٣٠ ، ٦٠ ، ٩٠ مجم أقراص ذات الإفراغ الممتد . نبدأ بـ ١٠ مجم بالفم ٣ - ٤ مرات في اليوم يمكن زيادتها إلى أقصى جرعة ١٢٠ مجم في اليوم .

٣- الـ نيموديبيبن متوفر في شكل كبسولات ٣٠ مجم . يستخدم ٦٠ مجم كل ٤ ساعات لـ اضطراب الوجدان ثنائي القطب المتطرف في سرعة الدورات . وأحياناً لفترة قصيرة حتى ٦٣٠ مجم في اليوم .

## ضادات (مضادات) مستقبلات بيتا الأدرنجية B-Adrenergic Receptor Antagonists (مغلقات بيتا B-Blockers)

ضادات مستقبلات بيتا الأدرنجية أكثر استخداماً في المجال الطبي بسبب تأثيرها الطرقي في علاج :

- ١- ضغط الدم المرتفع .
  - ٢- الذبح الصدرية.
  - ٣- بعض خلل نظم القلب.
  - ٤- أعراض زيادة إفراز الغدة الدرقية.
- والدواء يستخدم لـ تأثيره المركزي في علاج الشقيقة (الصداع النصفي) وبسبب تأثيره المركزي والطرقي يستخدم في الطب النفسي.

الأنواع المستخدمة في الطب النفسي

- ١- البروبرونولول Propranolol (الاندرال) .
- ٢- النادولول Nadolo (الـ كورجارد Corgard).
- ٣- البندولول Pindolol (الـ فيسكين viskin)
- ٤- الـ لابيتالول Labetalol (الـ نورمودين Normadyne) .
- ٥- الـ ميتوبرولول Metoprolol (الـ لوبريسور Lopressor) .
- ٦- الـ أتينولول Atenolol (الـ تينورمين Tenormin) .
- ٧- الـ أسيبوتولول Acebutolol (الـ سيكترال sactal) .

حرائك الدواء

- ١- ضادات مستقبلات بيتا الأدرنجية تختلف فيما يتعلق بـ : الألفة و الجاذبية للدهون (Lipophilic) والأبيض والانتقائية لمستقبلات بيتا و العمر النصفي .
- ٢- الامتصاص في القناة الهضمية الدواء يذوب في الدهون (بمعنى أكثر ألفة مع الدهون ) يعبر الحاجز الدموي الدماغي ويدخل الدماغ و الدواء الذي أقل إذابة في الدهون أقل عبوراً للحاجز الدموي الدماغي .
- ٣- عندما نحتاج لـ تأثير على الجهاز العصبي تستخدم الأدوية الأكثر إذابة في الدهون مثل الـ بروبرونولول ، الـ ميتوبرولول ومتوسطة الإذابة في الدهون مثل الـ بندولول والـ لابيتالول . وعندما نحتاج التأثير الطرقي فقط تستخدم الأدوية التي أقل إذابة في الدهون مثل الـ أتينولول والـ نادولول والـ أسيبوتولول .
- ٤- تتأبض في الكبد وفي الكلى. كل الأنواع في الكبد عدا الـ أتينولول والـ نادولول في الكلى .

تأثير الدواء

- ١- الـ بروبرونولول والـ نادولول والـ بندولول والـ لابيتالول يمتلك قوة مساوية على كل من مستقبلات بيتا النوع ١ ، ٢ (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>) بينما الـ ميتوبرولول والـ أتينولول والـ أسيبوتولول يمتلك ألفة كبيرة لـ مستقبلات بيتا (B<sub>1</sub>) أكثر

من الألفة لمستقبلات بيتا<sub>2</sub> (B<sub>2</sub>) . الانتقانية النسبية لـ بيتا<sub>1</sub> يمنح تأثير قليل وعاني ورنوي وبالرغم من ذلك يجب أن يستخدم بحذر مع الأشخاص المرضى بمرض الأزمة الربوية بسبب أن الأدوية تمتلك بعض النشاط على مستقبلات بيتا<sub>1</sub> .

٢- ال بيندولولول يمتلك تأثير المحاكيات السيمبأوية إضافة لـ التأثير الضاد لمستقبلات بيتا الأدرنجية الذي يتيح استخدامه زيادة تأثير الأدوية المضادة للاكتئاب .

٣- ال بيندولول ، ال بروبرونولول وال نادولول يمتلك بعض النشاطات الضادة لمستقبلات السيروتونين النوع أ<sub>1</sub> (5HT<sub>1A</sub>)

### الاستخدامات العلاجية

- ١- اضطرابات القلق خاصة الخوف الاجتماعي .
- ٢- الرعشة المتعلقة بالوضع الناتجة من الليثيوم .
- ٣- الزلز الناتج من مضادات الذهان .
- ٤- العدوان والسلوك العنيف .
- ٥- تقوية مضادات الاكتئاب .

### ١- تأثيره معروف في :

أ- قلق العمل (الأداء) (Performance Anxiety).

ب- الرعشة المتعلقة بالوضع الناتجة من الليثيوم.

ج- الزلز الناتج من مضادات الذهان .

٢- مؤثر على الأرجح في :

أ- كعلاج مساعد في الاتسحاب الكحولي و المواد الأخرى ذات العلاقة .

ب- كعلاج مساعد في العدوان والسلوك العنيف .

٣- تأثير ممكن في :

أ- زيادة مضادات الذهان .

ب- زيادة مضادات الاكتئاب .

وأكثر تفصيلا الاستخدامات العلاجية

(١) اضطرابات القلق :

١- تأثيره مرتفع في الخوف الاجتماعي (الأداء) ١٠ - ٤٠ مجم ٢٠- ٣٠ دقيقة قبل الموقف .

٢- عمله الطرقي يساعد في علاج الهلع واضطراب الكرب التابع لحدث أو اضطراب القلق العام .

٣- مغلقات بيتا ربما تؤدي إلى تبلد معرفي في بعض الأشخاص وهذا يكون وراء تحسن الأداء .

(٢) الرعشة المتعلقة بالوضع الناتجة من الليثيوم:

- ١- بداية نعمل على خفض جرعة الليثيوم و استخدام الليثيوم عند النوم فقط وتقليل الكافيين وهو من العوامل التي تزيد الرعشة .
  - ٢- على الأرجح مؤثر في الأدوية الأخرى التي تسبب الرعشة مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والـ فالبرويت .
  - ٣- الجرعة ٢٠ - ١٦٠ مجم ٢ - ٣ مرات في اليوم تكون مؤثرة في العلاج.
- (٣) الزلز الناتج من مضادات الذهان :

- ١- أكثر تأثيراً من مضادات الفعل الكولنرجي أو الـ بنزوديازيبين أيضا التأثير مختلف من مريض لآخر.
  - ٢- غير مؤثر في التوتتر العضلي أو الشلل الرعاش .
  - ٣- أكثر تأثيراً خلال عمله المركزي .
- (٤) العدوان والعنف :

- ١- ربما يؤثر في خفض عدد انفجارات العدوان و العنف في الأشخاص مع اضطرابات التحكم في النزعة و الفصام ومع العدوان المصاحب مع تلف الدماغ مثل الصدمات الدماغية والأورام ونقص الأكسجين والتهاب الدماغ و الاعتماد على الكحول و مرض هنتجتون .
  - ٢- بعض الدراسات تضيف ضادات مستقبلات بيتا الأدرجية للعلاج (مثل مضادات التشنج ومضادات الذهان والليثيوم ) جرعة الـ بروبرونولول لهذا الاستخدام تتراوح من ٥٠ - ٨٠٠ مجم في اليوم.
- (٥) الانسحاب الكحولي

- ١- يساعد البنزوديازيبين ولا يستخدم كعلاج منفرد.
- ٢- لا يتم أخذ البروبرونولول إذا كان معدل النبض أقل من ٥٠ نبضة في الدقيقة ويقترح الجرعات الآتية ٥٠ مجم من الـ بروبرونولول عندما يكون معدل النبض بين ٥٠ - ٨٠ نبضة في الدقيقة، و ١٠٠ مجم من الـ بروبرونولول عندما يكون معدل النبض ٨٠ أو أكثر .

- (٦) تقوية (زيادة) مضادات الاكتئاب Antidepressant Augmentation
- الـ جندولولول يستخدم لـ زيادة تأثير و الحث على سرعة فاعلية مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الأنتقانية ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والجلسات المحدثة للتشنجات الكهربائية ويعمل على قصر فترة الاستجابة العلاجية لـ مضادات الاكتئاب.

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- القلب والأوعية الدموية : انخفاض ضغط الدم وبطء نظم القلب (ضربات القلب) والدوخة وهبوط القلب المحتقن ويعمل على أن تسوء حالة التوصيل الأذيني البطيني ويمكن أن يؤدي إلى انحصار القلب الأذيني البطيني والوفاة .
- ٢- الجهاز التنفسي : الأزمة الربوية (أقل خطر مع الأدوية الأنتقانية لـ بيتا١)

٣- الأيض : تسوء حالة انخفاض السكر في الدم عند تناول مضادات السكر ويمنع في مرضى السكر بسبب أن الأدوية تضاد الاستجابة الفسيولوجية لانخفاض السكر بالدم .

٤- القناة الهضمية : الغثيان والقيء والإسهال و الإمساك وألم البطن.

٥- الاضطرابات الجنسية : مثل العنة (العجز الجنسي)

٦- الجهاز العصبي : الكسل والإجهاد وصعوبة الكلام والكوابيس الليلية والاكئاب (ممكن) والذهان (نادرا) .

٧- أخرى (نادرا) ظاهرة رينود.

٨- الانسحاب : أعاده سوء الذبحة الموجودة .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- البروبرونولول يسبب زيادة تركيز مضادات الذهان والـ ثيوفيلين و والـ ليفوثيروكسين ومضادات الصرع في بلازما الدم .

٢- الـ باريتيورات والـ فينيتوين والـ نيكوتين يؤدون إلى زيادة طرح مغلفات بيتا، المتأيضة في الكبد .

٣- مع مثبطات الإنزيم المؤكسد لأمينات الأحادية يحدث أزمة ضغط الدم المرتفع ويطء القلب و الأفضل استخدام جرعة منخفضة في حالة جمعهم معا .

٤- مع مغلفات قنوات الكالسيوم يخفض انقباضات عضلة القلب والتوصيل الأذيني البطيني ( A. V. nodal conduction ) .

#### موانع الاستخدام : (contraindications)

١- الأزمة الربوية .

٢- داء السكري المعتمد على الأنسولين .

٣- فشل (هبوط) القلب المحتقن .

٤- الذبحة الصدرية المستمرة .

٥- زيادة إفراز الغدة الدرقية .

التداخلات المعملية : لا يوجد تداخل معلمي معروف .

#### الجرعة وطريقة تناول

١- البروبرونولول متوفر في شكل ١٠ ، ٢٠ ، ٤٠ ، ٦٠ ، ٨٠ ، ٩٠ مجم أقراص ٤ ، ٨ ، ٨٠ مجم/ملتر محلول و ٦٠ ، ٨٠ ، ١٢٠ ، ١٦٠ مجم كبسولات مستمرة الإفراغ .

٢- الـ نادولول متوفر في شكل ٢٠ ، ٤٠ ، ٨٠ ، ١٢٠ ، ١٦٠ مجم أقراص.

٣- الـ بيندولول متوفر في شكل ٥ ، ١٠ مجم أقراص .

٤- الـ لايتالول متوفر في شكل ١٠٠ ، ٢٠٠ ، ٣٠٠ مجم أقراص .

٥- الـ ميتوبرولول متوفر في شكل ٥٠ ، ١٠٠ ، ١٥٠ ، ٢٠٠ ، ٣٠٠ ، ٤٠٠ ، ٥٠٠ ، ٦٠٠ ، ٧٠٠ ، ٨٠٠ ، ٩٠٠ ، ١٠٠٠ مجم أقراص و ٥٠ ، ١٠٠ ، ١٥٠ ، ٢٠٠ ، ٣٠٠ ، ٤٠٠ ، ٥٠٠ ، ٦٠٠ ، ٧٠٠ ، ٨٠٠ ، ٩٠٠ ، ١٠٠٠ مجم أقراص .

٦- الـ اتينولول متوفر في شكل ٢٥ ، ٥٠ ، ١٠٠ ، ١٥٠ ، ٢٠٠ ، ٣٠٠ ، ٤٠٠ ، ٥٠٠ ، ٦٠٠ ، ٧٠٠ ، ٨٠٠ ، ٩٠٠ ، ١٠٠٠ مجم أقراص .

٧- الـ اسيبوتولول متوفر في شكل ٢٠٠ ، ٤٠٠ ، ٦٠٠ ، ٨٠٠ ، ١٠٠٠ مجم كبسولات .

- ٨- لـ علاج الاضطرابات المزمنة: الـ بروبرونولول يبدأ عادة بتناول ١٠ مجم بالفم ٣ مرات في اليوم أو ٢٠ مجم بالفم مرتين في اليوم، و يمكن رفع الجرعة بـ ٢٠ - ٣٠ مجم في اليوم حتى التأثير العلاجي. نبدأ في تثبيت الجرعة عند المستوى المناسب لعلاج الاضطراب .
- ٩- لعلاج السلوك العدوانى أحيانا نحتاج جرعة حتى ٨٠٠ مجم في اليوم، التأثير العلاجي ربما لا يرى حتى يتناول الشخص الجرعة القصوى لمدة ٤ - ٨ أسابيع .
- ١٠- يجب استخدام جرعة مبدأيه اختباريه ٢٠ مجم في اليوم حتى يتم التعرف على التفاعل مع الدواء.
- ١١- الـ بروبرونولول يجب سحبه بالتدرج ٦٠ مجم في اليوم حتى تصل الجرعة ٦٠ مجم في اليوم نبدأ بسحب الدواء بـ ١٠ - ٢٠ مجم كل ٣ - ٤ أيام .



## شادات مستقبلات الفا٢ الأدرنجية

### 2- Adrenergic Receptor Agonists

#### الكلونيدين والجوانفاسين

#### Clonidine and Guanfacine

الكلونيدين والجوانفاسين شادات للمستقبلات ألفا٢ الأدرنجية قبل التشابك وفق عليها للاستخدام كمضاد لضغط الدم المرتفع .

#### حرائك الدواء

- ١- الكلو نيدين والجوانفاسين يمتصان جيداً من القناة الهضمية بعد تناولهم بالفم .
- ٢- يصلان إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ١-٣ ساعات بعد تناول الدواء عن طريق الفم .
- ٣- العمر النصفى للكلونيدين حوالي ٦-٢٠ ساعة و للجوانفاسين حوالي ١٠-٣٠ ساعة .
- ٤- الكلونيدين ٣٥% منه يتأيض في الكبد و ٦٥ يطرح بدون تغيير ويتأيض في الكلى ولا يوجد متأيضات نشطة .

#### تأثير الدواء

- ١- التأثير الشاد للدوائين علي مستقبلات الفا٢ الأدرنجية قبل التشابك في نواة السمبتاوي في الدماغ مما ينتج عنه نقص في كمية الـ نورأدرينالين المفرغ من النهايات العصبية قبل التشابك مما يساعد علي سكون نغمة السمبتاوي في الجسم ويخفض الإثارة .
- ٢- كل من عمله على انخفاض ضغط الدم وعمله علي الجهاز العصبي المركزي يحدث بواسطة مستقبلات الفا٢ الأدرنجية المركزية أكثر من الطرفية .

#### التأثير علي الأعضاء والأجهزة الخاصة

- ١- التأثير كخافض لضغط الدم بواسطة تنبيه مستقبلات الفا٢ الأدرنجية في النخاع المستطيل (Medulla oblongata) .
- ٢- ينتج عنه تهدئة ونوم وتأثير قليل علي وظيفة الكلى .

#### الاستخدامات العلاجية

- (١) انسحاب الـ أوبيويد والكحول والـ بنزوديازيبين أو النيكوتين .
- ١- الكلونيدين والـ جوانفاسين فاعلان في خفض أعراض الجهاز العصبي المستقل للانسحاب السريع لأوبيويد(مثل ارتفاع ضغط الدم وتسرع القلب واتساع حدقة العين والعرق و التدمع، وثر الآنف ولكن ليس الإحساس الشخصي .

- ٢- الـ كلونيدين (١، ٢، ٠، ١٠، ٢٠ مجم ٢-٤ مرات في اليوم) تبدأ به قبل إزالة السمية وحينئذ يسحب خلال ١-٢ أسبوع .
- ٣- الكلونيدين والـ جوانفاسين يمكنهم خفض أعراض انسحاب الكحول مشتملاً علي القلق والإسهال وتسرع القلب .
- ٤- الكلونيدين والـ جوانفاسين يمكنهم خفض أعراض قلق الرغبة الملحة وسرعة الاستثارة لانسحاب النيكوتين .
- ٥- رقعة الكلونيدين خلال الجلد مصاحبة بإذعان أفضل وطويلة المدى لإزالة أعراض التسمم من الأقراص .
- ٦- أيضاً يستخدم الـ كلونيدين لانسحاب من الـ ميثادون في المواليد (٥، ١٠، ٢٠ مجم مرتين يومياً )، وأيضاً في علاج انسحاب الـ ابويويد في المواليد (٣-٤ مجم/كجم) .
- (٢) اضطراب توريت
- ١- الكلونيدين والـ جوانفاسين أكثر تأثير في علاج اضطراب توريت يتبع به الهالوبيريدول والـ بيموزيد وأخيراً الـ ريسبيريدون والـ أولان زابين .
- ٢- الجرعة المبدئية للأطفال ٠,٠٥ مجم في اليوم يمكن رفعها إلى ٠,٣ مجم في اليوم على جرعات مقسمة .
- ٣- ثلاث شهور نحتاجها قبل التأثير المفيد لـ الكلونيدين ومعدل الاستجابة من صفر - ٧٠% .
- (٣) اضطرابات اللوازم الأخرى.
- الكلونيدين والـ جوانفاسين يخفض تكرارية وشدة اللوازم في الأشخاص مع اضطراب اللوازم مع أو بدون أعراض نقص الانتباه وفرط الحركة
- (٤) فرط الحركة والعدوان في الأطفال .
- ١- الكلونيدين والـ جوانفاسين يستخدمان كبديل مفيد لعلاج اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه يستخدم مكان المحاكيات السمبتاوية ومضادات الاكتئاب الذي يؤدي إلى إساءة معاكسة لفرط الحركة في بعض الأطفال مع التأخر العقلي والعدوان أو مظاهر متصل ذاتوية .
- ٢- الكلونيدين والـ جوانفاسين يحسن الوجدان ويخفض النشاط الحركي ويحسن التكيف الاجتماعي .
- ٣- الجرعة المبدئية مثل اضطراب توريت .
- (٥) اضطراب الكرب التابع لحادث .
- (٦) استخدامات أخرى :
- اضطرابات القلق (الهلع والوسواس القهري) والهوس والفصام واضطراب الحركة الأجل.

