

جامعة الشام

كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية الصيدلانية- ٢

المحاضرتان الأولى والثانية

الأدوية النفسية

PSYCHOTROPIC DRUGS

٢٠٢٣-٢٠٢٤

أ. د. عادل نوفل

حقوق الطبع محفوظة



الأدوية النفسية PSYCHOTROPIC DRUGS

التصنيف:

يطلق، أيضاً، على هذه الزمرة من الأدوية "المعدلات النفسية" **Psychic Modifiers**، وتشمل المركبات التي تؤثر على **الفعالية الدماغية** أي على **الجملة العصبية المركزية Central Nervous System**. وتقسم هذه المركبات إلى

أولاً- **مُخَمِّدات الجهاز العصبي المركزي**

CENTRAL NERVOUS SYSTEM(CNS) DEPRESSANTS

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ثانياً- **مُنْبهات الجهاز العصبي المركزي**

CENTRAL NERVOUS SYSTEM(CNS) STIMULANTS

المنبهات (المُؤَثِّرَات) النفسية PSYCHOANALEPTICS

PSYCHOTROPIC DRUGS

التصنيف: حسب Delay

1 المثبطات أو المخدرات النفسية Psycholeptics:

وهي المركبات التي تنقص من فعالية الجهاز العصبي المركزي (CNS) وتشتمل على:

- مُزيلات القلق (anxiolytics، البنزوديازيبينات مثل الديازيبام)

- المنومات Hypnotics (كلورال – باربيتوريات...)

- المهدئات Sedatives، Tranquilizers (ميروبامات...)

- مُضادات الأذهان Neuroleptics (مشتقات الفينوتيازين، مشتقات البوتيروفينون).

2- المنشطات النفسية Psychoanaleptics

وهي المركبات التي تزيد من فعالية الجهاز العصبي المركزي وتشتمل على:

- المقويات النفسية Psychotonics (الأمفيتامين...).

- مضادات الاكتئاب Anti-depressants (مركبات I.M.AO...).

3- المشوشات النفسية Psychodysleptics:

وهي المركبات التي تخل في عمل الجهاز العصبي المركزي فتحرفه عن عمله الطبيعي وتشتمل على:

- مركبات مُحدثة للذهول، "مُخَبِّلَة"، Stupefactive (الأفيون – القنب الهندي...).

- مركبات تحدث الهلوسة "الهلوسة" Hallucination وهي التي تؤدي إلى فقد المحاكمة العقلية،

الشعور الوهمي، ازدواجية الشخصية، (L.S.D – بعض الفطور المهلوسة...).

أولاً- مُخَمِّدَات الجهاز العصبي المركزي

DEPRESSANTS (CNS) CENTRAL NERVOUS SYSTEM

المثبطات أو المُخَمِّدَات النفسية PSYCHOLEPTICS

التصنيف:

إن التصنيف الفارماكودينامي الذي ذكره Delay لمركبات هذه المجموعة من الأدوية والذي وُضعت فيه المهدئات إلى جانب المنومات وبعض مضادات الذهان، يبرز بعض مظاهر القرابة الكيميائية بين هذه المركبات.

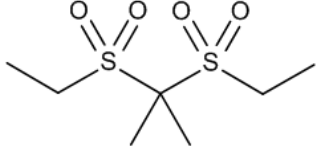
والحقيقة، إن هذه التصنيفات الفارماكودينامية ليست مطلقة، فإذا كان من الممكن تمييز آلية تأثير كل فئة (مهدئات، منومات، مضادات الذهان)، فإنه من الصعب تمييز استعمالات هذه الفئات إذا لم يتدخل عامل المقدار الدوائي. فالغاردينال (مشتق باربيتوري) له تأثير مهدئ بمقدار خفيف وتأثير منوم بمقدار وسطي وتأثير مضاد للصرع بمقدار أكبر.

وكذلك يمكن أن نحصل على التأثير المهدئ بشكل عام، من أحد منشأين، الأول يأتي من تأثير المنومات إذا ما استُعملت بمقدار خفيف وفي بعض الأحيان من تأثير مضادات الاختلاج أو مضادات الصرع Anti-convulsants-Anti-epileptics، والثاني من تأثير مضادات الهستامين، فمثلاً أن مركب البروميتازين يتمتع بخواص رئيسه مضادة للهستامين ويتمتع أيضاً بخواص ثانوية مهدئة ومسكنة.

المثبطات أو المُخمّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

التصنيف:

أما التصنيف الذي سنتبعه في دراسة المُخمّدات النفسية فسيكون كما يلي



آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع
وتشتمل على الزمر الكيميائية التالية:

- (١) - البروميدات Bromides.
- (٢) - أملاح الليثيوم Lithium salts.
- (٣) - الأغوال (الكحولات) Alcohols (Alcools).
- (٤) - الكلورال ومشتقاته Chloral and derivatives.
- (٥) - السلفونال ومشتقاته Sulfonal and derivatives.
- (٦) - الأوريثانات Urethans (كاربامات الأغوال) (cabamate of alcohols)
- (٧) - اليوريئيدات (البوليدات) Ureides.
- (٨) - الباربتوريات Barbiturics.
- (٩) - مشتقات الهيدانتوين ومشتقاته البنيوية Hydanotoines.
- (١٠) - مشتقات البيبيريدين دي أون Piperidindions.
- (١١) - مشتقات نواة الكينازولون Quinazolonics.
- (٢١) - مشتقات نواة الازيبين والبنزوديازيبين Azpines and Benzodiazepines.

التصنيف:

**ب. مُضادات الذهان (Antipsychotics) Neuroleptics أو المضادة للفُصام
antischizophrenic**

وتشمل على:

1. مشتقات الفينوتيازين Phenothiazines:

- ذات سلسلة جانبية الكيلية أمينية Alkylamines.

- ذات سلسلة جانبية بيبيرازينية Piperazines.

- ذات سلسلة جانبية بيبيريدينية Piperidines.

2. مضاهئات Analogues الفينوتيازينات: الثيوكسانثينات (ثيوثيكسين) وغيرها

3. مشتقات البوتيروفينون Butyrophenones .

4. مركبات مختلفة البنية الكيميائية

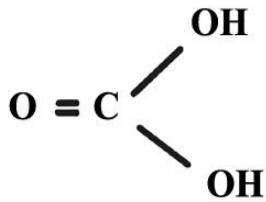
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

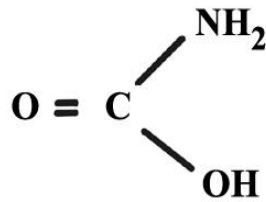
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

1-الأوريتانات URETHNS

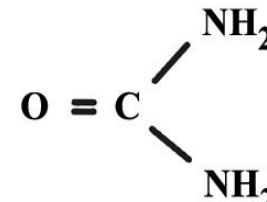
هي إسترات لحمض الكارباميك **Carbamic acid** وتدعى أيضاً كاربامات الأغوال نسبة للأغوال المشتقة منها



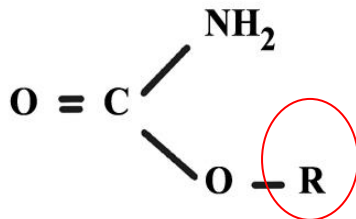
حمض الكربونيك



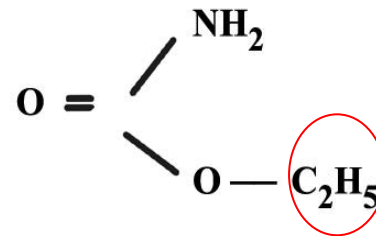
حمض الكارباميك



يوريا (بولة)



مشتق أوريتاني

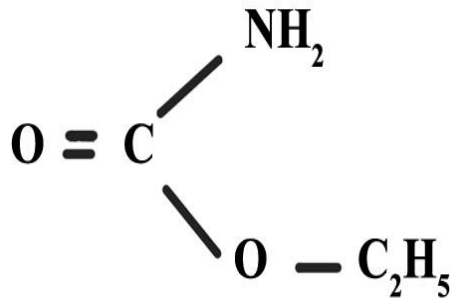


"الأوريتان"

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

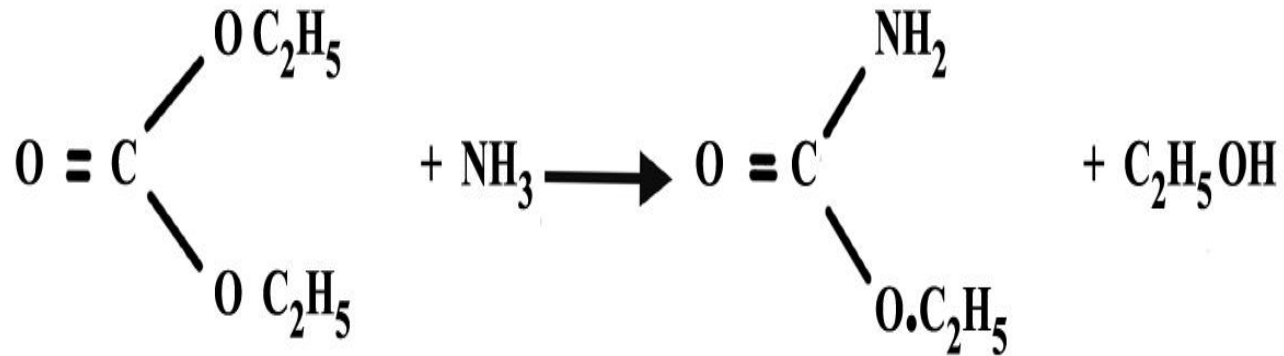
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS 1-الأوريتانات URETHNS



الأوريتان Urethann

الاستحصال :

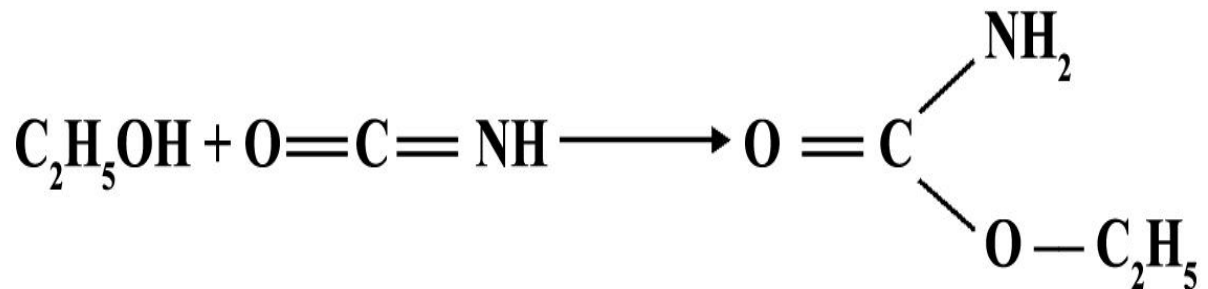


هو كاربامات الإيثيل أو
ايستر حمض

الكارباميك الإيثيلي.
وأطلق عليه قديماً

عام 1884 اسم

الأوريتان ولم يزل هذا
الاسم مستعملاً حتى
الآن تمييزاً له عن
الأوريتانات الأخرى



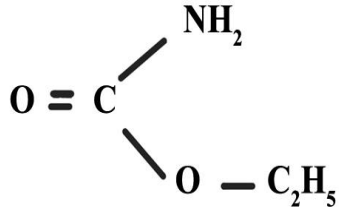
المثبطات أو المُخمّدات النفسية PSYCHOLEPTICS
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

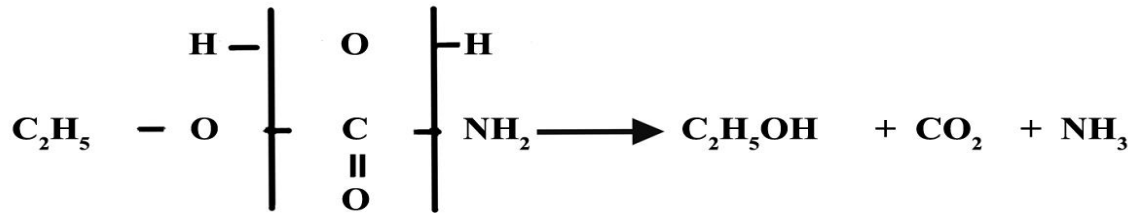
1-الأوريتانات URETHANNS

الأوريتان Urethann

الصفات:



مسحوق مبلور أبيض طعمه مر قليلاً، عديم الرائحة، **ينحل في الماء والغول**، **يتحلّمه** بتأثير الحموض أو القلويات معطياً الغول الإيثيلي والنشادر وغاز ثنائي أكسيد الكربون. ففي وسط قلوي ينشر النشادر، وفي وسط حمضي ينشر غاز ثنائي أكسيد الكربون



الاستعمال: يتمتع الأوريتان بخواص منومة، حيث كان يستعمل بمقدار 3 – 4 غ باليوم. أما الآن فقد ألغي استعماله كمنوم لأنه يؤدي إلى تغيير في الصيغة الدموية بشكل قد يكون خطراً (نقص في عدد الكريات البيض) وهو على ما يبدو الوحيد من بين الأوريتانات الذي له هذه الخواص.
يستعمل أحياناً في الوقت الحاضر في معالجة بعض حالات ابيضاض الدم Leukemia تحت المراقبة الطبية.

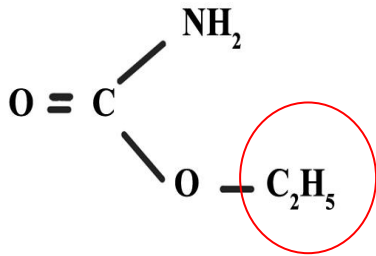
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

1-الأوريتانات URETHNS

مشتقات الاوريتان



علاقة البنية – التأثير (SAR) Structure-activity relationship:

للحصول على مشتقات ذات **فعالية منومة أقوى**، أجريت بعض التعديلات الكيميائية في بنية كاربامات الإيثيل وذلك في **مستوى سلسلة الغول** المستخدم في أسترة حمض الكارباميك. أما **التعديلات** فهي:

- زيادة تشعبات السلسلة الكربونية.
- إدخال روابط غير مشبعة أو ذرات هالوجينية في السلسلة الكربونية.
- استخدام أغوال ثانوية أو ثالثة.
- ان تحويل المجموعة الغولية الى urethns يقوي الفعالية المثبطة لل CNS

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

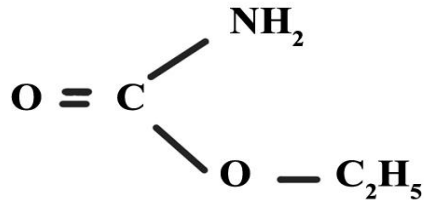
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS

AND ANTIEPILEPTICS

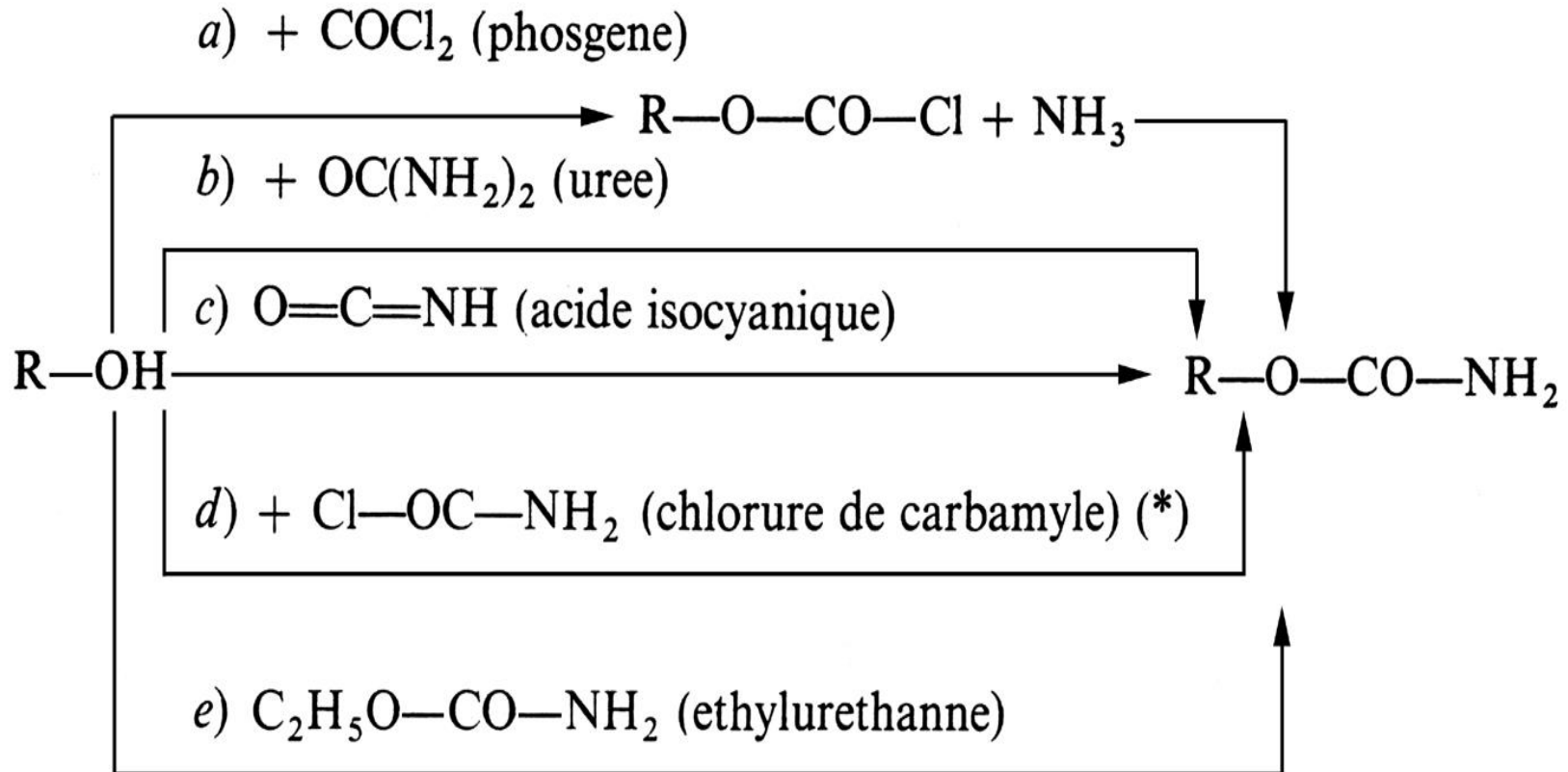
1-الأوريتانات URETHNS

مشتقات الاوريتان



طرق الاستحصال:

يستحصل على مشتقات الأوريتان ابتداء من **الأغوال** وذلك حسب طرق عديدة كما هو موضح فيما يلي



المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

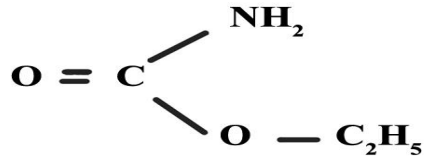
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS

AND ANTIEPILEPTICS

1-الأوريتانات URETHNS

مشتقات الاوريتان



• ميروبامات Meproamate

الاستعمال:

تستعمل الميروبامات مهدئة ومنومة في حالات القلق والاضطرابات العصبية النفسية، وتعطى بمقدار 1 – 2 غ يومياً عن طريق الفم في بداية العلاج، ثم ينقص المقدار بالتدريج. يزداد تأثيرها الدوائي بمشاركتها مع الباربيتوريات. تستعمل أيضاً مسكنة لألم تشنج العضلات.

