

11

Rx

10/12/2017

170

56

كلية الصيدلة

السنة الرابعة

مخمدات الجهاز العصبي

المركزي

د. أحمد حسن

الكيمياء الصيدلانية 2 | د. نظري

RB

Pharmac

مسالخير أحيائي * _ *

منرجع معكن مع محاضرة جديدة ويلي حنكي فيها عن الأدوية النفسية والعصبية....

فلنبداً ☺

فهرس المحاضرة :

• المركبات والمنومات	25	• تصنيف المخمدات	2
• الأدوية المضادة للاختلاج	34	• مشتقات البنزوديازيبينات	12

مخمدات الجهاز العصبي المركزي :central nervous system depressants

مقدمة Introduction

هذه المركبات تعتبر مركبات مخددة للجهاز العصبي يمكن تصنيفها إلى:

• المبنجات Anesthetic	المجموعة الأولى:
• مركنة ومنومة Sedative - hypnotic	المجموعة الثانية:
• مزيلة للقلق anxiolytic	المجموعة الثالثة:
• مضادات الذهان Antipsychotic	المجموعة الرابعة:

من المفيد أن نتذكر أن هذه المركبات متداخلة فيما بينها، المجموعات الأربعة الأولى مستخدمة بشكل شائع جداً حيث أن معظم الأدوية المركنة أيضاً تمتلك خصائص مزيلة للقلق ومضادة للاختلاج وبتركيز أعلى تكون عموماً مخدرة.

مضادات الذهان Antipsychotic هي الوحيدة القادرة على إصلاح الفصام Schizophrenia بالإضافة إلى أن ميكانيكية فعلها على مستوى الجزئية مميز بالمقارنة مع المجموعات الأربعة الأولى وهي على أية حال تملك خصائص مزيلة للقلق مركنة بشكل جيد.

والعديد من المركبات تتصل تراكيبيها تفرغياً Allosteric أو باتصال غير نوعي بروتينات المستقبل، بشكل تقريبي كل Antipsychotic لديها تراكيب تتعلق بقدرتها على تفعيل المستقبلات الدوبامينية حيث هي متعارفة من D5 إلى D1



ولكن غالباً فإنّ مستقبل D2 بعد المشبكي بالنسبة للعصب الدوبامينرجي هو المتعلق بمضادات الذهان Antipsychotic غير النمذجية.

😊 بالإضافة إلا أنّه إذا استطاع الدواء منافسة الدوبامين على مستقبلاته عندها فإنّه ينافس مستقبلات أخرى مثل aryl amines مثل سيروتونين 5HT وبالتالي التأثير على أضرار 5HT2 antagonist و D2 تريخ من الأعراض السلبية والإيجابية للفصام Schizophrenia.

الآليات العلاجية Mechanism of Action:

A. المبيّنات Anesthetics:

- المبيّنات الاستنشاقية.
- الكحولات.
- ٦-٢ Disopropyl phenol.
- ١١ 3α – hydroxil 5α pregnane وغيرها.

كلها تتضمن:

- ستيروئيدات عصبية.
- Alphaxalone.
- والباربيتورات المخدرة بشكل عام.
- البنزوديازيبينات.

كلها مرتبط فراغياً إلى مستقبلات GABA.

😊 تشير المعلومات عن الكحولات والمخدرات الطيارة أنها:

تفعل الـ GABA:

على مستقبلات $GABA_A$ وبالتالي فيمكن لهذه العوامل أن يكون لها تأثير غير مباشر على $GABA_A$.

😊 مجموعة من المخدرات:

تثبط الغلوماتيك أسيد:

😊 بالارتباط بمستقبلاته، حيث إن المخدرات الطيارة والكحولات تثبط فعالية الـ CNS من خلال غلوماتيك أسيد على مستقبلات عدة أهمها $NMDA$.

😊 وإن تثبيط (NMDA) N-methyl-D-aspartate ربما يتضمن تأثيرات سامة من بعض العوامل كالإيتانول، كما أن التأثيرات المضادة للقلق لهذه العوامل تتعلق بشكل كبير باتصالها فراغياً مع مستقبلات $GABA_A$.

B. مركبات ومنومات Sedatives – hypnotics:

ظهر لدينا أن الفعل المرن والمنوم للباربيتورات والبنزوديازيبين ومركبات متشابهة يتشابه مع المعدلات الإيجابية للـ $GABA_A$ بشكل خاص على مدى واسع من مستقبلات الـ $GABA_A$.

C. مزيلات للقلق Anxiolytics:

😊 مضادات القلق الحالية هي البنزوديازيبينات والباربيتورات ومشابهاتها حيث تظهر أنها تتعلق بدرجة كبيرة بمستقبلات $GABA_A$ التي تحاكي فعالية $GABA$ وإنها طبعاً تشابه وتناظر المركبات والمنومات.

ومن الجيد أن نذكر أن مستقبلات آية مضادات القلق تشمل 5HTA و DAA و D2 و D3 و مستقبلات DA.

D.مضادات الاختلاج Anticonvulsants

حيث أن الدواء يؤثر في مستقبلات GABA بتحفيز تدفق الكلوريد داخل العصب وهو مركب هام في العديد من أدوية الصرع. وبالإضافة لهذا فإن له تأثير على إنقاص الشدة العصبية بتثبيط تدفق الـ Na^{+} والـ Ca^{++} . بالإضافة لتأثير هام يمكن إنجازه لأدوية الصرع بحصر مستقبلات الغلوماتيك أسيد ومستقبلات الأدينوزين.

مزيلات القلق والمركنات والمنومات hypnotics, Sedatives, Anxiolytics:

تلك العوامل تستطيع أن تجمع عدد كبير من الأدوية، على سبيل المثال:

1. العوامل المضادة النفسية:

تُنقص القلق وتُحدث التركين فمن المحتمل ارتباطها بمستقبلات DA و NE. كما أنه العديد من:

2. مضادات H1:

لديها فعل مضاد للقلق ومركن. ترتبط بحصر مستقبلات H1، وفي الوقت نفسه ربما تُوظف في هذا المجال.



كما أن العديد من:

3. مسكنات الألم الأفيونية:

تنتج التركيب وتقلل القلق وهي مهمة للتحكم بالألم.
والعديد من أدوية:

4. خافضات الضغط:

التي تعمل على النظام النورأدرينرجي تملك تأثير مرن جانبي.

والعديد من عوامل المجموعة أيضاً لديها فعل مضاد للاختلاج.

الكحولات والمشتقات الكرباماتية Alcohol and Their Carbamate :Derivative

من أبسط الكحولات (الايثانول) حيث يملك تاريخ طويل بالاستخدام كمرن
ودراسات متعددة حاولت تفسير فعله وبسبب طبيعة استخدامه كان له مخاطر
كامنة عديدة (مثل الكحولية أو تأثيره السمي على أعضاء كثيرة).
في مركبات الكحول فإن:

١. التفرع لسلسلة الألكيل تزيد الفعالية المثبطة
للـ CNS.

حيث في السلسلة الفراغية يكون ترتيب الفعالية:

Tertiary > Secondary > Primary

وهذا ربما بسبب أن الكحول الثانوي والثالثي لا تستقلب بالأكسدة.

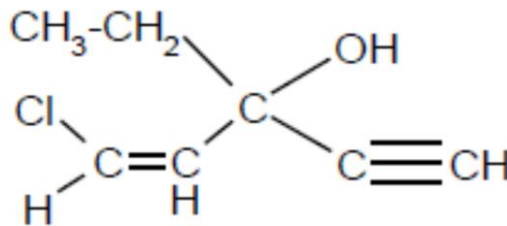
٢. استبدال ذرة الهيدروجين في مجموعة الألكيل
بـ الهالوجين يؤدي لزيادة القسم الألكيلي وبالتالي
وزن جزيئي أخفض فتزيد الفعالية.



٣. وإنّ Carbamylation للكحولات بشكل عام تزيد الفعالية المثبّطة.

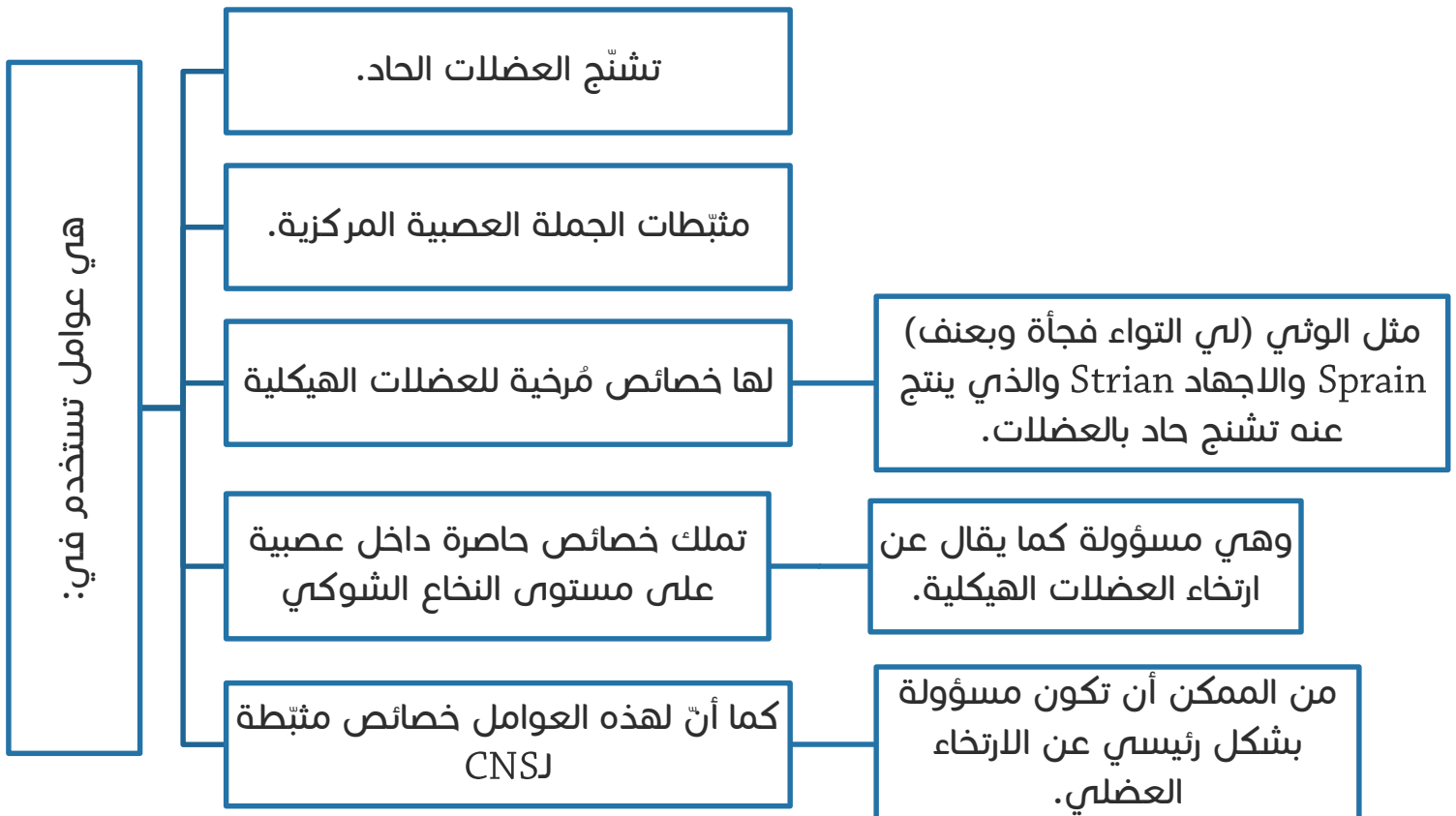
👁️ وإنّ مجموعات الكاربامات أكثر مقاومة للاستقلاب من وظيفة الهيدروكسيل.

1) إيتكلورفينول Ethchlorvynol

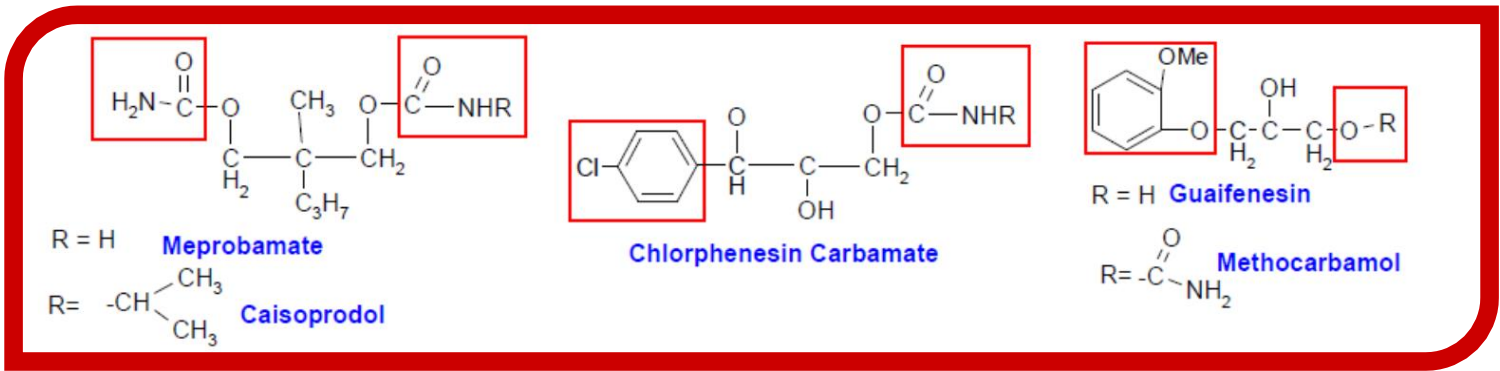


له تأثير مركن ببداية سريعة وزمن فعالية قصير واستقلابه من المحتمل أنّه يتضمن مجموعة الهيدروكسيل.

2) مشتقات الميبروبامات Meprobamate Derivatives



وأهم هذه المركبات يمكن أن نُجملها باللوحة التالية:



1. الميبروبامات Meprobamate

- لهذا المركب خاصية استطبائية مضاد للقلق بالإضافة لكونه استخدم كمركن.
- ويملك خصائص عديدة مشابهة للباربيتورات والبنزوديازيبينات.
- وأن آليته عبارة عن الناقلية الكهربائية في مناطق دماغية خاصة، والمركب فعال

ضد:



- ولها تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS كمخدرات وكمخدرات للعضلات الهيكلية، لذلك تُصنّف على أنها مخدرات ومخدرات للعضلات مركزياً.

2. كلورفينسين كارباتات Chlorphenesin Carbamat

- ويمكن الاستبدال فيها على P-Chlore ومشتقات الكاربامات للمركب الرئيسي مما يقود إلى مجموعة متطورة كـ Mephnesin، وهو ضعيف الفعالية وزمنه قصير
- لسهولة استقلاب مجموعة الهيدروكسيل الأولية.
- إنّ الكارباميل Carbamylation لهذه المجموعة تزيد الفعالية.
- إنّ P-Chloration تزيد نسبة توزع ماء/دسم.

3. الميتوكاربامول Methocarbamol

🧐 وهو أكثر مداومةً في التأثير من Mephenesin واستقلابه يتضمن مجموعة الهيدروكسيل الثانوية كما أنه باستبدال R في الصيغة العامة لتكون R=H غوافينزين وهو مقشع.

🧐 الاستقلاب يتضمن الارتباط الغلوكورونيدي لمجموعة الهيدروكسيل الثانوية مما يدل على سرعته الشديدة، وأن العمر النصفى البيولوجي يقارب 3.5 h.

4. كاريسوبرودول Carisoprodol

🧐 المركب مشار لـ Meprobat مع استبدال isopropyl بدل H على وظيفة الأمين.

🧐 وهو يستخدم لحالات ألم العضلات الهيكلية الحاد، وفعلها هذا ربما ينتج عن حصره للمنعكسات متعددة المشابك في الـ Spinal Cord.

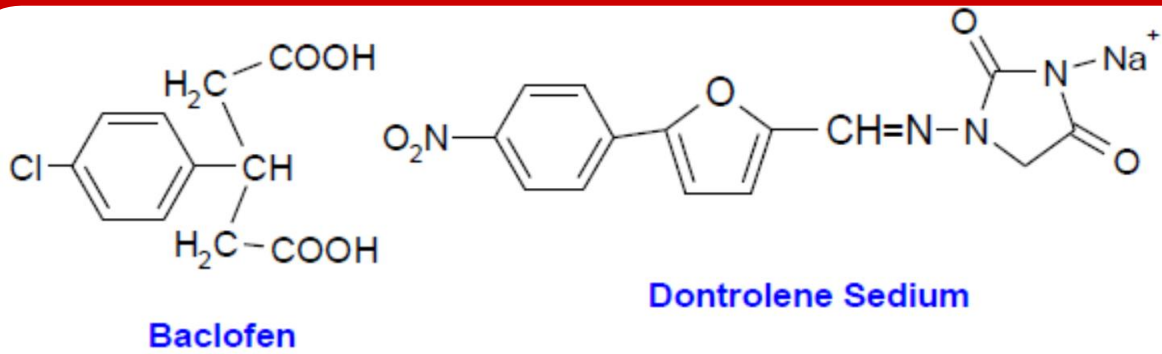
أدوية مستخدمة في التشنج Drugs Used in Spasticity

عدد من الأدوية تفيد التشنج المتعلق بأمراض كالـ:

التصلب المتعدد.