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- التأثيرات الجانبية أكثر شيوعاً التي ربما تؤدي إلى التوقف عن تعاطي الدواء في ١٠% من الأشخاص وهي : جفاف الحلق والعين والتهبنة وانخفاض ضغط الدم والإجهاد والدوخة والإمساك وسرعة الاستثارة والغثيان .
- ٢- اضطرابات جنسية يخبرها بعض الأشخاص .
- ٣- الجهاز العصبي (نادراً) وهي : الأرق والقلق و الاكتئاب و الكوابيس و الأحلام المزعجة و الهلوس .
- ٤- الانسحاب (التوقف المفاجئ) ربما يؤدي إلي الصداع والقلق وتسرع القلب وخفقان القلب والرعدة وعدم الاستقرار والعرق وارتفاع مفاجئ في ضغط الدم .
- ٥- الجرعة الزائدة:
- تشبه الجرعة الزائدة من الـ أوبيويد وهي الغيبوبة وضيق حدقة العين وانخفاض ضغط الدم ونقص النبض ومعدل التنفس .
- ٦- يأخذ بحذر مع :
  ١. مرض القلب ٢. خلل الكلي ٣. متلازمة رينود
  - ٧- يتجنب أثناء الحمل والرضاعة.

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات يؤدي إلى تثبيط في التأثير الخافض لضغط الدم لكل من الـ كلونيدين والـ جوانفاسين .
- ٢- الـ ترازودون يقوي انخفاض ضغط الدم والتهبنة عند جمعه مع الـ كلونيدين.
- ٣- مضادات ضغط الدم المرتفع أو أي دواء يسبب انخفاض في ضغط الدم كآثر جانبي ينتج عن ذلك زيادة هبوط ضغط الدم لو جمعا مع الـ كلونيدين والـ جوانفاسين .
- ٤- يزيد التأثير المثبط للجهاز العصبي المركزي للـ باربيتورات والكحول والأدوية المهدنة والنومة الأخرى .
- ٥- مع مغلفات بيتا يؤدي ظاهرة الإعادة مشتملة على ارتفاع ضغط الدم عندما يوقف الـ كلونيدين .
- ٦- الـ فيراباميل يؤدي إلى غلق التوصيل الأذيني البطيني وانخفاض ضغط الدم العميق .
- ٧- الـ يوهيمبين يغلق التأثير الدوائي الـ كلونيدين .
- ٨- تناول الـ كلونيدين مع الـ ميتيل فينيدات يكون خطر ويؤدي إلى الوفاة في بعض الأشخاص .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- الـ كلونيدين متوفر في شكل ٠,١ ، ٠,٢ ، ٠,٣ ، ٠,٤ مجم أقراص . الجرعة المبدئية ٠,١ مجم مرتين في اليوم ويمكن رفعها بواسطة ٠,١ مجم في اليوم

- للمستوى المناسب (١, ٢ مجم في اليوم) ويجب سحب الدواء بالتدريج لتجنب إعادة ارتفاع ضغط الدم التي تحدث بعد ٢٠ ساعة من آخر جرعة .
- ٢- شكل الرقعة الجلدية من الكلونيدين أسبوعياً متوفر بجرعة ١, ٠, ٢, ٠٠, ٠٠٠ مجم في اليوم التي تتغير كل أسبوع للراشدين وكل ٥ أيام للأطفال تزداد كل ١ - ٢ أسبوع عند التحول من الأشكال الفموية إلى الأشكال الجلدية يحدث تتداخل لمدة ٣- ٥ أيام .
- ٣- الـ جوانفاسين متوفر في شكل أقراص ١ ، ٢مجم والجرعة المبدئية ١مجم قبل النوم وهذه ربما تزداد لـ ٢مجم قبل النوم بعد ٣-٤ أسابيع لو كان ضرورياً.
- ٤- يوقف الدواء لو أن ضغط الدم كان أقل من ٦٠/٩٠ مللي زئبق.

## المحاكيات السمبتاوية و الأدوية المرتبطة بها Sympathomimetic and Related drugs

المحاكيات السمبتاوية أدوية تسبب تنبيهه مستقبلات ألفا و بيتا الأدرنجية مباشرة ك شادات وغير مباشر بسبب إفراغ الدوبامين و النورأدرينالين من النهايات العصبية قبل التشابك . ويشار لها بمعاني متعددة مثل منبهات ، منبهات نفسية أو منشط (Analeptic).

الأنواع المستخدمة في الطب النفسي :

- ١- الـ ميثيل فينيدات Methyl phenidate (الـ ريتالين Ritalin) .
- ٢- الـ ديكسترو أمفيتامين Dextro amphetamine (الـ ديكسيدرين Dextrin) .
- ٣- الـ بيمولين Pemo line (الـ سيلبرت Cylert) .
- ٤- الـ ميت أمفيتامين Methamphetamine (الـ ديسوكسين Desoxin) .
- ٥- الـ أمفيتامين Amphetamine (الـ بنزيدرين Bensedrine) .
- ٦- الـ ديكس ميثيل فينيدات Dex Methyl Phenidate (الـ فوكالين Focalin)

التركيب الكيميائي

- ١- الـ ميثيل فينيدات والـ ديكسترو أمفيتامين متماثلان في التركيب ومتماثلان مع الـ أمفيتامين .
- ٢- الـ بيمولين مختلف تركيبيا ومختلف في سرعة العمل .

حرائك الدواء

- كل الأنواع تمتص جيداً من القناة الهضمية بعد تناولها .
- (١) الـ ديكسترو أمفيتامين :
- ١- يعمل الدواء كيميائياً في خلال ساعة واحدة من الدواء .
  - ٢- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم في خلال ٢ - ٣ ساعات بعد التناول .
  - ٣- العمر النصفى للدواء حوالي ٦ ساعات (٢ - ٣ مرات في اليوم) .
  - ٤- يتأيض الدواء جزئياً في الكبد و يطرح جزئياً عن طريق الكلى .
- (٢) الـ ميثيل فينيدات :
- ١- يعمل الدواء كيميائياً خلال ٣٠ دقيقة .
  - ٢- متوفر في شكل إفراغ مباشر (الـ ريتالين) وفي شكل الإفراغ المستمر (ريتالين أس آر) (S.R) في شكل الإفراغ الممتد (كونسرتة) .
  - ٣- الـ ريتالين يصل المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ١ - ٢ ساعة من التناول والعمر النصفى ٢ - ٣ ساعات ( لذلك يحتاج لجرعات متحدة في اليوم)

- ٤- الـ ريتالين أس آر (S.R) يصل المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٤ - ٥ ساعات ، وتأثير مضاعف لـ العمر النصفى لـ الـ ميثيل فينيدات .
- ٥- الـ كونسرتة يصل إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم في خلال ٦ - ٨ ساعات ، ومصمم ليكون مؤثر لمدة ١٢ ساعة للجرعة الواحدة في اليوم .
- ٦- يتأيض تماماً في الكبد .
- (٣) الـ ديكس ميثيل فينيدات : يصل المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٧ ساعات (يعطي مرتين في اليوم)
- (٤) الـ بيمولين :
- ١- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٢ - ٤ ساعات من تناول .
- ٢- العمر النصفى للدواء حوالي ١٢ ساعة (يعطي جرعة واحدة).
- ٣- يتأيض في الكبد وي طرح بدون تغيير بواسطة الكلى .
- (٥) الـ مودافينيل :
- ١- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٢ - ٤ ساعات من تناول .
- ٢- العمر النصفى للدواء ١٥ ساعة (جرعة واحدة في اليوم) .
- (٦) الـ أديرال (Adderall) :
- ١- يتكوم من اتحاد أمفيتامين وديكسترو أمفيتامين .
- ٢- متوفر في شكل الإفراغ المباشر وشكل الإفراغ المستمر (أديرال أس آر) (S.R) .
- ٣- شكل الإفراغ المباشر يصل إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٣ ساعات ( يعطى عدة مرات في اليوم ) . وشكل الإفراغ المستمر يصل إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم خلال ٧ ساعات ( يعطى جرعة واحدة صباحاً )
- تأثير الدواء
- ١- يعمل الدواء على إفراغ الكاتيكول أمين من النهايات العصبية قبل التشابك .
- ٢- يعمل كشادات (Agonists) لـ بيتا الأدرنجية .
- ٣- خفض إعادة امتصاص الـ كاتيكول أمين و الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .
- ٤- الـ ديكسترو أمفيتامين والـ ميثيل فينيدات والـ ديكسترو أمفيتامين والـ أمفيتامين يعملان كمحاكيات سمبتاوية غير مباشرة مع تأثير أولى يسبب أفراع الـ كاتيكول أمين من عصبونات قبل التشابك والتأثير الإكلينيكي مرتبط بـ زيادة إفراغ كل من الدوبامين و النوردارينالين والـ ديكستر أمفيتامين والـ ميثيل فينيدات أيضاً مثبط ضعيف لـ إعادة امتصاص الكاتيكول أمين ومثبط الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .
- ٥- الـ بيمولين ربما ينشط بطريق غير مباشر لـ النشاط الدوبامينرجي بـ آلية غير مفهومة . ولكن يمتلك نشاط قليل فعلي للمحاكيات السمبتاوية .

٦- المحاكيات السمبتاوية تسبب تنبيه مستقبلات الفا وبيتا الأدرنجية مباشرة كـشادات (Agonists) .

### الاستخدامات العلاجية

(١) اضطراب نقص الانتباه وفرط الحركة:

١- مؤثر في حوالي ٧٥% من المرضى وهو خط العلاج الأول .  
٢- يزيد مدى الانتباه و القدرة على التركيز ويقلل فرط الحركة و الاندفاعية و السلوك المقاوم و يحسن التفاعل الاجتماعي مع المدرسين و الأسرة و الأصدقاء.

٣- الـ ميثيل فينيدات و الـ ديكستر و أمفيتامين متساويان في التأثير و يعلمان خلال ١٥ - ٣٠ دقيقة و الـ بيمولين يحتاج لـ ٣ - ٤ أسابيع ليصل للتأثير الكامل .

٤- الـ ميثيل فينيدات أكثر شيوعاً في الاستخدام أولاً بجرعة ٥-١٠ مجم كل ٣-٤ ساعات ، و الجرعة ربما تزداد لـ أقصى جرعة ٢٠ مجم ٤ مرات في اليوم أو ١مجم/كجم في اليوم . و استخدام ٢٠مجم من الشكل ذو الإفراغ المستمر للحصول على ٦ ساعات من الإفادة .

٥- الـ ديكس ميثيل فينيدات يوصف بجرعة مبدئية ٢,٥-٥مجم و تزداد ٢,٥ مجم لتصل إلى أقصى جرعة ١٠مجم مرتين في اليوم .

٦- أحياناً ٧٠% من غير المستجيبين لأحد المحاكيات السمبتاوية ربما ينتفع من آخر .

٧- يجب المحاولة بكل الأنواع قبل التحول إلى المجموعات المختلفة .

٨- بدائل المحاكيات السمبتاوية لعلاج نقص الانتباه و فرط الحركة يشمل الـ بوبروبيون و الـ فينلافاكسين و الـ كلوندين و مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات .

٩- الاستخدام القصير المدى (المحاكيات السمبتاوية يؤدي إلى الشعور بالمرح بينما الأطفافة (الاحتمال) يحدث لكل من الشعور بالمرح و النشاط لـ المحاكيات السمبتاوية . و الاحتمال لا يحدث لـ التأثير العلاجي في نقص الانتباه و فرط الحركة .

### (٢) النوم الأنتبائي (Narcolepsy)

١- نوبات فجائية متكررة من النوم .  
٢- المحاكيات السمبتاوية تقلل نوبات النوم الإنتبائي و يحسن التيقظ و الأنواع الأخرى من حالات النعاس .

### (٣) اضطرابات الاكتئاب

١- يستخدم الدواء في اضطرابات الاكتئاب المقاومة للعلاج .  
٢- الاكتئاب في كبار السن .  
٣- الاكتئاب في المرضى بمرض عضوي (خاصة مرض الإيدز) .  
٤- الحالات التي تحتاج تحسن سريع وفي حالة منع الجلسات المحدثة للتشنجات الكهربائية .

- ٥- التحسن السريع (خلال أسبوع واحد) .
- ٦- ربما يكون مفيد في المرضى بالاكتئاب مع الشره المرضي .
- ٧- يستخدم للتفريق بين الخرف الكاذب والخرف .
- ٨- عامة الأشخاص المكتئبين يستجيبون له ٥مجم مع زيادة اليقظة وتحسن المعرفة .
- ٩- الإطاقة (الاحتمال) للتأثير كمضاد للاكتئاب ، يحدث في ٢ - ٤ أسابيع ولهذا مفيد كعلاج قصير المدى .
- (٤) في حالات السمنة (لا تستخدم كثيراً) .
- (٥) الاعتلال الدماغي بسبب تلف الدماغ: يعمل الدواء على زيادة اليقظة و المعرفة والدافعية و الإنجاز الحركي في الأشخاص مع النقص العصبي المتسبب عن السكتة الدماغية و الأورام و الصدمات أو العدوى المزمنة .

#### التأثيرات الجانبية و الاحتياطات

- ١- أكثر شيوعاً ألم المعدة ، و القلق ، وسرعة الاستثارة ، و الأرق وتسرع القلب ، خلل نظم القلب و عكر المزاج و أحياناً نقص الشهية و الصداع .
- ٢- في حالات التأخر العقلي ربما يسبب زيادة في الحركة الذاتية ( idiosyncratic )
- ٣- فقد الشهية عسر الهضم تحدث الإطاقة له نقص الشهية ومع الـ بريمولين الذي يؤدي التهاب الكبد .
- ٤- فقد الوزن يعطى الدواء بعد الإفطار و الغذاء و يطبق استراتيجياً زيادة السرعات الحرارية .
- ٥- بطء النمو:
- ١- خلال التأثير على الجهاز الغدي ( الغدد الصماء) نقص معدل النمو في الأطفال يحدث في السنة الأولى من العلاج .
- ٢- يعطى العلاج أثناء نهاية الأسبوع في الأجازات و يوقف في أجازته الصيف .
- ٦- الدوخة :
- ١- متابعة ضغط الدم ربما تحتاج للتحويل له الأشكال ذات الإفراغ المستمر
- ٢- ربما أيضاً يسبب زيادة في معدل نبضات القلب و ضغط الدم و خفقان القلب (قليل عند الجرعات المنخفضة).
- ٧- الأرق و الكوابيس الليلية :
- ١- يعطى في بداية اليوم وخفض آخر جرعة .
- ٢- لو كان الشكل ذو الإفراغ المستمر يتحول إلى الشكل العادي وإضافة مضادات الهستامين أو الـ كلونيدين .
- ٨- الارتداد (Rebound) : نعمل على التحويل له الشكل ذو الإفراغ المستمر لتجنب ذلك .
- ٩- اضطرابات حركية (نادراً) .
- ١٠- الاعتماد النفسي و الفسيولوجي .



١١- ربما يعمل على اشتداد : الجلوكوما و ارتفاع ضغط الدم أمراض القلب واضطرابات القلق وزيادة إفراز الغدة الدرقية والاضطرابات الطبفسية و الصرع .

١٢- في الجرعات المرتفعة يحدث جفاف الحلق واتساع حدقة العين والتقلب الوجداني وعدم الاستقرار الحركي .

١٣- الاستخدام طويل الأمد للجرعات المرتفعة يمكن أن يسبب اضطراب ضلالي الذي يماثل الفصام البرانويدي .

١٤- الجرعة الزائدة تؤدي إلى :

١- ارتفاع ضغط الدم . تسرع القلب و ارتفاع درجة الحرارة والذهان التسممي والهلزيان و أحيانا التشنجات ويمكن أن يؤدي إلى الوفاة كثيراً ما يكون بسبب خلل نظم القلب .

٢- يمكن علاج التشنجات ب البنزورديازيبين .

٣- وعلاج التأثيرات على القلب ب ضادات مستقبلات بيتاالأدرينرجية والحرارة ب كمادات باردة ( فوط باردة ) والهلزيان ب ضادات مستقبلات الدويامين .

١٥ - الفشل الكبدي : فشل الكبد يؤدي إلى الوفاة أو زرع كبد له علاقة ب البيمولين .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- المحاكيات السميأوية مع ضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والـ ورفارين والـ بريميدون والـ فينوباربيتال والـ فينتوين أو الـ بوتازوليدين بسبب نقص في أيض وزيادة في مستوى هذه المركبات في بلازما الدم .

٢- يقلل تأثير عدد من مضادات ضغط الدم المرتفع خاصة الـ جونثيديين .

٣- يؤخذ بحذر جداً مع مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .

٤- ربما يغلق تأثير مضادات الـذهان .

التدخلات المعملية : ربما يزيد مستوى بلازما الدم لـ الكورتيكوستيرويد

### الجرعة وطريقة تناول

١- الأدوية تعد من أدوية الجدول الثاني وتوصف ب وصفة خاصة .

٢- يقيم المريض قبل تناول خاصة وظائف القلب وخاصة وجود ضغط الدم المرتفع أو خلل نظم القلب السريعة ووجود اضطرابات حركية لأنها تشد بالدواء .