التركيب:

مضاعف كربامات (ميثيل 2-

بروبيل 2- بروبان دي أول

1-، 3).

PSYCHOLEPTICS المثبطات أو المُخمّدات النفسية

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

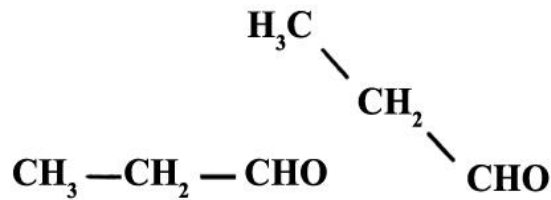
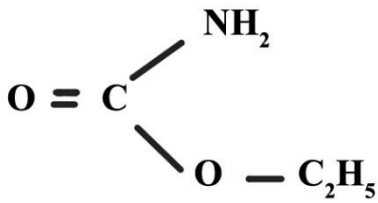
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

URETHNS 1-الأوريتانات

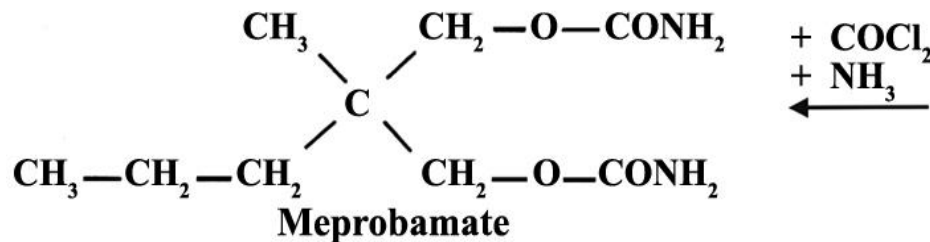
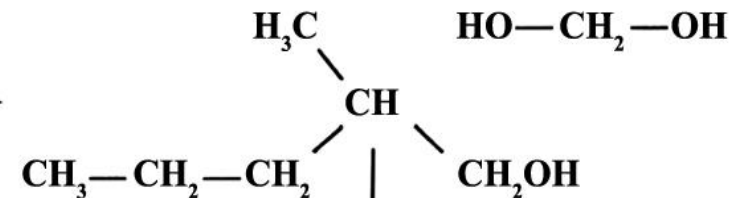
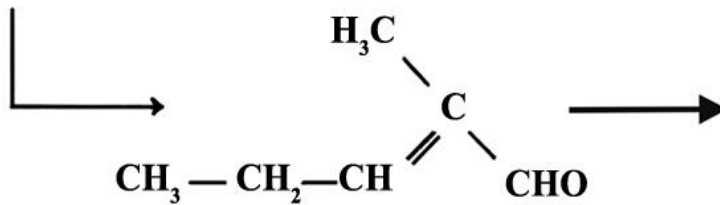
مشتقات الاوريتان

• ميروبامات Meproamate

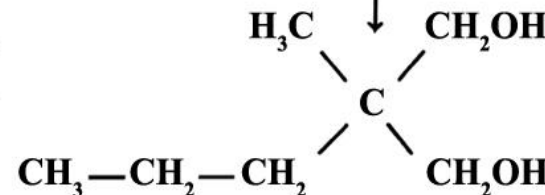
الاستحصال:



Propionaldehyde



Meproamate

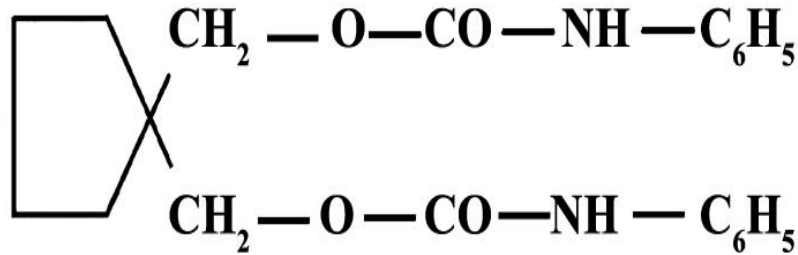
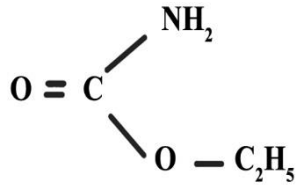


المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

1-الأوريتانات URETHNS مشتقات الاوريتان



Cyclarbate-Calmalone

التركيب:

مضاعف فينيل كاربامات السيكلوبنتيليدين دي
ميثيل دي أول

• سيكلاربامات Cyclarbate

الاستعمال:

يستعمل السيكلاربامات مسكناً ومهدناً في العديد من حالات
التشنج الحشوية وفي الآلام القطنية والمفصلية بشكل
عام.

يعطى بمقدار 0.25 – 1.5 غ في اليوم عن طريق الفم

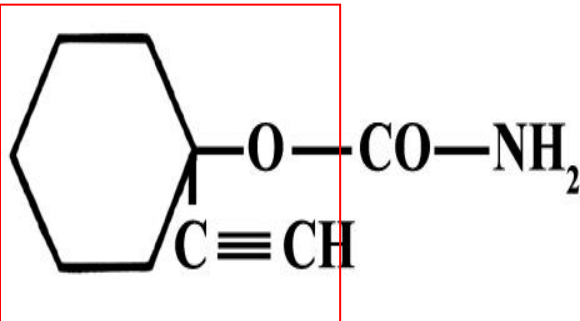
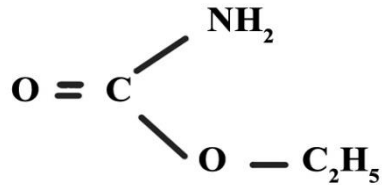
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

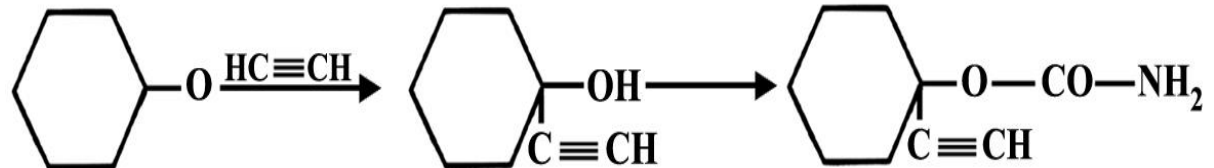
1-الأوريتانات URETHNS

مشتقات الاوريتان



التركيب:

كاربامات الإيثينيل-1
سيكلوهكزانول



Cyclohexanone

Ethinamate

الصفات: بلورات بيضاء قليلة الانحلال في الماء، تتحلل في الغول والأثير والكلوروفورم. **والمحلول المائي المشبع ذو تفاعل خفيف الحموضة.**
يكشف عن الرابطة الثلاثية بواسطة تثبيتها للبروم ويظهر ذلك بإزالة لون ماء البروم.

الاستعمال: تستعمل مهدئة ومنومة بمقدار 0.5 – 1 غ يومياً عن طريق الفم.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

S, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

1-الأوريتانات URETHNS

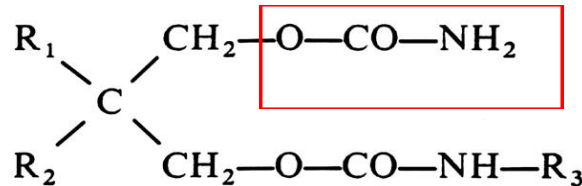
مشتقات الاوريتان

• متعددة المجموعة الاوريتانية المشابهة للمبيروبامات

علاقة البنية – التأثير:

تستعمل حالياً في المداواة بعض المركبات التي تحتوي على أكثر من مجموعة أوريتانية، بحيث يمكن عدها مشتقة من بنية المبيروبامات. إن هذه المركبات متجانسة من حيث البنية الكيميائية والتأثير الدوائي ولا تختلف عن بعضها إلا بطبيعة الجذور المتبادلة سواء في مستوى بنية الغول الذي يدخل في التركيب أم في مستوى آزوت حمض الكارباميك.

يبين الجدول التالي بعضاً من هذه المركبات



R_1	R_2	R_3	
CH_3	C_3H_7	H	Meprobamate-Procalmadiol Equanil
CH_3	C_3H_7	$CH(CH_3)_2$	Carisoprodol Soma... Flexartal
CH_3	C_3H_7	C_4H_9	Tybamate-Solacen
CH_3	CH_3	H	Dimebamate
C_2H_5	C_4H_9	H	Ebubamate
C_2H_5	C_2H_5	H	Metuchen
CH_3	C_4H_9	H	Mebubamate

إن عملية تحويل مجموعة الغول
إلى كربامات يقوي الفعالية
المخمدة للجهاز العصبي
المركزي.

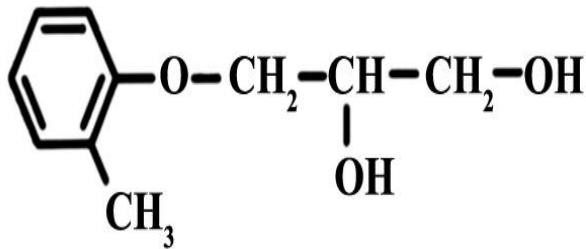
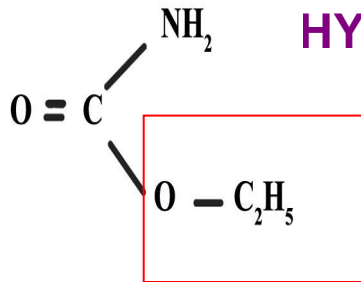
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND
ANTIEPILEPTICS

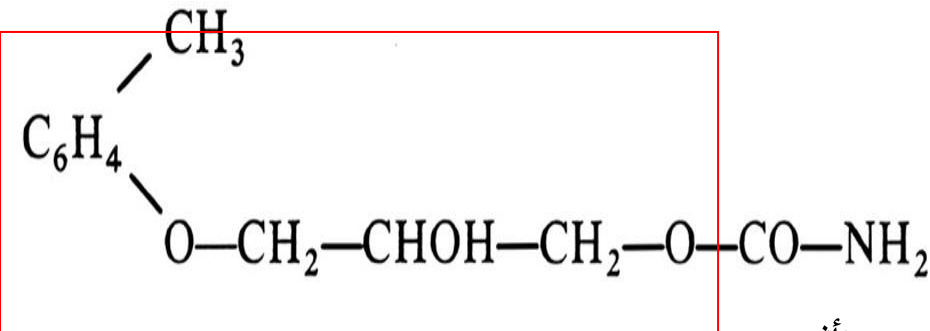
1-الأوريتانات URETHNS

مشتقات الاوريتان



• ميفينيزين Mephensin

يؤثر الميفينيزين مرخياً مركزياً للعضلات، فهو يرخي العضلات المتشنجة ويثبط الانعكاسات السطحية.



ميفينيزين كربامات Mephensin carbamate

يستعمل الميفينيزين كربامات في مواضع استعمال الميفينيزين. حيث يستمر تأثيره مدة أطول.

يستعمل مرخياً لتشنج العضلات ويعطى بمقدار 1 - 3 غ في اليوم.

التركيب:

كربامات 1- (ميثيل 2- فينوكسي) 3-
بروبان دي أول 1، 2.

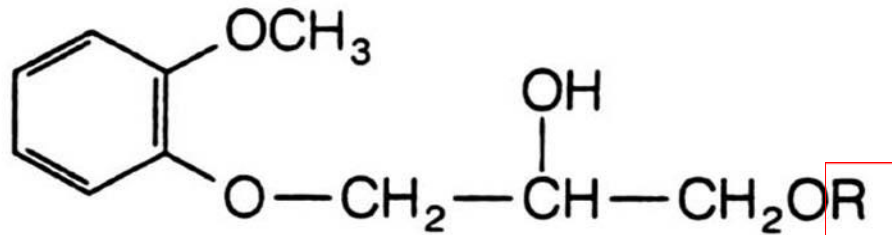
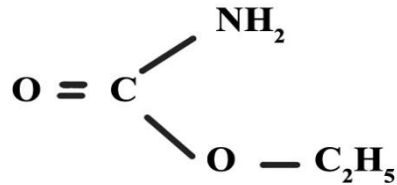
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

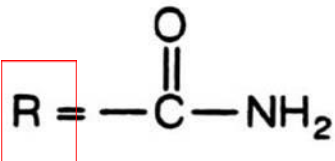
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

1-الأوريتانات URETHNS

مشتقات الاوريتان



Guaifenesin: R = H

Methocarbamol: R = 

• ميثوكاربامول Methocarbamol

يستعمل الميثوكاربامول مرخياً للعضلات ومسكناً للألم ومهدئاً ويعطى بمقدار 1 – 2 غ في اليوم عن طريق الفم.

تجدر الإشارة هنا أن الغول الموافق لمجموعة الكاربامات، المركب الذي يسمى غوافينيسين guaifenesin ، يستعمل كدواء طارد للبلغم expectorant

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

2. اليوريئيدات (البوليديات) UREIDES

هي مركبات أميدية **Amides** مشتقة من اليوريا (البولة) **Urea** لهذا يطلق عليها اسم **يوريئيد** (بوليد) **Ureides**. ويمكن تقسيمها إلى قسمين:

- آ. **يوريئيدات ذات سلسلة مفتوحة Acyclics Ureides** مثل مونو أسيتيل اليوريا، ثنائي أسيتيل اليوريا
ب. **يوريئيدات ذات سلسلة مغلقة Cyclic Ureides**.