والشلل الدماغي.





👉.باكوفن Baclofen:

☺ يفيد في تشنّج أمراض العمود الفقري حيث يثبّط العبور متعدد المشابك ووحيد المشبك.

☺ وآليته غير واضحة تماماً فبعضها مشابه لـ GABA وأخرى لا وأنه الآن تم إيضاح أن:



👉.دونترولن الصودي Dantrolene Sodium:

☺ تُنقص تحرر الكالسيوم كشاردة من شبكات الهيولى العضلية وبالتالي تقلل تقلص العضلة الهيكلية.

☺ وهو مفيد في الشلل الدماغي والتصلب المتعدد، ويفيد في حالة الـ hyperthermia الخبيث.

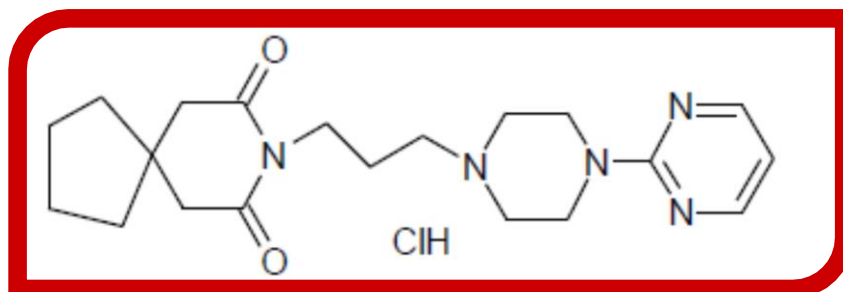
☺ والتأثير الجانبي الأكثر شيوعاً لها هي:
 ☒ ضعف العضلات.

☒ بالإضافة لمشكلة خطيرة تحدّ من استخدامه هي السمية الكبدية.



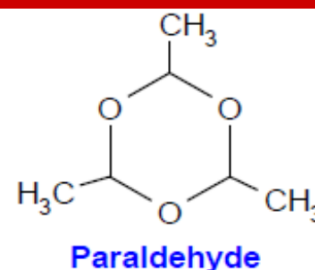
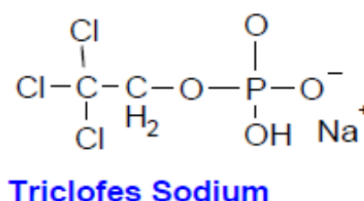
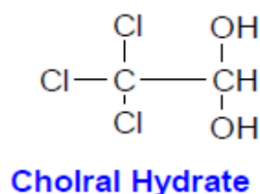
أضداد 5HT_{1A} والأضداد الجزئية:

بوسيبرون Busiprone:



- هو الدواء الأول سريريا كمضاد للقلق وكمضاد اكتئاب من ضمن المجموعة التي تؤثر على أنظمة السيروتونية.
- وقد تقرر أنه يعمل كناهض جزئي للسيروتونين على مستقبلات 5HT_{1A}.
- كما أن للمركب أيضاً فعالية مضادة للدوبامين.

الألدهيدات ومشتقاتها Aldehydes and their derivatives:



- المركبات الألدهيدية حالياً تُستخدم كمنومات hypnotic.
- والألدهيد الوحيد المستخدم هو كلورال هيدرات وهو يعمل أساساً عبر استقلابه.

(a) هيدرات الكورال Chloral Hydrate:

- ألدهيد هيدرات مستقر بشكل كافي ليكون وحيداً.

(b) تريكلوف الصودي Triclofes Sodium:

- كلورال هيدرات مخرشة لمخاطية للجهاز الهضمي GI.

😊 ومستقلبه الفعّال trichloroethanol أيضاً لديه خصائص غير مرغوبة عند إعطائه فمويّاً.

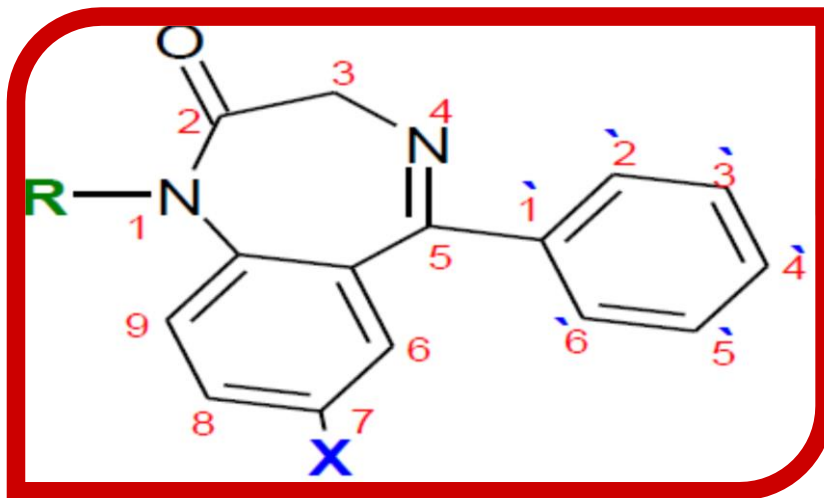
Triclofos هو الملح الصودي غير المخزّش من الاستر الفوسفاتي لـ trichloroethanol.

(c) بارا الدهيد Paraldehyde:

😊 هو شكل ثلاثي الحلقة من الأسيت أدهيد وهو يملك خصائص قوية كرائحة وُجِدَت بالهواء الطلق وطعم كريه وهي بالتالي حدّت استخدامه على الرغم من نجاعته في علاج الرجفان الهذيانِي.

مشتقات البنزوديازيبينات:

تملك نواة البنزوديازيبين الصيغة العامة التالية:

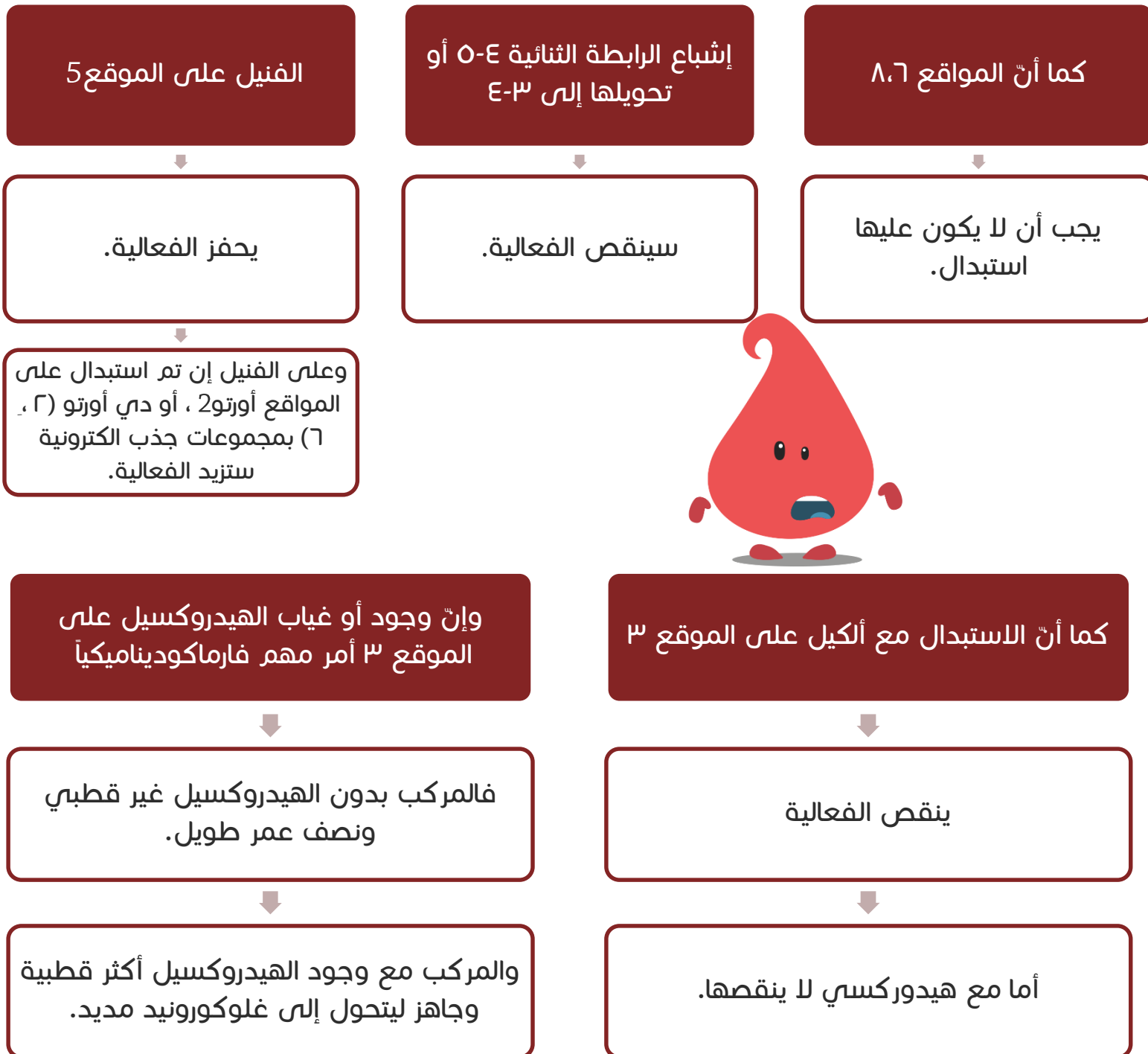


➤ تغير المركب مع المستبدلات R و X يعطينا مركبات متنوعة حيث إنّ:

وجود استبدال الكتروني على الموقع رقم ٧ بالصيغة:



ضروري لأجل الفعالية وكلما كان الجذب الالكتروني أكبر فالفعالية أعلى.

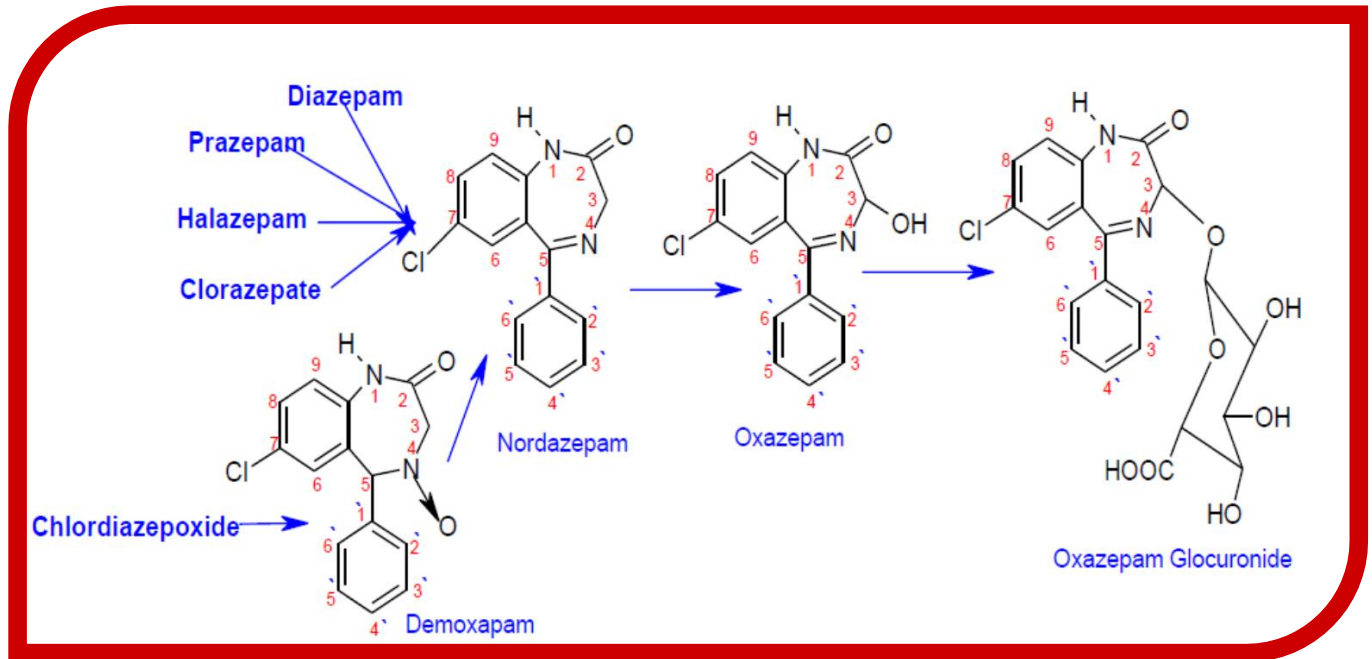


- بالإضافة لذلك ما زالت أبحاث تعمل لكسب مركبات بتثبيت حلقة triazol مثل مركبات triazolam و Alprazolam.
- وهذه المركبات تستقلب بشكل أساسي بالهدركسلة للميتيل المُستبدل على حلقة triazol أو imidazol، كذلك المركبات أيضاً تستقلب بالهدركسلة على الموقع 3 للبنزوديازيبين والبنزوديازيبين.

- يُمتص جيداً من السبيل الهضمي GIT على الرغم من قطبية المركبات.
- ولكن تلك الحاوية هيدروكسيل على الموقع 3 تُمتص ببطئ أكثر من المركبات غير القطبية، وإن الدواء يحاول الارتباط بشكل كبير ببروتينات البلازما ويكون غير القطبي منه أكثر ربطاً وكذلك توزعهم إلى الدماغ يكون صعباً.
- فعندما يُستخدم ديازيبام كمخدر فإنه يتوزع إلى مواقع خارج الدماغ

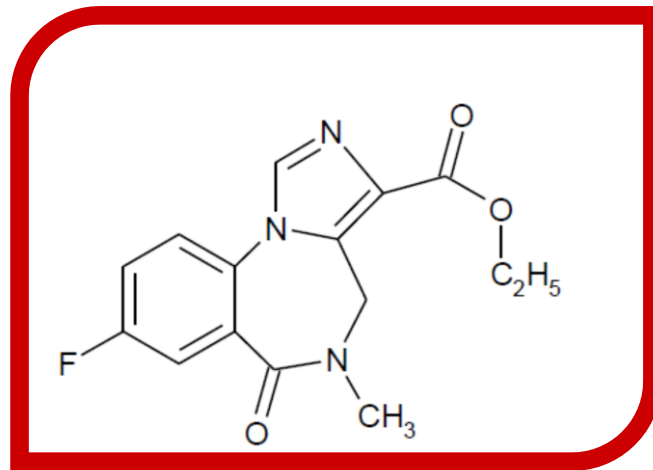
وباختصار فالمركبات بدون 3 هيدروكسي دائماً تملك نصف عمر طويل وتتحول لـ 3 هيدروكسي بالأكسدة الكبدية التي بدورها تكون ذات نصف عمر قصير لارتباطها السريع إلى 3 غلوكورونيد.

حسب الآليات التالية:



- البنزوديازيبينات ومشابهاتها ترتبط إلى مواقع تعريف البنزوديازيبين أو مستقبلاتها ونلاحظ أنه تحت الوحدات البولي ببتيدية الخمسة التي معاً تشكل تركيبها قد أتت من أربع زمر تحت وحدات ممكنة هي: $\alpha, \beta, \gamma, \delta$.
- يوجد ست أشكال ممكنة من بولي ببتيد $(\alpha_6 \leftarrow \alpha_1)$ ، ثلاثة من $(\beta_2 \leftarrow \beta_1)$ ، أربعة من γ من $(\gamma_3 \leftarrow \gamma_1)$ مع γ_2, γ_{25} .

- حوالي 13 مستقبل (GABAA(gamma – Aminobutyric acid) مختلف عُرفت في دماغ الجرث، وقد حددت مواقعها في مناطق الدماغ ومجموعة كبيرة من GABA_A لديها استجابات فاروماكولوجية جيدة للبنزوديازيبينات.
- معظم التصانيف لـ 4،1 بنزوديازيبين معدلات ايجابية وهي معروفة كنواهض Agonists وتعزز تأثير الـ GABA وارتباطها بـ GABA_A لتزيد تدفق شوارد الكلور داخل العصب.
- كما أن معظم β -Carboline (مشتقات بيولوجية من إندولامين Indoleamine) والعديد من Imidazolbenzodiazepines ذات الصيغة التالية وهي موجودة على شكل مركب دوائي فلومازنيل Flumazenil:



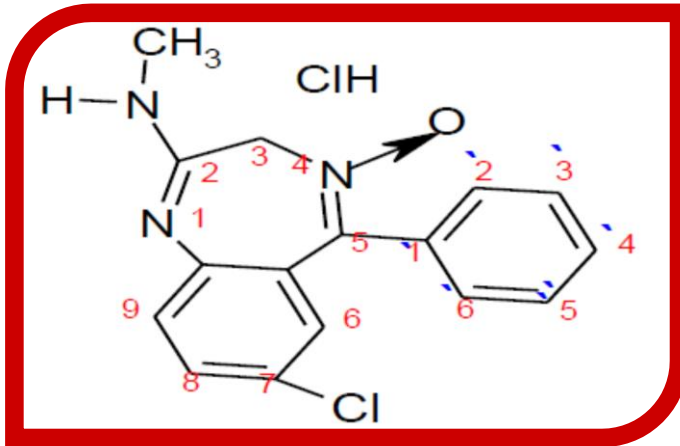
- هي معدلات modulator سلبية (نواهض عكوسة) وهي تُلغي التأثير الإيجابي لـ GABA على تدفق الكلور.