## جدول يوضح الأنواع المستخدمة في الطب النفسي و الجرعات

الجرعة القصوى اليومية	الجرعة المعتادة مع النوم الانتباهي	الجرعة المعتادة مع فرط الحركة ونقص الانتباه	الجرعة المبدئية	المستحضر	الاسم العلمي
الأطفال ٤٠ مجم الراشدين ٦٠ مجم	٦ - ٥ مجم	٣٠ - ٢٠ مجم	١٠ - ٥ مجم	٢٠مجم أقراص ٣٠، ٢٠، ١٠ أقراص (E.R)	١- الـ أمفيتامين والـ ديكسترو أمفيتامين
الأطفال ٤٠ مجم الراشدين ٦٠ مجم	٦ - ٥ مجم	٣٠ - ٢٠ مجم	١٠ - ٥ مجم	١٥، ١٠، ٥مجم (ER) كبسولات ١٠، ٥ أقراص	٢- الـ ديكسترو أمفيتامين
٤٠٠مجم	٤٠٠مجم	لا يستخدم	١٠٠مجم	٢٠٠ - ١٠٠مجم أقراص	٣- الـ مودافينيل (بروفيجيل)
٤٥مجم	لا يستخدم عامة	٢٥ - ٢٠مجم	١٠ - ٥ مجم	٥مجم أقراص ، ٥ ١٥، ١٠، ٥مجم (E.R) أقراص	٤- الـ ميت أمفيتامين
الأطفال ٨٠ مجم البالغين ٩٠ مجم	٣٠ - ٢٠ مجم	٦ - ٥مجم	١٠ - ٥ مجم	١٥، ١٠، ٥ ٢٠مجم أقراص ٢٠، ١٠مجم (E.R) أقراص	٥- الـ ميثيل فينيدات (ريتالين - ميثيلين) (كونسرتة)
٤٥مجم	لم يثبت	١٨ - ٥٤مجم	١٨مجم	٥٤، ٣٦، ١٨ مجم (E.R) أقراص	
٦٠مجم	لم يثبت	٢٠ - ٢مجم	٢، ٥مجم	١٠، ٥، ٢، ٥ مجم أقراص	٦- الـ ديكس ميثيل فينيدات (فوكالين)
١١٢، ٥مجم	لا يستخدم	٥٦، ٢٥مجم - ٧٥مجم	٣٧، ٥مجم	١٨، ٧٥ ٧٥، ٣٧، ٧٥مجم أقراص ، ٣٧، ٥ أقراص للمضغ	٧- الـ بيمولين (سيلبرت)

٦- جرعة تحت اللسان من الـ بوبرينورفين تطرح على مرحلتين ، المرحلة الأولى مع عمر نصفي ٣ - ٥ ساعات والمرحلة النهائية مع عمر نصفي أكثر من ٢٤ ساعة .

٧- يفصل الـ بوبرينورفين ببطء من مواضع الارتباط مع المستقبلات ، مما يسمح ببرنامج لتناول الجرعة يوم بعد يوم.

### التأثير على الأعضاء و الأجهزة الخاصة .

١- العلاج الطويل المدى الداعم الـ ميثادون آمن نسبياً من خلال الدراسات السابقة والمستقبلية . ولا توجد براهين على التسمم بـ الـ ميثادون في أعضاء الجسم خلال ثلاث عقود من الاستخدام الإكلينيكي .

٢- معلومات أقل متوفرة عن أمان نسبي لـ العلاج الطويل المدى بـ الـ ليفوميثاديل أسيتات أو الـ بوبرينورفين .

٣- الـ ليفوميثاديل أسيتات يطيل زمن موجة (QT) في بعض المرضى .

٤- لا بد من وجود مراقبة جيدة عند العلاج بـ الـ ميثادون وخاصة المرضى بمرض مزمن تشتمل على الإيدز والعدوى والالتهاب الكبدي الوبائي والدرن و الأمراض المعدية الأخرى . وإضرابات الكلى والقلب .

### الاستخدامات العلاجية

(١) الـ ميثادون :

أ- يستخدم الـ ميثادون في إزالة السمية قصيرة المدى ( ٧ - ٣٠ يوم) وطويلة المدى (حتى ١٨٠ يوم) والداعم ( المحافظ) (علاج إلى ما بعد ١٨٠ يوم).

ب- ولهذه الأغراض المتاح فقط عيادات تسمى ببرامج المعالجات المبنية على الـ ميثادون وفي المستشفيات و السجون. والـ ميثادون من أدوية الجدول الثاني ولهذا تناوله يخضع لقوانين فدرالية في أمريكا. يسجل في برنامج الميثادون انخفاض خطر الوفاة بنسبة ٧٠%. يقلل البحث عن استخدام الأوبيويد وسوء استخدام المواد الأخرى. يخفض الأفعال الإجرامية، ويخفض الأمراض المعدية مثل الإيدز و الالتهاب الكبدي بفيروس ب ، ج (c) و في الحوامل يخفض المراضة و الوفاة لـ الجنين و حديثي الولادة .

ج. بعض البرامج العلاجية لـ الأوبيويد تستخدم بروتوكول إزالة السمية (التطهير) حيث أن الشخص المدمن للهيروين يتحول أولاً إلى الـ ميثادون قوى الشادة حينئذ الـ بوبرينورفين ضعيف الشادة حينئذ وفي النهاية يستمر على ضادات مستقبلات الأوبيويد مثل الـ نالتريكسون (Naltrexone) (ريفيا Revia) هذه الطريقة لتقليل من التأثيرات الأتسحابية لـ الأوبيويد التي إذا ظهرت تخف بإعطاء الـ كلونيدين . والأفضل يعطى مع علاج نفسي معرفي سلوكي.

د- بعض المعلومات سجلت أن الـ ميثادون أكثر تأثيراً عند التعاطي بجرعات أكثر من ٦٠ مجم في اليوم.

و- الحمل :

## شادات مستقبلات الأوبيويد Opioid Receptor Agonists

تستخدم شادات مستقبلات الأوبيويد في الطب النفسي لإزالة سمية (سحب) الهيروين والأوبيويد الأخرى . كما يستخدم في البرامج الداعمة (إزالة سمية الأوبيويد. العلاج الداعم (Maintenance Therapy) يستخدم في علاج المدمنين الغير قادرين على الاستمرار عن الامتناع عن الأوبيويد . والمرضى الذين يتحولن عن استخدام الهيروين يستمرن على استخدام واحد من هذه الأدوية لتشبع الرغبة البدنية الحادة لـ الأوبيويد . وذلك كخطوة لـ الفطام المتدرج من الاعتماد النفسي على الهيروين.  
مجموعة الأدوية تشمل :

- ١- الميثادون Methadone (الـ دولوفين Dolophine).
  - ٢- البوبرينورفين Buprenorphine (البوبرينيكس Buprenex).
  - ٣- ليفوميثاديل اسيتات Levomethadyl acetate وأيضاً يسمى ل - ألفا - أسيتيل ميثادول أولام (LAAM).
- معظم الخبرات الإكلينيكية المتوفرة عن الميثادون ، أما الدواءان الآخران حديثان نسبياً وما زال تحت التقييم في مختلف المراكز الإكلينيكية والبحثية .

### حرائك الدواء و تأثير الدواء

- ١- الأدوية الثلاث يمتصون بسرعة من القناة الهضمية بعد التناول عن طريق الفم.
- ٢- يؤثر التأيؤ خلال المرور الأول الكبدي والتوفر الحيوي لكل الأدوية.
- ٣- الأنزيمات الكبدية تخفض التوفر الحيوي للجرعة الفمية لـ الميثادون حوالي النصف وهنا التأثير يعالج بسهولة بالجرعة المنضبطة . وهذا التأثير يعالج بسهولة بالجرعة المنضبطة . كما يويؤ الأنزيم الكبدي الجرعة الفمية من الـ ليفوميثاديل إلى الـ نورميثيل - لام (Normethyl-LAAM) و الـ داي نور ميثل - لام (Dinormethyl-LAAM) وهم أكثر فاعلية بمراحل متعددة من الـ ليفوميثاديل نفسه . أما الـ بوبرينورفين فإن الجرعة الفمية تطرح تماماً بواسطة تأيؤ المرور الأول المعوي الكبدي .
- ٤- المستوى الأعلى في بلازما الدم يصل خلال ٢ - ٦ ساعات بعد التناول عن طريق الفم لـ الميثادون والعمر النصفى بداية ٤ - ٦ ساعات في الأشخاص غير المعتادين على الأوبيويد ، و ٢٤ - ٣٦ ساعة بعد الجرعات الثابتة لأي نوع من الأوبيويد . الميثادون مرتفع الارتباط مع بروتين بلازما الدم .
- ٥- المستوى الأعلى في بلازما الدم يصل خلال ١,٥ - ٢ ساعة بعد التناول عن طريق الفم لك ليفوميثاديل . و العمر النصفى لـ ليفوميثاديل ومتأيؤاته النشطة يتراوح من ٢ - ٤ أيام .

٣- التأثيرات الجانبية الأخرى على الجهاز العصبي المركزي هي: الدوخة والاكنتاب والتهدنة والترنح وعكر المزاج والتأجج و التشنجات والهديان والأرق أيضاً سَجلاً في حالات نادرة .

٤-الوزن (الورم) الطرفي واحتباس البول والطفح الجلدي ، آلام المفاصل جفاف الحلق وقلة الشهية . تقلصات القناة البولية وبطء نظم القلب و انخفاض ضغط الدم ونقص التهوية الإغماء والنشاط المشابه لـ مضادات الهرمون المدر للبول والحكة والطفح الجلدي ذو البثور الحكاكي (Urticaria) واضطراب الرؤية .

٥- عدم انتظام الدورة في السيدات شائعة خاصة في خلال الست شهور الأولى من الاستخدام .

٦- الجرعة الزائدة :

أ- الجرعة الزائدة تشتمل على التهدنة وانخفاض ضغط الدم وبطء نظم القلب وانخفاض الحرارة ، وتثبيط التنفس ، وضيق حدقة العين وانخفاض حركة القناة الهضمية .

ب- التأثير الشديد يشتمل الغيبوبة وتوقف القلب والصدمة (Shock) والوفاة. ج- خطر الجرعة الزائدة أكبر في المرحلة المبينية من العلاج وفي الأشخاص مع بطء في تايض الدواء بسبب وجود خلل في الكبد . الوفاة تحدث في الأسبوع الأول من الخضوع للعلاج بـ جرعات فقط ٥٠ من -٦٠ في اليوم .

د- الليفوميثاديل بسبب طول عمرة النصفى ومتأبضاته النشطة يتراكم في الجسم وتحدث الجرعة الزائدة عندما يتناوله الشخص بجرعة يومية كذلك بسبب أن تأثيره لا يظهر في الأيام القليلة الأولى ويستمر الشخص في تناول الجرعات هذه الفترة يمكن أن يُخبر الشخص أعراض الجرعة الزائدة.

هـ- خطر الجرعة الزائدة مع الـ بوبرينورفين يظهر أقل من الـ ميتادون أو الـ ليفوميثاديل. بينما الوفاة تحدث عند استخدام الـ بوبرينورفين متزامناً مع الـ بنزوديازيبين .

٧- الأعراض الانسحابية :

أ- التوقف المفاجئ لـ الميتادون يؤدي إلى أعراض انسحابية خلال ٣- ٤ أيام التي تصل إلى أعلى حد في اليوم السادس .

ب-الأعراض تشتمل على الوهن العضلي والقلق وفقد الشهية والأرق و إضرابات البطن والصداع و العرق لحظات برودة أو سخونة وتخف الأعراض بعد أسبوعين بينما متلازمة تأخير الامتناع عن الـ ميتادون ممكنة الحدوث التي تشتمل على عدم الاستقرار والأرق .

ج-الأعراض الانسحابية المصاحبة لـ الليفوميثاديل والـ بوبرينورفين متشابهان مع الـ ميتادون ولكن أقل وضوحاً منه . أحيانا يستخدم الـ بوبرينورفين لتسهيل الانتقال من الـ ميتادون لـ مضادات مستقبلات الأوبويويد أو الامتناع عن تناول الـ بوبرينورفين .

١- أثناء الحمل العلاج بـ الميثادون يعطي مع العلاج النفسي الاجتماعي والمتابعة المنتظمة مع طبيب النساء والولادة .

٢- جرعة الميثادون أثناء الحمل تكون أقل جرعة مؤثرة ولا تسحب لـ الامتناع أثناء الحمل وفي الثلاث شهور الأخيرة تأيىض الدواء أكثر سرعة مما يؤدي إلى الاحتياج لجرعة مرتفعة ويمكن إعطاء الجرعة مرتين يومياً خلال تلك الفترة لتجنب التهذنة التي تحدث بسبب المستوى الأعلى في بلازما الدم بعد الجرعة.

٣- لا يوجد أثر تشويهي لـ الميثادون على الجنين.

ز- الأعراض الأساحبية لـ الميثادون في حديثي الولادة هي :

الرعشة و البكاء بصوت مرتفع وزيادة توتر العضلات والنشاط وسوء النوم والرضاعة والتأؤب والعرق ، والكشط الجلدي . التشنجات التي تحتاج علاج مكثف من مضادات التشنج وبداية الأعراض الأساحبية ربما تتأخر وتطول في حديثي الولادة بسبب عدم نضج الأيىض في الكبد . وأحياناً يطلب من الأم التي تتعاطى الميثادون أن ترضع طفلها ليساعد الطفل على الفطام التدريجي من الميثادون ، ويجب إلا تتم رضاعة الطفل ما دامت مستمرة في تناول الميثادون .

(٢) الـ ليفوميثاديل :

أ- يستخدم الـ ليفوميثاديل فقط في العلاج الداعم (المستمر) للمرضى المعتمدين على الأوبيويد.

ب- لا يستخدم الـ ليفوميثاديل في إزالة السمية (Detoxification) العلاجية أو لـ التسكين. ثلاث جرعات أسبوعياً تتكون من ١٠٠ مجم يوم الاثنين و ١٠٠ مجم يوم الأربعاء و ١٤٠ مجم يوم الجمعة وتكون أكثر فاعلية من الجرعات الصغيرة. الجرعات اليومية من الدواء ربما تسبب جرعة زائدة.

(٣) الـ بوبرينورفين :

أ- الـ بوبرينورفين كمسكن وفق عليه فقط لـ علاج الألم المتوسط والشديد .

ب- الـ بوبرينورفين عند جرعة ٨ - ١٦ مجم يقلل من استخدام الهيروين وفعال أيضاً بثلاث جرعات في الأسبوع.

جـ. يستخدم في علاج الألم المزمن عندما العلاجات الأقل أدماناً غير مؤثرة. يوجد بعض المعلومات أن مرضى الاكتئاب يستجيبون لـ الـ بوبرينورفين عندما العلاجات الأخرى تفشل .

التأثيرات الجانبية والاحتياطات

١- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي : خفة الدماغ و الدوخة و التهذنة والغثيان والإمساك و القيء والعرق وزيادة الوزن ونقص الرغبة الجنسية وتثبيط الشيق والأرق أو عدم انتظام النوم.

٢- شادات مستقبلات الأوبيويد يمكن أن تحرض على الإطاقة (الاحتمال) ويمكن أن تؤدي إلى الاعتماد النفسي والفسولوجي .

## التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- شادات مستقبلات الأوبيويد يمكن أن تزيد (تقوي) التأثير المثبط على الجهاز العصبي المركزي لـ الكحول و الـ باربيتيورات و الـ بنزوديازيبين والأبيويد الأخرى. وضادات مستقبلات الدوبامين منخفضة القوة والأدوية ثلاثية ورباعية الحلقات ومثبطات الأنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية والكرامازيبين و الـ فينيتوين والباربيتيورات و الـ ريفمبين وتناول الكحول طويل المدى وجرعات كبيرة ربما يحرض الأنزيمات الكبدية التي تعمل على زيادة أيض الـ ميثادون و الـ بوبرينورفين فتقلل تركيزها في بلازما الدم وترسب للأعراض الانسحابية . في المقابل الأنزيمات الكبدية تزيد من تركيز متايضات الـ ليفومثاديل النشطة وتسبب التسمم.

٢- ترسب الأعراض الانسحابية الحادة في الأشخاص الذين يتناولون الـ ميثادون عندما يتناولون ضادات مستقبلات الأوبيويد النقية مثل الـ نالتريكسون أو الـ نالميفين (Nal-mefene) (الـ ريفيكس Revex) و الـ نالوكسون (Naloxon) (الـ ناركان Narcan) أو شادات جزئية مثل الـ بوبرينورفين أو خليط ضادات- شادات مستقبلات الأوبيويد مثل الـ بينتا زوسين (Pentazocine) (الـ تالوين Talwin) هذه الأعراض يمكن أن تخف بـ استخدام الـ كلوندين و الـ بنزوديازيبين أو كلاهما .

٣- التثبيط التنافسي (Competitive inhibition) الـ ميثادون أو الـ بروبرينورفين الذي يتبع الاستخدام قصير المدى للكحول أو تناول الـ سميتيدين و الـ إيريوميثين و الـ كينوكونازول و الـ فلوكسيتين و الـ فلوفوكسامين و الـ لورتادين و الـ كينيدين و الـ ألبرازولام ربما تزيد تركيز بلازما الدم، أو تطيل مفعول الـ ميثادون أو الـ بوبرينورفين وتثبيط أيض الـ ليفوميثاديل بواسطة نفس العامل بينما ربما يخفض تركيز بلازما الدم وتأخير بداية عمل أو يطيل فترة مفعول الدواء. ٤- الأدوية التي تجعل البول قلويًا تخفض إفراغ الـ ميثادون.

٥- الـ ميثادون يزيد من تركيز الـ ديسيبيرامين و الـ فلوفوكسامين في بلازما الدم.

٦- التفاعلات الدوائية الدوائية المميّنة مع مثبطات الأنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية مصاحب باستخدام الفنتانيل أو بويود (سوليماز Sublimaze) و الـ ميبيريدين Meperidine (ديميرول Demerol) ولكن ليس مع استخدام الـ ميثادون و الـ ليفوميثاديل أو الـ بوبرينورفين.

التداخلات المعملية لا يوجد تداخلات معملية معروفة

الجرعة وطريقة تناول

(١) الـ ميثادون

١- الـ ميثادون متوفر في شكل أقراص مغلقة ٥ ، ١٠ ، ٤٠ مجم ورقائق مغلقة (Scordwafer) ٤٠ مجم ومحلول ٥ مجم / ٥ مللتر ، ١٠ مجم/٥ مللتر ، ١٠ مجم/مللتر وحقن ١٠ مجم/مللتر .