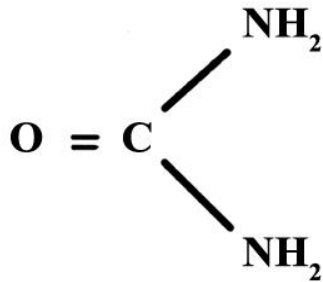
تنتج هذه المركبات من اتحاد اليوريا مع الحموض ثنائية الوظيفة الكربوكسيلية، فمع **حمض الأوكساليك Oxalic acid** نحصل على مركب **Oxalyl urea** أو مع **حمض الغليكوليك** نحصل على الهيدانتوين **htdantoin** أو مع **حمض المالونيك** نحصل على حمض الباربتوريك

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

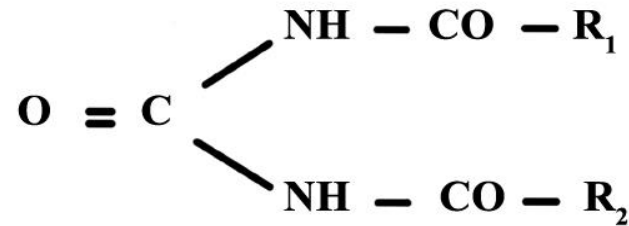
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

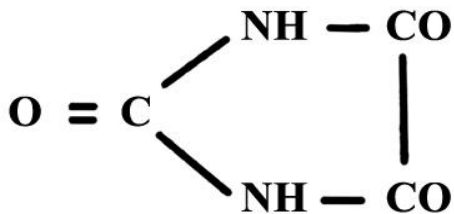
2. اليوريئيدات (البولييدات) UREIDES



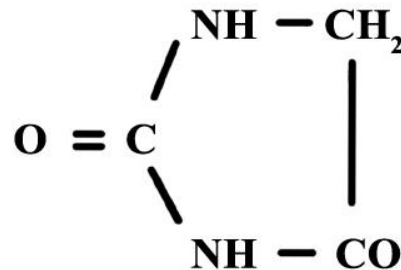
بولة



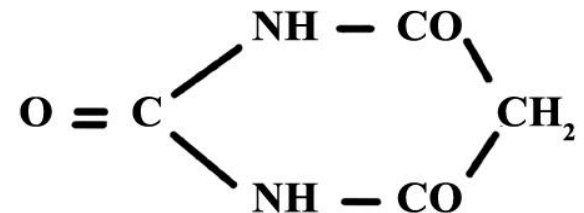
بوليد ذو سلسلة مفتوحة



اوكراليل اوره



هيدانتوين



حمض باربيتوريك

بوليدات ذات سلسلة مغلقة

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND
ANTIEPILEPTICS

2. اليوريئيدات (البولييدات) UREIDES

- اليوريئيدات ذات السلسلة المفتوحة

١- كاربرومال Carbroma

الاستعمال:

التركيب:

N - (برومو-2 إيثيل-2 بوتيريل)
البولة

يستعمل منوماً في معالجة الأرق، ويعطى بقدار 0.3 - 1 غ قبل النوم للبالغين. ويجب الحذر من استعماله مع الباربتوريات. يستعمل حالياً مشتقات الكاربورمال مثل أسيتيل كاربرومال.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

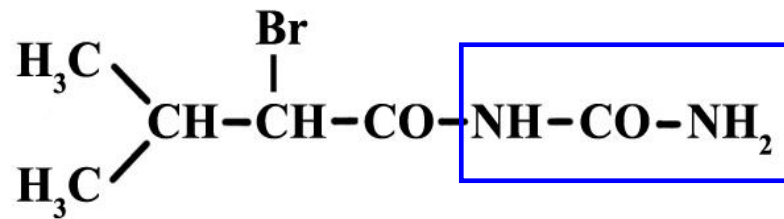
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

2. البولييدات UREIDES

- اليوريئيدات ذات السلسلة المفتوحة

٢- بروميزوفال Bromisoval = Bromvaleton



Bromisoval

N- (برومو-2 ميثيل-3 بوتيريل) البولة.

الاستعمال:

يستعمل البروميزوفال أو البرومفاليتون **مركناً ومنوماً** ويعطى بمقدار **0.3 – 0.6 غ** في اليوم عن طريق الفم.

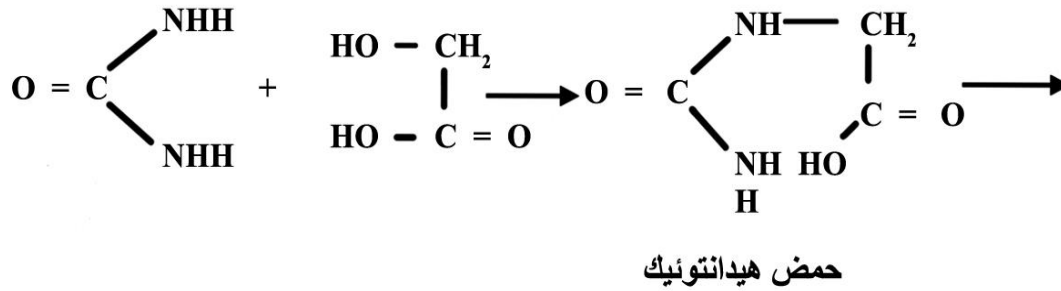
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

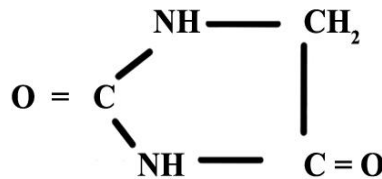
3. مشتقات الهيدانتوينين HYDANTOINES

الهيدانتوينين من البولييدات الدورية حيث نجد في مشتقاته التأثير المزدوج للباربتوريات، فهي **مهدئة ومنومة من جهة ومضادة للصرع من جهة أخرى**. وبما أن معظم الباربتوريات تستعمل منومة أو مهدئة (ما عدا الفينوباربيتال وبعض المركبات المشابهة التي تتمتع بتأثير مضاد للصرع) فقد توجهت الأنظار نحو استعمال مشتقات الهيدانتوينين في معالجة بعض حالات الصرع. إن أهم هذه المشتقات هو الذي فينيل هيدانتوينين



الاستحصال:

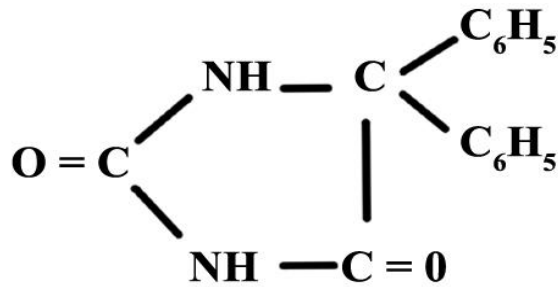
يستحصل على البولييدات الدورية بشكل عام من اتحاد **مشتقات الحموض ألفا-غولية مع اليوريا**، فإذا تكاثف **حمض الغليكوليك مع اليوريا** يتكون في مرحلة أولى حمض الهيدانتونيك وفي مرحلة ثانية يتكون الهيدانتوينين



المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS



3. مشتقات الهيدانتوينين HYDANTOINES

دي فينيل هيدانتوينين أو فينيتوينين

Diphenylhdantoine-Phenytoine

التركيب:

دي فينيل ٥، ٥ هيدانتوينين أو ٥، ٥ –
دي فينيل إيميدازوليدين-٢، ٤ دي أون

5,5-DIPHENYLHYDANTOIN

5,5-diphenylimidazolidin-3-
ide-2,4-dione

المعايرة: يعاير باعتبار الفينيتوينين حمضاً أحادي

المكافئ في وسط لا مائي. يذاب الفينيتوينين

في الدي ميثيل فورماميد (DMF) ويُعاير

بمحلول ميثوكسيد الصوديوم وتحدد نقطة نهاية

التفاعل بمقياس الكمون

Potentiometrically

الصفات:

مسحوق بلوري بلون ابيض، عديم الطعم والرائحة، لا ينحل في

الماء، قليل الانحلال جداً في الغول. ينحل في المحاليل

القلوية، حيث يعطي مع الصود مشتقاً صودياً يستعمل في

المداوة.

الذاتية:

1. يتم إجراء مخطط الامتصاص في الأشعة تحت الحمراء (IR)

ويقارن مع مخطط معياري.

2. يعطي محلول الفينيتوينين المقلون بالنشادر مع سلفات

النحاس راسباً بلون أحمر.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

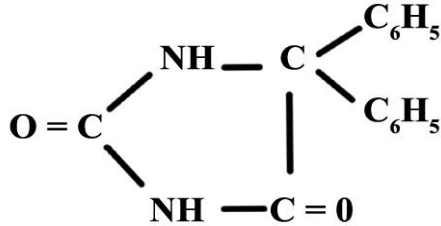
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

3. مشتقات الهيدانتوينين HYDANTOINES

• دي فينيل هيدانتوينين أو فينيتوينين

Diphenylhdantoine-Phenytoine



التركيب:

دي فينيل ٥، ٥ هيدانتوينين أو
٥، ٥ دي فينيل إيميدازوليدين-
٢، ٤ دي اون

الاستعمال:

يستعمل الفينيتوينين مضاداً للصرع **Grand mal** ويفضل بذلك على الفينوباربيتال، لأن تأثيره المنوم ضعيف. يعطى بمقدار **0.4 - 0.25** غ في اليوم على عدة جرعات، ويفضل أن يتم تحديد المقار العلاجي لكل مريض على حده؛ يجب أن يكون تركيزه في البلازما محدود **10 - 25** ميكروغرام/مل. يمكن استعمال مشتقه الصودي حَقناً في العضل.

يسبب استعمال الفينيتوينين الطويل بعض أعراض عدم تحمل مثل الغثيان والقئ والإمساك وبعض الاضطرابات العصبية والجلدية

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

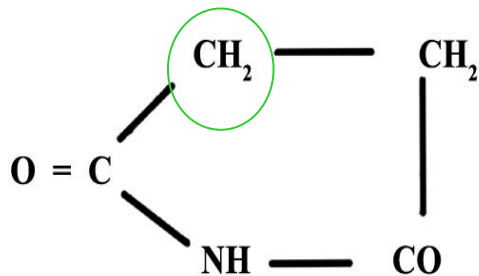
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

3-مشتقات الهيدانتوينين HYDANTOINES

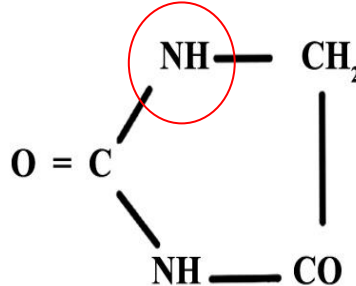
مشابهات الهيدانتوينين البنيوية المضادة للصرع

علاقة البنية – التأثير: بعد اكتشاف الذي فييل هيدانتوينين واستعماله في المداواة مضاداً للصرع، أُجري العديد من الدراسات المنهجية لمركبات تتشابه في بنيتها مع المركب السابق لاستقصاء تأثيرها المضاد للصرع، وذلك انطلاقاً من تطبيق مفهوم GRIMM أو QSAR في علاقة البنية – التأثير الكمية.

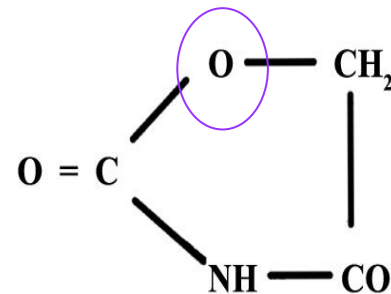
فعند استبدال الأوكسجين **-O-** بمجموعة **-NH-** في بنية الهيدانتوينين أو مجموعة **-CH2-** نحصل على مركبات لها التأثير الفارماكولوجي نفسه الذي يتمتع به الهيدانتوينين ومشتقاته:



سوكسينيميد



هيدانتوينين



أوكزازوليدين دي أون

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

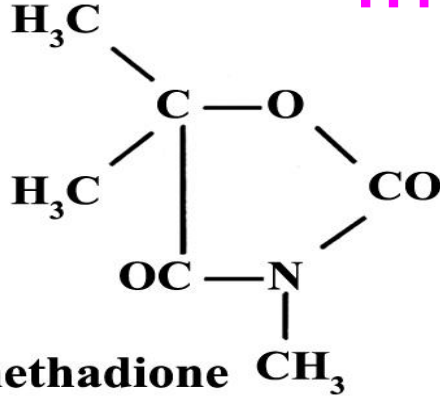
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

3-مشتقات الهيدانتوينين HYDANTOINES

مشابهات الهيدانتوينين البنيوية المضادة للصرع

1 -مشتقات الاوكزازوليدين دي أون

• تري ميتاديون = Troxidione
Trimethadione



الاستعمال:

يستعمل التري ميتاديون في معالجة بعض أنواع الصرع (Petit mal) المعندة على مضادات الصرع الأخرى. ويمكن أن يستعمل بالمشاركة مع مضادات الاختلاج الأخرى في حالات خاصة.

يعطى بمقدار 1 - 2 غ في اليوم موزعة على عدة جرعات. يجب مراقبة الصيغة الدموية عند الاستعمال وكذلك مراقبة الاضطرابات الكلوية والجلدية التي يمكن أن تظهر عند الاستعمال الطويل .

التركيب:

ثلاثي ميثيل-3 ،
5، 5
او كزازوليدين
دي أون-2 ،
4.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

3-مشتقات الهيدانتوينين HYDANTOINES

مشابهات الهيدانتوينين البنيوية المضادة للصرع

2- مشتقات السوكسينيميد Succinimides

• فينسوكسيميد Phensuximide

الاستعمال:

يعد الفينسوكسيميد من مضادات الصرع ويستعمل في معالجة بعض

حالات الصرع (Petit mal) ولكنه أقل تحملاً في العضوية

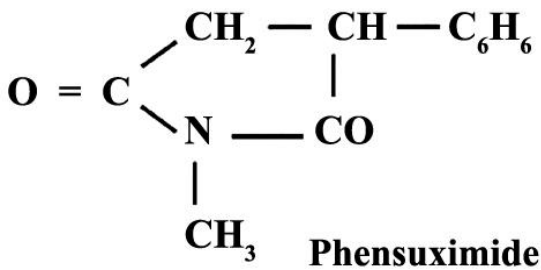
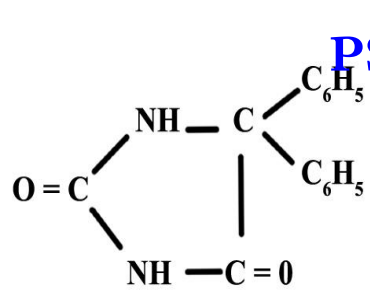
الحية من مركب الايثوسوكسيميد. يعطى بمقدار 1 - 2 غ يومياً

للبالغين وبمقدار أقل للأطفال.

يعطى أيضاً بالمشاركة مع مضادات الصرع الأخرى من حالات

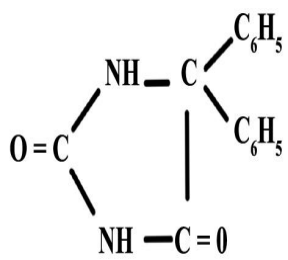
الصرع المعنّدة (Grand mal). يجب عدم قطع المعالجة

بصورة مفاجئة



التركيب:

N-ميثيل فينيل-3
سوكسينيميد



المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

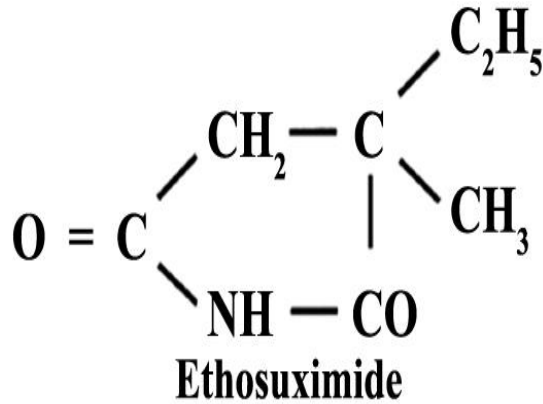
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

3-مشتقات الهيدانتوينين HYDANTOINES

مشابهات الهيدانتوينين البنيوية المضادة للصرع

2- مشتقات السوكسينيميد Succinimides

• ايتوسوكسيميد Ethosuximide



الاستعمال:

من مضادات الصرع، يستعمل في معالجة الصرع الصغير (Petit mal).

ويستعمل بالمشاركة مع مضادات صرع أخرى في معالجة أنواع الصرع الأخرى

وهو أقل سمية من المركب السابق. يعطى بمقدار 0.25 – 1.5 غ يومياً

حسب العمر.