بشكل عام الفحوصات على الحيوانات تُظهر زيادة القلق وهجمات هلع وتحسين للذاكرة.

أهم المركبات:



كلورديازيبوكسيد هيدروكلوريد Chlordiazepoxid Hydrochloride:



يتم الامتصاص من السبيل الهضمي GIT بشكل جيد، إن مستويات المصل تصل إلى أعلاها خلال (2-4) سا وبلاستقلاب له:

فإن أول مركب ناتج هو: Demoxepam

الذي بدوره يتحول إلى

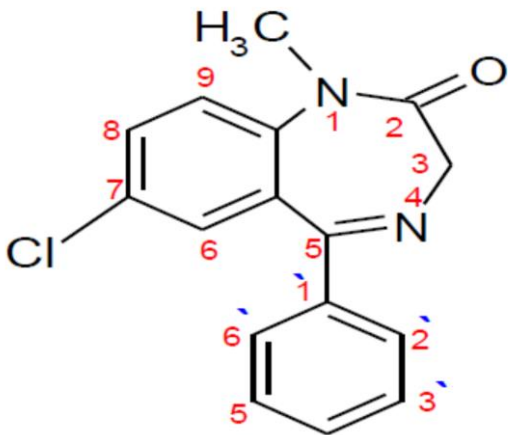
Nordazepam

والذي بدوره يتحول إلى

Oxazepam

الذي يرتبط بالغلوكورونيد:

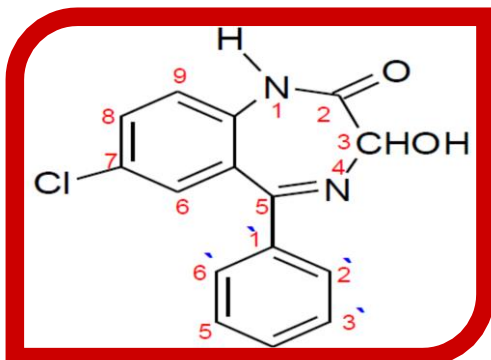
ديازيبام Diazepam:



هو الأول من البنزوديازيبينات في الاستخدام وأنه غير قطبي بشدة ويمتص بسرعة وهو يُستقلب إلى نورديازيبام.

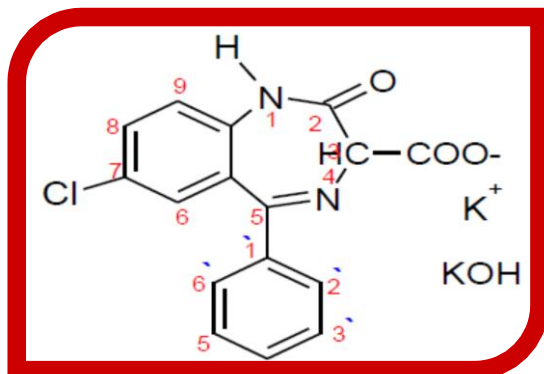
وهو كدواء واسع الاستخدام كمضاد للقلق بالإضافة أن له مجال واسع كمضاد اختلاج.

أوكسابيزام Oxazepam:



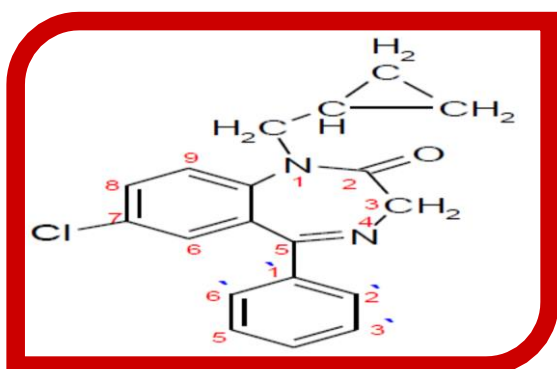
😊 يعتبر نموذج أولي لمركبات 3 هيدروكسي.
😊 وهو أكثر قطبية من ديازيبام واستقلابه غير مكتمل وفترة فعالية قصيرة.

كلوازيم Clorazepate Dipotassium:



😊 يمكن اعتباره دواءً أولي، غير فعال بحد ذاته
وبنزع كاربوكسيل يتحول إلى Nordozepam
الذي له نصف عمر طويل.

برازيم Prazepam:



نصف عمره طويل أيضاً.



لورازيم Lorazepam:

نستطيع أن نميزه عن Oxazepam باستبدال على الموقع 2 بالكلور والذي يزيد الفعالية نتيجة لذلك، والاستقلاب سريع وغير مكتمل بسبب وجود مجموعة 3 هيدروكسي.

هالازپام Halazepam:

امتصاصه جيد وهو فعال وموجود بالبلازما، والدواء
سُجِّل كمضاد قلق.

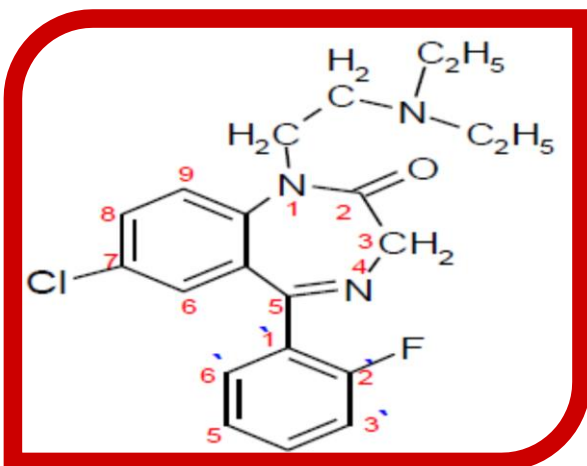


تمازيپام Temazepam:

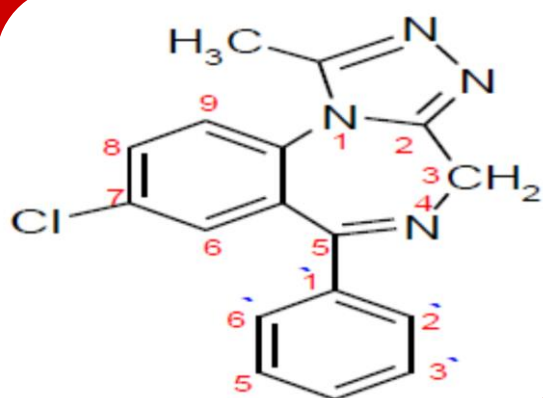
المركب مستقلب صغير للديازيبام ويمكن القول
أنه N-methyloxazepam وعلى كل حال
الاستقلاب يتم بشكل رئيسي من خلال الارتباط
مع مجموعة (3) هيدروكسيل، وفترة فعله قصيرة
وقد سُجِّل كمنوم مع تأثيرات جانبية قليلة.

فلورازيبام Flurazepam:

يلاحظ استخدامه كبنزوديازيبين في الأرق واستقلابه شديد وأكبر مستقلباته N-
dealkyl Flurazepam مع نصف عمر طويل يدوم لعدة أيام بعد إعطاء الدواء.

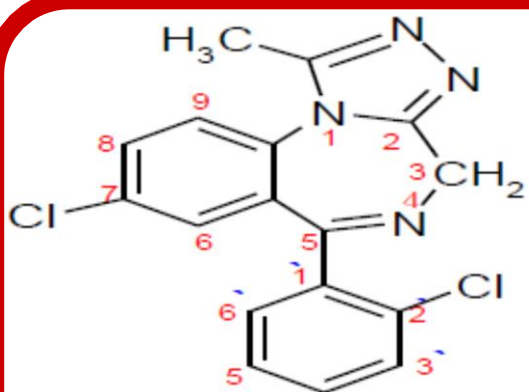


البرازولام Alprazolam:



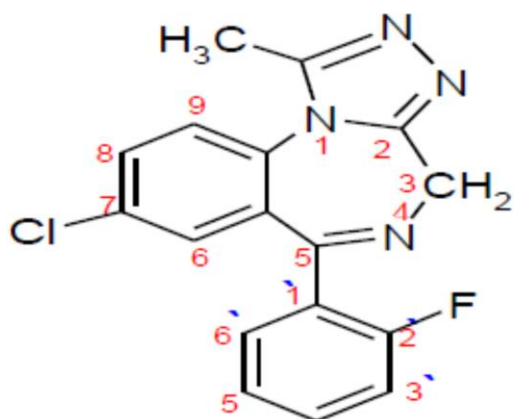
يمتص سريعاً وارتباطه بالبروتين قليل 70٪ مقارنة مع البنزوديازيبين واستقلابه يتضمن الأكسدة لمجموعة الميثيل إلى الميثيل الكحولي متبوعاً بالاقتران السريع ومدة فعله قصيرة وهو عالي الفعالية كمضاد قلق.

تريازولام Triazolam:



يملك كل خصائص البنزوديازيبين وهو يُسوّق كدواء منومّ ويقال أنّه ذو تأثير ضئيل على الوظائف اليومية وهو سريع الاستقلاب والإطراح.

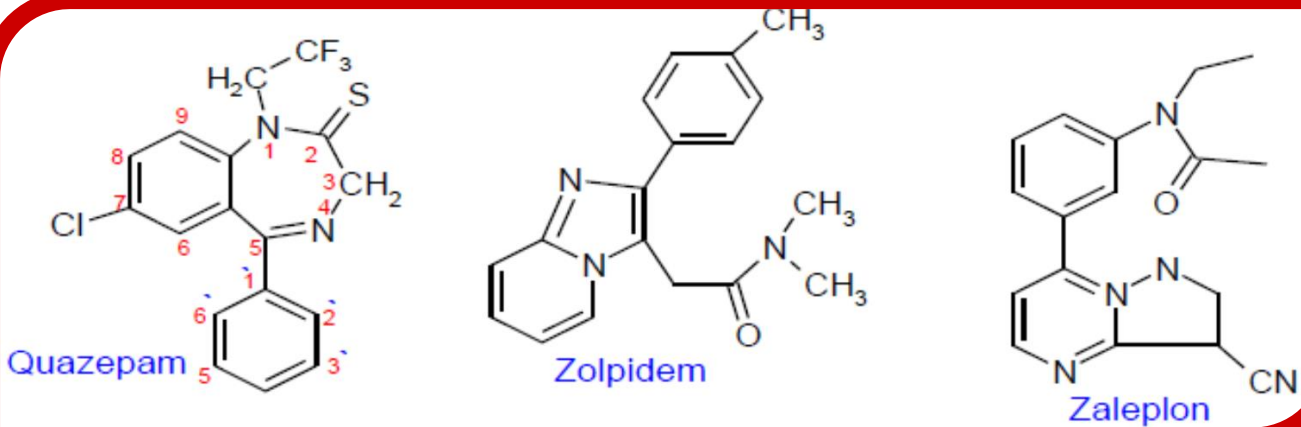
ميدازولام Midazolam:



هذا الدواء يستخدم وريدياً كمنوم ومركن ويستعمل كمخدر.



مركبات أخرى:



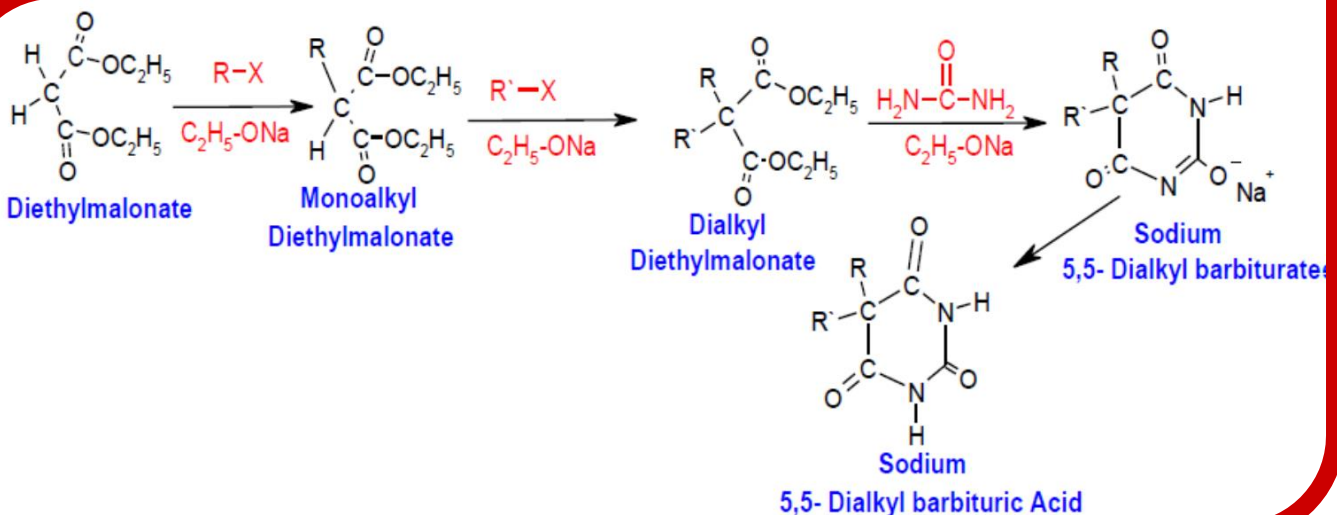
مشتقات الباربيتورات Barbiturates:

⊗ المركب الأول فيها كمنوم هو حمض 5,5-Diethylbarbiturate وقد قدم سنة 1903 وقد سيطرت الباربيتورات كأدوية مركنة حتى مجيء البنزوديازيبينات التي كانت أكثر أماناً.

⊗ ويظهر لدينا الجدول التالي كيف أن:

1. مركب 5,5-Dialkyl قد نتج انطلاقاً من Diethylmalonate.
2. والمركب الباربيتوري يظهر خصائصه الحمضية حيث أنه بدون استبدال ميتيل على نتروجين يكون له $pka = 7.6$ ومع استبدال ميتيل يملك $pka = 8.4$

حيث الحموض الحرة لها انحلالية ضعيفة بالماء وانحلالية جيدة بالدسم.



3. والملاحظ أنّ إضافة ذرة Sulfur إلى مركب 2-Thiotarbiturates يزيد الانحلالية بالدم.

⊕ أملاح الصوديوم البارييتورية سريعة التحضير ومنحلة بالماء ومحايلها تولد PH قلوي وهي في المحاليل المائية تتحلل إلى شوارد أساسية مولدة أملاح مفتوحة الحلقة من الحموض الكربوكسيلية.

⊕ وعادة تكون نهاية العديد من البارييتورات:

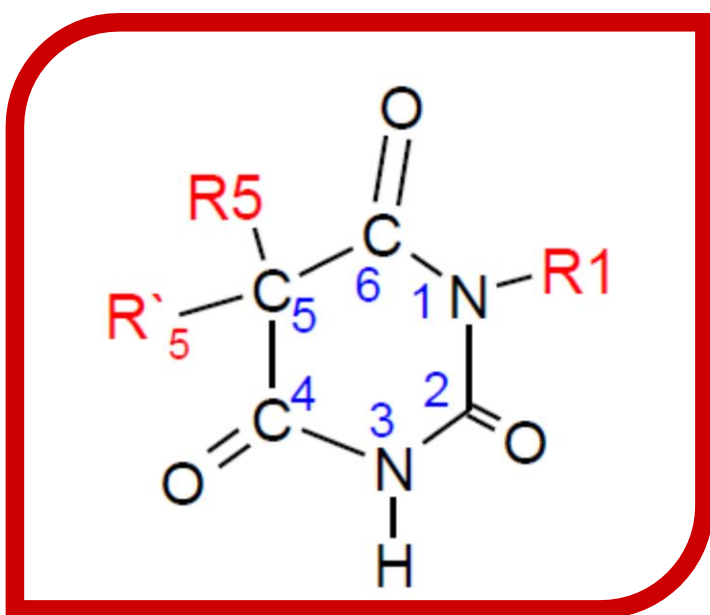
al (مثل فينوباريتال).

⊕ فتظهر كأنها تُعرف من مشتقات الألدهيدات وهذا راجع لحقيقة أن كلور الهيدرات كان معروف كمنومّ عندما قُدم أول مركب بارييتوري وتبعاً لذلك

اللاحقة al عبّرت عن (الفعالية وليس التصنيف الكيميائي).

علاقة البنية بالفعالية Structure –Activity Relationships:

الجدول التالي يبين علاقة البنية بالفعالية – Activity – Structure Relationships لحمض البارييتوري 5,5-Dialkylbarbituric Acid والجرعات المستخدمة لإعطاء التأثير المرن ومدة الفعالية.