٢- في البرامج الداعمة (المستمرة) الميثادون يذوب عادة في الماء أو العصير والجرعة المتناولة تلاحظ مباشرة للتأكد من الإذعان للعلاج .

٣- للخضوع لـ إزالة السمية لـ الأوبويود الجرعة المبدئية ١٥ - ٢٠ مجم عادة تنشط الرغبة والأعراض الإنسحابية . بعض الأشخاص يحتاجون ٤٠ مجم في اليوم في جرعة واحدة أو مقسمة على جرعات . يجب تجنب الجرعة العالية أثناء بدء العلاج لخفض خطر الجرعة الزائدة الحادة وعلى مدى عدة أسابيع ترفع الجرعة على الأقل إلى ٧٠ مجم في اليوم . و الجرعة القصوى ١٢٠ مجم في اليوم . الجرعات أعلى من ٦٠ مجم في اليوم تصاحب بـ الامتناع التام من استخدام الأوبويود المحرمة (الممنوعة) أكثر من ما يحدث مع الجرعة أقل من ٦٠ مجم في اليوم.

٤- الفترة العلاجية لا يجب تحديدها ولكن تؤسس على الاستجابة للعلاج والتقييم للعوامل النفسية . كل الدراسات على برنامج المعالجة بالميثادون أوضحت أن العلاج طويل المدى (عدة سنوات) أكثر فاعلية من العلاج قصير المدى (أقل من عام) لمنع الانتكاس لـ الأوبويود

٥- ٨٠% من الحالات التي تتوقف عن الميثادون تعود لاستخدام الأوبويود الممنوع في خلال عامين.

(٢) - الليفوميثادين :

١- الليفوميثادين متوفر في شكل محلول ١٠مجم/مللتر ويستخدم عادة ثلاث أيام في الأسبوع .

٢- الجرعة المبدئية ٢٠ - ٤٠ مجم . وكل جرعة تالية ربما تزيد ٥ - ١٠ مجم وحالة الثبات لـ الجرعة المتناولة نحصل عليها ليس أقل من أسبوعين وفي الأشخاص المعتمدين على الميثادون يجب إعطائهم جرعة مبدئية من الليفوميثاديل أسبعتين ١,٢ - ١,٣ مرات من جرعة الـ ميثادون ولكن ليس أكثر من ١٢٠ مجم وليس ضرورياً تداخل الدواء، التحول من الـ ميثادون إلى الليفوميثاديل . والجرعات التالية يجب أن تكون حسب الاستجابة الإكلينيكية . معظم الأشخاص يستجيبون لجرعة من ٦٠ - ٩٠ مجم ثلاث مرات في الأسبوع . والجرعة الإكلينيكية ١٠-١٤٠ مجم ثلاث مرات في الأسبوع والجرعة القصوى الموصى بها في الأسبوع ٤٤٠ مجم.

(٣) - الـ بوبرينورفين :

الـ بوبرينورفين متوفر في شكل محلول ٠,٣ مجم / مللتر وأمبيولات ١مللتر للاستخدام كمسكن وفي شكل أقراص تحت اللسان أما تحتوي على الـ بوبرينورفين وحده أو الـ بوبرينورفين مع الـ نالوكسون بنسبة ٤ : ١ يستخدم كعلاج قصير المدى (إزالة السمية لـ الأوبويود . والجرعة الداعمة ٨ - ١٦ مجم ثلاث مرات في الأسبوع تمتلك فاعلية في التقليل من استخدام الهيروين في المحاولات الإكلينيكية.



## ضادات مستقبلات الأوبيويد Opioid receptor antagonists

ضادات مستقبلات الأوبيويد الفمية مثل الـ نالتريكسون (Naltrexone) (الـ ريفيا revia) والـ نالميفين (Nalmefen) (الـ ريفكس Revex) علاج فعال للاعتماد علي الأوبيويد عند جمعها مع العلاج النفسي المعرفي لسلوكي . وربما يستخدم في الاعتماد علي الكحول .

في الوقت الحاضر ضادات مستقبلات الأوبيويد الـ نالتريكسون عن طريق الفم وفق عليه من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الاعتماد علي الأوبيويد المتناول خارجيا . حديثا الشكل الوحيد المتوفر تجاريا من الـ نالميفين يكون للتناول عن طريق الوريد .

ولكن الشكل الفمي منه في المحاولات الإكلينيكية . والـ نالكسون ( الـ ناركان ) ضاد لمستقبل الأوبيويد آخر متوفر فقط للحقن عن طريق الوريد.

### حرائك الدواء

١- ضادات مستقبلات الأوبيويد الفمية تمتص بسرعة من القناة الهضمية ولكن بسبب ايض المرور الأول الكبدي ٦٠% فقط من جرعة ( الـ نالتريكسون ) و ٤٠ - ٥٠% من جرعة الـ نالميفين التي تصل إلى الدورة الدموية العمومية.  
٢- المستوي الأعلى من بلازما الدم من الـ نالتريكسون ومتأيضة النشط ٦- ب نالتريكسول ( 6-B-naltrexol ) نحصل عليه خلال ساعة من التناول عن طريق الفم . والعمر النصف لـ الـ نالتريكسون حوالي من ١ - ٣ ساعات والعمر النصف لمتأيضة النشط حوالي ١٣ ساعة .

٣- المستوي الأعلى في بلازما الدم من الـ نالميفين نحصل عليه خلال ١ - ٢ ساعة والعمر النصف حوالي من ٨ - ١٠ ساعات .

٤- إكلينيكيًا جرعة واحدة من الـ نالتريكسون مؤثرة في غلق التأثير المكافئ للأوبيويد لمدة ٧٢ ساعة وأثاره (traces) ٦- ب الـ نالتريكسون ربما يطول حتى ١٢٥ ساعة بعد جرعة واحدة.

### تأثير الدواء

الـ نالتريكسون والـ نالميفين ضادات تنافسيه لمستقبلات الأوبيويد.

### الإستخدامات العلاجية

(١) الإعتماد علي الأوبيويد.

أ- في برنامج إزالة (تطهير) السمية. المرضى عادة يُفطمون من شادات الأوبيويد القوية مثل الهيروين بالتدرج (فترة أيام - أسابيع مع تناول الـ كلونيدين لو احتاجنا له لمعالجة الأعراض الإنسحابية الأدرنجية )

ب- البروتوكول (النظام) المتسلسل أحيانا يستخدم . حيث أن الشدائد القوية تستبدل بالتدريج بواسطة شدائد أضعف تتبع بخليط من ضادات وشادائد مستقبل الأوبيويد. وفي النهاية ضادات لمستقبل الأوبيويد النقي (pure) علي سبيل المثال استبدال الهيروين ( شادة قوية ) تتحول أولا لـ الـ ميتادون ( شادة أضعف ) ثم لـ الـ بوبرينوروفين أو الـ ليفوميثايل اسيتات (شادة جزئية) شائع باسم لام (LAAM) وفي النهاية يتبع بـ ٧ - ١٠ أيام من ( الضادات النقية ) مثل الـ نالتريكسون أو الـ نالموفين . ومع ذلك حتى إزالة السمية ( Detoxification)، بعض الأشخاص يخبروا بتأثيرات جانبية خفيفة وأعراض انسحابية لـ الأوبيويد خلال الأسابيع الأولى للعلاج بـ الـ نالتريكسون .

جـ. التطهير السريع (Rapid Detoxification) تطور نظام التطهير السريع لتجنب فترة ٧ - ١٠ أيام من الامتناع عن الأوبيويد الموصي بها عامة قبل استخدام ضادات مستقبلات الأوبيويد والاستمرار علي تناول الـ كلونيدين للتقليل من التأثيرات الجانبية الأدرنجية والـ بنزوديازيبين مثل الـ أوكسازيبام لخفض تقلص العضلات والأرق يمكن أن يسمح باستخدام ضادات مستقبلات الأوبيويد الفمي في اليوم الأول من التوقف عن الأوبيويد . التطهير يمكن أن يتم خلال ٤٨ - ٧٢ ساعة من بداية العلاج . وربما يُخبر الشخص أعراض انسحابية متوسطة في اليوم الأول ولكن تختفي بسرعة بعد ذلك . يجب متابعة ضغط الدم خلال الثمان ساعات الأولى من العلاج بسبب أن الـ كلونيدين له تأثير قوي خافض لضغط الدم . والميزة الرئيسية للتطهير السريع الانتقال من سوء استخدام الأوبيويد للعلاج الداعم (Mentenance) إلى مجرد ٢-٣ أيام .

د- التطهير السريع جدا

وهو تطهير الجسم من النشاط الشاد للأوبيويد خلال ساعات قليلة فقط باستخدام الـ نالوكسون عن طريق التنقيط خلال الوريد ( infusion) والتأثيرات الجانبية تخفف مع استخدام الـ كلونيدين والـ بنزوديازيبين بينما الشخص مخدر جزئيا أو كليا . الـ نالتريكسون أو الـ نالميفين الداعم حينئذ تبدأ قبل أن ينتهي التخدير .

(٢) الاعتماد علي الكحول

تستخدم مضادات مستقبلات الأوبيويد كعلاج مساعد للبرامج النفسية السلوكية المعرفية في علاج الإدمان علي الكحول (تخفيض الرغبة الملحة craving والتناول للكحول) وتخفف شدة الانتكاس .

الـ نالميفين يمتلك أفضلية إكلينيكية علي الـ نالتريكسون في علاج الاعتماد علي الكحول حيث أن الـ نالميفين لا يصاحب بالتسمم الكبدية . الذي يحدث مع الجرعة الكبيرة ٣٠٠ مجم الذي نحتاجها لعلاج الاعتماد الكحلي من الـ نالتريكسون .

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- يجب أن نتأكد من مرور فترة من آخر جرعة من الأوبيويد وأول جرعة من ضادات مستقبلات الأوبيويد على الأقل ٥ أيام للأوبيويد قصير المدى مثل الهيروين وعشر أيام للأوبيويد طويل المدى مثل الميثادون .
- ٢- تحدد حالة جرعة الحرية من الأوبيويد بالتسجيل الذاتي وبواسطة تحليل البول لمعرفة أنه خالي من الأوبيويد .
- ٣- الأعراض الانسحابية من الأوبيويد تشتمل على الرغبة الملحة للدواء والإحساس بتغير حرارة الجسم والألم العضلي واضطرابات البطن .
- ٤- علامات انسحاب الأوبيويد تشمل تشوش الوعي والدوخة والقيء والإسهال .
- ٥- النالتريكسون والنالميفين يجب ألا يتناولوا لو أن النالكسون عن طريق التنقيط سبب أي علامات انسحاب لـ الأوبيويد عدا لو كانت جزء من نظام التطهير السريع للملاحظ .
- ٦- التأثيرات الجانبية تشبه متلازمة الانسحاب الاوظيفي توجد قابلية للتأثير في ١٠% من الأشخاص الذين يتناولون ضادات مستقبلات الأوبيويد .
- ٧- ١٥% من الأشخاص الذين يتناولون النالتريكسون ربما يُخبرون ألم في البطن وتقلصات وغثيان وقيئ التي يمكن أن نحد منها بواسطة خفض الجرعة للنصف مؤقتاً أو تغيير وقت التناول .
- ٨- التأثيرات الجانبية على الجهاز العصبي المركزي يخبرها ١٠% من الأشخاص وتشتمل على الصداع ونقص الطاقة والأرق والقلق والنفرة (العصبية) .
- ٩- ألم العضلات والمفاصل ربما يحدث في ١٠% من الأشخاص الذين يتناولون النالتريكسون .
- ١٠- النالتريكسون ربما يحدث تسمم في الكبد متعلقة بالجرعة عند جرعة أكبر من ٥٠ مجم في اليوم ، ٢٠% من الأشخاص يتناولون ٣٠٠ مجم في اليوم ربما يرفع إنزيمات الكبد من ٣ - ١٩ مرة من الحد الأقصى الطبيعي . بينما جرعه أقل من ٥٠ مجم تسبب تسمم كبد في الأشخاص الذين يعانون من مرض الكبد ويتابع إنزيمات الكبد كل شهر خلال ٦ شهور الأولى من استخدام النالتريكسون وتعود الإنزيمات إلى طبيعتها بعد التوقف عن تناول الدواء .
- ١١- تحذر ضادات مستقبلات الأوبيويد مع الأشخاص الذين يتناولون شدات الأوبيويد والتهاب الكبد الحاد أو الفشل الكبدى وفرط الحساسية للدواء .
- ١٢- استخدام الضادات أثناء الحمل فقط إذا كان أهمية للألم أكبر من خطرة عن الجنين ولم يعرف ما إذا كانت الضادات تفرز في لبن الثدي أم لا .
- ١٣- ضادات مستقبلات الأوبيويد أدوية آمنة نسبياً وتناول جرعة عالية منها يجب أن تعالج بعلاجات داعمة مع مجهودات لتقليل الامتصاص من القناة الهضمية .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- يوجد عدد من التفاعلات مع ضادات مستقبلات الأوبيويد مثل شادات الأوبيويد المصاحبة مع الأدوية سينة الاستخدام التي تشمل علي مضادات القىء ومضادات السعال.
- ٢- بسبب الأيض الكبدي الشديد، الـ نالتريكسون ربما يتأثر أو يؤثر في الأدوية الأخرى التي تؤثر في مستوى إنزيمات الكبد ولكن الأهمية الإكلينيكية لهذه التفاعلات غير معروفة .
- ٣- تزيد من التهينة المصاحبة مع استخدام الـ ثيوريدازين ويطبق ذلك علي كل مضادات مستقبلات الدوبامين منخفضة القوة .

### التداخلات المعملية

لا يوجد تداخلات معملية معروفة .

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- يجب مراعاة الملاحظات المذكورة في بداية التأثيرات الجانبية والاحتياطات.
- ٢- الجرعة المبدئية من الـ نالتريكسون وعلاج الأوبيويد أو الإعتماد الكحولي ٥٠ مجم في اليوم يجب أن نحصل عليها خلال مقدمة متدرجة حتى لو أن نتيجة اختبار الـ نالوكسون سالبة . البعض يبدأ بـ ١٠,٥ - ١٢,٥ أو ٢٥ مجم ويرفع حتى ٥٠ مجم خلال فترة ساعة - أسبوعين مع ملاحظة ثابتة لعلامات انسحاب الأبيويد .
- ٣- الجرعة اليومية ٥٠مجم تحتمل جيدا وربما تعطي بمتوسط في الأسبوع بواسطة ١٠٠مجم يوم بعد يوم أو ١٥٠مجم كل ثلاث أيام هذا الجدول ربما يزيد الإذعان ( المطاوعة).
- ٤- الجرعة العلاجية الموازية من الـ نالميفين ٢٠مجم في اليوم مقسمة علي جرعتين متساويتين .
- ٥- يستمر العلاج حتى يكون الشخص نفسياً ليس في خطر الإنكاس لسوء استخدام الأوبيويد أو الكحول . وعامة يحتاج ذلك ٦ شهور وربما يحتاج أكثر.

## مضادات الهستامين Antihistamines

بعض مضادات الهستامين (مضادات مستقبلات الهستامين النوع ١،  $A_1$ ) تستخدم في الطب النفسي الإكلينيكي لعلاج: الشلل الرعاش الناتج من مضادات الذهان والتوتر العضلي الحاد الناتج من مضادات الذهان أيضاً كمنوم ومضاد للقلق. الاتواع المستخدمة في الطب النفسي:

١- الـ ديفين هيدرامين (Diphenhydramine) (الـ بينادريل) يستخدم لعلاج الشلل الرعاش والتوتر العضلي الحاد و أحياناً كمنوم .

٢- الـ هيدروكسيزين هيدروكلورايد (Hydroxyzine hydrochloride) والـ هيدروكسيزين باموات (Hydroxyzine pamoate) والـ فيستاريل (Vistaril) يستخدمان كمضادات للقلق .

٣- الـ بروميثازين promethaine (الـ فينير جان phenergan) يستخدم كمهدئ ومضاد للقلق .

٤- الـ سيبروهيبتادين cyproheptadine (الـ برياكتين Periactin) يستخدم لعلاج القهم العصبي وتثبيط الشيق في الرجال والنساء الناتج عن السيروتونين (٢) الجيل الثاني من مضادات مستقبلات الهستامين النوع ١ ( $H_1$ ) لا يستخدم في الطب النفسي مثل:

١- الـ فيكسوفينادين (Fexofenadine) (الـ الليجره Allegra) .

٢- الـ لوراتادين (Loratadine) (الـ كلاريتين Claritin) .

٣- الـ سيتريزين (Cetirizine) (الـ زيرتك Zyrtec) .

(٣) الـ تيرفينادين (Terfenadine) (سيلدان Seldane). والـ أستيميزول (Astemizole) (الـ هسماتال Hismanal) توفر في عام ١٩٩٠ ولكن سحب من التداول التجاري بسبب المصاحبه بـ دخل في نظم القلب الخطير عندما يتناول مع بعض الأدوية الأخرى مثل الـ نيفانودون ومثبطات إعادة امتصاص الـ سيروتونين الانتقائية هذه الأدوية يمكن أن تسبب تسمم بالقلب خطير ومهدد للحياة .

(٤) مضادات مستقبلات الهستامين النوع ٢ ( $H_2$ ) مثل الـ سيميتدين والـ داننتدين و الـ فاموتيددين والـ نيزاتيددين تستخدم في علاج قرحة المعدة والأثنى عشر وتسبب تسمم في الجهاز العصبي مشتملاً على الذهان والهذيان ولا تستخدم في الطب النفسي .

### حرائك الدواء

١- مضادات مستقبلات الهستامين النوع ١ ( $H_1$ ) يمتص جيداً من القناة الهضمية بعد تناوله بالفم.