يستعمل الايتوسوكسيميد بحذر لدى مرضى الكبد والكلية. ويسبب استعماله

بعض الأعراض الثانوية مثل الغثيان، القيء، فقد الشهية للطعام وألم بطني

وبعض الاضطرابات العصبية والاندفاعات الجلدية. ويجب مراقبة الصيغة

الهيموية في أثناء الاستعمال

التركيب:

إيثيل-3 ميثيل-3

سوكسينيميد

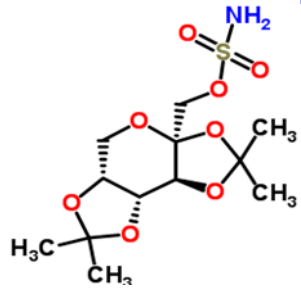
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

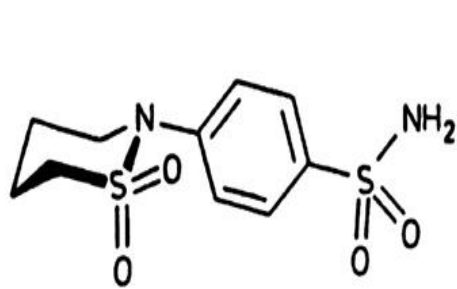
YPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

4. مضادات صرع مختلفة البنية

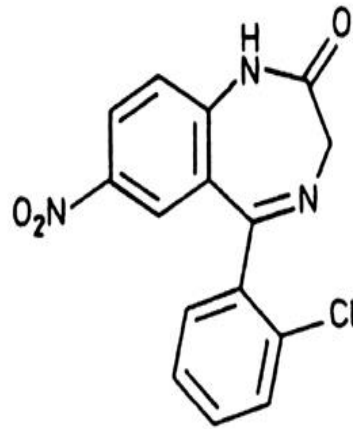
تبين اللوحة التالية (اللوحة 1.7) بعض هذه المركبات



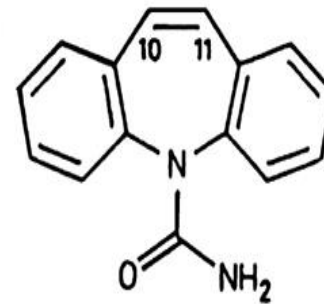
topiramate



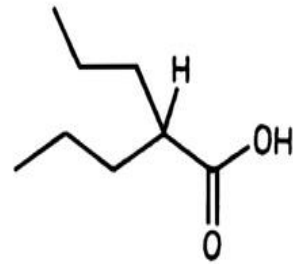
Sultiam



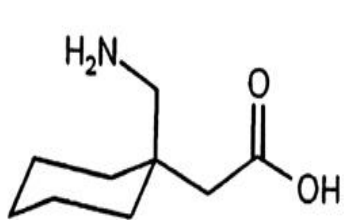
Clonazepam



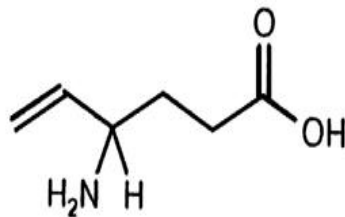
Carbamazepin



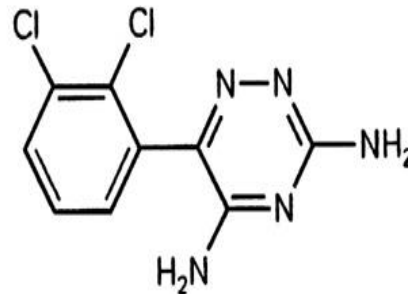
Valproinsäure



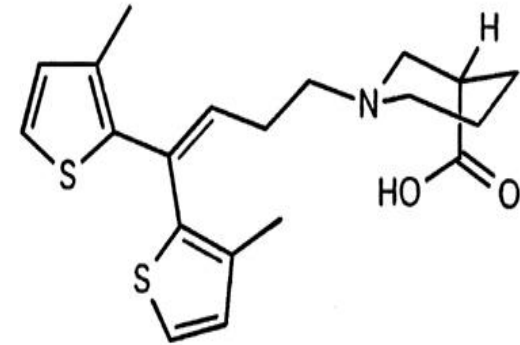
Gabapentin



Vigabatrin



Lamotrigine



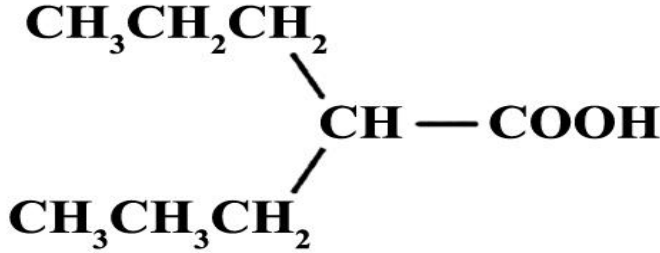
Tiagabine

المثبطات أو المُخمّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

4. مضادات صرع مختلفة البنية



• حمض الفالبرويك Valproic Acid

يعد حمض الفالبرويك (2- بروبيل بنتانويك)، الذي يستعمل بشكل ملحه الصودي، من **مُحصّرات قنوات الصوديوم**، ويتميز بفاعلية جيدة ضد كل أنماط نوب الصرع النمطية وغير النمطية.

يعطى في بداية المعالجة بمقدار **600 ملغ/يوم** موزعة على جرعتين ويفضل إعطاؤها بعد الطعام. ثم يزداد المقدار حتى **2.5 غ/يوم**، بشكل عام يجب أن يعطى بمقدار 20 – 30 ملغ/ كلغ من الوزن، ويعطى فمويّاً أو حقناً.

يمكن استعمال فالبروات نصف الصوديوم Valproate semisodium (divalproate) لمعالجة نوعية

manía المتربط مع الاضطراب ثنائي القطب **bipolar disorder**.

لا يعطى في حالة القصور الكبدي أو التهاب البنكرياس أو البرفيرية **Porphyria**.

يسبب استعمال حمض الفالبرويك بعض التأثيرات الجانبية كالاضطرابات الهضمية (تهيج، غثيان، زيادة الشهية للطعام وكسب الوزن) وفرط الأمونيا بالدم وفقد الانتظام **ataxia** ورُعاش **tremor** وفقد شَعْر مؤقت وفي حالة استفحالها يوقف العلاج

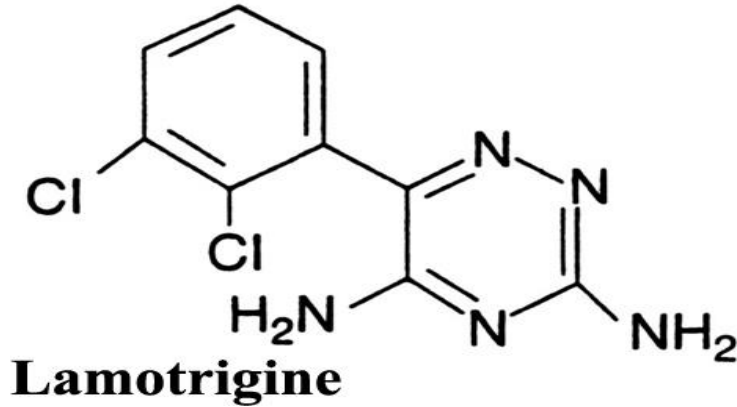
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

4. مضادات صرع مختلفة البنية

• لاموتريجين Lamotrigine



يُعد اللاموتريجين أيضاً من محصرات قنوات الصوديوم في معالجة نُوب الصرع الحَرَوْن المصحوبة بغيبوبة refractory partial seizure.

يستعمل من معالجة الصرع عند البالغين والأطفال أكبر من عمر 2 سنة ويعطى بمقادير مختلفة سواء إذا استُعمل بمفرده أو بالمشاركة مع مضادات صرع أخرى.

يعطى بمقدار يتراوح من 0.6 – 5 ملغ/لكل 1 كلغ من الوزن.

يسبب استعماله بعض الاضطرابات الهضمية والعصبية والجلدية ولا يعطى للحوامل ولا للمرضعات.

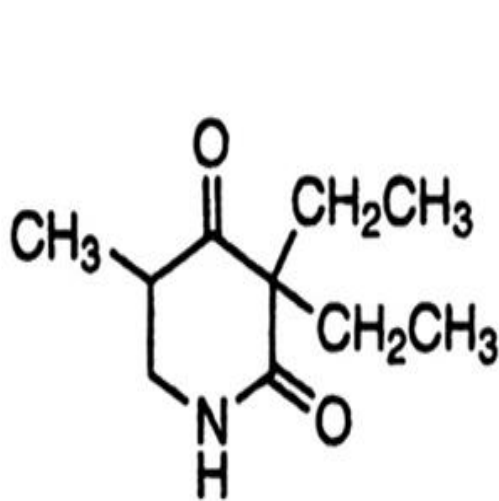
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

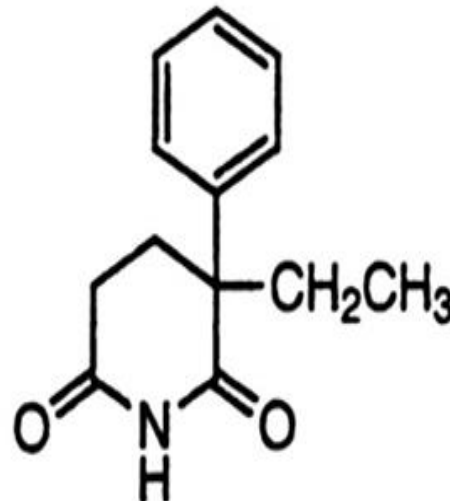
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

5. مشتقات البيبيريدين دي أون PIPERIDINE – DIONES

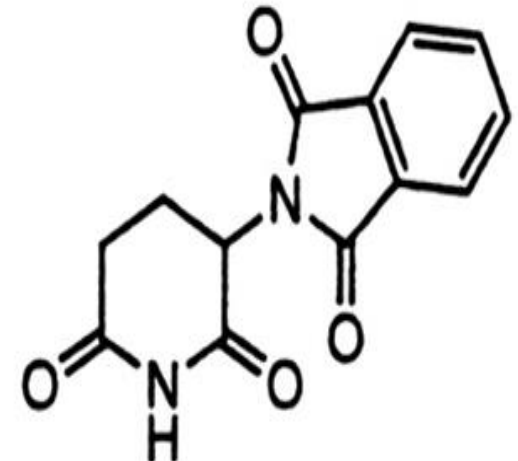
هناك مشتقات البيبيريدين دي أون بوضع (2، 4) أو بوضع (2، 6) وهي موضحة بالصيغ التالية:



Methyprylon



Glutethimide



Thalidomide

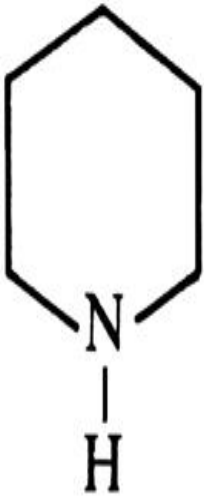
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

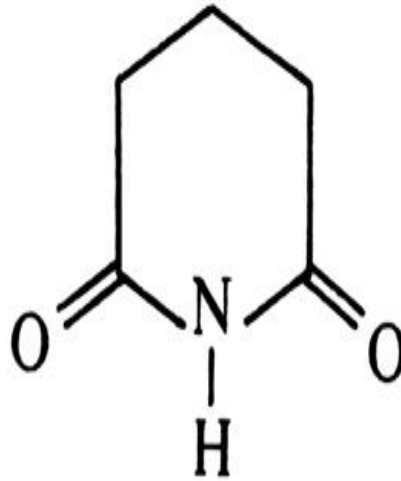
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

5. مشتقات البيبيريدين دي أون PIPERIDINE – DIONES

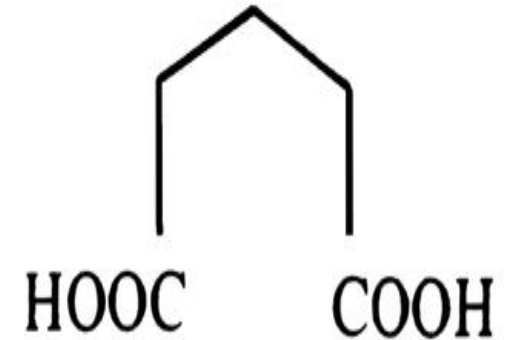
آ- مشتقات البيبيريدين دي أون 2- 6 أو مشتقات الغلوتاريميد Glutarimide



Piperidine



Piperidinedione
Glutarimide



Acide glutarique

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

5. مشتقات البيبيريدين دي أون PIPERIDINE – DIONES

آ- مشتقات البيبيريدين دي أون 6-2 أو مشتقات الغلوتاريميد Glutarimide

• غلوتيثيميد Doriden Glutethimid

الاستعمال:

يستعمل الغلوتيثيميد مهدئاً ومنوماً، ويعطى بمقدار 0.12 – 0.22 غ يومياً كمهدئ Glutethimid
وبمقدار 0.25 – 1 غ يومياً كمنوم.

التركيب:

2 إيثيل-2-فينيل
- بيبيريدين دي
أون-2، 6.

• يبدأ تأثيره بعد 30 دقيقة من تناوله ويستمر مدة 4 – 8 ساعات. لا يعطى إلى
الذين لديهم بيلة بورفيرية Porphyria، ويجب عدم قيادة السيارة في أثناء
الاستعمال أو تناول الكحول.

يسبب استعماله الطويل بعض الأعراض الثانوية (هضمية وعصبية وجلدية). ويمكن أن
يسبب الإدمان. ويعد التسمم بالغلوتيثيميد أشد خطراً من التسمم بالباربيتوريات.

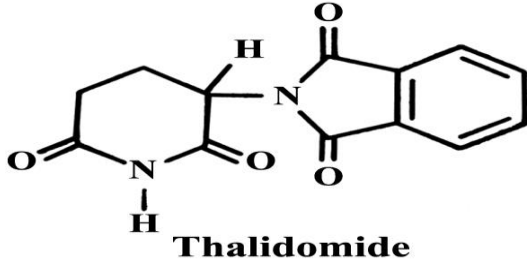
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

5. مشتقات البيبيريدين دي أون PIPERIDINE – DIONES

آ. مشتقات البيبيريدين دي أون 2- 6 أو مشتقات الغلوتاريميد Glutarimide



• ثاليدوميد Thalidomide

الثاليدوميد هو المسؤول عن أكبر مأساة علاجية في تاريخ الطب عام 1961 ، فلقد استعمل مهدئاً وأعطى نتائج جيدة في هذا المجال. ولكن لدى استعماله من قبل النساء الحوامل أدى إلى ما يسمى بالضخامة الجنينية **foetal monstrosity** أو **Teratogeny** الذي يترجم بتشوه بعض أعضاء الجنين أو غيابها بشكل كامل، وأدى إلى ولادة آلاف عديدة من الأطفال المشوهين. ولذلك فقد صدر قانون بتحريم بيع أي مركب دوائي قبل أن تجري على هذا المركب تجارب فارماكولوجية خاصة وعلى ثلاثة أنواع مختلفة من حيوانات المخبر لاستقصاء تأثير المركب على الأجنة

المثبطات أو المَخمّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

5. مشتقات البيبيريدين دي أون PIPERIDINE – DIONES

ب- مشتقات البيبيريدين دي أون-2، 4:

Piperidine dione-2,4

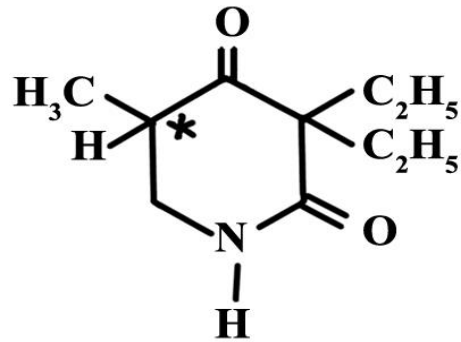
• ميثيبريلون Methypryl = Methyprylone

الاستعمال:

يستعمل في مواضع استعمال الغلوتيثيميد كمهدئ ومنوم. يبدأ تأثيره بعد 15 دقيقة من تناوله ويستمر مدة 5 – 8 ساعات.

يعطى بمقدار 0.1 – 0.4 غ يومياً على عدة جرعات في اليوم.

لا يعطى في حالة الاضطرابات الكلوية، ويجب عدم قيام السيارة أو تناول الكحول في أثناء الاستعمال



التركيب:

ثنائي إيثيل-3، 3
ميثيل-5

بيبيريدين دي
أون-2، 4

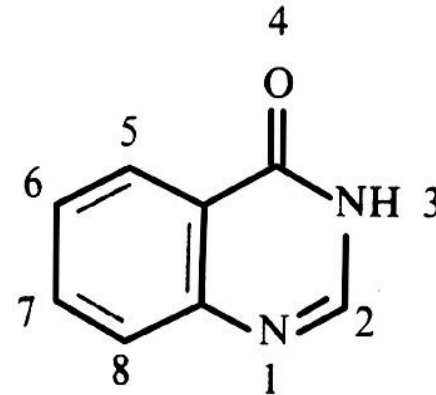
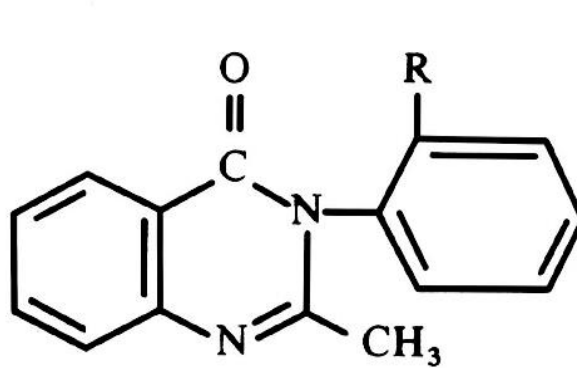
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

6. مشتقات الكينازولون QUINAZOLONIQUES

تتألف نواة الكينازولون من اتحاد حلقة **بنزينية** مع حلقة **بيريميدين** مؤكسدة في مستوى الكربون الرابع. أما مشتقات هذه النواة المستعملة كمركبات مهدئة ومنومة فهي التي تكون **متبادلة على الكربون 2** بجذر **ميثيل** وعلى **الآزوت 3** بحلقة **عطرية** متبادلة أو غير متبادلة:



Quinazolinone

R=CH₃ : Méthaqualone (*) Toraflon
=Cl : Mecloqualone-Nubarène

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

6. مشتقات الكينازولون QUINAZOLONIQUES

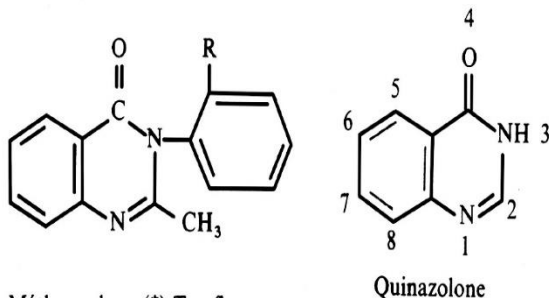
• ميتاكوالون Methaqualone

الاستعمال:

يستعمل الميتاكوالون مهدئاً ومنوماً، ويعطى بمقدار 150 – 300 ملغ قبل النوم، وبمقدار 100 – 400 ملغ في اليوم موزعاً على عدة جرعات.