اسم الدواء	R5	R5	R1	جرعة مركنة (ملغ)	جرعة منومة (ملغ)	مدة تأثير جرعة وحيدة (دقيقة)
باربيتورات ذات فعالية طويلة الأمد أكثر من 6 ساعات						
ميفوباربيتال Mephobarbital	CH ₃ CH ₂ -		CH ₃	30-100	100	30-60
فينوباربيتال Phenoparbitol	CH ₃ CH ₂ -		H	15-30	100	20-40
باربيتورات ذات فعالية متوسطة من (3-6) ساعات						
أموباربيتال Amobarbital	CH ₃ CH ₂ -		H	20-40	100	20-30
بوتاباربيتال Butabrbital	CH ₃ CH ₂ -		H	15-30	100	20-30
باربيتورات ذات فعالية أقل من 3 ساعات						
بينتوباربيتال Pentobarbital	CH ₃ CH ₂ -		H	30	100	20-30
سكوباربيتال Scobarbital	CH ₂ =CHCH ₂ -		H	15-30	100	20-30

من خلال دراسات معمقة لاصطناع الباربيتورات وعلاقة البنية بالفعالية S.A.R حيث أن جميع ذرات الهيدروجين على الموقع (5) من الحمض الباربيتوري يجب أن تُستبدل.

وفي حال هيدروجين واحد متوفر على الموقع (5) $PKA=4$ وبالتالي المركب شديد التشرّد ويشكل pH معين ومع عدم التشرّد والانحلال بالدمس فالمركب يعبر Blood-Brain Barrier.

ونلاحظ أيضاً أن هناك حساب عكوس بين عدد ذرات الكربون المستبدلة على الموقع (5)، وفترة الفعالية حيث نلاحظ نقص في زمن الفعالية مع زيادة كمية hydrocarbon إلى حوالي (7) إلى (9) من ذرات الكربون مُستبدلة على الموقع (5).

⦿ أما الاستقلاب فقد نُوقش سابقاً إلا أنه يلاحظ أن زيادة نسبة ماء/دسم تزيد من معدل الاستقلاب،

ما عدا المركبات التي تكون نسبة ماء/دسم عالية جداً مثل ثيوبنتال (Thiopental)

⦿ حيث تكون غير مناسبة للاستقلاب، ونلاحظ أيضاً أن N-methylation يُنقص من زمن الفعالية، وحتى أنه بزيادة تركيز الجزء الحر المنحل بالدسم من الحمض الباربيتوري يمكن أن يتم ذلك.

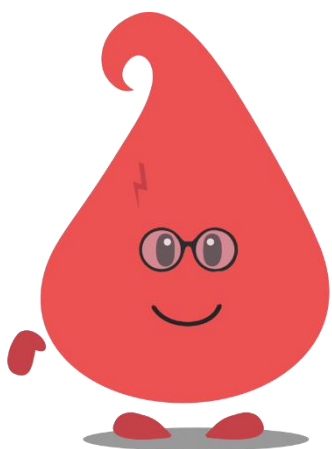
وباختصار:

فالباربيتورات امتصاصها من الجهاز الهضمي GIT جيد وارتباطها ببروتينات الدم جوهري ومستخدمة لاستطباب:

(١) التخدير.

(٢) مضادات الاختلاج.

(٣) يمكن توظيفها للتركين.



والمركبات ذات التوزع ماء/دسم والتي لها معامل توزع Partition Coefficients منخفض تُطرح في البول أما تلك التي لها توزع ماء/دسم ومعامل توزع مرتفع تطرح بعد الاستقلاب إلى مستقلبات قطبية.



أنا بنسحب....

— —

باربيتورات ذات فعالية طويلة الأمد أكثر من 6 ساعات:

باربيتال Barbitol:

- 😊 مركب ذو فعالية تركينية ومنومة وهو 5,5- Diethylbarbituric Acid.
- 😊 له معامل توزع منخفض ماء/دسم ويطرح ببطء عبر السبيل البولي.

متوبتال Methorbital:

- 😊 مركب ذو فعالية مضادة للصرع وهو من مشتقات الميثيل باربيتال .
- 😊 يستعمل في حالات الصرع المتنوعة وهو 5,5- Diethyl-1-methylbarbituric Acid.

فينوباربيتال Phenobarbital:

- 😊 مركب ذو فعالية طويلة للتركين ومنوم.
- 😊 وهو ذو قيمة كمضاد اختلاج وخاصة بحالات:
- 😊 التوتر الرمعي tonic-clonic والنوبات الجزئية Partial Seizure.

باربيتورات ذات فعالية متوسطة من (3-6) ساعات:

تستخدم بشكل رئيسي كمركنة وهي تتضمن:

.Butabarbital



.Talbutal



Amobarbital
وملحه الصودي.

باربيتورات ذات فعالية أقل من 3 ساعات:

هذه المجموعة تملك استبدالات في الموقع (5) حيث تحفز الاستقلاب السريع أكثر على سبيل المثال بزيادة نسبة معامل توزع ماء/دسم من المجموعة المتوسطة وتتضمن الـ Pentobarbital + Secobarbital.

وإن الباربيتورات ذات الفعالية القصيرة جداً:

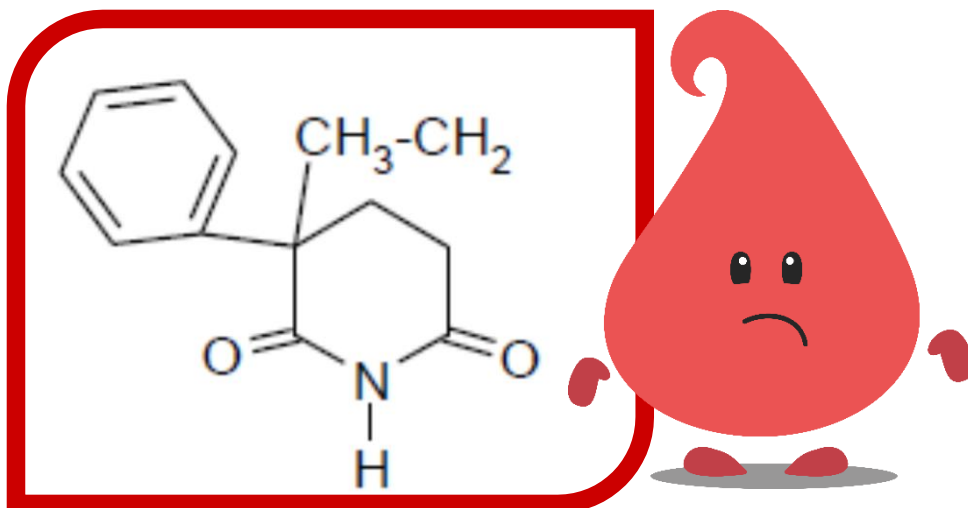
نوقشت في عنوان المبنجات العامة Anesthetics General.

المركبات والمنومات المتنوعة:

- 😊 مجال واسع من المركبات مثل (amides , Imids) يمكن أن تنتج تركيبين وتأثير منوم مشابه للباربيتورات ما عدا أنها تُظهر تنوع تركيبى.
- 😊 والمركبات هنا بشكل عام خصائصها الكيميائية قسم كاره للماء وقسم نصف قطبي تشترك في H-bonding.
- 😊 وفي حالات كثيرة فإن طرق فعاليتها تكون غير محددة حيث يمكن لبعضها أن تبدو بآليات مشابهة للباربيتورات.

المشتقات الأميدية والإيميدية Amides And Imides:

الغلوتيمد Glutethimed:



- 😊 مركب ايميدي له علاقات بنيوية مع الباربيتورات، وتتشابه معها كثيراً فيما يتعلق بالبيولوجية.
- 😊 وهي فعالة كمنومة، كارهة جداً للماء، وامتصاصها من السبيل الهضمي GIT غير محدد، واستقلابها شديد كما أن الدواء محرّض أنزيمياً، وإن التأثيرات السمية نتيجة الجرعة الزائدة شديدة وربما أشد من الباربيتورات.

مضادات الذهان Antipsychotics:

- 😊 أدوية تحسّن حالة الزيف الذهني التي تميّز الذهان وهو يختلف كحالة مرضية عن اضطراب السلوك المتوسط والعصبية حيث يكون الشخص فيها شاذ وغير منطقي وملاحظاته غير مُحكمة وتترافق بحالات هلوسة ووهم.
- 😊 ويمكن للذهان أن يكون عضوي ومرتبطة بمواد كيميائية سامة حيث ينتج الهذيان نتيجة عوامل Anticholinergic مركزية.
- 😊 ويمكن القول بوجود نوعين من الذهان مجهول السبب (حاد ومزمن) والحاد قد تقرر أنه يتسبب بشدات حادة متكررة.

أما الانفصام Schizophrenia:

مجموعة من أمراض الذهان المزمنة مع أعراض مبكرة.

- 😊 وإنّ الاستخدامات المتكررة لهذه العوامل يكون في اضطراب الفصام، حيث في الفصام يمكن لعوامل حصر الدوبامين أن تقترن بمستقبلات D2 وتقوم بإنقاص الصحة.
- 😊 وفي الذهان المزمن يبدو أن العوامل الفعالة سريريا تعمل على حصر DA على مستقبلات D2 في منطقة الفص المتوسط للدماغ.

وفارماكولوجياً من المهم أن نفرق بين القوة والفعالية لفهم فارماكولوجية أدوية الذهان:

• تشير إلى الفوائد العلاجية الممكنة
التوصل إليها بواسطة الدواء.

فالفعالية:

• تفسر مقدار الدواء اللازم للتوصل
إلى ذلك الأثر العلاجي.

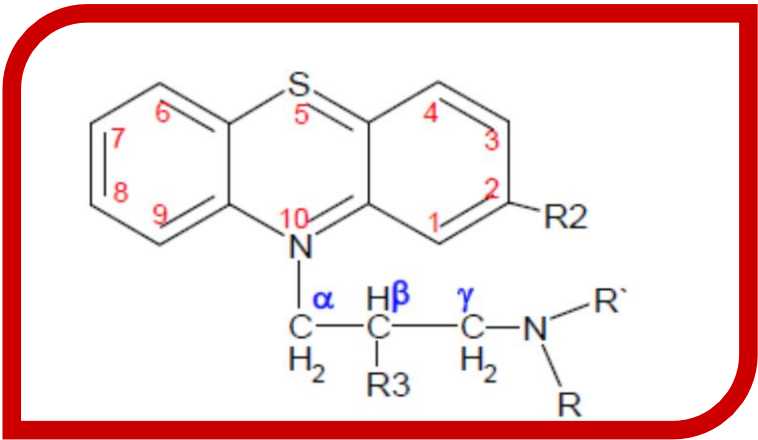
بينما القوة:

ونستطيع القول أن جميع مضادات الذهان النموذجية متعادلة في (الفعالية).



الفينوتيازين ومشتقاته Phenothiazines Derivatives

لهذه المركبات الصيغة التالية:

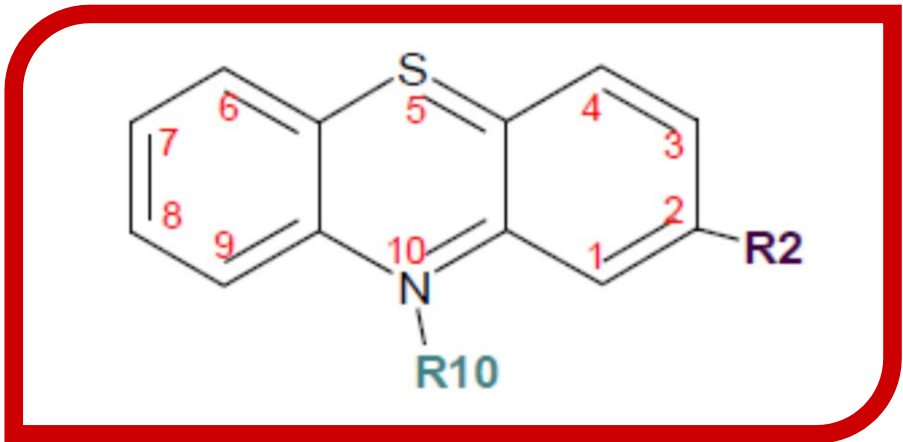


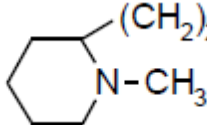
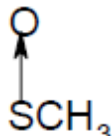
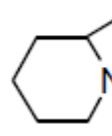
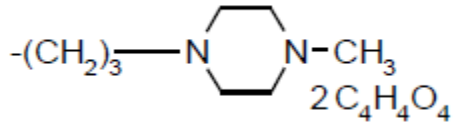
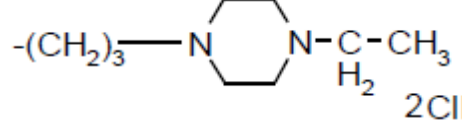
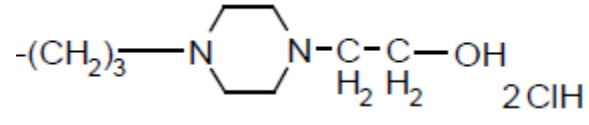
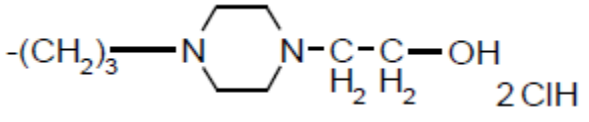
العديد منها صُنعت وكان لها قيمة فارماكولوجية وبالتالي يوجد معلومات مضبوطة حول تراكيبها وعلاقتها بالفعالية وقد لخصت وفسرت من قبل شخص يسمى Gordon،

والموقع الأفضل للاستبدال هو الموقع (2).

- إلا أن تغييرات تركيبية مهمة أخرى في المركبات الفعالة تحدث ك:
 - وجود زوج الكتروني غير مشترك على ذرات الاستبدال (2).
 - وأن الاستبدال على الموقع (3) يمكن له تحسين الفعالية لكن ليس كما هو ملاحظة بالاستبدال على الموقع (2).
 - كما أن الاستبدال على الموقع (1) يعطي تأثير مؤذي على الفعالية المضادة للذهان.

يمكن إجمال المركبات المشتقة من الفينوتيازين في اللوحة التالية:



R2	R10	اسم الدواء
	السلسلة الجانبية هي بروبيل دي الكيل أمين	
H	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2-HCl$	برومازين هيدروكلوريد
CL	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2-HCl$	كلوروبرومازين هيدروكلوريد
CF3	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2-HCl$	تري فلوروبرومازين هيدروكلوريد
السلسلة الجانبية هي الكيل بيريديل		
SCH3		تيوريدازين هيدروكلوريد
		ميزوريدازين بسليلات
السلسلة الجانبية هي الكيل بيريديل		
cL		بروكلوربيرازين ماليات
CF3		تريفلوروبيرازين هيدروكلوريد
CL		برفنازين
CF3		فلوفنازين هيدروكلوريد



برومازين هيدروكلوريد :Promazin

- ✓ يستخدم كمضاد ذهان.
- ✓ وللدواء أيضاً تأثير مركن ومنوم ومن المحتمل أن له فعل انعكاسي مركزياً.

كلوروبرومازين هيدروكلوريد :Chloropromazin Hydrochlorid

- ✓ كلوروبرومازين هو **الفينوتيازين الأول** في المعالجة وهو ما زال يستخدم كمضاد ذهان.
- ✓ وله استخدامات أخرى في:

الإقياء vomiting.

والقلق.

والفُواق (حازوقة) hiccough.

وللدواء أيضاً تأثير مركن ومنوم.

ومن المحتمل أن له فعل انعكاسي مركزياً أما محيطياً
فله فعالية حصر لـ نورأدرينرجي وهو تأثير شائع.

تري فلوبرومازين :Triflupromazine

- هو أقل تأثير كمركن بشكل واضح من كلوروبرومازين ولكن له فعالية أكبر كمضاد للذهان.

تيوريدازين Thioridazine Hydrochloride:

- ✓ هو عنصر من تحت مجموعة البيريدين من الفينوتيازين والدواء لديه نزعة أقل لانتاج التهيج بعد المشبك EPS.
- ✓ وله فعالية مضادة كولينية nticholoinergic عالية وهي كما يقال مسؤولة عن انخفاض في التهيج بعد المشبك Excitatory post synaptic.

EPS كما أن له استخدام شائع كمركن، وتنقص حتى فعاليته كمضاد للقئ وبجرعات عالية يمكن أن يُحسن حالة اعتلال الشبكة الصبغي.

بروكلوربيرازين Prochlorperazine:

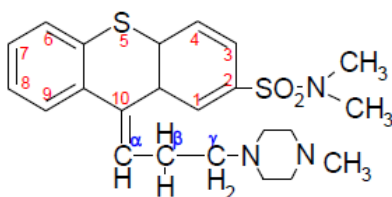
ميزوريدازين Mesoridazine:

- ✓ يشترك مع Thioridazine بعدد من الخصائص وعلى أي حال لا علاقة له باعتلال الشبكة.

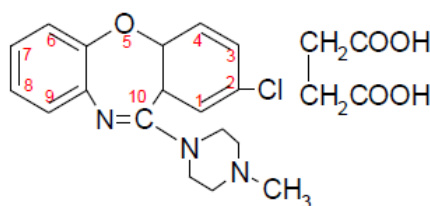
تريفلوويرازين Trifluoperazine:

- ✓ بسبب احتواءه على 2 trifluoro ومجموعة piperazin فإنه فعال كمضاد للذهان و eps عالي وتأثيره كمركن ضعيف.
- ✓ وقد وجد مشابهاً له ضمن مجموعة piperazine مثل Aceto Phenazine و Perphenazine

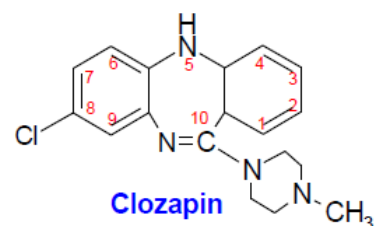
الحلقات المشابهة للفينوتيازين



Thiothixene



Loxapine Succinate



Clozapine

❖ وهي مجموعة قريبة تركيبياً من الفينوتيازين وتتشرك معه بخصائص سريرية عديدة.