- ٢- الـ ديفين هيدرامين يتأيض في الكبد خلال تأثير المرور الأول و المتأيض يفرغ في البول ، و تأثيره المضاد للشلل الرعاش بعد حقته في العضل يبدأ خلال ١٥ - ٣٠ دقيقة و التأثير المهدئ يصل إلى المستوى الأعلى خلال ١- ٣ ساعات .
- ٣- الـ هيدروكسيزين الـ بروميثازين تأثيرهما المهدئ يحدث بعد ٢٠ - ٦٠ دقيقة ويستمر لـ ٤ - ٦ ساعات .
- ٤- بسبب أن الثلاث أدوية السابقة تتأيض في الكبد فالأشخاص الذين يعانون من أمراض في الكبد مثل تليف الكبد يرتفع مستوى الدواء في بلازما الدم لديهم مع الاستخدام الطويل .
- ٥- الـ سيبروهيبتادين يمتص جيداً من القناة الهضمية ويتأيض في الكبد ويفرغ المتأيض خلال البول .

#### تأثير الدواء

- ١- التأثير الهستاميني : من خلال غلق مستقبلات الهستامين النوع ١ ( $H_1$ ) الذي يكون مكثف تحت المهاد (الهيپوثلامس) تنشط مستقبل الهستامين النوع ١ ينبهه التيقظ ولهذا التضاد يسبب التهدئة .
- ٢- التأثير الكولنرجي : كل مضادات مستقبلات الهستامين تمتلك بعض النشاط المضاد للفعل الكولنرجي المسكاريني.
- ٣- التأثير الـ سيروتونيني : فقط الـ سيبروهيبتادين يمتلك نشاط قوي كـ مضادات لمستقبلات السيروتونين النوع ٢ ( $5HT_2$ ) وكمضاد للهستامين .

#### التأثير على الأعضاء والأجهزة الخاصة

- ١- الجهاز العصبي
  - أ - التهدئة .
  - ب- التضاد لغلغ مستقبلات الدوبامين النوع ٢ ( $D_2$ ) المسبب لاضطرابات الحركة.
  - ج - مضادات الهستامين أيضاً تقلل أعراض دوار الحركة (البحر) في بعض المرضى .
  - ٢- طرفياً
    - ينبه نفاذية الشعيرات الدموية ومنبه إفراز وسطاء الالتهابات.

#### الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم في علاج الشلل الرعاش الناتج عن مضادات الذهان .
- ٢- علاج التوتر العضلي الحاد الناتج من مضادات الذهان.
- ٣- علاج الزلز الناتج من مضادات الذهان
- ٤- مضادات الهستامين آمنة نسبياً كمنومات وليس أعلى من الـ بنزوديازيبين .
- ٥- كـ مضاد للقلق ولكن لا يستخدم لضعف التأثير و أقل من مضادات القلق الأخرى من ناحية التأثير .

- ٦- علاج الخلل في الشيق خاصة تأخير الشيق نتيجة من العلاج بـ الأدوية السيروتونينية (يستخدم الـ سيبروهيبتادين)
- ٧- علاج اضطرابات الأكل مثل القهم العصبي (يستخدم الـ سيبروهيبتادين)
- ٨- الـ سيبروهيبتادين يقلل من الكوابيس مع الكرب التابع لحادث ويضاد (يبطل) متلازمة الـ سيروتونين .

#### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- مضادات الهستامين تصاحب كثيراً بـ التهينة و الدوخة و انخفاض ضغط الدم و يزداد ذلك مع كبار السن .
- ٢- الإثارة المعاكسة والتأجج تحدث في عدد قليل من الأشخاص .
- ٣- يمتلك مضاد للفعل الكولنرجي خفيف لهذا يتجنب مع تضخم البروستاتا والجلوكوما .
- ٤- العثيان ، والقيء والإسهال والإمساك .
- ٥- متلازمة المضادات الكولونرجية المركزية مع الذهان ربما تحدث مع الـ سيبروهيبتادين ، أو الـ ديفين هيدرامين .
- ٦- زيادة الوزن (مع الـ سيبروهيبتادين) .
- ٧- التسمم بـ المضادات لمستقبلات الهستامين النوع ٢، ( $H_2$ ) مثل الـ سيميكتين ربما يسبب أعراض طينفسية مثل الذهان والتأجج والهلاوس والهذيان وعدم الإهداء وتشوش الوعي وسرعة الاستثارة والعدوان .
- ٨- ربما يؤدي إلى سوء استخدام مع بعض المرضى المعرضين لذلك .
- ٩- الجرعة الزائدة ربما تكون قاتلة .
- ١٠- يتجنب أثناء الحمل بسبب أنه يزيد التشوهات لدى الجنين ويتجنب أثناء الرضاعة لأنه يفرز في لبن الثدي .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مضادات الهستامين تقوي خواص التهينة للكحول، والمهدئات و المنومات.
- ٢- مضادات الهستامين تقوي التأثير المضاد للفعل الكولنرجي لـ الأدوية الأخرى المضادة للفعل الكولنرجي مما يؤدي إلى أعراض شديدة لمضادات الفعل الكولنرجي أو التسمم .
- ٣- مضادات الهستامين ضادة لـ مضادات الاكتئاب و المنافع المضادة للشرية لـ فلوكسيتين (خاصة الـ سيبروهيبتادين).
- ٤- الـ ترفينادين والـ استيمازول يتأيضان بـ الـ سيكروم ب ٤٥٠ ٤١٣ ( $CYP_3A_4$ ) ربما يسبب تسمم قلبي لو أعطى مع الـ نيفازودون أو الـ فلوفوكسامين والأفضل التحول الـ دالوراتدين أو الـ فكسوفينادين الذي لا يتأيض بـ ( $cy P_3A_4$ ) .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- مضادات الهستامين تعمل خلال ٣٠ دقيقة عن طريق الفم و ١ - ٥ دقائق عن طريق الوريد .
- ٢- عندما يستخدم الـ ديفين هيدرامين عضلياً ، يجب أن يعطى بعمق لتجنب التهيج في مكان الحقن .
- ٣- يوصى بـ جرعة ٥٠ مجم للنوم .
- ٤- يستخدم الـ هيدروكسيزين (الـ أتاراكس) ٥٠ - ١٠٠ مجم ٤ مرات في اليوم كمضاد للقلق .
- ٥- يستخدم الـ ديفين هيدرامين ٢٥ - ٥٠ مجم عن طريق الوريد لـ التوتر العضلي الحاد (حتى ٣ مرات في اليوم) .
- ٦- الـ سيبروهيبتادين أقراص ٤مجم وشراب ٢مجم / ٥ مللتر عادة ٤ - ٢٠ مجم في اليوم (ربما تحتاج لـ ٣٢مجم في اليوم للحساسية ولا يزيد عن ٥ مجم/كجم في اليوم . و ٤ - ١٦مجم بجرعات مقسمة لعلاج خلل الشبقي قبل العملية الجنسية بـ ٢-١ ساعة . ولعلاج الحساسية في الأطفال ٠,٢٥ مجم /كجم في اليوم وللأطفال في سن ٢ - ٦ سنوات ٢مجم بالفم ٢ - ٣ مرات في اليوم أقصى جرعة ١٢مجم في اليوم وفي الأطفال من ٧-١٤ سنة ٤مجم بالفم ٢ - ٣ مرات في اليوم أقصى جرعة ١٦مجم في اليوم .
- ٧- الـ بروميثازين (فينيرجان) شراب ٥/٦,٢٥ مللتر ، ٢٥مجم / مللتر و أقراص ١٢,٥مجم ، ٢٥مجم ، ٥٠مجم ولبوس ٥٠مجم ، ٢٥مجم ، ١٢,٥مجم ومحلول للحقن في العضل ٢٥، ٥٠، ١٠٠مجم / مللتر وجرعة الراشدين ٥٠- ١٠٠مجم للتهنئة والجرعة في الأطفال ١٢,٥ - ٢٥مجم لـ الكوابيس الليلية و التهنئة .



## هرمونات الغدة الدرقية Thyroid hormones

### هرمونات الغدة الدرقية:

- ١- الليفوثيروكسين (Levothyroxine) ال سينثرويد synthroid وال ليفوثرويد Levothroide وال ليفوكسين Levoxine.
- ٢- ال ليوثيرونين Liothyronine (سيتوميل cytomel) .
- تستخدم هرمونات الغدة الدرقية في الطب النفسي أما وحدها أو تضاف لزيادة (تقوية) العلاج في علاج الاكتئاب أو اضطراب الوجدان ثنائي القطب سريع الدورات. يمكن أن تحول عدم استجابة الأشخاص لمضادات الاكتئاب إلى أشخاص مستجيبين لمضادات الاكتئاب .
- تستخدم أيضا كعلاج بديل للأشخاص عندما يحدث لهم نقص إفراز الغدة الدرقية بسبب الليثيوم .

### حرائك الدواء

١. هرمون الغدة الدرقية يتناول عن طريق الفم وامتصاصها من القناة الهضمية متنوع الامتصاص يزيد لو تم تناول الدواء علي معدة خالية .
٢. العمر النصفى ل الليفوثيروكسين ٦-٧ أيام والعمر النصفى لل ليوثيرونين ١-٢ يوم .

### تأثير الدواء

- ١- آلية عمل الهرمونات كمضادات اكتئاب غير معروفة . ربما يكون خلال التفاعل مع مستقبلات بيتا الادررجية .
- ٢- هرمون الغدة الدرقية مهم للوظائف الخاصة لكل العصبونات .
- ٣- يرتبط مع مستقبلات الخلايا الداخلية التي تنظم نسخ كثير من الجينات مشتملة علي مستقبلات عديدة للناقلات العصبية .

### التأثيرات علي الأعضاء والأجهزة الخاصة

تأثيرات الليفوثيروكسين وال ليوثيرونين علي الأجهزة والأعضاء الخاصة تكون نفس تأثير هرمونات الغدة الدرقية الداخلية وأعراض التسمم والجرعة الزائدة تكون أعراض زيادة إفراز الغدة الدرقية . وتؤثر علي معظم أجهزة وأعضاء الجسم وخاصة القلب والأوعية الدموية .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم كعلاج مساعد لمضادات الاكتئاب .
- ٢- لو أن المريض لم يستجيب لمضادات الاكتئاب بجرعة مناسبة لمدة ٦ أسابيع يستخدم كعلاج مساعد مثل الليثيوم أو هرمون الغدة الدرقية يكون بديل.

- ٣- معظم الأطباء يستخدمون الليثيوم كعلاج مساعد قبل المحاولة بهرمونات الغدة الدرقية .
- ٤- محاولات عديدة منضبطة دلت علي أن استخدام الـ ليوثيرونين يحول حوالي ٥٠% من الغير مستجيبين لمضادات الاكتئاب إلى أشخاص مستجيبين .
- ٥- لم يلاحظ أن هرمونات الغدة الدرقية تسبب مشكلات خاصة في الأطفال أو كبار السن ومع ذلك يجب استخدام الهرمون بحذر مع كبار السن فربما يملكون مرض قلبي خفي.

#### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي: نقص الوزن و خفقان القلب و النرفزة (العصبية) و الإسهال و تقلصات البطن و التعرق و تسرع القلب و ارتفاع ضغط الدم والرعشة و الصداع و الأرق.
- ٢- خلخلة العظام (osteoporsis) ربما أيضاً يحدث مع العلاج طويل المدى.
- ٣- الجرعة الزائدة من هرمونات الغدة الدرقية يمكن أن تؤدي إلى هبوط (فشل) القلب والوفاة .
- ٤- يجب عدم استخدام هرمونات الغدة الدرقية في مرضى القلب والذبحة الصدرية أو ضغط الدم المرتفع .
- ٥- يمنع مع زيادة إفراز الغدة الدرقية ومرضى الغدة الكظرية غير الكفنة في العمل وغير المصححة ومع مرضى إحتشاء القلب .
- ٦- هرمونات الغدة الدرقية لا تعبر المشيمة ولهذا يمكن أن تتناول بأمان مع السيدة الحامل . وهرمونات الغدة الدرقية تفرز في لبن الثدي بشكل ضئيل ولم يلاحظ أنها تسبب مشكلات في النساء التي ترضع أطفالهم .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مع الـ ورفارين ومضادات التجلط الأخرى يمكن أن يقوى تأثيرها عند تناولها مع هرمونات الغدة بواسطة زيادة هدم عوامل التجلط .
- ٢- هرمون الغدة الدرقية ربما يزيد الاحتياج إلى الأنسولين لـ المرضى بـ السكر .
- ٣- محاكيات السمبتاوية وهرمون الغدة الدرقية يجب ألا يجمعها معاً بسبب الخطر على القلب غير المكافئ(Cardic Decompenstion)

#### التدخلات المعملية

الـ ليفوثيرونكسين لم يسجل تداخل مع أي اختبار معلمي بينما استخدم الـ ليوثيرونين يوقف إفراز T4 الداخلي هذه يقلل قيمة أي اختبار لوظائف الغدة الدرقية التي تعتمد علي قياس T4 وقيمة THS لا تتأثر بأي من تناول الـ ليفوثيرونكسين أو الـ ليوثيرونين .

## الجرعة وطريقة تناول

- ١- الـ ليونثرونين متوفر في شكل ٥، ٢٥، ٥٠ ميكروجرام أقراص .
- ٢- الـ ليفونثرونكسين متوفر في شكل ١٢,٥، ٢٥، ٥٠، ٧٥، ٨٨، ١٠٠، ١٢٥، ١٣٧، ١٧٥، ١٥٠، ٢٠٠، ٣٠٠ ميكروجرام أقراص وأيضا متوفر في ٢٠٠، ٥٠٠ ميكروجرام حقن .
- ٣- جرعة الـ ليونثرونين ٢٥ أو ٥٠ ميكروجرام في اليوم يضاف إلى نظام مضادات الاكتئاب والمحاولة الكافية للـ ليونثرونين الداعم يجب أن يظل ٧-يوم ١٤ لو نجح العلاج يجب أن يستمر لمدة شهرين وحينئذ يسحب بمعدل ١٢,٥ ميكروجرام في اليوم كل ٣-٧ أيام .



## الفصل السابع

### أدوية متفرقة

- البروموكريبتين.
- الدانترونين.
- الداى سولفيرام.
- اليوهيمبين.
- السيلدنافيل.



## الفصل السابع

### البروموكريبيتين Bromocriptine (البارلوديل parlodel)

أحد مشتقات : الـ إرجوتامين الذي يمتلك خواص مختلطة كضادات - شدات الدوبامين.

#### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء بسرعة ولكن جزئياً ( ٣٠ % ) من القناة الهضمية .
- ٢- يصل الدواء إلى المستوي الأعلى في بلازما الدم خلال ١,٥-٣ ساعات بعد تناول الجرعة عن طريق الفم .
- ٣- يتأيض الدواء في الكبد وي طرح في الصفراء ولا يوجد متأيضات نشطة معروفة للدواء.

#### تأثير الدواء

- ١- الجرعات المنخفضة :  
يؤثر أولياً علي مستقبلات د٢ قبل التشابك كضادات يؤدي إلى تثبيط إفراغ الدوبامين وتأثيرها يعمل كضادات للجهاز الدوباميني .
- ٢- الجرعات المرتفعة :  
تعمل مباشرة علي مستقبلات الدوبامين بعد التشابك كضادات دوبامينية مباشرة . هذا النشاط مميز بسبب الحساسية لمستقبلات الدوبامين ٢ قبل التشابك لمركبات شدات الدوبامين.

#### التأثير علي الأعضاء و الأجهزة الخاصة

- ١- ضغط الدم : انخفاض ضغط الدم مع أن ارتفاع ضغط الدم سُجل .
- ٢- القلب والأوعية الدموية : يؤثر علي معدل نبضات القلب و خلل نظم القلب .
- ٣- القناة الهضمية : أعراض هضمية متكررة خاصة الغثيان.

#### الاستخدامات العلاجية

- (١) فرط البرولاكتين الناتج من مضادات الذهان :  
١- مضادات الذهان -ضادات د٢ القوية تؤدي الي زيادة إفراغ البرولاكتين بواسطة غلق التأثير المثبط للدوبامين الداخلي في الغدة النخامية يؤدي إلى غياب الطمث وإفراز اللبن من الثدي .
- ٢- الـ بارلوديل بواسطة النشاط الشاد الدوباميني ينبه مستقبلات الدوبامين ٢ (D2) في الغدة النخامية ويثبط إفراغ البرولاكتين .
- ٣- الجرعة تتراوح من ٥-١٥ مجم في اليوم لمدة ٦-٧ أسابيع لوقف إفراز اللبن من الثدي .

(٢) متلازمة مضادات الذهان الخبيثة :

١- بسبب التأثير الشاذ للدوبامين الـ بروموكريبتين يعكس التأثير الضاد للدوبامين علي الوظيفة المنظمة للحرارة في الهيبيوثلاموس وانقباض العضلات الطرفية .

٢- العلاج المبكر يعطي إفادة كبيرة نبدأ بـ ٢,٥-٥ مجم لـ ٣ أيام بالفم ، والجرعة تزداد ببطء لـ ٤٥ مجم في اليوم لجرعات مقسمة .

٣- السيطرة علي الحرارة والتصلب وعدم الاستقرار في الجهاز العصبي التلقائي .

٤- مدة العلاج من أسبوع- شهرين.

(٣) انسحاب الكوكايين (حالات مسجلة وليست دراسات منضبطة)

١- الجرعة ٦,٢٥ - ١٢,٥ مجم في اليوم .

٢- الانسحاب والعلاج الطويل للرغبة الملحة (craving) .

(٤) اضطراب الاكتئاب (حالات مسجلة )

١- في الحالات التي تفشل للاستجابة لمضادات الاكتئاب النمطية كما أن يؤثر في الاكتئاب في اضطراب ثنائي القطب.

٢- الجرعة ١٠-٢٠ مجم في اليوم الاستجابة خلال ٢-٤ أسابيع.

٣- أمن مع كبار السن بسبب انخفاض التهذنة والتأثيرات الجانبية المضاد للفعل الكولنرجي.

(٥) استخدامات أخرى .

١- الشلل الرعاش الناتج عن مضادات الذهان (بعد الـ بنزوديازيبين).

٢- اضطراب الحركة الأجل.

٣- اضطراب القلق (خاصة اضطراب الوسواس القهري).

٤- لتقوية (Augment) مضادات الاكتئاب .

٥- انسحاب الكحول. ٦- الهوس. ٧- الفصام.