يعطى أحياناً بالمشاركة مع مضادات الهيستامين (دي فينيل هيدرامين) تحت اسم Mandrax.

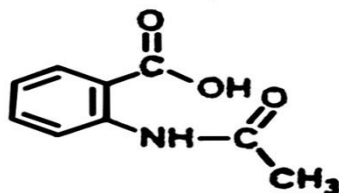
يستعمل الميتاكوالون بحذر لدى الذين لديهم اضطرابات كبدية، ويجب أن لا يستعمل من قبل النساء الحوامل أو مرضى الصرع.



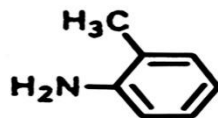
R=CH₃ : Méthaqualone (*) Toraflon
=Cl : Mecloqualone-Nubarène

التركيب:

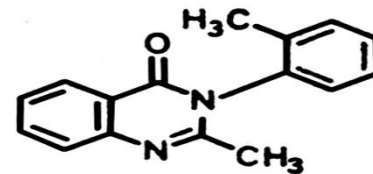
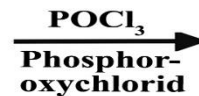
ميثيل-2 اورتوتوليل-3 دي
هيدرو-3، 4 كينازولون-4.
يستعمل بشكل ملح
هيدروكلوريد .



N-Acetyl-anthranilsaure



o-Toluidin
(2-Methyl-anilin)



Methaqualone

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

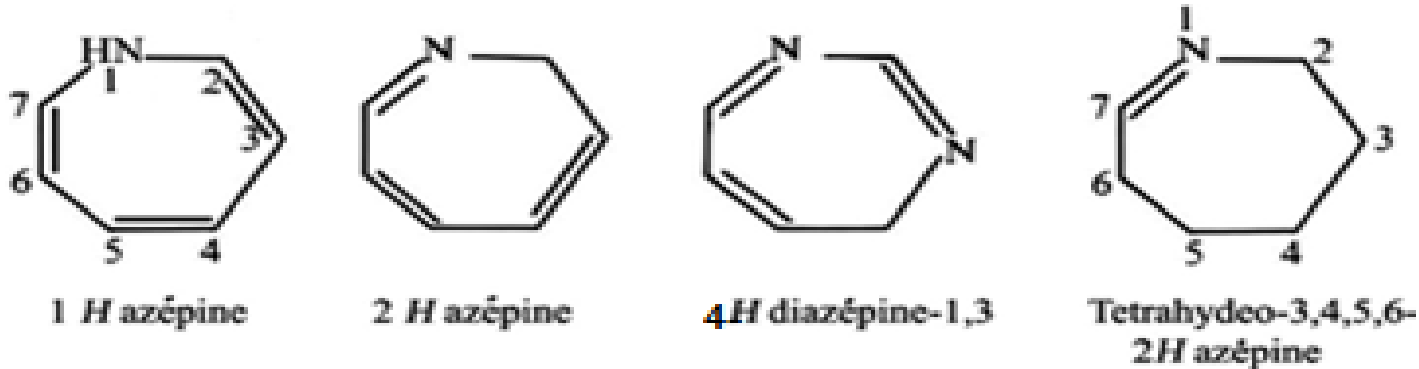
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

يعطى اسم الازيبين إلى النواة السباعية الآزوتية غير المتجانسة والتي تحتوي على ثلاثة روابط **bonds** مضاعفة. فإذا احتوت هذه النواة على ذرة آزوت واحدة أطلق عليها آزيبين **Azepine**، وإذا احتوت على ذرتي آزوت أطلق عليها دي آزيبين **Diazepine**، وإذا احتوت على ثلاث ذرات آزوت أطلق عليها تري آزيبين **Triazepine**.

وبما أن هذه النواة سباعية القمم وفيها ثلاثة روابط مضاعفة فإنه يوجد فيها حكماً قمة واحدة مدرجة (أو مشبعة). لذلك عند تسمية هذه النواة يوضع أمام رقم القمة الحرف (**H**) كما هو موضح في الصيغ التالية:



أما المركبات المشتقة من هذه النواة والمستعملة في المداواة فهي إما مشتقات الازيبين ثنائي البنزين **Benzodiazepine** أو مشتقات البنزودي آزيبين **Dibenzoazepine**

المثبطات أو المُخمّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

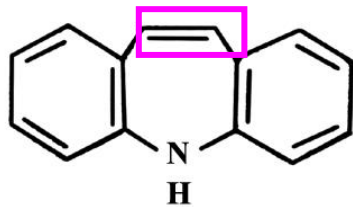
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

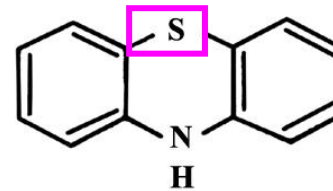
7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

علاقة البنية – التأثير (SAR) structure –activity relationship:

أدخلت مشتقات الذي بنزوآزيبين في العلاج كأدوية مهدئة Tranquilizers أو مُرَكِّنة Sedatifs أو مخمّدة Depressive بشكل عام. وكان ذلك بعد تطور مفهوم مبدأ العلاقة بين البنية الكيميائية والتأثير الفارماكولوجي وبشكل خاص مفهوم الايزوستيرية (التمائل التجسّمي) Isosteric في الكيمياء الصيدلانية. فنرى مثلاً أن ذرة الكبريت تحتل تقريباً الحجم نفسه لمجموعة $-\text{CH}=\text{CH}-$ في الفراغ، فإذا استُبدل بالكبريت الموجود في نواة الفينوتيازين مجموعة الإيثيلين $-\text{CH}=\text{CH}-$ لنتج لدينا نواة الذي بنزو آزيبين:



دي بنزو آزيبين

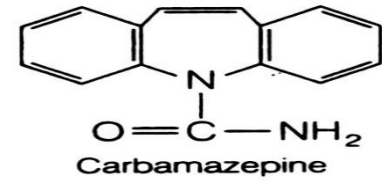


فينوتيازين

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXI AND ANTIEPILEPTICS

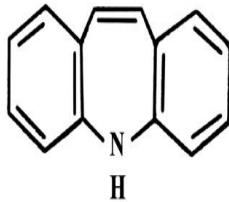


7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

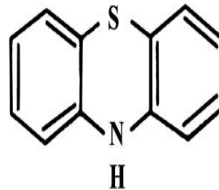
علاقة البنية – التأثير:

وجد أن مشتقات الدي بنزأزيبين التي تحمل السلسلة الجانبية نفسها لمشتقات الفينوتيازين المضادة للهستامين والمهدئة تتمتع بتأثير فارماكودينامي مشابه وذلك فيما يتعلق بالجملة العصبية المركزية.

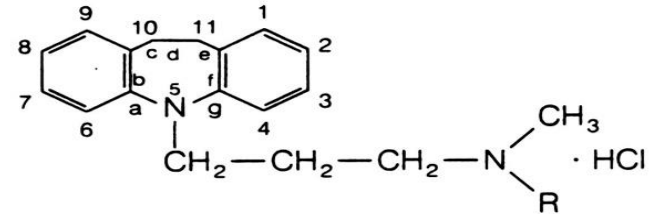
عندما تشبع الرابطة الإيثيلينية -CH=CH- في الدي بنزوأزيبين بالهدروجين، فإن المشتق الناتج لا يعد من ايزوستيرات الفينوتيازين وينتج من ذلك "بشكل نظري" أن خواصه الفارماكودينامية مختلفة وهذا ما أكدته التجارب . فقد وجد فعلاً أن تأثير هذه المشتقات هو العكس تماماً، أي أنها **مضادات الاكتئاب** .
Anti-depressants: إيميبرامين imipramine .



دي بنزو آزيبين



فينوتيازين



Imipramine: R = CH₃
Desipramine: R = H

المثبطات أو المُخمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

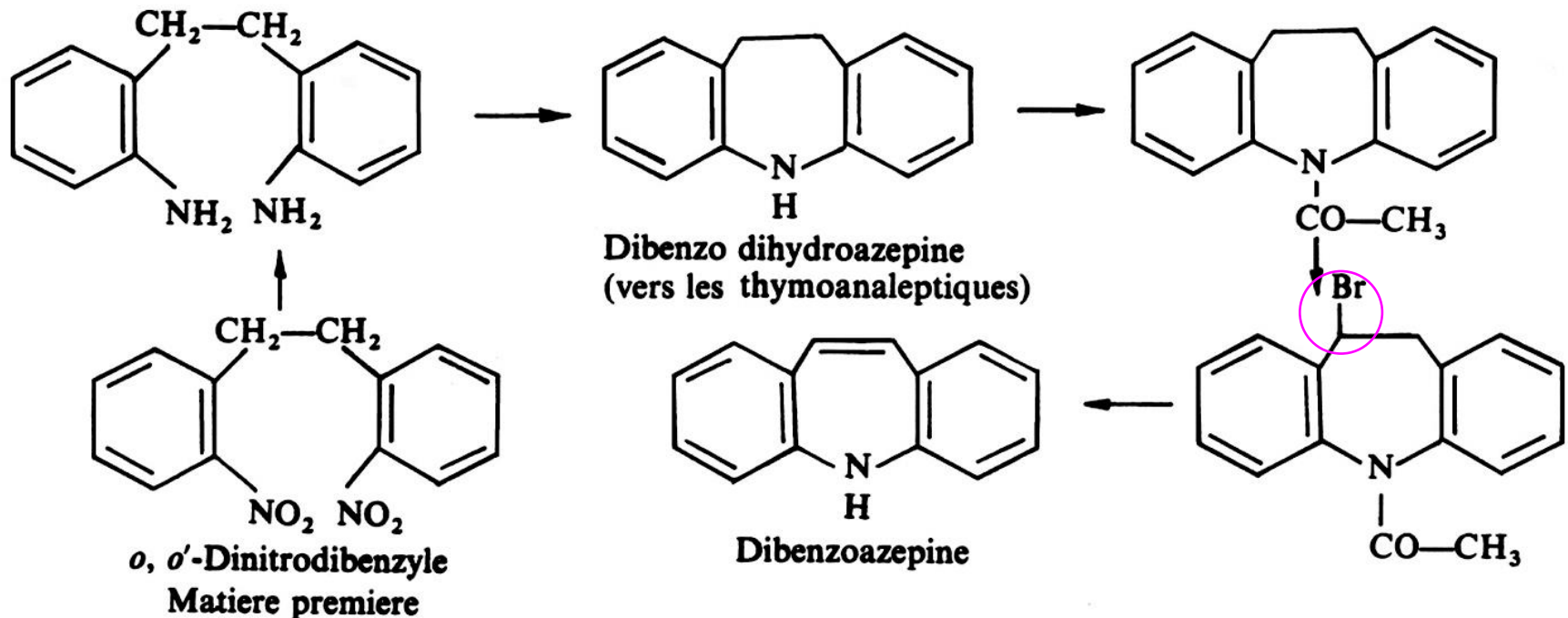
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

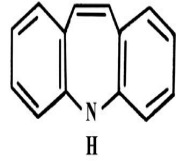
آ. مشتقات الازيبين ثنائي البنزين (الذي بنزوآزيبين) **Dibenzoazepines**

الاستحصال:

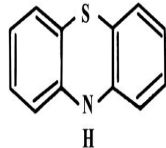
يمكن استحصال نواة الذي بنزوآزيبين ابتداء من الذي نثرو مضاعف البنزيل
0, 0-dinitrobenzyl كما يلي:



المثبطات أو المخمّدات النفسية PSYCHOLEPTICS



دي بنزو آزيبين



فينوتيازين

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

NOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

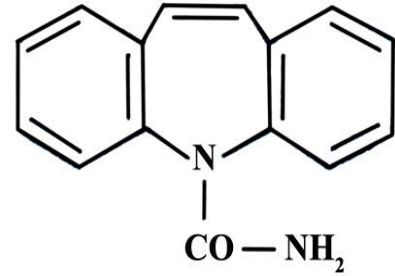
آ. مشتقات الازيبين ثنائي البنزين (الدي بنزو آزيبين (Dibenzazepines)

• كاربامازيبين Carbamazepine

الكاربامازيبين من مضادات الاختلاج المستعملة في معالجة الصرع (Grand mal) وأن آلية تأثيره غير معروفة بالدقة ولكن بعض تأثيراته مشابهة لتأثيرات الفينيتوين. ويتميز أيضاً بتأثيره المسكن لألم العصب ثلاثي التوائم (Trijumeau).

يعطى في بداية المعالجة بمقدار 200 – 400 ملغراماً يومياً على جرعتين في اليوم، ثم يزداد المقدار حتى 0.8 – 1.2 غ يومياً موزعاً على عدة جرعات تؤخذ مع وجبات الطعام.

يسبب استعمال الكاربامازيبين، وبخاصة في بداية المعالجة، أعراضاً عصبية كالدوار Vertige، النعاس، الحمود وبعض الاضطرابات الجلدية. ويجب مراقبة الصيغة الدموية في أثناء الاستعمال الطويل ويوقف العلاج إذا بدا أي تغير في الصيغة. ويجب استعماله بحذر لدى مرضى القلب والكبد والكلية.



الاستحصال:

يستحصل عليه بتأثير

الفوسجين ثم

النشادر على نواة

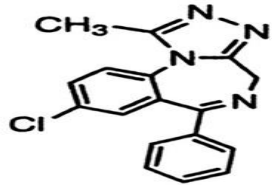
الدي بنزو آزيبين

المشبطات أو المخدّات النفسية PSYCHOLEPTICS آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

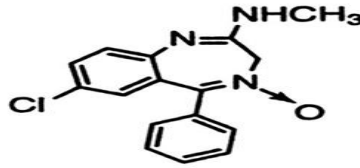
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

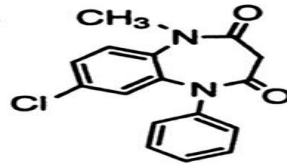
أدخلت مشتقات البنزوديازيبين في المداواة بإدخال الكلورديازيبوكسيد (Librium) والديازيبام (Valium) عام 1959، ثم ظهرت بعد ذلك مركبات عديدة من هذه السلسلة.