❖ وأهم المركبات:



التيوتيكسين Thiothixene.



والكلوزابين Clozapin
(Dibenzodiazepine).

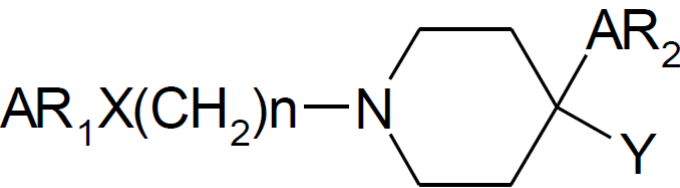


واللوكسين Loxapine Succinate
وهو مشتق Dibenzoxazpine
وهو يشابه الفينوتيازين تركيباً
وفعاليةً مضاد للذهان.

❖ يجب أن نذكر أنّ clozapine الكلوزابين استخدم بكثرة في أوروبا وفي الولايات المتحدة وقُدِّم باسم (Clozaril) لكن حُدِّر من استخدامه لأنه يسبب ندرة المحببات Agranulocytosis.

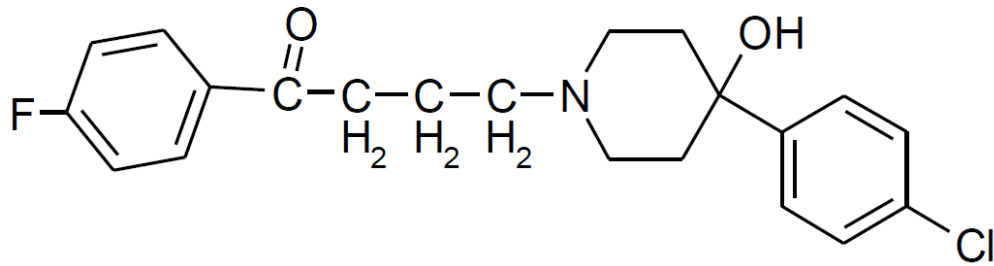
فلوروبوتيروفينون Fluorobutyrophenones:

درست بكثرة كتصنيف مع امتلاكها فعالية مضادة للذهان عالية، وبعضها فقط استخدم في الولايات المتحدة والصيغة العامة لها هي:



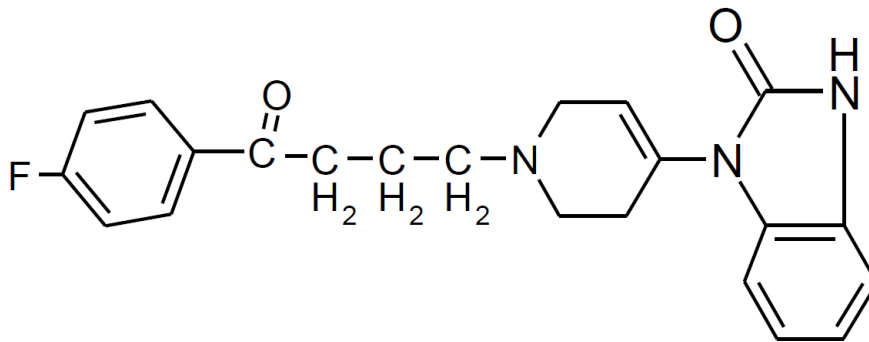
- ✓ فعندما AR_1 تكون حلقة عطرية ← الفعالية مثلى.
- ✓ عندما $X=C=O$ ← الفعالية مثلى، كما أن مجموعات أخرى مثل $C(H)OH$ و $C(H)aryl$ أيضاً تعطي فعالية جيدة.
- ✓ عندما $n=3$ الفعالية تكون واعدة، وفي حال كانت السلسلة أطول أو أقصر ستتنقص الفعالية.

هالوبريدول Haloperidol:



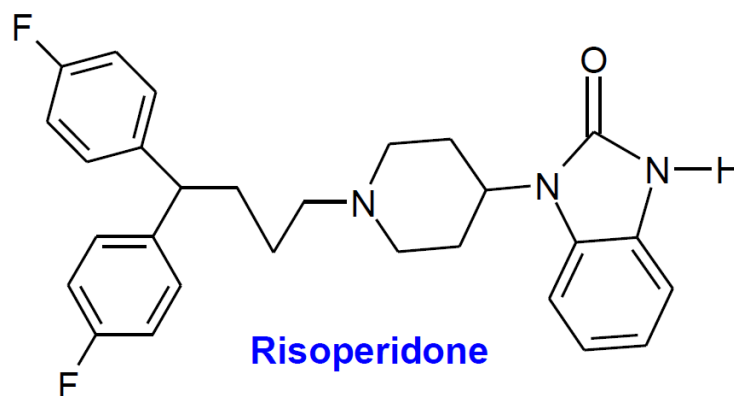
المركب فعال كمضاد للذهان، ومفيد في الفصام والذهان المترافق بأذية الدماغ، وتختار غالباً لإنهاء حالة الهوس.

دروبيريول Droperidol:



ربما تستخدم
وحيدة كمخدر أولي
أو مضاد للقيء.

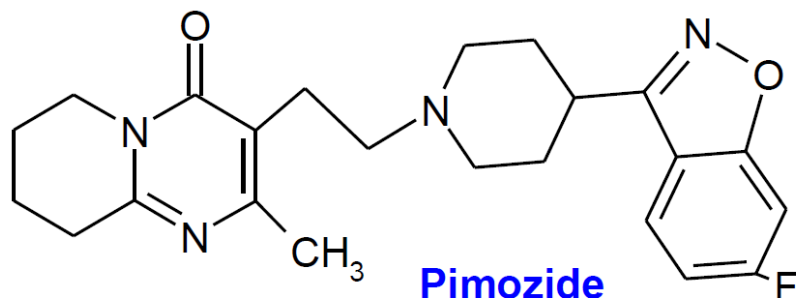
ريزوبيريون Risoperidone:



✓ هو مشتق بنزيزوكسازول، وهو يضم الروع الشديد بمستقبلات الدوبامين D2 ومستقبلات السيروتونين 5HT2 وقد تم تقديمه حديثاً كمضاد ذهان.

✓ إن التصنيف diphenyl butyl piperidine يمكن أن يعتبر معدل عن Fluorobatynophenon ، وبسبب خاصيته الكارهة للماء العالية فالمركب ذو فعالية طويلة، ومن أمثلته: Pimozide، وقد أقر أنه مضاد ذهان قوي وتأثيراته الجانبية

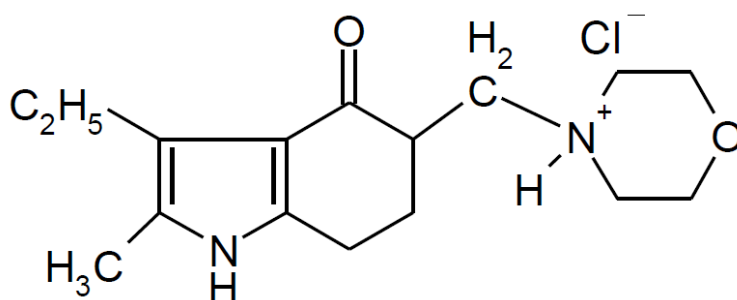
مشابهة



Fluorobatynophenon .

بيتا-أمينوكيتون β -Aminoketone.

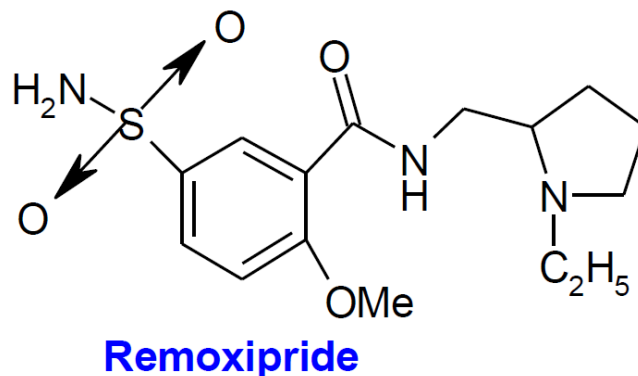
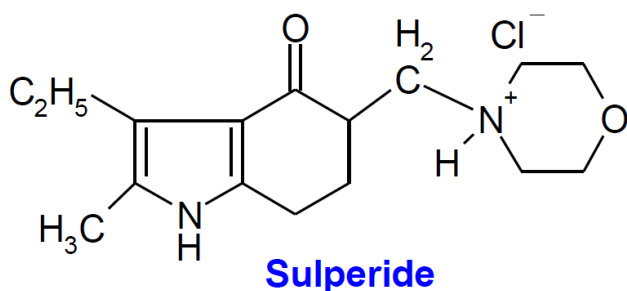
موليندون Molindone Hydrochloride:



يستخدم كمضاد ذهان، وله استخدامات أخرى في الإقياء وله تأثير مشابه للفينوتيازين.

بنزاميد Benzamids:

➤ تضم هذه المجموعة المركبات التالية:



يمكن ملاحظة تأثيرها الجيد على مستوى الطريق الهضمي وكمضادة للذهان، فهي تعمل على مستوى مستقبلات D2 ، ويقال إن Pseudo ring هامة لأجل الفعالية المضادة للذهان ومن أمثلتها: السولبريد Sulperide، والرموكسيبريد Remoxipride وهو حاصر نوعي لمستقبلات D2 ذو فعالية مشابهة لهاوبريدول Haloperidol مع تأثيرات جانبية خارج هرمية أقل.

العوامل المضادة للهوس Antimanic Agents:

أملاح الليثيوم:

تستخدم هذه المركبات في الولايات المتحدة على شكل كربونات أو سيترات، أما كلوريد الليثيوم لا يستخدم بسبب أنه ماص للرطوبة وأكثر تخريشاً من الكربونات والسترات للجهاز الهضمي GIT، والجزء الفعال منها هو شاردة الليثيوم.

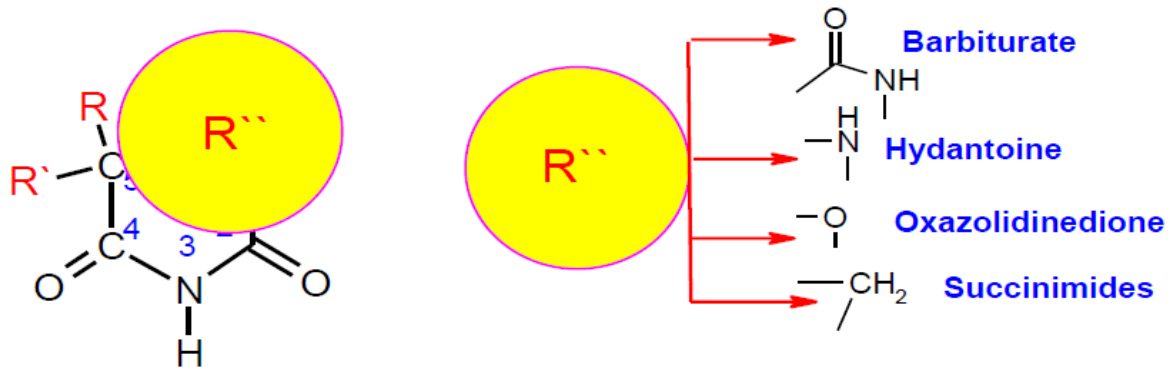
5-الأدوية المضادة للاختلاج والمضادة للصرع Anticonvulsant or Antiepileptic Drug

يوجد بشكل مألوف مصطلحان الأول لأدوية الاختلاج وتعمل على تخفيف إنتاج النوبات في حيوانات التجربة بشكل واضح تسمى مضادات الاختلاج Anticonvulsant، والثاني مضادة الصرع والـ Antiepileptic، أما بالنسبة لأدوية الصرع فقد كان لتصنيف نوبات الصرع أهمية بالعلاج فقد صنف إلى:

1. نوبات معممة generalized seizures: تشمل كامل الدماغ ولا توجد بؤرة واحدة محددة، ويوجد منه نوعين الأول يسمى الصرع الكبير Grand mal، أو النوبات التوتيرية الرمعية tonic-clonic seizures، الثاني لا يتظاهر بالاختلاج وغياب النوبات ويسمى الصرع الصغير Petit mal.
2. نوبات أحادية الجانب unilateral seizures: تشمل جانب واحد في الجسم.
3. نوبات جزئية partial seizures: تكون محددة في مكان محدد.
4. نوبات غريبة الأطوار erratic seizures: هي تصيب الأطفال.
5. نوبات غير مصنفة Unclassified seizures: غالباً ما تكون نوبات حادة وقد تترافق مع الموت.



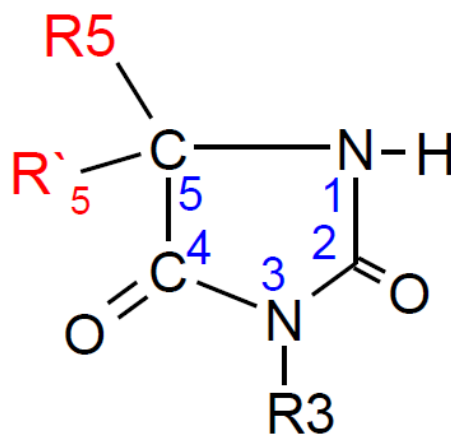
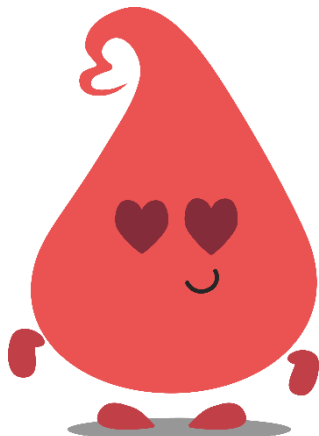
الصيغة العامة لهذه الأدوية:



- ✓ حيث أن R و R' يجب أن تكون جذور هيدروكربونية، وكلما كان R و R' ألكيلات صغيرة فإن الميل سيكون لعلاج نوبات الصرع الصغير Petit mal، وفي حال إحدى مجموعات الهيدروكربون استبدل بأryl فإن الفعالية تميل للنوبات التوترية الرمعية tonic-clonic seizures، والنوبات الجزئية partial seizures.
- ✓ على الرغم من الاستخدام الشائع لها كمركنات فقد بدى لها خصائص مضادة للاختلاج، حيث فقط الفينوباربيتال وميفوباربيتال منها أبدت بشكل كما في هذه الخاصة لتستخدم ضد الصرع.
- ✓ لها بيئة قريبة من الباربيتورات وتختلف بنقص جزئ 6-oxo، وهي تعتبر حموض عضوية ضعيفة أكثر من الباربيتورات، ولذا فإن أملاح الصوديوم لها تولد محاليل قلوية قوية.

المشتقات الهيدانتوينية Hydantoine:

والجدول التالي يوضح الصيغ العامة للهيدانتوينين:

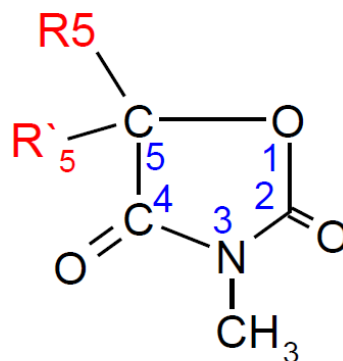


اسم الدواء	R5	R'5	R3
فينوتوين Phenytoin	صيغة	صيغة	H
ميفينوتوين Mephenytoin	صيغة	H ₃ C-CH ₂ -	H ₃ C-
ايتوتوان Ethotoin	صيغة	H	H ₃ C-CH ₂ -

المشتقات الباربيتورية Barbiturate:

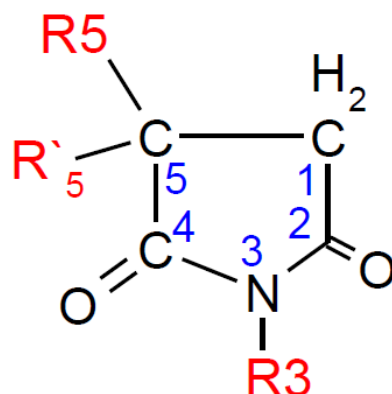
اللوحة المشار لها في الفقرة 1-2-6 تبين أهم المركبات المشتقة من حمض الباربيتوريك.