التأثيرات الجانبية والاحتياطات

١- شديدة عند بدأ العلاج مع الجرعة المرتفعة، أكثر من ٢٠ مجم في اليوم .

٢- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً الغثيان والصداع والدوخة.

٣- أقل شيوعاً القيء والإمساك و التقلصات المعديّة .

٤- الإغماء يحدث في ١% من الحالات خلال ١٥-٦٠ دقيقة بعد الجرعة الأولى ويختفي بعد ذلك.

٥- انخفاض ضغط الدم المتعلق بالوضع.

٦- خلل نظم القلب واشتداد الذبحة الصدرية الموجودة .

٧- ذهان (نادراً) الهلاوس، والضلالات وتشوش الوعي وتغيرات في السلوك (في الاستخدام الطويل وكبار السن)



- ٨- يأخذ بحذر مع ارتفاع ضغط الدم ، و أمراض القلب وأمراض الكبد .  
٩- لا ينصح به في الحمل أو الرضاعة.

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- نظرياً مع مضادات الذهان يسبب اشتداد الأعراض الذهانية وفي الواقع هذا ليس ذو أهمية إكلينيكية كبيرة.  
٢- مع مضادات ضغط الدم المرتفع يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم إضافي.  
٣- يمنع تماماً مع ضغط الدم المرتفع و احشاءات القلب .  
٤- الـ بروجستيرون والـ استروجين وحبوب منع الحمل ربما تتداخل مع تأثير الدواء.

التداخلات المعملية: لا يوجد تداخلات معملية معروفة .

### الجرعة وطريقة تناول

- ١- متوفر في شكل ٥، ٢، ٥ مجم أقراص .  
٢- نبدأ بجرعة منخفضة ١، ٢٥ ويزداد بالتدرج .  
٣- يؤخذ مع الطعام لخفض الغثيان .

## الدانترولين Dantrolene (الدانتريوم Dantrium)

### حرائك الدواء

- ١- تُلث جرعة الدواء المتناولة عن طريق الفم تمتص ببطء عن طريق القناة الهضمية .
- ٢- يصل إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم بعد ٥ ساعات من الجرعة الفموية .
- ٣- العمر النصفى للدواء حوالي ٩ ساعات .
- ٤- يرتبط مع بروتين بلازما الدم بشكل كبير .
- ٥- يتأبض في الكبد ويطرح عن طريق الكلى في البول .

### تأثير الدواء

- ١- يؤدي إلى ارتخاء العضلات بواسطة التأثير المباشر على الاستجابة الانتقائية للعضلة بعد موضع الاتصال العصبي العضلي .
- ٢- انفصال التزاوج بين الإثارة والانتقباض بالتداخل مع إفراغ الكالسيوم من الـ (saercooplasmic reticulum) . والارتخاء العضلي الذي يحدث يخفض تهتك العضلات وارتفاع الحرارة .

### الاستخدامات العلاجية

- الحالات الذهانية مع تصلب العضلات المهددة للحياة مثل متلازمة مضادات  
الذهان الخبيثة والكتاتونيا ومتلازمة السيروتونين .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- مؤقتة (أكثر شيوعاً) : ضعف العضلات والدوخة والغثيان والإسهال والإجهاد .
- ٢- الجهاز العصبي: اضطرابات في الكلام واضطرابات الرؤية والتغير في التذوق والصداع وتشوش الوعي والنرفزة والهلاوس والأرق والتأثير يرتبط بالعلاج طويل المدى .
- ٣- التأثيرات الجانبية الخطيرة : التهاب الكبد الوبائي والصداع والتهاب عضلة القلب والدفق الجنبي (pleural effusion) (يتجنب استخدامه لفترة طويلة) .
- ٤- الحمل : يمكن أن يمر خلال حاجز المشيمة ولذلك يتجنب أن أمكن مع الحمل .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- مع الـ استروجين يؤدي إلى زيادة خطر التسمم الكبدية .
- ٢- مع البنزوديازيبين يؤدي إلى التهدئة والتأثير المرخي للعضلات .

- ٣- لا يعطي مع مثبطات قنوات الكالسيوم.  
٤- مع الـ ثيوفيلين يؤدي إلى التشنجات في الحيوانات

### التداخلات المعملية

لا يوجد تداخلات معملية معروفة.

### الجرعة وطريقة التناول

- ١- الدواء متوفر في شكل ٢٥، ٥٠، ١٠٠ مجم كبسولات و ٢٠ مجم مستحضر للحقن لإعادة تشكيله مع ٦٠ مللتر ماء.  
٢- ١ مجم /كجم بالفم ٤ مرات في اليوم و ١ - ٥ مجم/ كجم بالوريد .  
٣- مع أن الجرعة يجب أن تنخفض للخوف من التأثيرات الجانبية الـ دانترولين كثيراً ما يكون مؤثر بـ ١٠ مجم/كجم في اليوم .

## الدای سولفیرام Disulfiram (الانتابوز Antabuse)

يستخدم ليضمن الامتناع في علاج الاعتماد الكحولي ، ويستخدم أقل بكثير من السابق .

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء تماما من القناة الهضمية بعد تناول عن طريق الفم .
- ٢- العمر النصفي للدواء حوالي ٦٠-١٢٠ ساعة .
- ٣- يتأیض في الكبد ويفرز في البول .
- ٤- أسبوع أو أسبوعين ربما نحتاجها قبل أن يطرح الدای سولفیرام تماما من الجسم بعد آخر جرعة تم تناولها .

### تأثير الدواء

١. الدای سولفیرام يعمل كمثبط لـ أنزيم الألدھید ديهيدروجيناز ( Aldehyde dehydrogenase ) الذي يتداخل مع أيض الكحول ويؤدي إلى زيادة في مستوى الأسيٲالدهايد في الدم Acetaldehyde وتراكم الأسيٲالدهايد (لمستوى حتى ١٠ مرات اعلي من ما يحدث في أيض الكحول العادي ) يؤدي إلى تفاعلات غير سارة تسمى تفاعلات الدای سولفیرام - الكحول تتميز بالغثيان والصداع النابض و القيء ونقص ضغط الدم والاحمرار و التعرق والعطش و ضيق التنفس وتسرع القلب ، ألم الصدر والدوار واهتزاز الرؤية و التفاعل يحدث معظمه مباشرة بعد تناول شراب الكحول وربما يستمر حتى ٣٠ دقيقة.

### الاستخدامات العلاجية

- ١- الاستخدام الأولي لـ الدای سولفیرام يستخدم كعلاج تشرطي بالنفور للاعتماد الكحولي والجمع مع العلاج النفسي ، والعلاج الجمعي .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

#### (١) مع استهلاك الكحول

- ١- شدة تفاعل الدای سولفیرام - الكحول تختلف من مريض إلى آخر في الحالات الشديدة واضحة بتثبيط التنفس ودهط قلبي (cardiaccollapse) واحتشاءات القلب والتشنجات والوفاة .
- ٢- يمنع مع المرضى بمرض قلبي أو رنوي مميز .
- ٣- يؤخذ بحذر مع المرضى بالتهاب الكلي وتلف الدماغ ونقص إفراز الغدة الدرقية ومرض السكر ومرضى الكبد. والتشنجات والاعتماد علي عدة أدوية أو رسم المخ الشاذ.

٤- معظم التفاعلات القاتلة تحدث في المرضى الذين يتناولون أكثر من ٥٠٠ مجم في اليوم من الـ داى سيلفرام ويستهلكون أكثر من ٣ أونس (الأونس = ٣١ جرام) من الكحول . والعلاج يكون داعماً لمنع الصدمة (Shock) .

(٢) بدون استهلاك الكحول

١- التأثيرات الجانبية لـ الـ داى سولفيرام في غياب استهلاك الكحول يشمل الإجهاد والتهاب الجلد ،والعنة (العجز الجنسي ) والتهاب العصب البصري وتغير عقلي متنوع والتهاب الكبد .

٢- متأيض الـ داى سولفيرام يثبط (dopamine hydroxylase) مما يعمل على اشتداد الذهان في المرضى باضطراب الذهان .

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

١- يزيد تركيز بلازما الدم لـ الـ ديازيبام والـ كلورديازيبوكسيد والـ بارولديهايد ، والـ فينيتوين ، والـ كافيين ، والـ ثيوفيللين ، الـ نترايد والـ كانابينويد ، والـ باريتيورات، ومضادات التجلط والـ ايزونيازيد ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات .

٢- تناول الـ داى سولفيرام في نفس الوقت مع الـ ترانيل سيبرومين يسبب التشنجات والوفاة في الحيوانات .

### الجرعة وطريقة تناول

١- متوفر في شكل ٢٥٠ ، ٥٠٠ مجم أقراص .  
٢- الجرعة المبدئية عادة ٥٠٠ مجم في اليوم يؤخذ بالفم لمدة أسبوع أو أسبوعين يتبع بجرعة داعمة (مستمرة) ٢٥٠ مجم في اليوم والجرعة لا تزيد عن ٥٠٠مجم في اليوم والجرعة الداعمة تتراوح بين ١٢٥ - ٥٠٠ مجم في اليوم.

٣- الـ ديسولفيرام يجب ألا يتناول حتى المريض يمتنع عن الكحول لمدة علي الأقل ١٥ ساعة .

٤- الـ داى سولفيرام يمكن أن يسبب تفاعل غير سار خلال ١٥ دقيقة بعد الجرعة الأولى .

٥- يخبر المريض أن تفاعل الـ داى سولفيرام - الكحول ربما يحدث حتى ١-٢ أسبوع بعد آخر جرعة من الـ داى سولفيرام .

٦- المريض يحمل كارت تعارف يصف تفاعل الـ داى سولفيرام - الكحول والاسم ورقم تليفون الطبيب المعالج للاتصال به عند الحاجة.

## الـ يوهيمبين (Yohimbine) (أفرودين (Yocon))

ضادات مستقبلات الفا٢ الأدرنجية يستخدم في علاج فقد الوظيفة الجنسية غير معروف السبب والنتائج من الأدوية في الرجال.

### حرائك الدواء

١. يمتص الدواء بشنوذ من القناة الهضمية مع توفر حيوي يتراوح من ٧-٨٧ % .
٢. يتأبض تماما خلال المرور الأول الكبدي.
٣. العمر النصفى للدواء ٠,٥-٢ ساعة (يحتاج لجرعات متعددة) .

### تأثير الدواء

- ١- ضادات لمستقبلات الفا٢ الأدرنجية قبل وبعد التشابك .
- ٢- مستقبلات الفا٢ الأدرنجية أيضاً توجد علي نهايات التشابك لعصوبات السيروتونين تنبيه مستقبلات الفا٢ الأدرنجية قبل التشابك ينتج عنه نقص إفراغ الناقلات العصبية من العصوبات ولهذا غلق المستقبلات يؤدي إلي زيادة في إفراغ الناقلات العصبية .

### الاستخدامات العلاجية

- ١- يستخدم في خلل وظيفة الانتصاب العضوي والنفسي والنتائج عن استخدام مادة.
- ٢- يستخدم في تشخيص بعض أنواع عنة الرجال .
- ٣- سجل نفعاً في نقص الرغبة والشبق المثبط الناتج من مضادات الاكتئاب السيروتونينية وغير مفيد في السيدات .

### التأثيرات الجانبية والاحتياطات

(١) تشتمل على الأعراض الآتية :

- ١- القلق
  - ٢- ارتفاع ضغط الدم ومعدلات نظم القلب .
  - ٣- زيادة النشاط النفسي حركي
  - ٤- سرعة الاستثارة .
  - ٥- الرعشة .
  - ٦- الصداع .
  - ٧- الاحمرار .
  - ٨- الدوخة .
  - ٩- تكرار التبول .
  - ١٠- الغثيان .
  - ١١- القيء .
  - ١٢- العرق .
- (٢) المرضى بالهلع أكثر حساسية لـ الـ يوهيمبين وخبروا زيادة في القلق وارتفاع ضغط الدم وزيادة مستوى ٣ ميثوكسي ٤ هيدوكسي فينيل جليكول في البلازما .

(٣) يستخدم بحذر في النساء ولا يستخدم مع مرضى الكلى ومرض القلب والجلوكوما أو المرضى مع تاريخ قرحة المعدة أو الاثني عشر .

#### التفاعلات الدوائية - الدوائية

الـ يوهيمبين يقلق تأثير الكلونيدين والـ جوائفاسين وشادات مستقبلات الفا٢ الأخرى .

التدخلات المعملية : لا يوجد تداخل معملية معروف .

#### الجرعة وطريقة التناول

- ١- الـ يوهيمبين متوفر في شكل ٥،٤ مجم أقراص.
- ٢- الجرعة في العجز الجنسي تقريبا ١٨ مجم في اليوم تعطي بجرعات تتراوح من ٢،٧ - ٥،٤ مجم ٣مرات في اليوم.

## الـ سيلدنافيل Sildenafil (الـ فياجرا Viagra)

يستخدم الدواء في علاج اضطراب وظيفة الانتصاب في الرجال وبالرغم من ذلك الـ سيلدنافيل يستخدم في تحسين الوظيفة الجنسية في الرجال والنساء .

### حرائك الدواء

- ١- يمتص الدواء جيداً من القناة الهضمية والتوفر الحيوي ٤٠% .
- ٢- يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في بلازما الدم بعد ساعة من تناول ( ٣٠-١٢٠ دقيقة في حالة الصيام ) .
- ٣- تناول الدواء مع الطعام وخاصة الدهون يؤخر معدل الامتصاص ٦٠ دقيقة وتقلل التركيز الأعلى بواسطة الربع .
- ٤- يتأيض بواسطة الـ سيتوكروم ب ٤٠٥٠٣ (cyp3A4) الذي ربما يؤدي إلى أهمية إكلينيكية للتداخل الدوائي - الدوائي ، ويفرز ٨٠% من الجرعة في البراز و ١٣% في البول والطرح يقل في الأشخاص فوق سن ٦٥ سنة الذي يؤدي إلى ٤٠% أعلى في تركيز بلازما الدم من الأشخاص سنهم ١٨-٤٥ سنة والطرح أيضاً يقل في وجود خلل في وظيفة الكبد أو الكلى .
- ٥- العمر النصفى النهائي للدواء ٤-٥ ساعات .
- ٦- لا يوجد تراكم لو استخدم مرة واحدة في اليوم .

### تأثر الدواء

- ١- الـ سيلدنافيل يؤدي إلى ارتخاء في خلايا العضلات الملساء في الشرايين الصغيرة في الجسم الكهفي للقضيب (CorpusCavernosum) مما يؤدي إلى انتصاب القضيب .
- ٢- هذا الارتخاء ربما يحدث باكسيد النيتريك (Nitric oxide) خلال أحادي فسفات الجوانوزين الحلقي cyclic Guanosine monophosphate (CGmp)
- ٣- الـ سيلدنافيل يثبط النوع ٥ أحادي فسفات الجوانوزين الحلقي فسفوداى استرار (5- CGMP phosphodiesterase)
- ٤- الـ سيلدنافيل يثبط تكثير الـ (CGMP) في أنسجة الانتصاب ولهذا يضيف عمل أكسيد النيتريك / C.GMP المسبب للانتصاب .
- ٥- الـ سيلدنافيل وحده لا يؤدي إلى الانتصاب إلا إذا وجدت إثارة جنسية من أي نوع لمسي بصري سماعي أو شمى أو عن طريق التخيل مما يؤدي إلى تنشيط أعصاب القضيب . إثارة النهايات العصبية تفزر حينئذ أكسيد النيتريك إلى الجسم الكهفي . ما يؤدي إلى الانتصاب .



## الاستخدامات العلاجية

يستخدم في خلل وظيفة الانتصاب (لكل الأسباب)

- ١- معدل الانتشار لخلل وظيفة الانتصاب في الرجال حوالي ١٠% في كل الأعمار فقط ٥% من الرجال يطلب العلاج .
- ٢- يحدث الانتصاب خلال ٣٠-٤٠ دقيقة بعد تناول العلاج .
- ٣- التصلب ربما يظل لـ ٢٠ دقيقة في نصف المرضى .
- ٤- علاقة الاستجابة - الجرعة تلاحظ تكرار الانتصاب والتصلب والمدة وعدد اللقاءات الجنسية المشبعة وجوده الحياة الجنسية .
- ٥- يوجد بعد الدلالات علي فاعلية الدواء مع العجز (العنة) الثانوية (مرض السكر والإصابة بالعمود الفقري )

## التأثيرات الجانبية والاحتياطات

- ١- أكثر التأثيرات الجانبية مصاحبة مع استخدام الـ سيلدنافيل احتشاء القلب المصنع وهنية الغذاء والدواء الأمريكية تفرق احتشاءات القلب بسبب الـ سيلدنافيل من الحالات الموجودة بسبب حالات موجودة مثل ضغط الدم المرتفع وأمراض القلب وتصلب الشرايين ومرض السكر وحالات تصلب الشرايين الأخرى. هنية الغذاء والدواء الأمريكية استنتجت أن، عندما يستخدم الـ سيلدنافيل طبقاً للجرعة الموصى بها لا يسبب زيادة خطر الوفاة.
- ٢- أي شخص مع احتشاءات القلب ، السكتة الدماغية وفشل الكلي وضغط الدم المرتفع أو مرض السكر وأي شخص فوق سن ٧٠ سنة يوضع له خطة لاستخدام الـ سيلدنافيل مع أخصائي باطنة أو قلب.
- ٣- معظم حالات الوفاة مع الـ سيلدنافيل تحدث نتيجة المجهود الذي يحدث مع العملية الجنسية في الأشخاص مع مرض قلبي موجود.
- ٤- موانع الاستخدام:

- ١- التهاب الشبكية الصباغي .
- ٢- الاستخدام مع الـ اميل نيترات والنيترات العضوية في أي شكل مثل النيتروجلسرين والـ ايسوسوربيد والأدوية الأخرى الخاصة للذبحة الصدرية . بسبب عدد من الوفيات بسبب الـ سيلدنافيل لأنها تعمل على زيادة تركيز أكسيد النيتريك في الدورة الدموية الذي يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية مما يرسب لانخفاض في ضغط الدم الذي يؤدي إلي نقص الدم عن طريق الشريان التاجي إلي عضلة القلب لدرجة قد تسبب احتشاء عضلة القلب .
- ٣- احتشاء القلب الحديث أو النوبات القلبية الحديثة .
- ٥- يؤخذ بحذر مع :

- ١- ضغط الدم المرتفع .
- ٢- أمراض القلب والكبد .