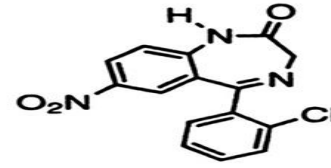
Alprazolam
(Xanax)



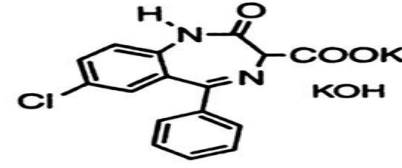
Chlordiazepoxide
(Librium)



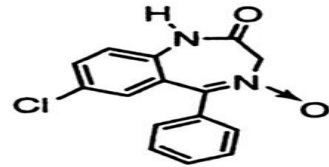
Clobazam



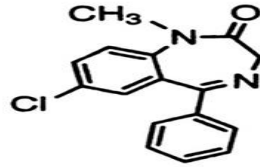
Clonazepam
(Klonopin)



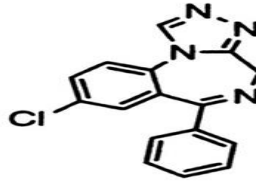
Clorazepate
(Tranxene)



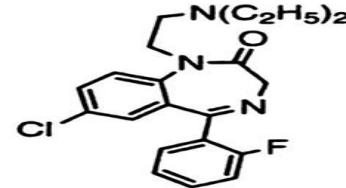
Demoxepam



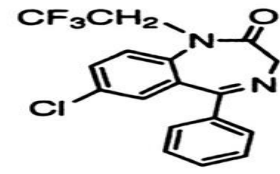
Diazepam
(Valium)



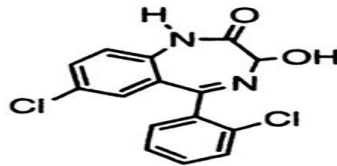
Estazolam



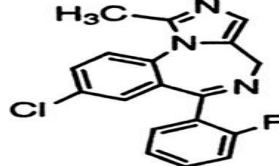
Flurazepam
(Dalmane)



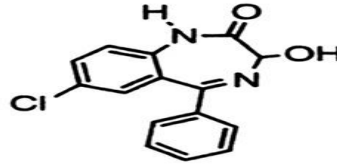
Halazepam
(Paxipam)



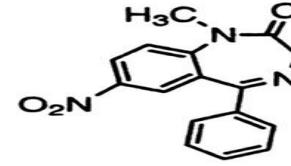
Lorazepam
(Ativan)



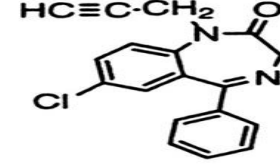
Midazolam
(Versed)



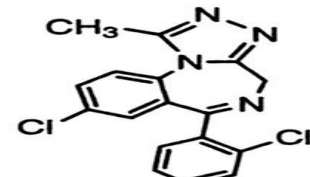
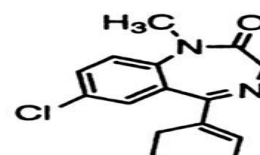
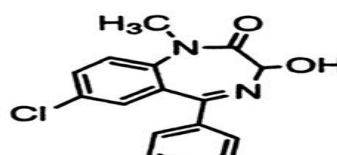
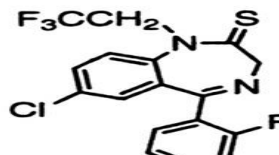
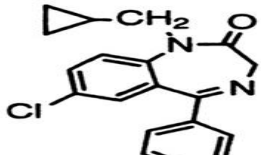
Oxazepam
(Serax)

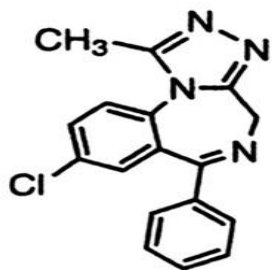


Nimetazepam

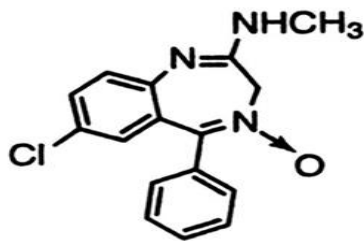


Pinazepam

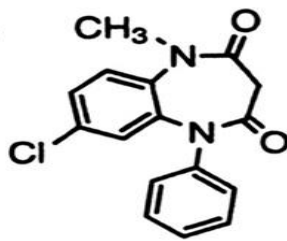




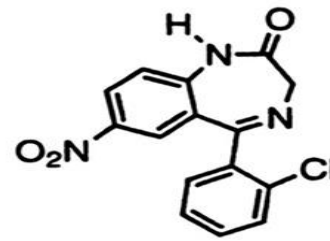
Alprazolam
(Xanax)



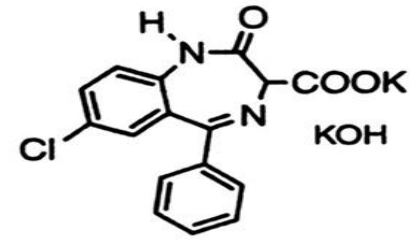
Chlordiazepoxide
(Librium)



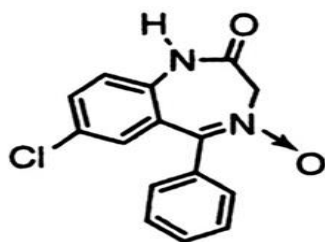
Clobazam



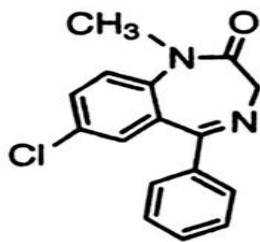
Clonazepam
(Klonopin)



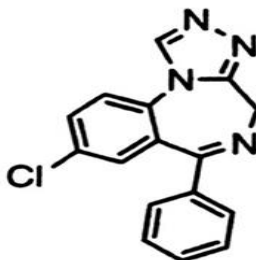
Clorazepate
(Tranxene)



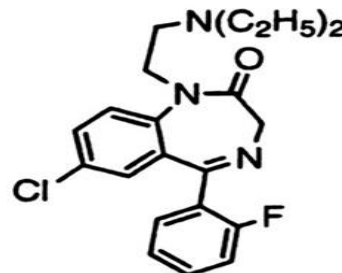
Demoxepam



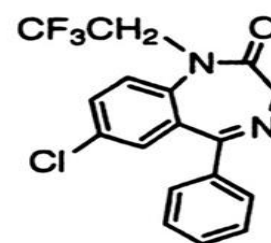
Diazepam
(Valium)



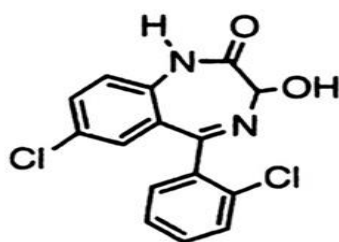
Estazolam



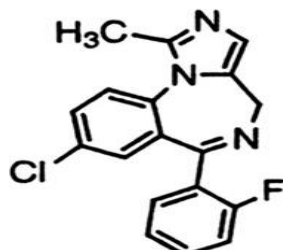
Flurazepam
(Dalmane)



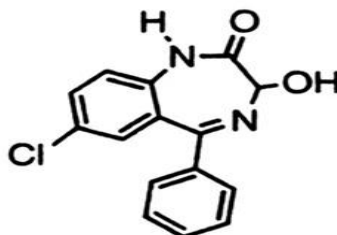
Halazepam
(Paxipam)



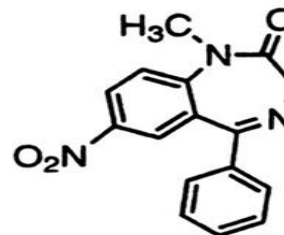
Lorazepam
(Ativan)



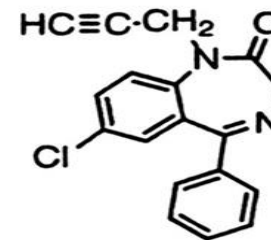
Midazolam
(Versed)



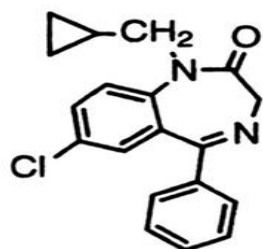
Oxazepam
(Serax)



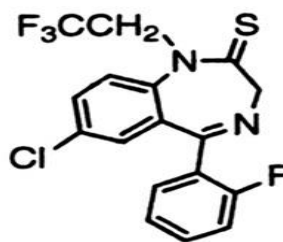
Nimetazepam



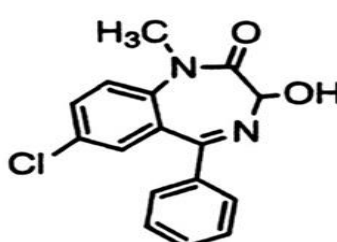
Pinazepam



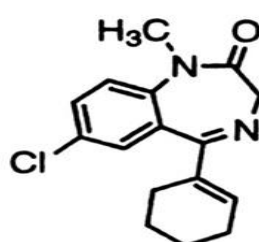
Brozemam



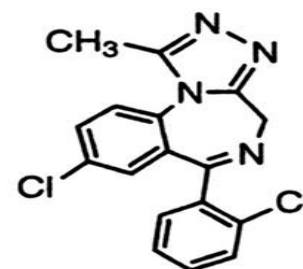
Quazepam



Temazepam



Tetrazepam



Triazolam

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

YPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

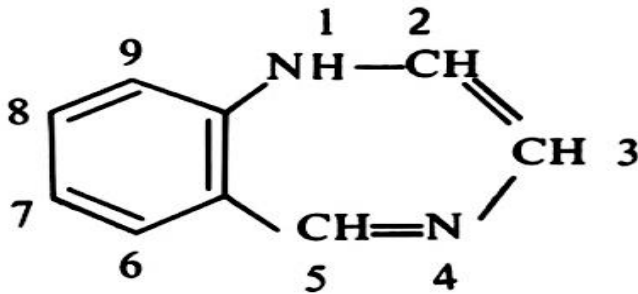
7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

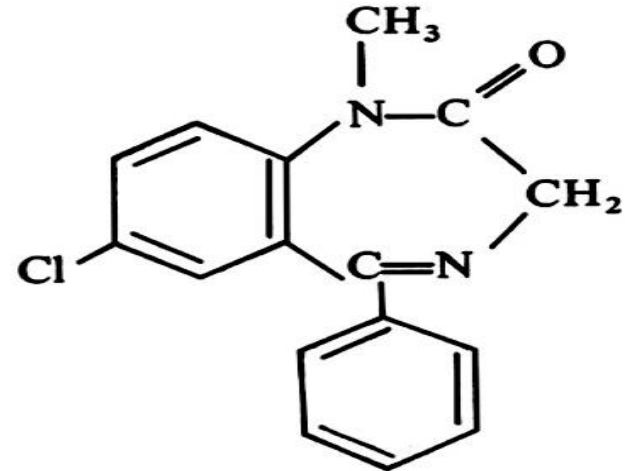
التسمية:

يتم عادة ترقيم النواة الأساسية: البنزودي آزيبين كما هو وارد أدناه، علماً بأنه يضاف الحرف (*H*) أما رقم القمة المهدرجة أو المشبعة. فيسمى مثلاً مركب الديازيبام (**Valium**) إما بالشكل التالي:

كلور-7 ميثيل-1-فينيل-5-دي هيدرو-2، 3-(*H*)-1-بنزو دي آزيبين-1، 4 أون-2. أو يسمى كما يلي:
كلور-7 ميثيل-1-أوكسو-2-فينيل-5-دي هيدرو-2، 3-(*H*)-1-بنزو دي آزيبين-1، 4:



Benzodiazepine-1,4



Valium

المثبطات أو المَحْمِدَات النفسية PSYCHOLEPTICS

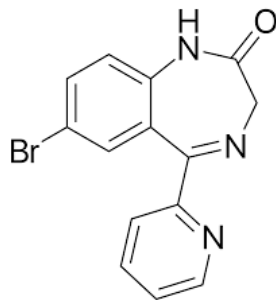
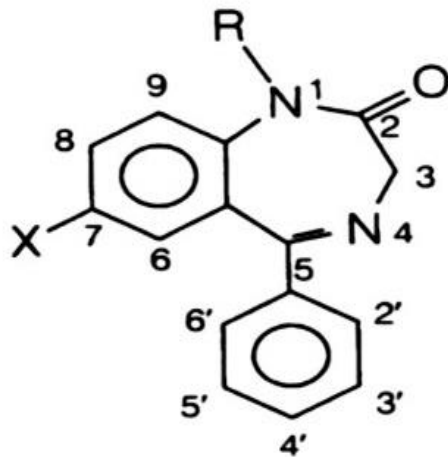
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

علاقة البنية – التأثير Structure – Activity relationships(SAR) للبنزوديازيبينات :



Bromazepam(Lexotan)

٦-٣٠ ملغ يوميا

١. يجب أن يوجد متبادل كهْرَسَلْبِي (ساحب للاليكترونات)

electronegative في الموضع ٧ في البنية العامة أعلاه : كلما كان المتبادل اكثر كهْرَسَلْبِيه , **electronegative** كلما كانت **الفعالية اكبر**

٢. يجب أن تكون المواضع ٦ و ٨ و ٩ غير متبادلة .

٣. أن وجود **حلقة فينيل في ٥** يعزز **الفعالية** . إذا كانت حلقة الفينيل

متبادلة في **اورتو 2** أو في ٢ و ٦ معا ، بمتبادلات ساحبة

للاليكترونات كانت **الفعالية أكبر** مثل **اللورازيبام lorazepam** التبادل في **بارا** ينقص **الفعالية كثيرا** .

the most potent benzodiazepine is **Clonazepam**, also known as Klonopin. Other high-potency but short-acting benzos are **alprazolam** (Xanax), **lorazepam** (Ativan), and **triazolam** (Halcion)

المثبطات أو المُخمّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي أزيبين Benzodiazepines

علاقة البنية – التأثير (SAR) Structure – Activity relationships للبنزوديازيبينات :

٤. إن وجود متبادل ألكيل أو عدم وجوده في الموضع ٣ ينقص الفعالية ،

لكن يطيل مدة التأثير ، أي يكون المركب غير قطبي non polar و

زمن عمر نصف أطول long half-lives ومما يسمح له بعبور الحائل الدموي الدماغي BBB بسبب الفته للشحم Lipophil. وتصبح مدة تأثيره أطول .

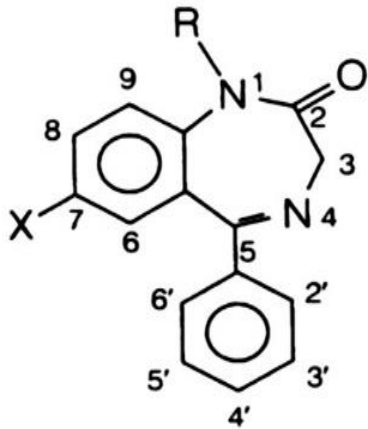
٥. إن إشباع الرابط المضاعف بين ٤ و ٥ أو إزاحته ينقص الفعالية .

٦. إن وجود هيدروكسيل في الموضع ٣ 3-hydroxyl يجعل المركب قطبيا

polar ولا يستطيع عبور الحائل الدموي الدماغي BBB فيستقلب

بسرعة إلى مشتق غلوكوروني glucuronide ، أي زمن عمر النصف

half-lives قصير ، وبالتالي مدة التأثير أقصر .



المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

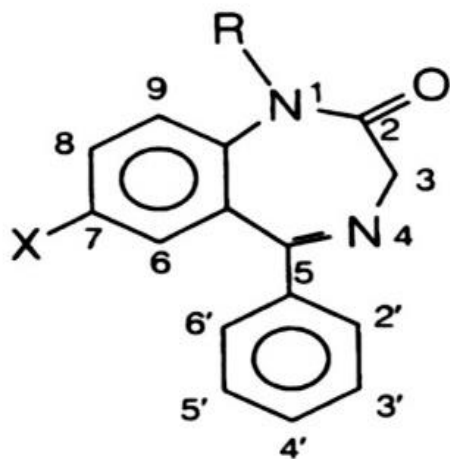
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

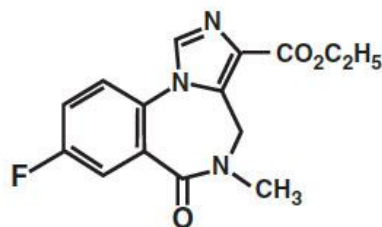
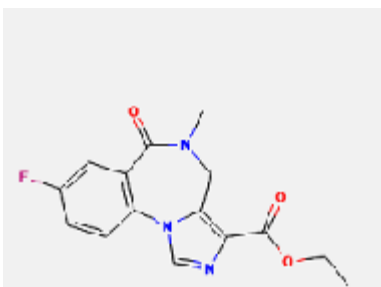
ب. مشتقات البنزودي أزيبين Benzodiazepines

علاقة البنية – التأثير Structure – Activity relationships(SAR) للبنزوديازيبينات :



٧. إن وجود مجموعة كربونيل في الموضع ٢ – 2- carbonyl function ضروري للحصول على الفعالية العظمى optimal.

٨. يجب أن يكون متبادل ذرة النتروجين –N substituent في الموضع ١ صغيرا (ميثيل) .

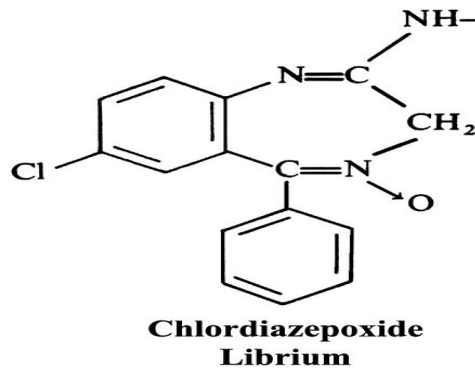


C₁₅H₁₄FN₃O₃

M.W. 303.3

Flumazenil: an antidote for benzodiazepine toxicity.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS



آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• كلورديازيبوكسيد Chlordiazepoxide

الصفات الكيميائية (الذاتية):

1. إن وجود مجموعة ميثيل أمين في البنية يجعل من الكلورديازيبوكسيد مركباً قلويّاً.
2. يتحلّمه الكلورديازيبوكسيد ويفقد مجموعة الميثيل أمين بسهولة، وإن نواة البنزوديازيبين غير المتبادلة على الآزوت رقم (1) تعطي في الوسط القلوي تألقاً Fluorescence خاصاً.
3. إذا سخن محلول الكلورديازيبوكسيد بوجود حمض الهيدروكلوريك لدرجة الغليان فإنه يتخرب ليعطي مركباً عطريّاً متبادلاً مع مجموعة أمين أولية عطرية (باراكلوروأنيلين). يعطي هذا الأمين العطري تفاعل الديأزة Diazotation؛ فإذا تكاثف المشتق الذي آزوني مع محلول بيتانافتول يتكون راسب أحمر، أو إذا تكاثف مع محلول مضاعف هيدروكلوريد النافثيل إيثيلين دي أمين فيتشكل لون أحمر بنفسجي.
4. يعطي محلول هيدروكلوريد الكلورديازيبوكسيد المائي تفاعلات أيون الكلور.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS

AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• كلورديازيبوكسيد Chlordiazepoxide

الاستعمال:

يستعمل الكلورديازيبوكسيد لأجل:

1. تأثيره المهدئ (المركن) النفسي Psychosedative

والمزيل للقلق Anxiolytic ويعطى بمقدار 5 – 20

ملغراماً في اليوم، ويمكن أن يصل المقدار إلى 50 ملغراماً في

اليوم عن طريق الفم في حالة فرط الانفعال النفسي

Hyperemotivity. يمكن أيضاً أن يعطى عن طريق

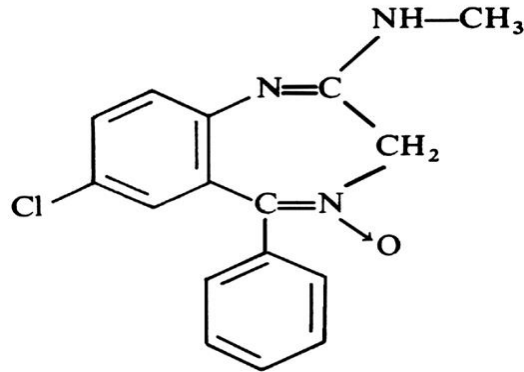
الحقن في العضل.