مشتقات الاوكسازوليدينديون Oxazolidinedione:



Trimethadione : R=R'=CH₃

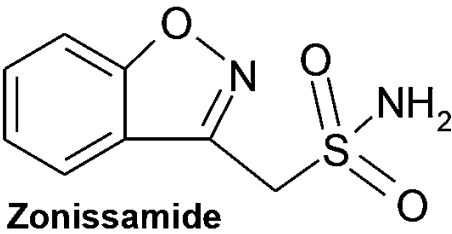
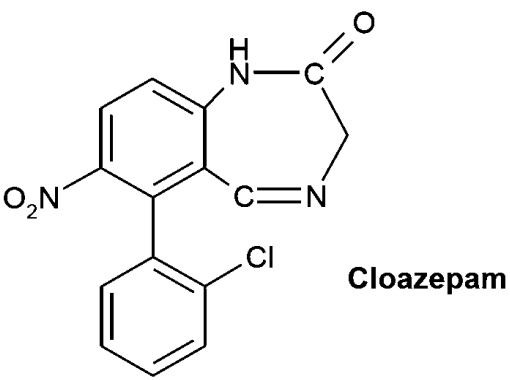
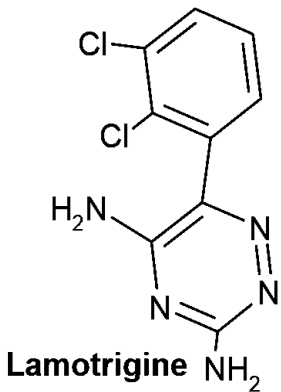
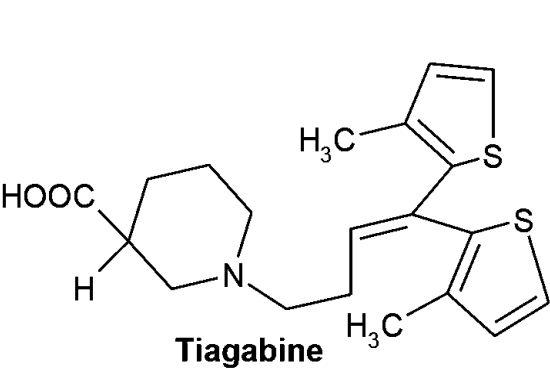
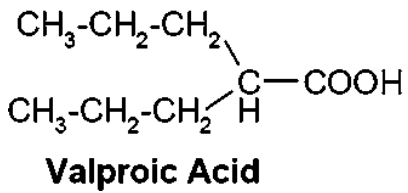
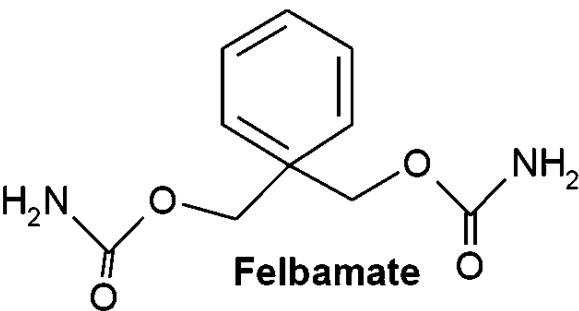
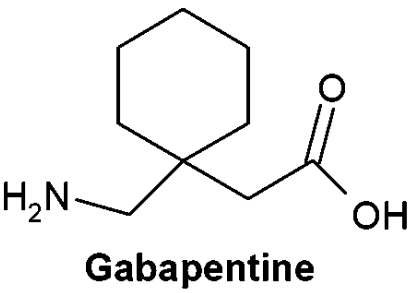
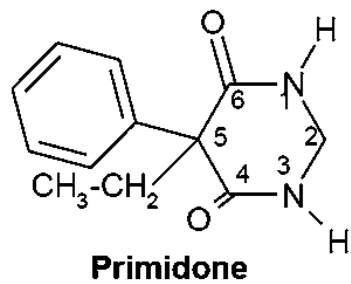
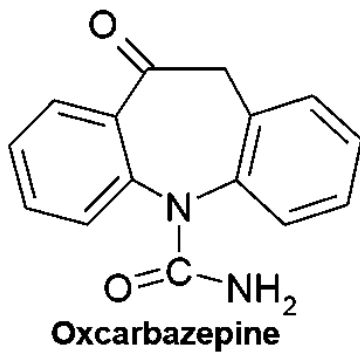
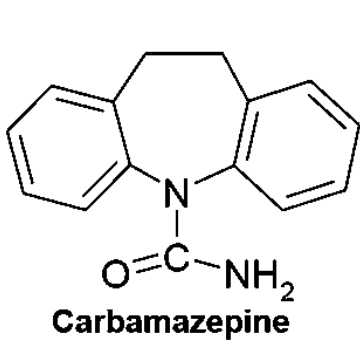
مشتقات سوكسيناميد Succinimides:



والجدول التالي يوضح الصيغ العامة للسوكسيناميد:

R3	R'5	R5	اسم الدواء
H ₃ C-	H	صيغة	فينسوكساميد Phensuxamide
H ₃ C-	H ₃ C-	صيغة	متسوكساميد Methsuxamide
H	H ₃ C-	H ₃ C-CH ₂ -	ايتوسوكساميد Ethosuxamide

مشتقات متنوعة :Miscellaneous



مضادات الاكتئاب Antidepressants

- إن العلاج بمضادات الاكتئاب يطبق عادة على الاضطرابات الاكتئابية الأساسية وحيدة القطب، وهي تقسم إلى عدة زمر كيميائية منها: مثبطات المونو اوكسيداز، ومنها مثبطات إعادة استرداد Reuptake وحيادات الأمين، ومجموعات أخرى تؤثر على المستقبلات العصبية بالإضافة إلى المعالجة بالصدمة الكهربائية Electroshock التي تكون أحياناً الحل الأفضل خاصة عند المرضى الذين لديهم ميل للانتحار.

1- مثبطات أنزيم المونو امين اوكسيداز MAOIs:

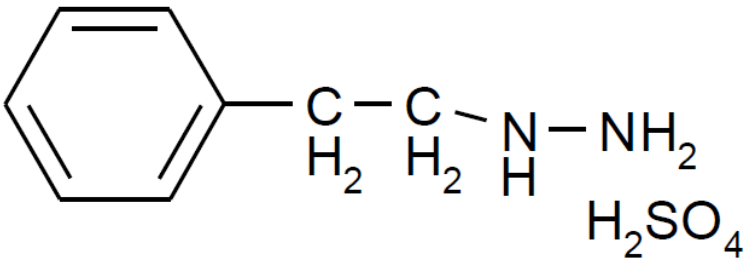
- تملك مثبطات المونو أمين أوكسيداز نفس معدل الاستجابة حوالي 60-70٪، ترافق هذه المجموعة من مضادات الاكتئاب أعراض حادة ومشاكل كبيرة أدت لتفضيل غيرها من مضادات الاكتئاب، فهذه المركبات قد تثبط أنزيمات المونوأمين أوكسيداز الكبدية بشكل غير عكوس إضافة إلى أنزيمات المونوأمين أوكسيداز الدماغية، فهي تؤدي لنقص استقلال وإزالة فعالية الأمينات الأحادية الرافعة للضغط والآتية من الطعام، حيث يمكن أن يحدث تأثير مميت بعد تناول وجبة تحوي على نسبة عالية من الأمينات الأحادية.
- وتقوم دراسات على هذه المركبات تهدف إلى جعلها انتقائية أي لا تؤثر على المونو أوكسيداز الكبدية، وبهذه الطريقة يتم التخلص من ارتفاع الضغط المرافق لاستخدام هذه المركبات، ومن التأثيرات الجانبية الأخرى لهذه المركبات ارتفاع الضغط الانتصابي Orthostatic hypertension كنتيجة لحصر التحرر المحيطي للنور إبنفرين NE بالإضافة إلى السمية الكبدية Hepatotoxicity.

يستمر تأثير هذه المركبات حوالي أسبوعين بعد التوقف عن إعطاء الدواء لذلك لايجب استخدام أدوية أخرى تستقلب بواسطة هذا الأنزيم إلا بعد التوقف عن إعطاء مثبطات المونوأمين أوكسيداز.

- إن الاستخدام السريري لهذه المركبات غير انتقائي في تثبيطه لاستقلاب السيروتونين أو النورابينفرين وتجري دراسات لتطوير مثبطات مونو أمين أوكسيداز انتقائية من أجل السيروتونين.

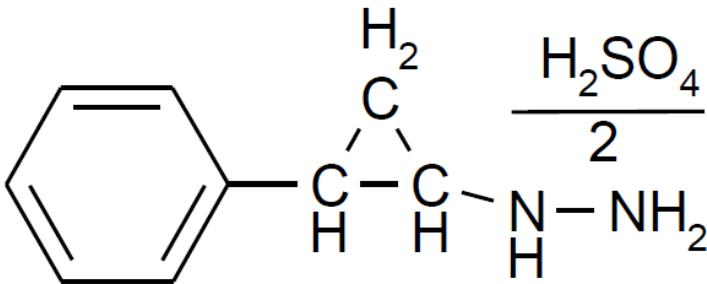
أهم مثبطات MAOs: Products:

فينيليزين سلفات Phenelzine sulphate:



2-(phnylethyl)hydrazines sulpphate.
مضاد اكتئاب فعال يثبط أنزيم المونو أمين أوكسيداز بشكل غير عكوس، ويثبط تميم الأنزيم وذلك بعد أكسدته إلى ديازين Diazine الذي يتفكك إلى جزيء نتروجين وذرة هيدروجين وجذر فينيتيل حر، والأخير يشكل الدور الأساسي في التأثير الغير قابل للعكس.

ترانيل سيبرومين سلفات tranylcypromine sulphate:



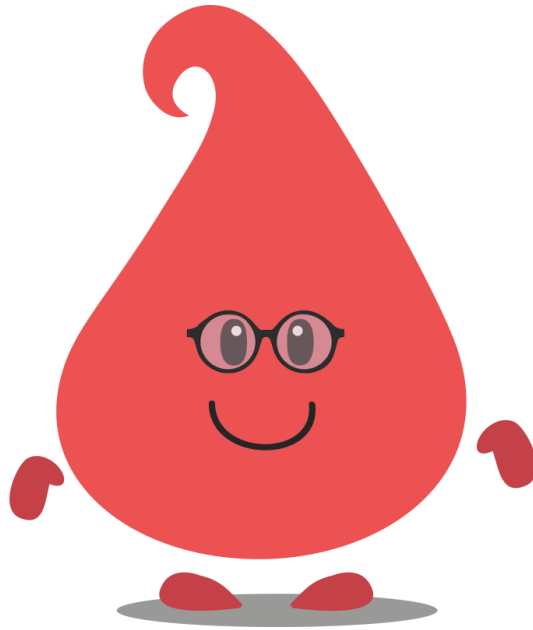
(+/-)trans-2-cyclo propylamine sulphate
يملك الكثير من الخواص المشابهة للأمفيتامين، وهذا يفسر صفاته المنبهة للجهاز العصبي المركزي أكثر من بقية المركبات التي تؤثر على المونو أمين أوكسيداز.

2- مثبطات إعادة استرداد أحاديّات الأمين Monoamine reuptake inhibitors:

- بالأصل كانت مثبطات إعادة استرداد أحاديّات الأمين عبارة عن مجموعة من المركبات المتقاربة في بنيتها، وهي مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة حيث أن هذه المركبات تثبط إعادة القبط (استرداد) Reuptake العصبي 5HT (السيروتونين) أو النورابينفرين أو المركبين معاً.

إن تثبيط إعادة الاسترداد Reuptake يتم على مستوى الناقل (transporters) عن طريق التثبيط التنافسي على مواقع الارتباط.

- إن التأثير النهائي لهذه المركبات يكون عن طريق زيادة مستويات أحاديّات الأمين في المشبك Synapse، ولا يبدأ عمل هذه المركبات ولا تظهر فعاليتها إلا بعد أسبوعين أو عدة أسابيع من بدء الاستخدام، والتأثير النهائي للدواء يحدث عندما يتوافر ضمن المشبك Synapse مستويات ثابتة من الناقل العصبي.



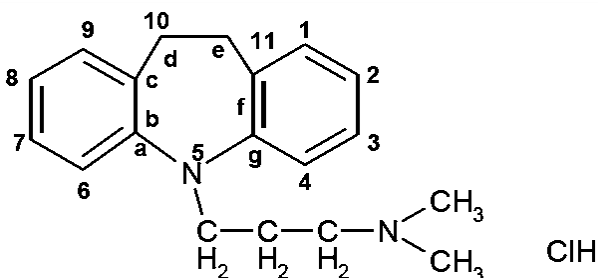
3- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic (TCAs) Antidepressants:

- إن علاقة البنية بالتأثير لهذه المركبات مهم من خلال صيغة هذه المركبات، حلقة سباعية في الوسط وحلقتين عطريتين على الجانبين بالإضافة إلى سلسلة أليفاتية تحوي ذرتين أو ثلاث ذرات كربون مع مجموعة أمينية أحادية أو ثنائية المتيل.

أهم الادوية المثبطة لـ 1 TCAs : Products:

ايميرامين هيدروكلوريد Imipramine hydrochloride :

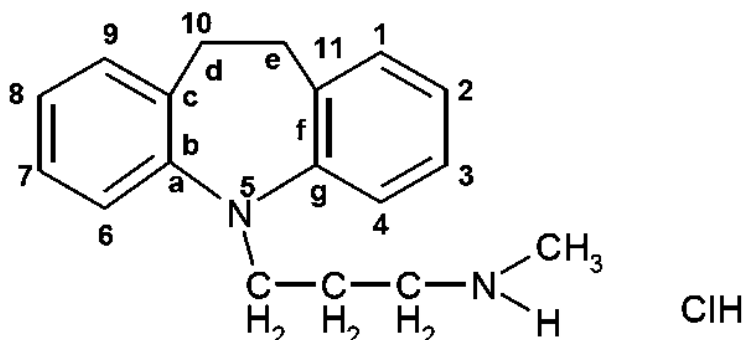
- ✓ يشكل الايميرامين المركب الرئيسي أو المرجعي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة كما مشتق قريب من مركبات الفينوتيازين المضادة للذهان.
- ✓ إن تثبطه للمستقبلات D2 بعد مشبك Post Synapse يكون ضعيفاً حيث يتركز تأثيره على نواقل 5-HT (السيروتونين)، وNE النوراينفرين وDA الدوبامين.
- ✓ يتم استقلابه عن طريق أكسدته ثم يتم ربطه بحمض الغلوكورونيك حيث يتم طرح حوالي 75٪ منه عن طريق البول.



- ✓ ويتم طرح حوالي 25 ٪ منه عن طريق الصفراء وذلك ربما يكون ناتج عن وجود مجموعة كبيرة غير قطبية.
- ✓ إن وجود مجموعتي المثيل على ذرة الأزوت أدت إلى خواص مضادة للكولين أقل و فعل مركن أقل، بالإضافة إلى زيادة في تنشيطه للـCNS إن تأثير الايميرامين ليس انتقائياً للسيروتونين أو النوراينفرين، فهو مثبط لإعادة استرداد Reuptake السيروتونين و النوراينفرين على حد سواء.

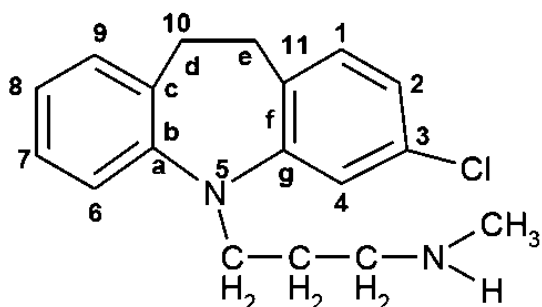
دزيرامين هيدروكلورايد Desipramine Hydrochloride:

- مشابه الايميرامين وهذا المركب له خصائص مضاد تشنج Anti-cholinergic ومهدى Sedative قليلاً، وهو عبارة عن مثبط لنقل السروتينين Serotonin transport inhibitor.



كلوميبرامين هيدروكلوريد Clomipramine Hydrochloride:

✓ أظهرت بعض التحاليل الحيوية أن فعالية الكلوميبرامين تصل إلى 50 ضعف فعالية الايميبرامين imipramine، ولكن هذا لا يعني Superiority الأقوى سريرياً لهذا الدواء، لكن من الممكن أن يعطي معلومات مفيدة حول مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وربما غيرها من مثبطات إعادة القبط (Reuptake).

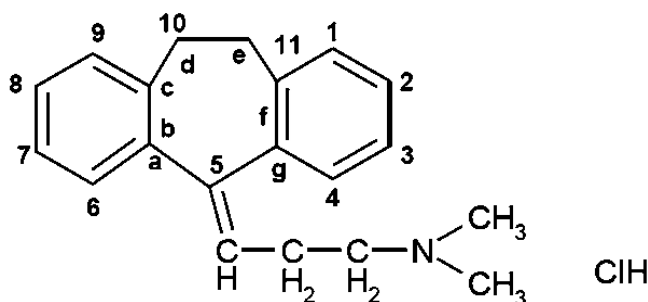


✓ إن الكلور الذي وضع مكان الهيدروجين في الكلوميبرامين أمكن من زيادة فعالية الدواء، وذلك عن طريق زيادة توزعه ضمن الجهاز العصبي المركزي ولكن ذلك من غير المستحب لأنه يعطي

فعالية كبيرة جداً، كما أن هناك فرضية تقول بأن الرباط الهيدروجيني المتشكل بين مجموعة الأمين الموجبة و بين الالكترونات الحرة للكلور البديل أعطت ثباتية لشكل الحلقة المشابهة للبيتا أريل أمين β -Arylamin like group، وذلك يعطي منافسة فعالة أكبر لهذا المركب على مواقع النقل العصبي transporter.