- ٢- الاتيميا المنجلية.
- ٤- سرطان الدم.
- ٥- اضطرابات الدم.
- ٦- القرحة المعدية النشطة.
- ٧- مرض رينود.
- ٨- العلاجات الأخرى لاضطرابات وظيفة الانتصاب.

### التفاعلات الدوائية - الدوائية

- ١- الـ سيميتيدين : يزيد تركيز بلازما الدم بـ ٥٦% .
- ٢- الـ اريثرومايثين يزيد تركيز بلازما الدم بـ ١٨٢% .
- ٣- الـ كيتوكونازول (الـ نيزورال) الـ ايتراكونازول والـ ميبيفرادييل أيضا تزيد تركيز بلازما الدم لـ الـ سيلدنافيل .
- ٤- في المقابل الـ ريفاميسين يقلل تركيز بلازما الدم لـ الـ سيلدنافيل .

### التداخلات المعملية

لا يوجد تداخل معلمي وصف لـ الـ سيلدنافيل .

### الجرعة وطريقة التناول

- ١- الـ سيلدنافيل متوفر في شكل ٢٥ ، ٥٠ ، ١٠٠ مجم اقراص.
- ٢- الجرعة الموصى بها ٥٠ مجم تأخذ بالفم ساعة واحدة قبل العملية الجنسية مع أن الـ سيلدنافيل ربما يعطى تأثير خلال ٣٠ دقيقة .
- ٣- مدة التأثير عادة ٤ ساعات ولكن في الرجال الأصحاء وصغار السن التأثير ربما يستمر لمدة ٨-١٢ ساعة .
- ٤- اعتماد علي الفاعلية والتأثير الجانبى الجرعة يجب أن ترفع بين ٢٥ ، ١٠٠ مجم ولا يستخدم أكثر من مرة في اليوم .
- ٥- الجرعة في النساء والطريقة نفس جرعة وطريقة الرجال .
- ٦- زيادة تركيز بلازما الدم لـ الـ سيلدنافيل ربما يحدث بعد ٦٥ سنة وهؤلاء مع التشمع (cirrhosis) أو خلل وظيفة الكلى الجرعة المبدئية ٢٥ مجم يجب أن تستخدم في هذه الحالات .
- ٧- الـ سيلدنافيل في شكل بخاخة أنف يحدث تأثيرا خلال ٥-١٥ دقيقة من التناول وهذا الشكل سريع الذوبان في الماء ويمتص مباشرة للدم.

## الفصل الثامن علاج مجموعات خاصة

- الحمل.
- الرضاعة.
- القلب.
- الكبد.
- الكلى.
- كبار السن.
- الصرع.
- السكر.
- السمنة.



## الفصل الثامن مجموعات خاصة ١- الحمل (Pregnancy)

كل العلاجات الطبنفسية تنتشر بسرعة عبر المشيمة ولا يوجد علاجات طبنفسية وفق عليها في الولايات المتحدة الأمريكية (من قبل هيئة الدواء والغذاء الأمريكية ) للاستخدام أثناء الحمل.

أخطار محتملة للجنين :

- ١- تشوهات (تشوهات في الأعضاء) مرتبطة بتعرض الجنين للأدوية أثناء ١٢ أسبوع الأولى من عمر الجنين .
- ٢- متلازمة حوالي الولادة (تسمم وليدي) يرجع لمدى واسع من الأعراض البدنية والسلوكية التي تلاحظ بعد الولادة بفترة قصيرة .
- ٣- مضاعفات سلوكية بعد الولادة (تشوه سلوكي) يرجع لاحتمال شذوذات سلوكية عصبية طويلة المدى في الأطفال تتبع التعرض داخل الرحم للعلاجات .

أدوية لا تعطي أثناء الحمل مثل:

- ١- الليثيوم .
  - ٢- مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية .
  - ٣- الـ كاربامازيبين والـ فالبرويت .
  - ٤- الـ أمانتادين .
  - ٥- الـ بنزوديازيبين .
- والأدوية النمطية مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات والـ هالوبيريدول أكثر دراسة بمعنى أمن نسبياً. ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية، الـ فلوكسيتين الوحيد الذي تم دراسته (أمن) نسبياً.

## جدول يوضح الأخطار المحتملة للجنين بسبب الأدوية الطبنفسية المختلفة

العلاجات الطبنفسية	التأثير المشوة (١٢ الأسبوع الأول)	متلازمة حوالي الولادة (تسمم ووليد)	بعد الولادة (تشوة سلوكي)
١. مضادات الذهان	. الهالوبيريدول ليس مشوه . الـ فينوثيازين ليس مشوه . الغير نمطي - لم يدرس	<b>حتى ١٠ دقائق</b> <b>لادة (موقت)</b> . حركات شاذة البرقان- صعوبة في الرضاعة . انسداد معوي وظيفي	في الإنسان لا يوجد تأثير على معدل الذكاء ومشكلات السلوك
٢. مضاد الاكتئاب ثلاثية الحلقات	. أمن نسبياً	. انسحاب (موقت) سرعة الاستئثار ربما تشنجات . يجب سحبه بالتدريج قبل الولادة	لا يوجد تأثير
٣. SSRIs (الـ فلوكساتين)	. أمن نسبياً	—	—
٤. الليثيوم	. تشوة في القلب والأوعية الدموية شذوذ ابيستين يؤثر على الصمام الثلاثي	لزمة الطفل المنخفق (Floby) مع زرقة وفرط الحركة	؟
٥. الـ اماتادين	. زيادة خطر تشوهات القلب والأوعية الدموية	—	—
٦. الـ امفيتامين	. تختلف في النمو (نقص هرمون النمو) . فح الفم (oralclefts) . ولادة مبسرة.	سرعة الاستئثار في الوليد والحركات الشاذة وتوقف التنفس	—
٧. مضادات الصرع	. الصلب المغلوح . فح الفم	؟	؟
٨. الـ بنزوديازيبين (إضافة تأثير أو الـ أبيويد والكحول والتدخين والاستنشاق لإساءة استخدام مادة	. فح الفم	. ضعف العضلات . فشل في الرضاعة . توقف التنفس . انخفاض مقياس ابجر Low Apgar Score	—
٩. الجلسات المحدث للشنجات الكهربائية	أمنة	أمنة	أمنة

\* لا يوجد دواء آمن خاصة في ١٢ أسبوع الأولى ، ولا يوجد دواء وفق عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية.

## جدول يوضح خطر الأدوية الطينفسية في الحمل

خطر مرتفع	خطر متوسط	خطر منخفض	
—	- الـ هلوبيريدول - الـ فينوثيرازين - الـ سيليريد - الـ ريسبيريدون - الـ كلوزابين - الـ كواتيابين - الـ أولان زابين	—	١. مضادات الذهان
—	- مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية . - مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات - الـ ميرتازيبام - الـ ميانسرين - الـ نيفازودون - الـ ترازودون - الـ SSRIs	—	٢. مضادات الاكتئاب
الـ زولبيديم	- الـ بوسبيرون - مغلقات بيتا	—	٣. مضادات القلق
- الـ بنزوديازيبين - الـ فالبرويت - الـ الليثيوم - الـ توبيراميت	- الـ جابانتين - الـ كربامازيبين - الـ لاموتروجين	—	٤. مثبتات المزاج

## ٢ - الرضاعة

- ١- كل الأدوية الطبنفسية تفرز في لبن الثدي .
- ٢- عامة تركيزات الدواء في لبن الثدي حوالي ١% من مستوى بلازما الأم .
- ٣- كل الأدوية يجب تجنبها والتوازن بين خطر الأدوية علي الاطفال على جانب والحالة الطبنفسية على الجانب الآخر، و أحيانا ندفع لإعطاء الأدوية لأمان كل من الأم والطفل مثل في حالات الصرع والذهان والاكنتاب .....الخ .
- ٤- يجب إعطاء الأدوية كجرعة واحدة في اليوم قبل نوم الطفل الطويل ورضاعة الطفل من الثدي يجب أن يحدث مباشرة قبل الجرعة . ولو أمكن يتجنب الرضاعة من الثدي عندما يكون تركيز الدواء في أقصاه في اللبن لو كان معروف . على سبيل المثال الـ كلوربرومازين ٢ ساعة بعد تناول والـ أميرامين بعد ساعة .... الخ .
- ٥- يجب أن يلاحظ التأثيرات الجانبية المحتملة في الطفل مثل سرعة الاستثارة والتهدنة وحدوث تأخر في النمو.
- ٦- علاج الأم بأقل جرعة مؤثرة ممكنة .
- ٧- أدوية لا تعطي مثل :-
- ١- الليثيوم (يؤدي إلى خلل في الغدة الدرقية والكلبي) .
- ٢- مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية (بسبب أزمة ارتفاع ضغط الدم).
- ٣- الـ كلوزابين ( بسبب إخماد النخاع العظمي ) .
- ٨- لو احتجنا إلى مثببات مزاج ، الـ فالبرويت أفضل من الـ كاربامازيبين ، حيث أنه أكثر ارتباط بروتين بلازما الدم ولهذا أقل إفراز في اللبن.
- ٩- أيضا لو احتجنا إلى الـ SSRI's نعطي الـ سيرترالين حيث أنه أكثر ارتباط بـ بروتين بلازما الدم وأقل إفراز في اللبن.



## جدول يوضح خطر الأدوية الطبنفسية في الرضاعة

خطر مرتفع	خطر متوسط	خطر منخفض	
<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ كلوزابين</li> <li>. الـ أولانزابين</li> <li>. الـ كواتيابين</li> <li>. الـ ريسبيريدون</li> <li>. الـ فينوثيرزين</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ الهالوبيريدول</li> <li>. الـ فينوثيرزين (جرعة منخفضة فقط)</li> <li>. الـ زكلوبنثكسول</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ سيلبريد</li> </ul>	١. مضادات الـذهان
<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ فينلافاكسين</li> <li>. الـ نيفازودون</li> <li>. الـ MAOIs</li> <li>. الـ ماپروتالين</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ SSRIs</li> <li>. الـ ترازودون</li> <li>. الـ ميانسيرين</li> <li>. الـ ميرتازيبين</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. ثلاثية الحلقات</li> <li>. الـ تربتوفان</li> </ul>	٢. مضادات الاكتئاب
<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ بوسبيرون</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ بنزوديازيبين</li> <li>. مغلفات بيتا</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ بنزوديازيبين (جرعة منخفضة)</li> <li>. الـ زولبيديم</li> <li>. الـ كلورال</li> </ul>	٣. مضادات القلق
<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ الليثيوم</li> <li>. الـ جابانتين</li> <li>. الـ لاموتروجين</li> <li>. الـ توبراميت</li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>. الـ كربامازيبين</li> <li>. الـ فالبرويت</li> </ul>	٤. مثبتات المزاج

### ٣- مرضى القلب

يجب أن يتم عمل رسم قلب لكل المرضى بمرض في القلب فوق ٤٠ عاماً قبل بدء العلاج .

#### (١) مضادات الاكتئاب

- ١- ثلاثية الحلقات يجب تجنبها
- ٢- مثبطات إعادة امتصاص الـ سيروتونين الانتقائية مناسبة.
- ٣- مثبطات إعادة امتصاص الـ سيروتونين والـ نورأدرينالين لا يجب أن تعطي في مرضى ضغط الدم المرتفع .

#### (٢) مضادات الذهان

- ١- يجب تجنب مضادات الذهان المنخفضة القوة (الـ ثيوريدازين والـ كلوربرومازين والـ أوراب) للخوف من انخفاض ضغط الدم وخلل نظم القلب.
  - ٢- مضادات الذهان غير النمطية الأفضل تجنبها تؤدي الي تنبيه خلل نظم القلب وانخفاض ضغط الدم وخاصة الـ سيرتندول .
  - ٣- الـ هالوبيريديول آمن وأيضا الـ أولان زابين و الـ سلبريد .
- (٣) الليثيوم : يجب تجنبه في فشل (هبوط) القلب .

#### (٤) يمكن إعطاء الأدوية الآتية مع مريض القلب :

- الـ ترازودون . الـ نيفازودون . الـ بوبروبيون .  
الـ هالوبيريديول . الـ MAOis .

#### جدول يوضح خطر الأدوية الطبفسية علي مرضى القلب

خطر مرتفع	خطر متوسط	خطر منخفض	
الـ كلوزابين الـ بيموزيد الـ ثيوريدازين	الـ فينوثازين الـ هالوبيريديول	الـ كوتيابين الـ ريسبريدون الـ أولان زابين الـ سلبريد الـ زوكلونيكسول	١. مضادات الذهان
ثلاثية الحلقات	الـ فينلافكسين الـ نيفازيدون الـ MAois	الـ ميرتابين الـ ميتاسرين الـ SSRIs الـ ترازودون	٢. مضادات الاكتئاب
	مغلقات بيتا	الـ بنزوديازيبين الـ بوسبيرون الـ زولبيديم	٣. مضادات القلق
	الـ الليثيوم الـ كاربامازيبين	الـ بنزوديازيبين الـ جابابنتين الـ لاموتريجين الـ توبرامات الـ فالبرويت	٤. مثبّات المزاج

## ٤- مرضى الكبد

(١) في المرضى بمرض في الكبد كل الأدوية يجب أن تعطى بحذر مع الجرعة المنخفضة وزيادة الجرعة بالتدرج ومع ملاحظة دقيقة لأنزيمات الكبد .

(٢) يجب تجنب الأدوية الآتية :

- ١- ال فينوثيرازين.
- ٢- ال أولان زابين.
- ٣- ال كواتيابين.
- ٤- ال سيرتندول.
- ٥- ال فالبرويت.
- ٦- ال مثبطات الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية (MAOIS).
- ٧- ال كاربامازيبين.
- ٨- ال لاموتريجين.

(٣) يمكن أن تعطى الأدوية الآتية :

- ١- ال جابابنتين. ٢- الليثيوم. ٣- ال سيلبريد. ٤- ال اميسيلبريد.
  - ٥- ال هالوبيريدول.
- حيث تعتمد أساسا على إفراز الكلي.

## جدول يوضح خطر الأدوية الطبفسية على مرضى الكبد

مضادات الاكتئاب	خطر منخفض	خطر متوسط	خطر مرتفع
١. مضادات الذهان	. ال سيلبريد . ال هالوبيريدول . ال زكلونيكسول . ال بيموزيد	. ال كلوزابين . ال فينوثيرازين . ال ريسبيريدون . ال كواتيابين . ال أولان زابين	—
٢. مضادات الاكتئاب	. ال ميامسرين . ال باروكستين	. ال ترازودون . ال ميرتازابين . ال فينلافكسين . ال نيفازودون . ال SSRis . ثلاثية الحلقات	MAOIS
٣. مضادات القلق	. ال لورازيبام (جرعة منخفضة) . ال أوكسازيبين (جرعة منخفضة)	. ال زولبيديم . ال بوسبيرون	. ال بنزوديتازين (خاصة طويلة المفعول) . مغلقات بيتا (جرعة مرتفعة)
٤. مثببات المزاج	. الليثيوم . ال جابا بنتين . ال توبراميت	. ال لامو تروجين	. ال كاربامازيبين . ال فالبرويت

المرضى بمرض في الكلى يجب تجنب الأدوية الآتية :

- ١- الليثيوم .
- ٢- الكلوربرومازين.
- ٣- ال سيلبريد.
- ٤- ال اميسيلبريد .
- ٥- ال جابابنتين.

٥-  
مر  
ضى  
الكلى  
ي  
(١)  
في

- (٢) كل الأدوية الأخرى يجب أن تعطى تدريجياً مع أقل جرعة مؤثرة :
- ١- ثلاثية الحلقات ٢٥ مجم في اليوم ربما تزداد تدريجياً بـ ٢٥ مجم في الأسبوع .
  - ٢- الـ SSRIs ١٠ مجم في اليوم .
  - ٣- الـ هالوبيريدول ١ مجم في اليوم .
  - ٤- الـ تراي فلوبرازين ٤ - ٥ مجم في اليوم .
  - ٥- الـ كاربامازيبين ١٠٠ مجم في اليوم .
  - ٦- الـ فالبرويت ٥٠٠ مجم في اليوم .
- (٣) يمكن أن تعطى الأدوية الآتية لمرضى الكلى :
- ١- الـ ترازودون . ٢- الـ نيفازودون .
  - ٣- الـ SSRIs

### جدول يوضح خطر الأدوية الطبفسية علي مرضى الكلى

خطر مرتفع	خطر متوسط	خطر منخفض	
الـ ريسبيريدون الـ سيلبريد	الـ كواتيابين الـ أولان زابين الـ كلوزابين الـ هالوبيريدول الـ ثيوزانثين	—	١- مضادات الذهان
الـ فلوكسيتين الـ فينلافكسين	الـ نيفازودون الـ MAOIs الـ SSRIs الـ ميرتازيبين	الـ ميانسرين ثلاثية الحلقات الـ ترازودون	٢- مضادات الاكتئاب
الـ بوسبيرون	الـ بنزوديازيبين الـ زولبيديم الـ مغلفات بيتا	—	٣- مضادات القلق
الـ فالبرويت الـ الليثيوم الـ جابابنتين	الـ لاموتريجين الـ توبرامات الـ كربامازيبين	—	٤- مثبتات المزاج

### ٦- كبار السن

- في المرضى كبار السن أنماط استخدام الدواء تتغير كنتيجة لـ :
- (١) زيادة معدل الأمراض مع السن .
  - (٢) القابلية للوصف المرفق للدواء في المستشفيات والرعاية المنزلية .
  - (٣) التغير في نمط الحياة وتأثيره علي الصحة البدنية (الجسمية) والعقلية مثل :
- ١- تعدد الأمراض .
  - ٢- المشكلات الغذائية .

٣- نقص في مصادر الدخل .

٤- نقص الإذعان للجرعات الدوائية .