2. تأثيره المضاد للتشنج العضلي ويعطى بمقدار 20 ملغراماً

في اليوم.

يجب الحذر، عند استعماله، من تناول الكحول أو قيادة

السيارة



Chlordiazepoxide
Librium

المعايرة:

يعاير ملح هيدروكلوريد

الكلورديازيبوكسيد باعتباره ملحاً

هالوجينياً لأساس عضوي ضعيف

في وسط لا مائي حيث يسلك

سلوك الأسس أحادية المكافئ.

يستعمل بالمشاركة مع الكلدينيوم

anticholinergic(Librax)

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

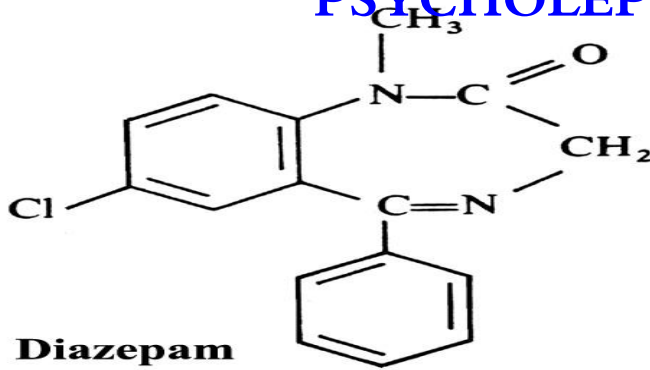
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

ICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

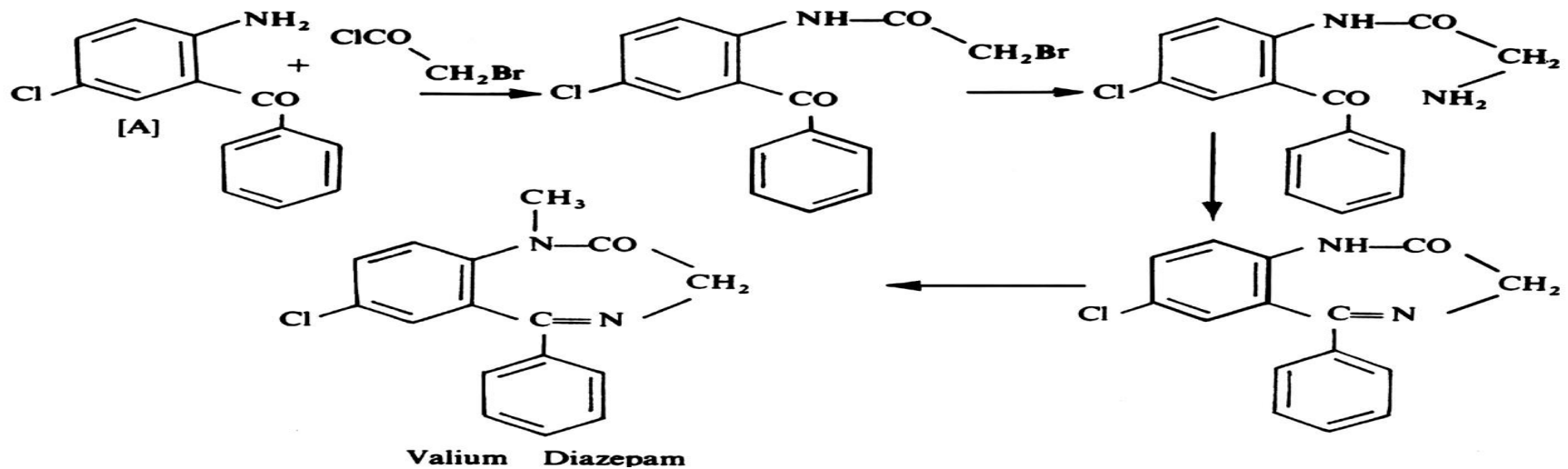
7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

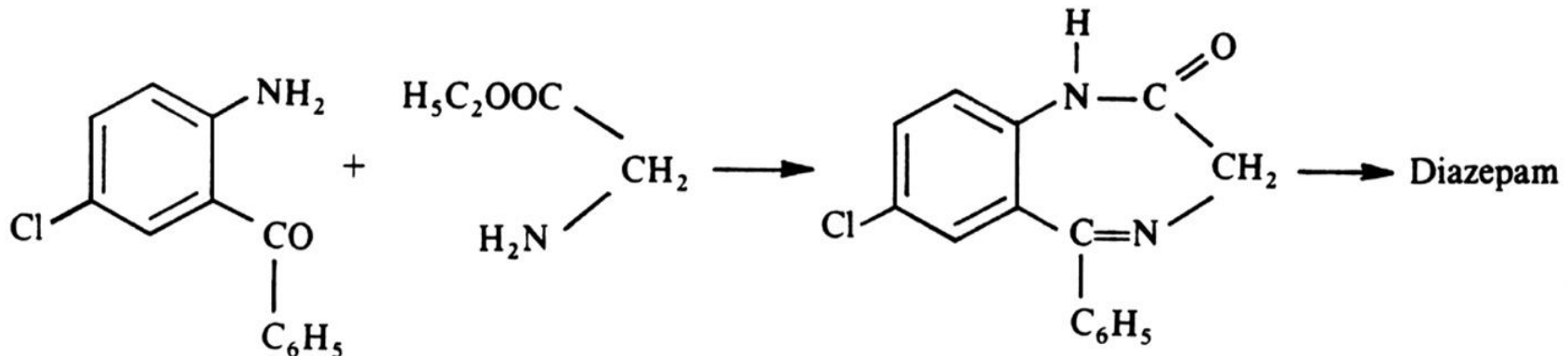
• ديازيبام Diazepam



Diazepam



Valium Diazepam



المثبطات أو المَخمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

ICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• ديازيبام Diazepam

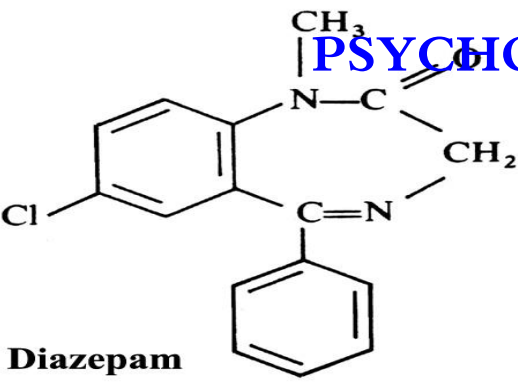
الاستعمال:

يُعدّ الديازيبام من المهدئات النفسية وله تأثير مضاد للاختلاج ومرخ للعضلات.

يستعمل في معالجة القلق النفسي **anxiety** وفي كل حالات فرط الانفعال النفسي والأرق وتشنج العضلات وفي بعض حالات الصرع. يعطى بمقدار 2 – 6 ملغراماً في اليوم عن طريق الفم مهدئاً ويمكن أن يزداد المقدار حتى 15 – 30 ملغراماً في اليوم موزعاً على عدة جرعات. كما يعطى بشكل تحاميل أو حقن في العضل أو في الوريد بشكل بطيء.

يسبب استعمال الديازيبام، كما هو الحال في كل مشتقات البنزودي آزيبين بعض التأثيرات الجانبية مثل النعاس، وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية (فقد الانتظام **Ataxia**)، ويمكن أن يسبب النسيان (فقد الذاكرة، النَّسَاوَة **Amnesia**). وإذا استعمل لمدة طويلة يسبب الإدمان.

يجب أن يتم الانسحاب من الديازيبام بالتدريج خوفاً من الأعراض الانسحابية



كلور-7 ميثيل-1 فينيل-5
دي هيدرو-2، 3-(H)-1
بنزودي آزيبين-1، 4
أون-2.

الصفات:

الكيميائية:

1- يُعدّ الديازيبام مركباً قلوياً ضعيفاً.

2- يعطي بعد المعالجة مع

حمض الهيدروكلوريك

بدرجة الغليان مركباً

أمينياً عطرياً (بارا

كلوروأنيلين) الذي يعطي

تفاعل الديأزة الوارد ذكره

في مركب الكلور

ديازيبام insomnia

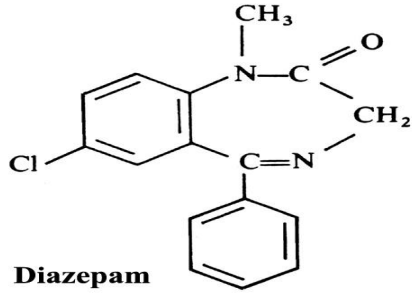
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines



كلور-7 ميثيل-1
فينيل-5 دي هيدرو-2،
3-(H)-1 بنزودي
آزيبين-1، 4 أون-2.

• ديازيبام Diazepam

يجب استعماله بحذر لدى مرضى التصلب العصيدي

Atherosclerosis ومرضى الكلية والكبد وللذين

لديهم اضطرابات في جهاز التنفس.

ويجب أن لا يعطى إلى الذين لديهم مرض الزرق (Closed angle Glaucoma).

ويجب الحذر، عند استعماله، من قيادة السيارة أو تناول الكحول. ويجب عدم قطع المعالجة بشكل مفاجئ.

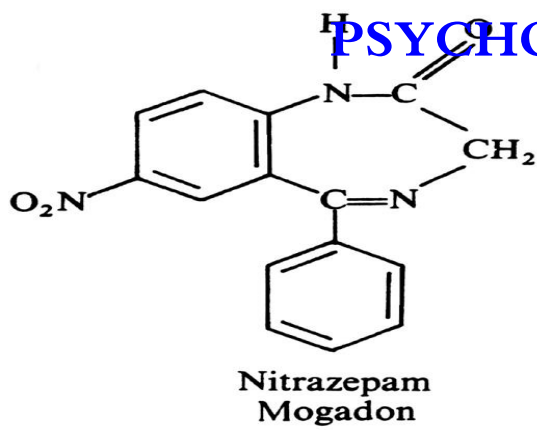
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

ICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS
AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

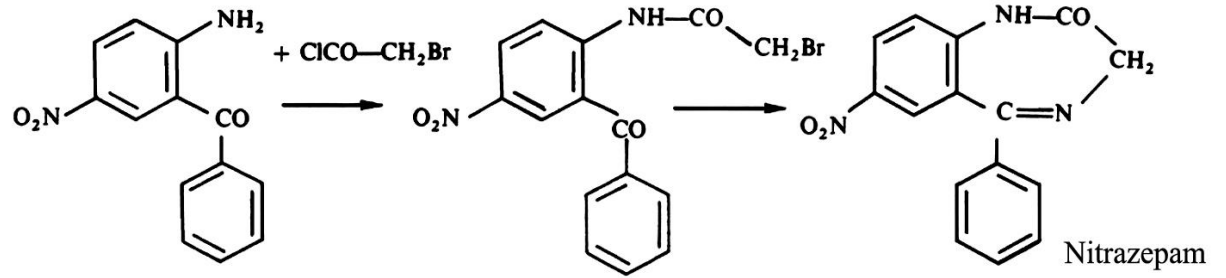
ب. مشتقات البنزوداي آزيبين Benzodiazepines



الكيميائية:

1. يعطي محلول النيترازيبام في الغول الإيثيلي لوناً أصفر مباشرة لا يعطيه الكلورديازيبوكسيد أو الديازيبام.

2. يتفكك النيترازيبام بعد المعالجة مع حمض الهيدروكلوريك المركز بدرجة الغليان ليعطي مشتقاً أمينياً عطرياً حيث يعطي هذا الأخير تفاعل الديأزة في مرحلة لاحقة



الاستعمال:

يعد النيترازيبام أول المشتقات النترية من سلسلة مركبات البنزوداي آزيبين. ويتميز هذا المركب عن المركبات السابقة بتأثيره المنوم. فهو يحافظ ويحمي الآلية الطبيعية للنوم ضد الاضطرابات والانفعالات النفسية والعاطفية. يعطى بمقدار 2.5 – 5 ملغراماً قبل النوم. وأن استعماله الطويل يمكن أن يسبب الإدمان.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

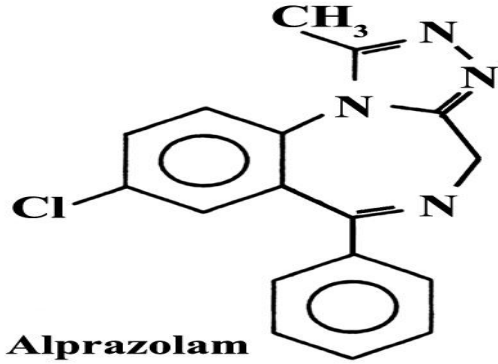
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزوداي آزيبين Benzodiazepines

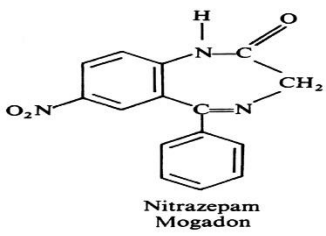
• ألبرازولام Alprazolam



يُعد الألبرازولام من مُزيلات الشعور بالقلق ذات التأثير قصير الأمد، ويستعمل في معالجة القلق التفاعلي، خاصة في حالة اضطرابات التكيف الناجم من القلق ما بعد الرضوح trauma وفي معالجة الشعور بالهذيان. يعطى بمقدار لا يتجاوز 4 ملغ باليوم عن طريق الفم. يوجد بشكل مضغوطات بـ 0.25 ملغ. لا يعطى في حالة القصور الكبدي أو في حالة سوء امتصاص الغلوكوز أو اللاكتوز.

يسبب استعماله ظهور بعد الأعراض الثانوية مثل الشعور بالسُّكْر ، drunkenness ، في اليوم التالي ، الوَهْن ، النُّعاس وتعديل في حالة الوعي

و Niravam ، Alprax ، Xanor



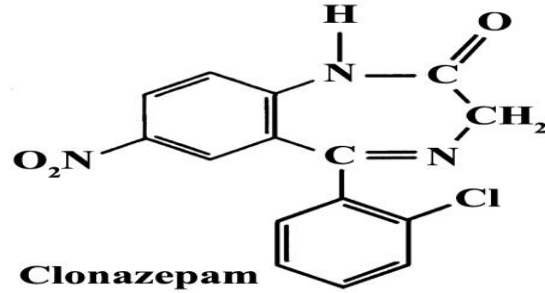
المثبطات أو المُخمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي أزيبين Benzodiazepines

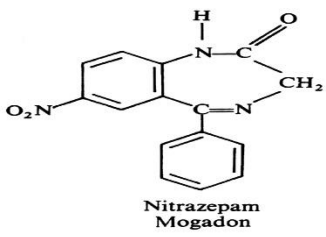


• كلونازيبام Clonazepam

يُعد **الكلونازيبام** من مشتقات البنزوديازيبين **المضادة للصرع** ويستعمل في حالة النَّوب الصرعية المصحوبة بغيبية **absence seizures** وفي حالة النَّوب الرَّمَعِيَّة العضلية **myoclonic seizures**.

يعطى بمقدار **٠,٢٥ ملغ يوميا** ويزداد المقدار **حتى ٤ ملغ يوميا** عن طريق الفم ويعطى أيضاً حقناً.

لا يعطى في حالة القصور الكبدي أو التنفسي وفي حالة سوء امتصاص الغلوكوز أو الغالاكتوز.
يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية العصبية العضلية (فَقْد الانتظام والْوَهْن) واحتباس البول.