✓ هذا الدواء يستخدم كمضاد اكتئاب antidepressant، ويستخدم أيضاً في حالة اضطراب الوسواس القهري Obsessive – Compulsive Disorder، وفي حالات القلق Anxiety المرافق للاكتئاب depression.

اميتربتيلين هيدروكلوريد Amitriptyline Hydrochloride:

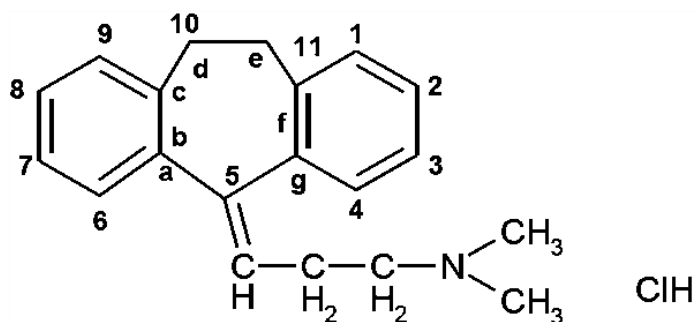


3-(10-11-dihydro-5H-dibenzo (a,d) cychohepten-5-ylidene)-n,n-dimethyl-1-propanamine hydrochloride.

✓ إن هذا العقار من أكثر TCAs التي لها خواص مضادة للكولين ومن أكثرها تهدئة، وذلك لأنه يفتقد إلى ذرة النتروجين (الغنية بالإلكترونات) الموجودة في اليميبرامين.

✓ عند استبدال مجموعة الميثيل CH_3 المرتبطة بمجموعة الأمين بذرة هيدروجين نحصل على مركب يدعى نور تريبتيلين (nortriptylin)¹، ولهذا المركب أفعالا أقل مضادة للكولين وتهدئة sedative أقل، لكن فعله المنشط أكبر من الاميتربتيلين.

نورتريبتيلين هيدروكلوريد Nortriptyline Hydrochloride:

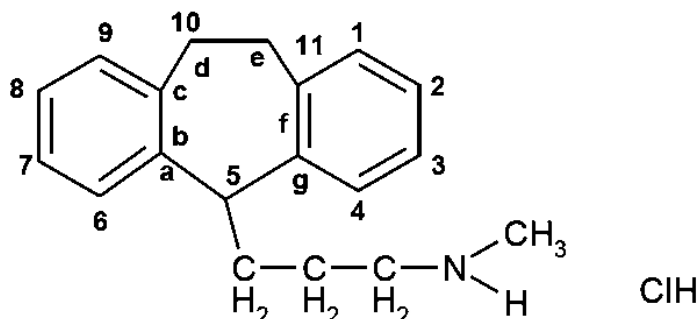


3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo (a,d) cychohepten-5-ylidene) N-Methyl-1-propanamine hydrochloride.

✓ شرحنا عنه قليلاً في الفقرة السابقة (الايتربتيلين)، إن إستقلاب النورتريبتيلين وطرحه مشابه تماماً للاميتربتيلين.

✓ النورتريبتيلين هو مثبط إنتقائي لناقل النورابينفرين NET.

بروتريبتيلين هيدروكلوريد Protriptylin Hydrochloride:



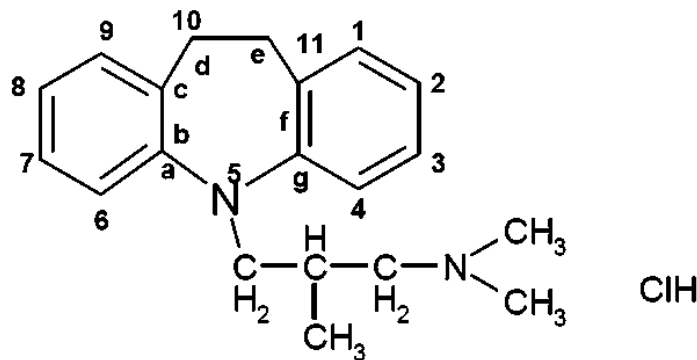
N-Methyl-5H-dibenzo (a,d) cychohepten-propanamine hydrochloride.

¹ النورتريبتيلين هو مثبط لإعادة قبط السيروتونين والنور إيبينفرين SNRI.

✓ هو مضاد اكتئاب فعال مشابه لغيره من المركبات المستعملة في هذا المجال، إن التسمية والصيغة الكيميائية لهذا المركب وضحت بالاعتماد على تسمية وصيغة الایمیرامین.

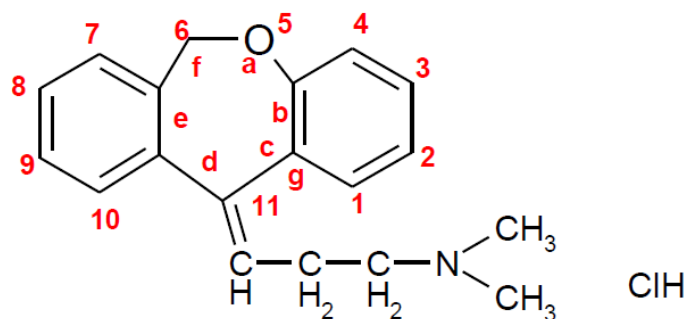
✓ البروتريبتيلين هو مصاوغ بنيوي للنورتريبتيلين، إزالة نشاط هذا المركب من المتوقع أن تشمل الرابط المضاعف المتوضع نسبياً، كما أن تأثيره المسكن sedative أقل لأنه وحيد المتيل.

تريميبرامين ماليات ²:Trimipramine Maleate



✓ إن إستبدال ذرة هيدروجين في الایمیرامین بألفا متيل البديل أنتج لدينا ذرة كربون متناظر والمركب تريميبرامين، وهو يستخدم كمزيج راسيمي، أما الخواص الحيوية له كما أظهرت التقارير فهي مشابهة لتلك في الایمیرامین.

دوكسيبين هيدروكلوريد :Doxepin Hydrochloride

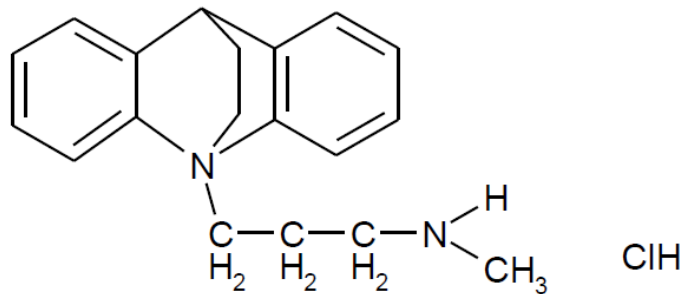


3-dibenz-(b.e-oxepin-116h)ylidin-N.N-dimethyl-1-propan amino hydrochloride.

² راجع شرح الایمیرامین من أجل تفاصيل التسمية.

- ✓ إنه مشابه للاميتربتيلين لكنه يحوي ذرة O في الموقع 5 كما هو واضح من الصيغة، إن وجود الأوكسجين في هذا المركب يمكن من الاستقلاب التأكسدي كما أنه يؤثر على ألفة الارتباط سواء قبل أو بعد المشبك Post synapse.
- ✓ إن هذا الدواء يسوق كمزيج من المتصاوغات بالرغم من أن المصاوغ Z هو الأكثر فعالية، هذا العقار مثبت لإعادة استرداد (قبط) السيروتونين (5-HT) والنورابينفرين، مع خصائص مضادة للكولين ومهدئ Sedative.

مابروتيلين هيدروكلوريد Maprotiline Hydrochloride:

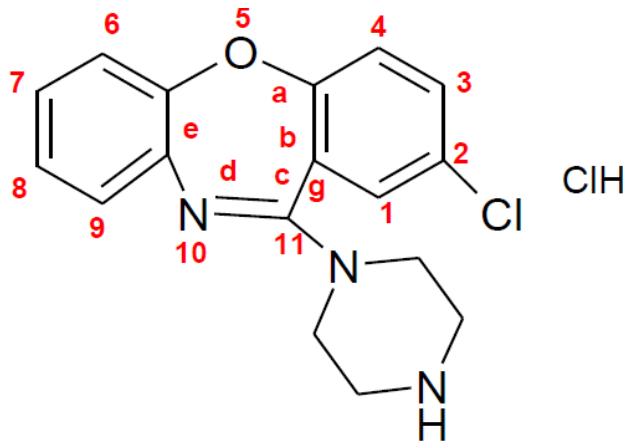


N-methyl-9,10 ethanoanthracene-9(10H)-propanamine-hydrochloride.

- ✓ يوصف أحياناً كثلاثي حلقة ويفضل على مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، إن الوصف الكيميائي لهذا المركب يمكن أن يضبط تماماً، ولكن على الرغم من ذلك فهناك تطابق صيدلاني بين هذا المركب وبين مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة dipenzobicyclooctadiene، فهو يشبه TCA مع جسر اتيليني على الحلقة الوسطى.
- ✓ الخواص المضادة للكولين لهذا المركب ليست قوية ومن الممكن أن يكون لديه تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي، فهو SNERI مثبت لإعادة قبط السيروتونين والنورابينفرين.



أموكسابين Amoxapine:



2-chloro-11-(1-piperazinyl) dibenz-(b,f) (1,4) oxazepine.

- ✓ اعتماداً على هذه الصيغة الكيميائية للأموكسابين يمكن أن نؤكد حقيقة أن العديد من مضادات الاكتئاب هي قريبة من مضادات الذهان antipsychotic، في الواقع إن بعضها وبما فيها الأموكسابين لها تأثيرات واضحة على مستقبلات D2.
- ✓ عند استبدال N-Methyl في صيغة الأموكسابين نحصل على مركب مضاد للذهان هو loxapine (loxapine).
- ✓ إن مستقبل 9-hydroxy للأموكسابين فعال كمضاد اكتئاب وكحاصر لمستقبلات D2.

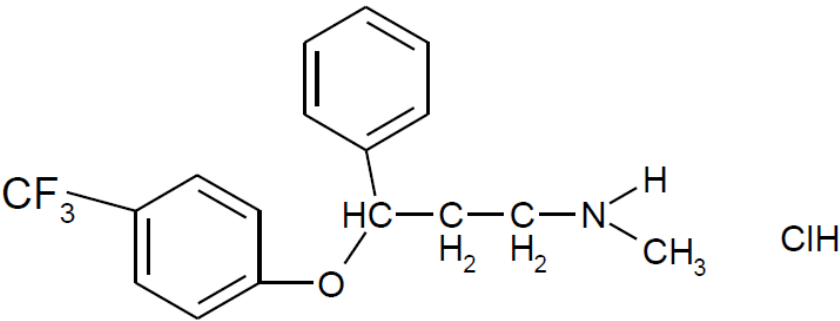
4- المثبطات الانتقائية لإعادة إسترداد السيروتونين SSRIs

:Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

- إن العديد من مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة هي في الحقيقة SSRIs (مثبطات نوعية لإعادة قبط السيروتونين)، ولكنها ضمن الكائن الحي تخضع لعملية استقلاب تشمل عمليات نزع الميثيل من مجموعة الدي ميثيل أمينو (N-demethylated)، حيث نحصل بعد ذلك على مركبات عادة تكون SNERIs (مثبطات إعادة قبط السيروتونين والنورايبينفرين)، على كل حال فإن تأثيرها يكون غير انتقائي.

- كما أن تحطيم المجموعة الكيميائية المضادة للكولين بما يضعف التأثير المضاد للكولين، كما يقلل التأثيرات غير المرغوبة على الجهاز العصبي المركزي CNS ويزيد الأمان على الجهاز القلبي الوعائي، ولكن تبقى التأثيرات الجانبية العائدة إلى السيروتونين موجودة.

فلوكسيتين Fluoxetine:



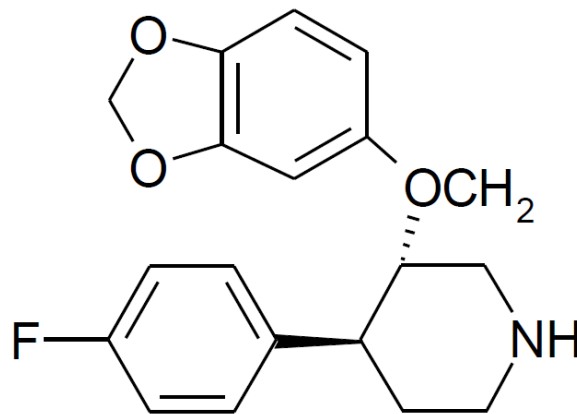
- ✓ في العضوية الحية تتم برتنة (إضافة بروتون) مجموعة الأمين فتشكل مجموعة الأمين الموجبة هذه رباطاً هيدروجينياً مع إلكترونات الأكسجين الحرة، وهذا يولد مجموعة -β arylamino-like بالإضافة إلى تأثير المجموعة الأريلية الأخرى مما يعطي خواص إضافية.

إن المصاوغ S هو أكثر إنتقائية لناقل السيروتونين SERT من ناقل النورايبيفرين NET.

- ✓ إن المستقلب الرئيسي هو مركبات N-dimethyl التي هي مركبات لها فعالية المركبات الرئيسية ولكن مع إنتقائية أكبر للسيروتونين مقابل النورايبينفرين، كما إن العلاج لمدة أسبوعين أو أكثر ضروري للحصول على التأثير المطلوب لمضاد الاكتئاب.
- ✓ إن ضعف حساسية مستقبلات السيروتونين النوعية للتعرض المديد لمستويات عالية من السيروتونين يفسر لنا التأثير المتأخر أو المؤجل لهذا الدواء والأدوية الأخرى المثبطة لاعادة استرداد السيروتونين.
- ✓ لتوضيح الفرق بين الانتقائية لناقل السيروتونين SERT وناقل النورايبيفرين NET:

إذا تم نقل المتبادل في الموقع بارا إلى الموقع أورثو فإن الانتقائية NET تزداد، وإن هذا الدواء وغيره في المجموعة له فعالية مزيعة للقلق، وهناك عدة آليات مفترضة لتفسير هذا التأثير ومنها الفعل الناهض لمستقبلات السيروتونين، ومن المحتمل في حالات القلق وجود مستويات عالية من السيروتونين في المشبك Synapse.

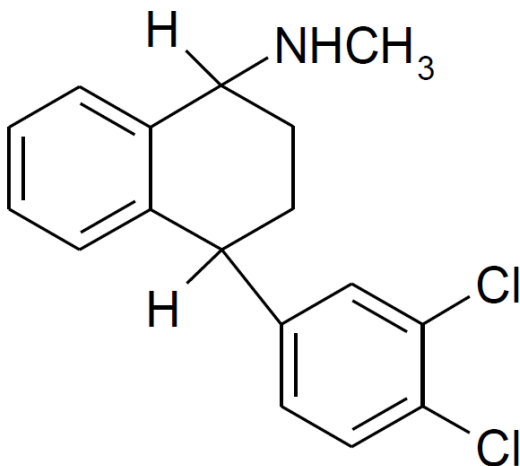
باروكسيتين paroxetine:



✓ تتم ضمن العضوية الحية برتنة مجموعة الأمين والتي تشكل رابطاً هيدروجينياً مع الإلكترونات الحرة لمجموعة $-CH_2-O-$ فتتشكل مجموعة β -arylmin-mine والتي تشكل مجموعة أربيلية إضافية.

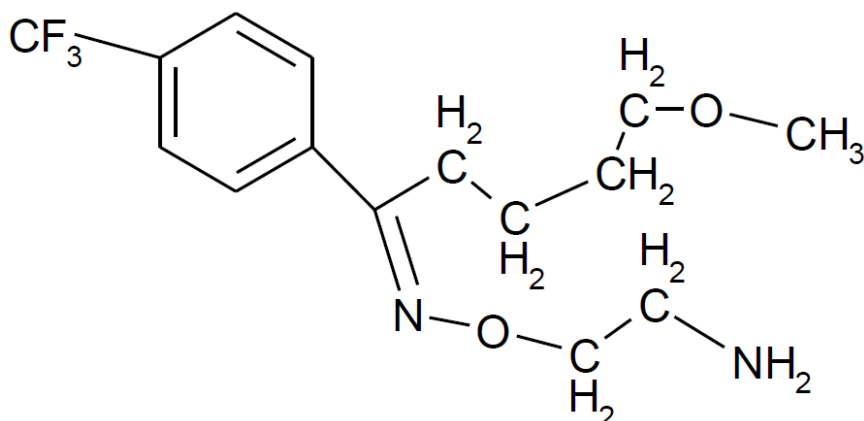
✓ هذا المركب انتقائي جداً وبشكل عالي لناقل السيروتونين SERT، وهذا مركب فعال كمضاد اكتئاب وكمزيل للقلق.