(٤) التغيرات في تركيب الجسم الذي يحدث مع السن يؤثر علي اختيار الأدوية النفسية مثل :

١- مع السن يلاحظ نقص في كتلة الجسم مقارنة بزيادة في دهون الجسم الكلية ونقص في ماء الجسم الكلي ولهذا :

أ - الأدوية التي تذوب في الماء يلاحظ ارتفاع تركيزها مثل الكحول .

ب - الأدوية التي تذوب في الدهون يلاحظ أنها تتخزن طويلاً في الدهون وتفرغ ببطء مثل الـ ديازيبام ولهذا يزيد العمر النصفى في كبار السن .

٢- معظم الأدوية تتأبيض أولاً في الكبد عامة وسريان دم الكبد وحجمه ينخفض بتميز مع السن ومع ذلك اختلافات فردية في نشاطات إنزيمات الكبد تكون كبيرة . ولهذا السبب يوجد ٢٠ مرة اختلاف في الجرعة المناسبة لبعض مضادات الاكتئاب مع المرضى من نفس السن ، وتجاهل هذه الحقيقة يؤدي إلى اثنين من الأخطاء الوصفية الشائعة : جرعة زائدة وجرعة أقل من الجرعة المطلوبة . باختصار الأدوية التي تتأبيض في الكبد خلوصها أكثر ببطأ ولكن الاختلافات الفردية كبيرة مثل مضادات الاكتئاب .

٣- الكلي

١- العضو الرئيسي لخلوص (Clearance) الدواء من الجسم ونقص الطاقة الوظيفية لـ الكلي الطبيعية مهمة جداً للجرعة المضبوطة .

٢- العمر النصفى للدواء يطول مع إمكانية تراكم الدواء لمستويات التسمم لو أن الجرعة لم تقل في كميتها أو نقص التكرارية في تناول.

٣- نقص خلوص الكريتينين مستمر ومتوقع مع السن . والسن ووزن الجسم من العوامل المهمة التي يجب ملاحظتها والأمثلة علي ذلك :

أ- الليثيوم من الأدوية النفسية التي تتأثر بهذه الظاهرة ولهذا الجرعة تنخفض في كبار السن لتجنب التسمم (الدواء المتأبيض في الكلي خلوصة أكثر ببطأ ) والجابابنتين ينطبق عليه نفس الكلام .

ب- بعض البنزوديازيبين أيضا تتأبيض في الكلي وتمتلك خلوص بطنى في كبار السن .

٤- التغير في حساسية المستقبلات والناقلات العصبية المتصلة بها. السن يحمل انخفاض الحساسية لبعض الأدوية وزيادتها لبعض الأخر.

أ- يؤخذ في الاعتبار نظام الناقلات العصبية الكولنرجية ، العديد من الأدوية الطبفسية يمتلك خواص مضادة للفعل الكولنرجي مميز ولكن في الدماغ في كبار السن أماكن الارتباط الكولنرجية تقل . إنزيم ترانسيفراز الكولين المهم لتكوين الـ أستيل كولين يقل و بالتالي الـ أستيل كولين يقل كثيراً في دماغ المرضى بمرض الزهير . ولذلك كبار السن لديهم ميل للتسمم بمضادات الفعل الكولنرجي المركزي في شكل تشوش الوعي والذهيان والذهان .

٣- نقص في مصادر الدخل .

٤- نقص الإذعان للجرعات الدوائية .

(٤) التغيرات في تركيب الجسم الذي يحدث مع السن يؤثر علي اختيار الأدوية النفسية مثل :

١- مع السن يلاحظ نقص في كتلة الجسم مقارنة بزيادة في دهون الجسم الكلية ونقص في ماء الجسم الكلي ولهذا :

أ - الأدوية التي تذوب في الماء يلاحظ ارتفاع تركيزها مثل الكحول .

ب - الأدوية التي تذوب في الدهون يلاحظ أنها تتخزن طويلاً في الدهون وتفرغ ببطء مثل الـ ديازيبام ولهذا يزيد العمر النصفى في كبار السن .

٢- معظم الأدوية تتأيض أولاً في الكبد عامة وسريان دم الكبد وحجمه ينخفض بتميز مع السن ومع ذلك اختلافات فردية في نشاطات إنزيمات الكبد تكون كبيرة . ولهذا السبب يوجد ٢٠ مرة اختلاف في الجرعة المناسبة لبعض مضادات الاكتئاب مع المرضى من نفس السن ، وتجاهل هذه الحقيقة يؤدي إلى اثنين من الأخطاء الوصفية الشائعة : جرعة زائدة وجرعة أقل من الجرعة المطلوبة . باختصار الأدوية التي تتأيض في الكبد خلوصها أكثر ببطأ ولكن الاختلافات الفردية كبيرة مثل مضادات الاكتئاب .

٣- الكلي

١- العضو الرئيسي لخلوص (Clearance) الدواء من الجسم ونقص الطاقة الوظيفية لـ الكلي الطبيعية مهمة جداً للجرعة المضبوطة .

٢- العمر النصفى للدواء يطول مع إمكانية تراكم الدواء لمستويات التسمم لو أن الجرعة لم تقل في كميتها أو نقص التكرارية في تناول.

٣- نقص خلوص الكريتينين مستمر ومتوقع مع السن . والسن ووزن الجسم من العوامل المهمة التي يجب ملاحظتها والأمثلة علي ذلك :

أ- الليثيوم من الأدوية النفسية التي تتأثر بهذه الظاهرة ولهذا الجرعة تنخفض في كبار السن لتجنب التسمم (الدواء المتأيض في الكلي خلوصة أكثر ببطأ ) والجابابنتين ينطبق عليه نفس الكلام .

ب- بعض البنزوديازيبين أيضا تتأيض في الكلي وتمتلك خلوص بطنى في كبار السن .

٤- التغير في حساسية المستقبلات والناقلات العصبية المتصلة بها. السن يحمل انخفاض الحساسية لبعض الأدوية وزيادتها لبعض الأخر.

أ- يؤخذ في الاعتبار نظام الناقلات العصبية الكولنرجية ، العديد من الأدوية الطبفسية يمتلك خواص مضادة للفعل الكولنرجي مميز ولكن في الدماغ في كبار السن أماكن الارتباط الكولنرجية تقل . إنزيم ترانسيفراز الكولين المهم لتكوين الـ أستيل كولين يقل و بالتالي الـ أستيل كولين يقل كثيراً في دماغ المرضى بمرض الزهير . ولذلك كبار السن لديهم ميل للتسمم بمضادات الفعل الكولنرجي المركزي في شكل تشوش الوعي والذهيان والذهان .

ب- لذلك يأخذ في الاعتبار الأدوية النفسية الأقل في تضادها للفعل الكولنرجي في كل مجموعة وتجنب الجمع بين نوعين أو أكثر من الأدوية المضادة للفعل الكولنرجي المرتفعة مثال ذلك :

١- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات يفضل منها الأمينات الثانوية **Secondry Amine** مثل الـ نورترىبتلين والـ ديسيبيرامين . الـ اميتريبتالين مضاد للفعل الكولنرجي مرتفع ويجب تجنبه .

٢- مضادات الذهان المرتفعة القوة مثل الـ هالوبيريديول يفضل علي الـ ثيوريدازين أو الـ كلوربرومازين الأكثر كمضاد للفعل الكولنرجي و الـ كلوزابين أيضاً يكون مضاد للفعل الكولنرجي مرتفع .  
قواعد في وصف الأدوية لكبار السن:

١- التفكير في ضرورة الاحتياج للدواء (بمعنى تقليل استخدام الأدوية بقدر الإمكان).

٢- عمل الأبحاث العملية قبل بداية الدواء .

٣- تجنب تعدد الأدوية المستخدمة بقدر الإمكان .

٤- نبدأ بجرعة منخفضة وتزداد الجرعة ببطء وتسجيل التأثير (الفاعلية) والتأثيرات الجانبية .

٥- تجنب الأدوية المسببة لانخفاض ضغط الدم المرتبط بالوضع للخوف من الكسور نتيجة السقوط.

٦- إشراف المرافقين علي تناول الدواء لتجنب النسيان والجرعة الزائدة أو عدم الإذعان (التعاون).

٧- فحص النمط الانتحاري في كبار السن .

٨- دائماً نراعي التسمم الدوائي .

٩- نراعي استخدام العلاجات الأخرى غير الدوائية مثل العلاج النفسي والجلسات المحدثة للتشنجات الكهربائية ... الخ

جدول يوضح خطر الأدوية الطبفسية في المرضى كبار السن

خطر مرتفع	خطر متوسط	خطر منخفض	
الـ كلوزابين الـ ثيوريدازين	الـ كواتيابين الـ أولان زابين الـ فينوثيرازين الـ هالوبيريديول	الـ سيلبريد الـ ريسبيريدون	١. مضادات الذهان

. ثلاثية الحلقات	. الـ ترازودون . الـ نيفازودون . الـ ميانسيرين . الـ MAOIs	. الـ ميرتازابين . الـ فينلأفكسين . الـ SSRIs	٢ . مضادات الاكتئاب
. الـ بنزوديازيبين ( طويلة المفعول )	. الـ زولبيديم . مغلفات بيتا	. الـ أوكسازيبان . الـ البررازولام . الـ بوسبيرون . الـ لورازيبام	٣ . مضادات القلق
	. الـ جابانتين . الـ الليثيوم . الـ فالبرويت . الـ لاموتريجين	. الـ كربامازيبين . الـ توبيرامات	٤ . مثبتات المزاج



## ٧- مرضى الصرع

في مرضى الصرع يجب أن يلاحظ أن بعض الأدوية أكثر ترسيباً لنوبات الصرع ولذلك يؤخذ في الاعتبار إذا ما كان يوجد تاريخ نوبات صرعية أو أفراد أكثر قابلية لحدوث الصرع.

جدول يوضح خطر الأدوية الطبفسية علي مرضى الصرع

خطر مرتفع	خطر متوسط	خطر منخفض	
الكلوزابين	الفينوثيازين الاولانزابين	الريسبيريدون الكواتيابين السيلبريد الهالوبيريدول الزوكلوبنتكسول	١. مضادات الذهان
—	الميرتازيبين الميانسيرين النيفازودون ثلاثية الحلقات الفينلافاكسين الترازودون	الـ MAO1a الـ SSRIs	٢. مضادات الاكتئاب
—	البوسبيرون	مغلقات بيتا الذولبيديم البنزوديازيبين	٣. مضادات القلق
—	الليثيوم	القالبرويت الكريامازيبين	٤. مثبتات المزاج

تحذر هذه الأدوية في مرضى الصرع :

- ١- الـ لوديوميل.
- ٢- الـ فلوكسيتين .
- ٣- الـ بوبروبيون .
- ٤- الـ كلوزابين.
- ٥- الليثيوم.

## ٨- مرضى السكر

عند وصف الأدوية الطب نفسية يجب أن نلاحظ المرضى بمرض السكر حيث أن بعض الأدوية تؤثر على مستوى السكر في الدم وبعض الأدوية تؤدي إلى عدم الاستجابة الطبيعية لنقص السكر في الدم ومن هنا يكون خطرهما.

جدول يوضح خطر الأدوية الطب نفسية على مرضى السكر

خطر مرتفع	خطر متوسط	خطر منخفض	
الاولان زابين	. الكوايتامين . الكلوزابين . الفينوثيرازين	. الريسبيريدون . السيلبريد . الهالوبيريدول	١. مضادات الذهان
MAOIs	. ثلاثية الحلقات . الـ ميرتازابين . الـ ميانسيرين	. الـ فينلافكسين . الـ نيفازودون . الـ SSRIs . الـ ترازودون	٢. مضادات الاكتئاب
—	مغلقات بيتا	. الـ بنزوديازيبين . الـ بوسبيرون . الـ ذولبيديم	٣. مضادات القلق
—	. الـ توبرامات . الـ فالبرويت	. الـ كريامازيبين . الليثيوم . الـ جابابنتين	٤. مثبتات المزاج

## ٩- مرضى السمنة (Obese Patients)

آلية زيادة الوزن :

- ١- زيادة الشهية مع الأدوية التي تعمل علي مستقبلات الهستامين .
  - ٢- زيادة الماء مثل ما يحدث مع الليثيوم .
  - ٣- زيادة في امتصاص ثلاثي الجلسريد وامتصاص الدهون مثل الـ ميرتازيبين .
  - ٤- الليثيوم ربما يسبب نقص افراز الغدة الدرقية
  - ٥- زيادة الـ ببتيدات العصبية ٧ .
- في حالات السمنة لا يعطي باروكسين أبداً (منبة شديد لـ(H1) ، نفس الشيء يطبق علي الـ ميرتازابين والليثيوم والـ فالبرويت .

\* يعطي الأدوية الآتية:

- ١- الـ موليندون.
- ٢- الـ زيبرازيدون.
- ٣- الـ نيفازودون.
- ٤- الـ بوبروبيون.
- ٥- الـ فلوكستين.
- ٦- مضادات الصرع الحديثة .

الأدوية المستخدمة في علاج السمنة

- ١- المنبهات ( لا يستخدم الآن ) .
- ٢- الـ فينفلورامين ( لا يستخدم الآن ) .
- ٣- الـ تربتوفان ( لا يستخدم الآن ) .
- ٤- الـ أورليستات (زينيكال).
- ٥- الـ سيبوترامين (ميريديا).

## المراجع

---



## المراجع Referances

- 1- Ahuja,N. (2002) : A short TEXTbook of psychatry. 5 th Edition . Japee Brothers. Medical publishers (p) LTD. New Delhi.
- 2- Jacobson.J.L and J & Jacobson,A.M.(2001) : psychiatric Secrets. Second Edition , Hanly & Befus, Inc., Medical Publishers, Philadelphia, Pennsylvania.
- 3- Kaplan, H. I.(2000) ; kaplan& sadock,s Comprehensive text book of Psychiatry. 7<sup>th</sup> Edition. New york, willams & wilkins.
- 4- Sadoch, P.J and sadock,V.A. (2004): synopsis of psychiatry. Ninth Edition, new york,lippin cott, williams& wilkins.
- 5- Taylor . D & Mc Cnnell. H. etal (2001) : The Maudsley. The south london and maudslay NH strust prescribing. Guidelines, 6<sup>th</sup> Edition, martin DunitzLtd , The livery house , london .
- ٦- اتحاد الاطباء العرب (١٩٧٧) : المعجم الطبي الموحد(انجليزي عربي) طبعة خاصة : الجهاز المركزي للكتب الجامعية والمدرسية والوسائل التعليمية.
- ٧- عبد الله سالم الهويجي (١٩٩٧) تأثير الأدوية على الجهاز العصبي المحيطي والجهاز الدوري، المركز القومي للبحوث والدراسات العلمية - ليبيا.
- ٨- منير البعلبكي (٢٠٠٤) : المورد(قاموس انجليزي- عربي) دار العلم للملايين - بيروت.
- ٩- منير البعلبكي وروحي البعلبكي (١٩٩٦) : المورد القريب (قاموس مزدوج عربي انجليزي، انجليزي عربي) دار العلم للملايين - بيروت .
- ١٠- ميلاد بشاي (١٩٨٤) : معجم المصطلحات الطبية والعلمية الحديث (انجليزي- عربي) مكتبة الانجلو المصرية - القاهرة.

## المحتويات

الصفحة	الموضوع	
٥		الإهداء
٧		المقدمة
	الفصل الأول	
٤١-١٥	( علم الأدوية )	
١٦		حرائك الدواء
٢٣		تأثير الدواء
٢٩		نقل الاستثارة العصبية
٣٤		نبذة تاريخية عن أدوية الطب النفسي
٣٨		التفاعلات الدوائية في الطب النفسي
	الفصل الثاني	
٨٨-٤٥	( مضادات الذهان )	
٤٦		تصنيف مضادات الذهان
٤٧		مضادات مستقبلات الدوبامين
٦١		مضادات مستقبلات الدوبامين والسيروتينين (تصنيف)
٦٢		جدول يوضح الألفة لمستقبلات المختلفة
٦٣		جدول يوضح الآثار الجانبية لمضادات الذهان المختلفة
٦٤		الكلوزابين
٦٩		الريسبيريدون
٧٢		الاولان زابين
٧٥		الكواتيابين
٧٧		الزيرازيدون
٧٩		الاراببيرازول
٨٢		الاميسيلبريد
٨٤		الزوتيبين
٨٦		علاج الفصام
	الفصل الثالث	
١٤٤-٩١	( مضادات الاكتئاب )	
٩١		تصنيف مضادات الاكتئاب
٩٣		المحاكيات السميبتاوية والاتزيم المؤكسد للامينات الأحادية
١٠٠		مضادات الاكتئاب ثلاثية ورباعية الحلقات

١٠٧	المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين
١٢٢	المثبطات لإعادة امتصاص النورادرينالين والسيروتونين
١٢٦	مضادات الاكتئاب السيروتونينية والادرينالينية
١٢٩	مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين وضادة السيروتونين
١٣٥	المثبطات لإعادة امتصاص النورادرينالين
١٣٧	المثبطات لإعادة امتصاص الدوبامين والنورادرينالين
١٤٢	علاج أنواع خاصة من الاكتئاب

### الفصل الرابع

#### ( مضادات القلق )

١٦٣-١٤٧	التصنيف
١٤٧	الباربيتورات
١٤٧	مضادات قلق ليست باربيتورات ولا بنزوديازيبين
١٤٩	البنزوديازيبين
١٥٨	أدوية حديثة أخرى

### الفصل الخامس

#### ( مثبتات المزاج )

٢٠٠-١٦٧	الليثيوم
١٦٧	الكاربامازيبين
١٨٠	الفالبرويت
١٨٩	مضادات التشنج الحديثة
١٩٥	

### الفصل السادس

#### ( مجموعات خاصة )

٢٠٣	مثبطات استراز الكولين
٢١١	المضادات الكولنرجية
٢١٧	مثبطات قنوات الكالسيوم
٢٢٠	ضادات مستقبلات بيتا الأدرنرجية
٢٢٥	ضادات مستقبلات الفا ٢ الأدرنرجية
٢٢٩	المحاكيات السميتاوية والأدوية المرتبطة بها
٢٣٥	ضادات مستقبلات الأوبيويد
٢٤١	ضادات مستقبلات الأوبيويد
٢٤٥	مضادات الهستامين
٢٤٩	هرمونات الغدة الدرقية