سيرترالين SERTraline:



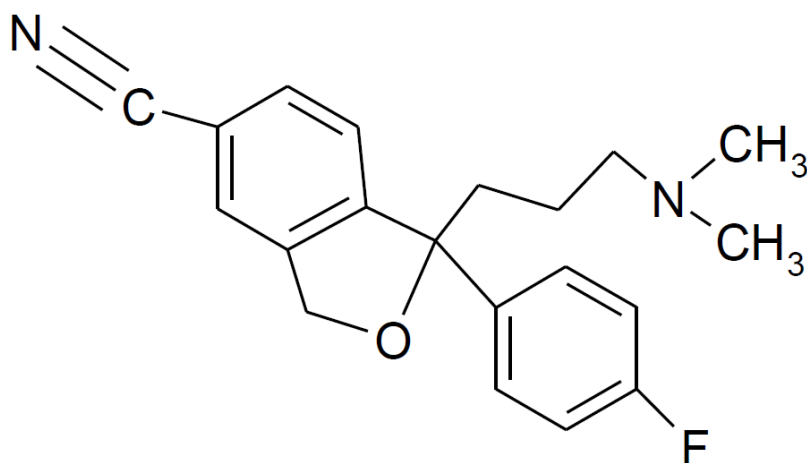
إن صيغة السيرترالين يوجد فيها الجزء الكيميائي المؤثر كمثبط لـ SERT، كما أن الكلور المتبادل له تأثير أيضاً على نظام السيروتونين، كما أن معرفة الكيمياء الفراغية للجزيء مهم في الفعالية.

فلوفوكسامين Fluvoxamine:



إن مصاوغ الفلوفوكسامين من الممكن أن يثنى Fold بعد البرتنة Protonation ليشكل مجموعة β -arylamine-like، وفي هذا المركب إن المجموعة الكارهة للماء الإضافية هي مجموعة خطية.

سيتالوبرام Citalopram:



✓ هو عبارة عن مزيج راسيمي وهو شديد الإنتقائية لناقل السيروتونين SERT، كما أن المركبات الناتجة بعد عملية إزالة متيل من مجموعة الأمين (N.monomethylated) هو مركب ذو فعالية أقل بنسبة بسيطة لكن يملك نفس الانتقائية، كما أن المتبادلات الأريلية مهمة جداً للفعالية.

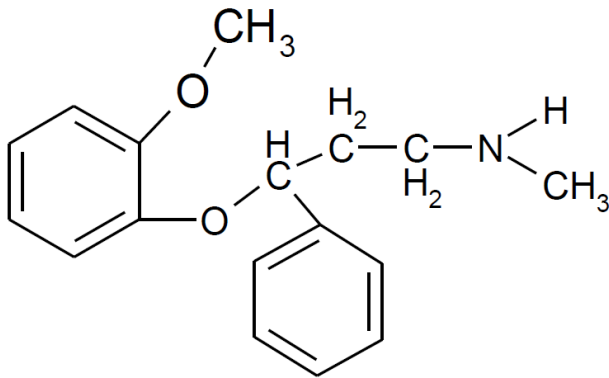
✓ كما أن وظيفة المجموعة الإيتيرية مهمة وهي تتداخل مع مجموعة الأمين المبرتنة لتعطي ثباتية لرباط SERT.

6-المثبطات الانتقائية لإعادة قبط (إسترداد) النورايبينفرين SNERIs

Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors:

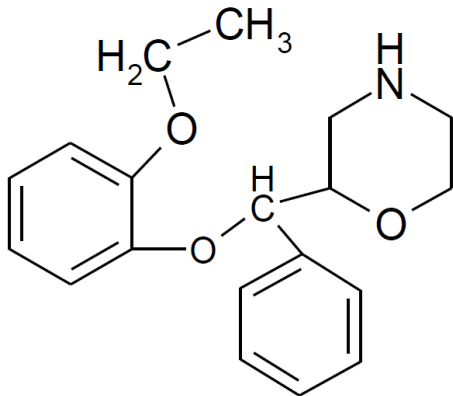
بعد معرفة صيغة الفلوكسيتين وآلية عمله والتغيرات في المتبادلات، وخاصة من الموقع بارا في الفلوكسيتين إلى الموقع أورثو ينتج مجموعات تعمل كمثبطات انتقائية لإعادة قبط (إسترداد) النورايبينفرين SNERIs.

نيزوكسيتين Nisoxetine:



من مجموعة SNERIs
ويستخدم كمضاد اكتئاب.

ريبوكسيتين Reboxetine:



✓ إن معظم الفعالية في هذا المركب تعود للمماكب S.S (لكن الشكل المسوق عبارة عن S.S و R.R).

✓ هذا الدواء يفضل عادة على الفلوكسيتين في حالات الاكتئاب الحاد وهو يسوق في أوروبا.

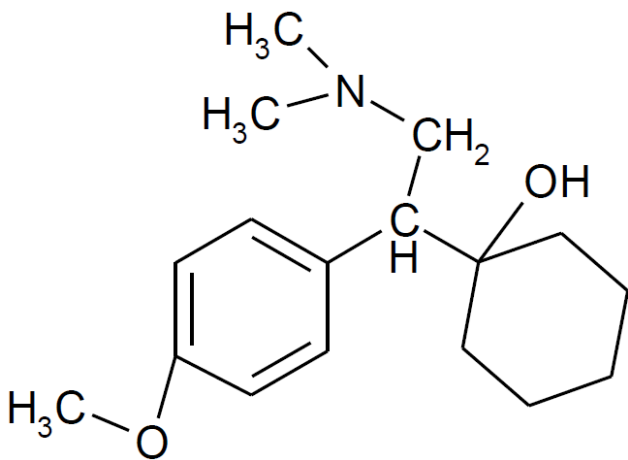
✓ على الأقل هناك ثلاثة من المركبات الثلاثية الحلقات: **ديسبرامين Desipramine**، **نورتريبتيلين Nortriptyline**، و**المابروتيلين Maprotiline** (الذي هو عملياً رباعي حلقات)، هي من مجموعة SNERIs وبالتأكيد لها التأثيرات الجانبية المعروفة لـ TCA، لكنها تتميز عن مركبات الثنائية المتيل بأنها أقل تأثيرات مضادة للكولين، وأقل تأثيرات مضادة للهستامين H1 (الفعل المهدئ)، وإن هذه المجموعة من الأدوية SNERIs هي مضادات اكتئاب فعالة.

✓ إنه من المتوقع في حالة SNERIs أن المستقبلات α_2 قبل المشبك presynaptic ستصبح ضعيفة الحساسية، وذلك سيبقى النقل العصبي بواسطة NE عن طريق واحد أو أكثر من المستقبلات بعد مشبك Postsynaptic، من المحتمل أن تكون المستقبلات $\alpha_1, \beta_2, \beta_1$.

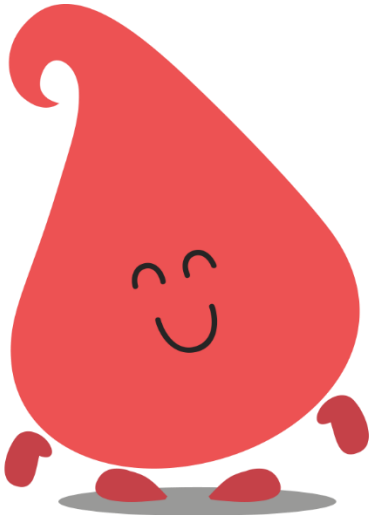
6-المثبطات غير الانتقائية الجديدة لإعادة قبط السيروتونين والنورابينيفرين (ليست ثلاثية الحلقة):
Newer (Nontricyclic) Nonselective 5-HT and NE Reuptake Inhibitors:

في الوقت الحاضر مركب واحد من هذه المجموعة يتم استخدامه سريريا في الولايات المتحدة الأمريكية:

فينلافاكسين venlafaxine:



إن البنية والفعالية للفينلافاكسين تعتمد على العلاقة بين البنية والتأثير العامة لهذه المجموعة وكما هو متوقع فإنه مضاد اكتئاب فعال.



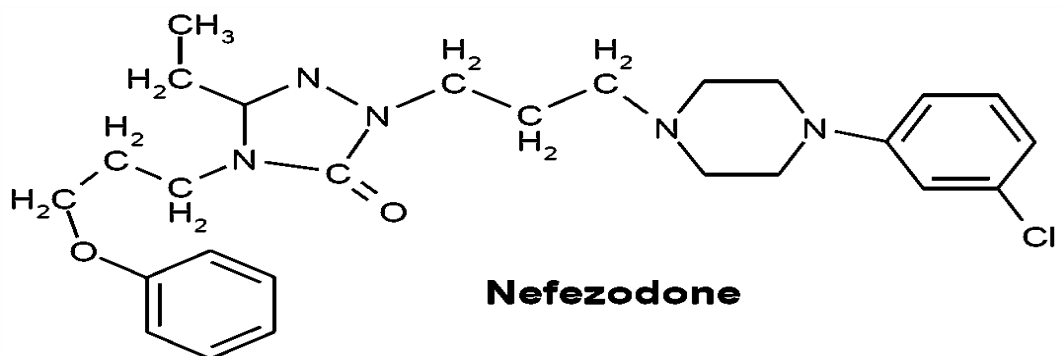
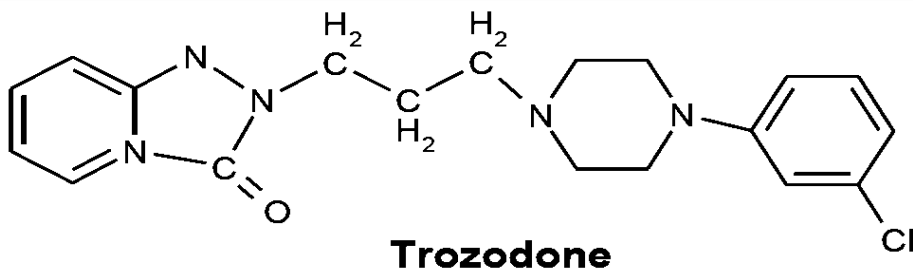
7- مثبطات إنتقائية لإعادة قبط السيروتونين ونواهض 5-HT_{2A}:Selective Serotonergic Reuptake Inhibitors and 5HT_{2A}

Antagonists:

- إن المثبطات الانتقائية لإعادة استرداد السيروتونين SSRI ونواهض 5HT_{2A} متمثلة بدوائين:



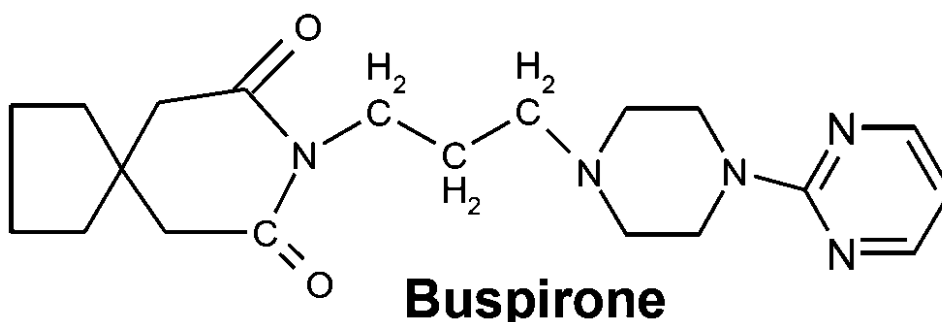
- إن بنية هذين المركبين آتية من مضادات الذهان فلوروبوتيروفينون حيث فيها بنية β -arylamine-like والتي تشكل رابط مع ناقل السيروتونين SERT، وتثبط إعادة قبط السيروتونين 5-HT.
- وفي هذه المركبات يظهر المتبادل الكاره للماء وكأنه مرفق مرتبط بالآزوت في مجموعة β -arylamine-like.
- بالإضافة إلى أن هذه المركبات نواهض 5HT_{2A} التي لها تأثير مضاد للاكتئاب وأيضاً لها تأثير مضاد للقلق، بالإضافة إلى أن بعضاً من تأثيرات هذه المركبات كلمة بنواهض 5HT_{2C}.



8- النواهض والنواهض الجزئية لـ 5-HT_{1A}:

5-HT_{1A} Agonists and Partial Agonists:

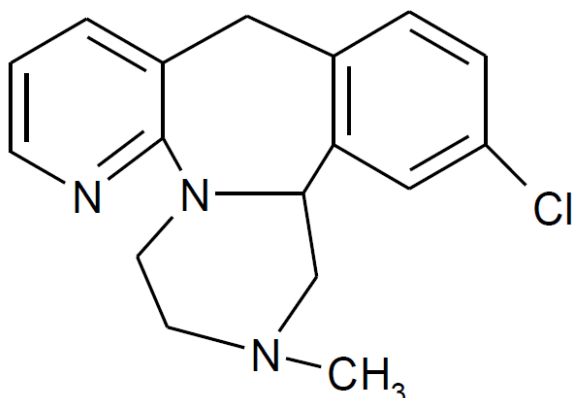
بوسبيرون Buspirone:



- ✓ وهو المركب الأولي في هذه المجموعة حيث له خواص مضادة للاكتئاب كما هو ناهض جزئي لـ 5-HT_{1A}.
- ✓ وفعاليته المضادة للقلق تعزى إلى تقليل تحرير 5HT، حيث أن القلق يكون مقرن بارتفاع مستويات 5HT ارتفاعاً شديداً لفترة قصيرة ضمن المشبك العصبي.
- ✓ كما أن له خاصية محفزة للمستقبلات البعد مشبكية عندما تكون مستويات السيروتونين منخفضة ضمن الفراغ المشبكي، كما في حالة الإكتئاب.
- ✓ كما أن عدداً من الأدوية المشتقة من البيرونات يتم تطويرها كمضادات للقلق ومضادات إكتئاب.

9-نواهض α₂: α₂ Antagonists

ميترازيبين Mirtazapine:

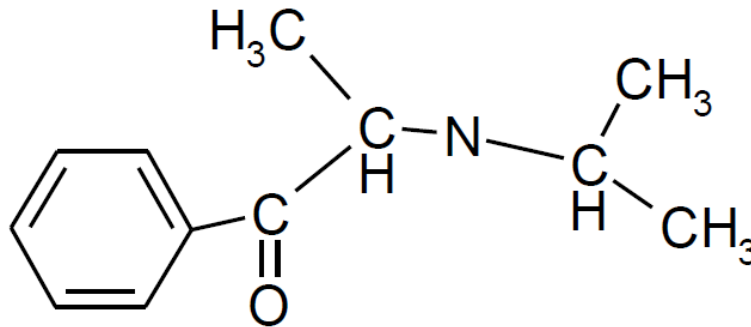


- ✓ أنتج حديثاً للاستعمال السريري في الولايات المتحدة الأمريكية، وهذا المركب تم إشتقاقه من مركب Mianserin الذي عرف طويلاً كمضاد إكتئاب، كما أظهرت الدراسات أنه أسرع وأكثر فعالية من SSRIs.

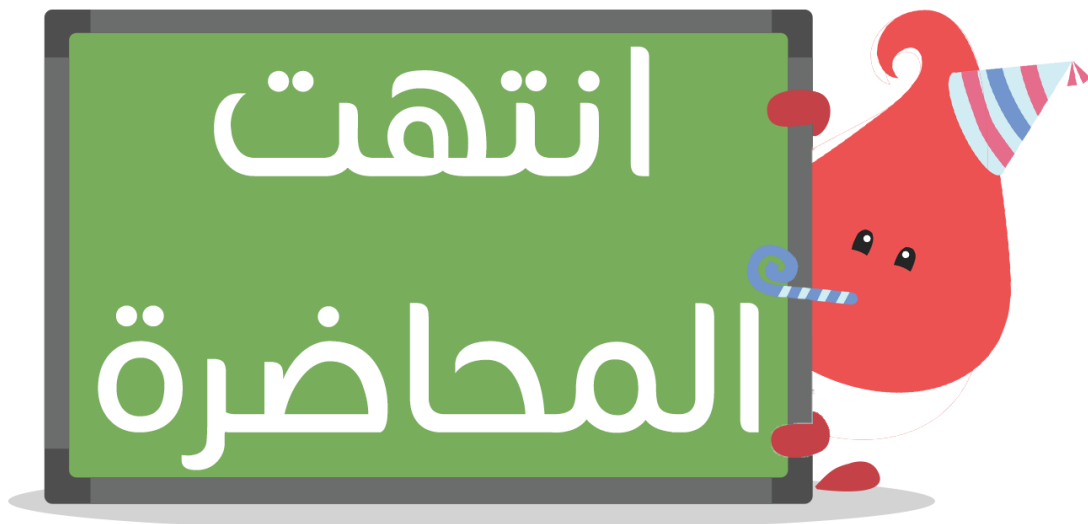
✓ إن آلية كل هذا المركب تعطي زيادة في تحرر NE عبر تحفيز المستقبلات الغير متجانسة للنورابينيفرين α_2 المتوضعة على الأعصاب المحررة للسيروتونين.

10- مضادات إكتئاب متنوعة Miscellaneous Antidepressants:

بوبروبيون Bupropion:



إن آلية التأثير لهذه المركب معقدة تتم عن طريق إيقاف إعادة قبض الدوبامين عبر ناقل الدوبامين DAT، على كل حال إن التأثير المضاد للاكتئاب هو تأثير أدرينرجي في هذه الحالة.



أصنف ملاحظاتي

This image shows a full page of white paper with horizontal red dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a guide for handwriting practice. There are no margins, text, or other markings on the paper.

لتحميل محاضراتنا:



www.Rbcsteam.org/lectures

للإرسال ملاحظتكم:



goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZ

vySq92

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:



RBCs Pharmacy 2019 www.facebook.com/groups/rbc2019