PSYCHOLEPTICS المثبطات أو المُخمّدات النفسية

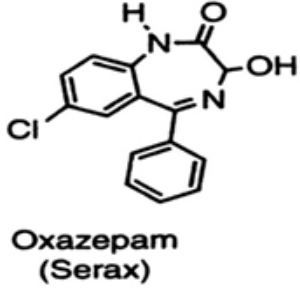
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• اوكسازيبام Oxazepam



نظراً لوجود الهيدروكسيل في الموقع ٣ ، فإنه يُعد المُستقلب الفعال للكلورديازيبوكسيد والديازيبام ويُعد أيضاً المركب النموذج للبنزوديازيبينات التي تحمل مجموعة الهيدروكسيل في الموقع ٣ ، فهو يملك عمر نصف قصير

يستعمل الأوكسازيبام في مواضع استعمال الديازيبام نفسها، ويعطى بمقدار ٦٠ - ٣٠ ميلي غراماً في اليوم موزعاً على عدة جرعات في معالجة القلق النفسي anxiety، ويمكن أن يزداد المقدار حتى ١٨٠ ميلي غراماً في اليوم في الحالات الحادة. وله محاذير استعمال الديازيبام نفسها (ولاسيما اجتناب قيادة السيارة).

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

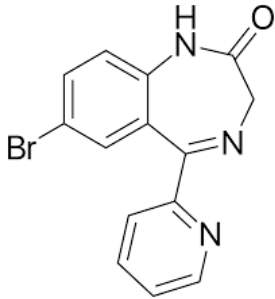
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• برومازيپام (Lexotan) Bromazepam



الاستعمال

ينتمي إلى فئة المهدئات و مضادات القلق Anxiolytic
يستعمل لمعالجة حالات القلق Anxiety والأرق insomnia و
يعمل أيضاً على إرخاء العضلات relaxation.

ويمكن تناوله مع أو بدون طعام

, الجرعة المسموحة هي ١,٥ - ٣ - ٦ - ٣٠ ملغ يوميا.

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

المصابون بالذهان يختلفون عن المصابين باضطرابات السلوك الناجمة عن الشعور بالقلق anxiety disorders بان

تفكيرهم يصبح غير منطقي thinking tends to be illogical وشاذ وغير مترابط
loosely organized, وهناك صعوبة لديهم بفهم الحقيقة وتفهم حالتهم السريرية . إضافة لذلك
، قد تحدث لديهم مظاهر الهلَس ، الهَلُوسَة (هَلَاوِس) hallucinations والضلّال ، الوَهَام
delusions تُدعى هذه الأعراض بالأعراض الإيجابية positive symptoms .

تتضمن الاضطرابات العقلية نفسية المنشأ الفُصام (انفصام الشخصية) schizophrenias (طور
الهوس ثنائي القطب maniac– depressive) ، فبالإضافة للأعراض الإيجابية ،
يحدث لديهم ما يطلق عليه الأعراض السلبية negative symptoms التي تتمثل بالشعور
باللامبالاة apathy والانسحاب الاجتماعي social withdrawal وإنعدام
التلذُّذ anhedonia . وقد يحدث أيضا لديهم نقص الكفاءة المعرفية Cognitive deficits .

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

تصنف الأدوية المضادة للذهان حسب مجموعتين : النمطية **typical** واللائمطية **atypical**.

يتقاسم كلا المجموعتين مَلَمَح مشترك هو التأثير **المناهض التنافسي لمستقبلات الدوبامين competitive** (**antagonism of dopamine (DA)**) اي التأثير الحاصر لمستقبلات الدوبامين. والاختلاف الرئيسي بين مضادات الذهان النمطية واللائمطية هو أن مضادات الذهان اللائمطية تميز بأمرين :

الاول : لها نزعة أقل على إحداث أعراض ثانوية خارج السبيل الهرمي **extrapyramidal symptoms (EPS)** تتضمن أعراض حركية حادة ومتأخرة مثل التواء بين الجذع والاطراف **dystonia** وتشنج وتقلص عضلي مثل تعذر الجلوس **akathisia** وأعراض مرض باركنسون **parkinsonism** يتميز بالصلابة **rigidity** وببطء الحركة **bradykinesia** والرُعاش (**tremor** وخلل حركة متأخر) **dyskinesia** حركات رقص **jerky movements** غير منتظمة . وغالبا ما يوقف استعمال مضادات الذهان بسبب هذه الأعراض الثانوية .

الثاني : تُعد مضادات الذهان اللائمطية أكثر فعالية تجاه الأعراض السلبية للذهان (المذكورة أعلاه).

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

الاستعمالات الأكثر تواترا لمضادات الذهان هي لمعالجة اضطرابات الهوس وانفصام الشخصية.

تتميز الأعراض الثانوية التقليدية لمضادات الذهان النمطية (الكلوربرومازين) بأنها تحدث أعراض خارج السبيل الهرمي extrapyramidal symptoms (EPS) (أعراض مرض باركنسون parkinsonism)،

وهذه الأعراض تتوقف عند إيقاف استعمال الدواء أو عند تخفيف الجرعات وتترابط دائما مع إحصار مستقبلات الدوبامين D2 striatal المخطئية receptors .

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

1. مشتقات الفينوتيازين

- أ. ذات سلسلة جانبية ألكيلية أمينية: بروبيل دي ألكيل أمينو (بروبيل أمين).
- ب. ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيرازين: بروبيل بيبيرازين.
- ج. ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيريدين: ألكيل بيبيريديل.

2. مُضاهئات Analogues الفينوتيازينات: الثيوكسانثينات وغيرها.

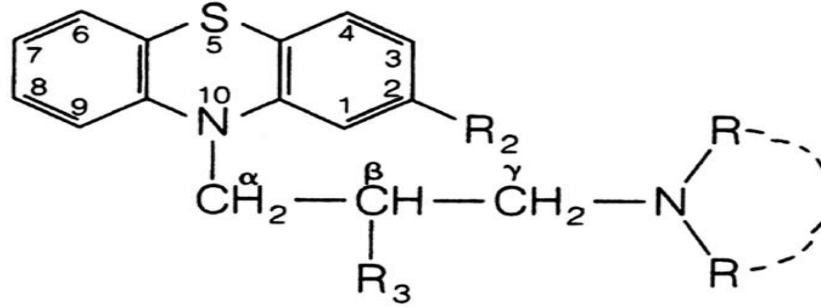
3. مشتقات البوتيروفينون Butyrophenones.

4. مركبات مختلفة البنية الكيميائية.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



Phenothiazine Antipsychotic Agents—General Structure

علاقة البنية – التأثير:

برزت العلاقة بين **مضادات الهستامين ومضادات الذهان** من خلال الدراسة الأولية لمضادات الهستامين التي أبدت فعالية منومة جيدة (تأثير ثانوي)، ثم ظهر أنه من الممكن الاستفادة من هذه الفعالية الثانوية وتطويرها من خلال إجراء التعديلات الكيميائية في بنية مشتقات الفينوتيازين مضادات الهستامين.

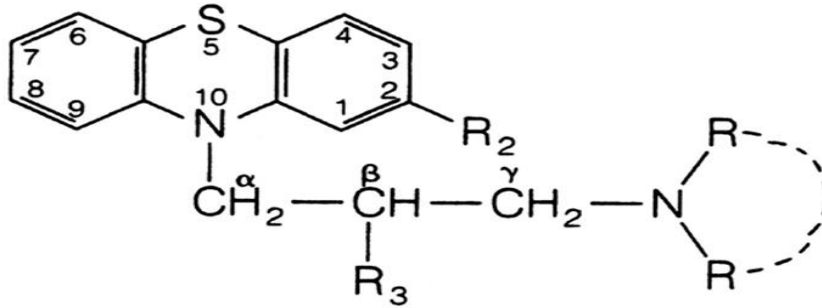
وبنتيجة الدراسة وجد أن المركبات المضادة للذهان تتميز بـ:

١. **الموقع الأفضل للتبادل في البنية هو الموقع (٢)، فتزداد الفعالية الفارماكولوجية المضادة للذهان (مع بعض الاستثناءات) كلما كان المتبادل أكثر كهروسلبية (electronegative) ساحباً للإلكترونات (electron-withdrawing أكثر).**
٢. **التبادل في الموقع (٣) يمكن أن يحسن الفعالية الفارماكولوجية للمركبات نسبة إلى عدم التبادل ولكن ليست ذات دلالة كبيرة كما هي الحال في الموقع (٢).**

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



علاقة البنية – التأثير:

٣. التبادل في الموقع (١) **ينقص كثيرا الفعالية** لفارماكولوجية المضادة للذهان ، وكذلك التبادل في الموقع (٤) (إلى أقل مدى).

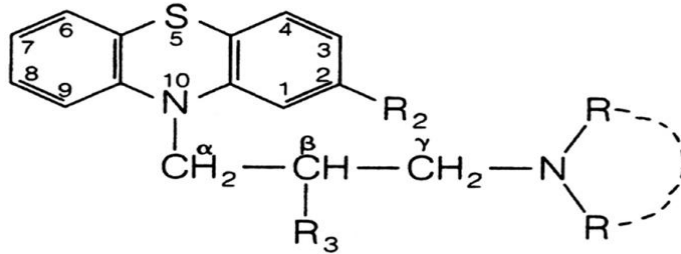
٤. إن وجود ثلاث ذرات كربون بين الموقع (١٠) ونتروجين السلسلة الجانبية الامينية **ضروري لظهور الفعالية الفارماكولوجية** المضادة للذهان: إن تقصير او تطويل هذه السلسلة ينقص كثيرا الفعالية الفارماكولوجية.

٥. السلسلة الجانبية الأمينية ذات الثلاث ذرات كربون قد تكون ضرورية لجلب نتروجين المجموعة الأمينية الى جوار المتبادل الساحب للالكترونات في الموقع (٢) (يصبح النتروجين والمتبادل الساحب للالكترونات في تهاؤ cofiguration أفضل لكي يتأثر interacts الدواء مع المستقبلة receptore).

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



Phenothiazine Antipsychotic Agents—General Structure

علاقة البنية – التأثير:

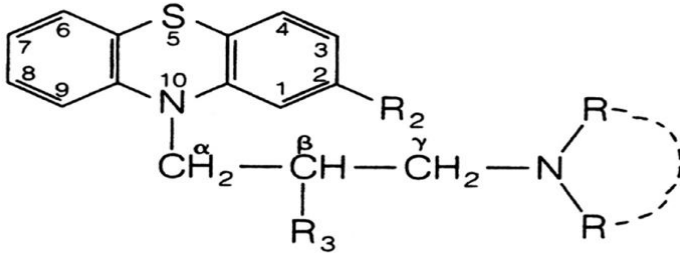
٦. إن تفرع **ramification** السلسلة الأمينية الجانبية بمجموعات ذات حجم كبير (مثل الفينيل) **يخفض الفعالية** (كما هو متوقع) ، وكذلك الأمر عند التفرع مع مجموعات قطبية **polar groups**.

7. إن التفرع بجذر ميثيل (جذر صغير الحجم) على الكربون بيتا β يولد مركز عدم تناظر **مراتي** **chiral** ، وللمصاوغان **isomers** الناتجان مع المصاوغ الراسمي **racemic** تأثيرات فارماكولوجية متفاوتة في القوة (المصاوغ الميسر **levo** أقوى من الميمن **Dextro**).

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوثيازين PHENOTHIAZINES



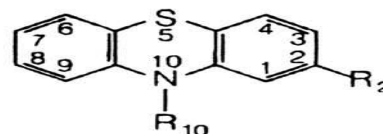
Phenothiazine Antipsychotic Agents—General Structure

٨. إن تخفيف حجم مجموعة الدي ميثيل أمينو إلى مونو ميثيل أمينو يخفض الفعالية كثيرا ، وكذلك الأمر عند زيادة الحجم (دي ايثيل أمينو) . هذا يعني أن الحجم الفعال **effective size** هو الذي ميثيل أمينو، ولكن إذا جرى تثبيت هذا التهايو من خلال إدخال ذرة النتروجين وجذري الميثيل المتبادلان معها في حلقة مغلقة مثل البيروليدين والبييرازين (أي المحافظة على الحجم الفعال) تتعزز الفعالية الفارماكولوجية .

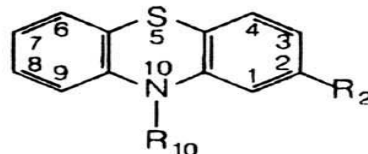
٩. إن دلالة الحجم الفعال **effective size** أو الحاسم لمجموعتي الألكيل على نتروجين المجموعة الأمينية يفترض أهمية هذه المجموعة الأمينية (هنا عندما تحمل بروتون **proton**) للارتباط بالمستقبلية **receptor** ، حيث يمكن أن ترتبط مشتقات الفينوثيازين المضادة للذهان بمستقبلات الدوبامين **dopamin receptor**.

PSYCHOLEPTICS المثبطات أو المُخمّدات النفسية

NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS ب. مضادات الذهان



الاسم الجنييس الاسم مُسجّل الملكية	R ₁₀	R ₂
Propyl Dialkylamino Side Chain		
Promazine hydrochloride, USP <i>Sparine</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	H
Chlorpromazine hydrochloride, USP <i>Thorazine</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	Cl
Triflupromazine hydrochloride, USP <i>Vesprin</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	CF ₃
Akyl Piperidyl Side Chain		
Thioridazine hydrochloride, USP <i>Mellaril</i>	$-(CH_2)_2-\text{piperidine ring}-CH_3 \cdot HCl$	SCH ₃
Mesoridazine besylate, USP <i>Serentil</i>	$-(CH_2)_2-\text{piperidine ring}-CH_3 \cdot C_6H_5SO_3H$	O ↑ SCH ₃
Propyl Piperazine Side Chain		
Prochlorperazine maleate, USP <i>Compazine</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-CH_3 \cdot 2C_4H_4O_4$	Cl
Trifluoperazine hydrochloride, USP <i>Stelazine</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-CH_3 \cdot 2HCl$	CF ₃
Perphenazine, USP <i>Trilafon</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-CH_2-CH_2-OH$	Cl
Fluphenazine hydrochloride, USP <i>Permitil, Prolixin</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-CH_2-CH_2-OH \cdot 2HCl$	CF ₃



الاسم الجنييس الاسم مُسَجَّل المِلْكِيَّة	R ₁₀	R ₂
Propyl Dialkylamino Side Chain		
Promazine hydrochloride, USP <i>Sparine</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	H
Chlorpromazine hydrochloride, USP <i>Thorazine</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	Cl
Triflupromazine hydrochloride, USP <i>Vesprin</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	CF ₃
Akyl Piperidyl Side Chain		
Thioridazine hydrochloride, USP <i>Mellaril</i>	$-(CH_2)_2-\text{piperidine ring}-N-CH_3 \cdot HCl$	SCH ₃
Mesoridazine besylate, USP <i>Serentil</i>	$-(CH_2)_2-\text{piperidine ring}-N-CH_3 \cdot C_6H_5SO_3H$	O ↑ SCH ₃
Propyl Piperazine Side Chain		
Prochlorperazine maleate, USP <i>Compazine</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-N-CH_3 \cdot 2C_4H_4O_4$	Cl
Trifluoperazine hydrochloride, USP <i>Stelazine</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-N-CH_3 \cdot 2HCl$	CF ₃
Perphenazine, USP <i>Trilafon</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-CH_2-CH_2-OH$	Cl
Fluphenazine hydrochloride, USP <i>Permitil, Prolixin</i>	$-(CH_2)_3-N\text{piperazine ring}-CH_2-CH_2-OH \cdot 2HCl$	CF ₃

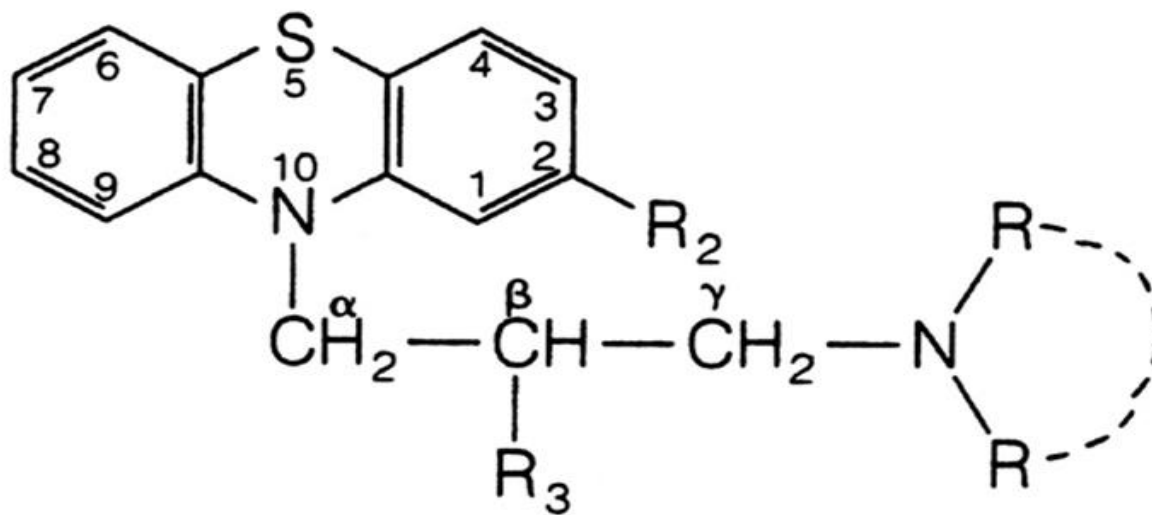
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

آ. سلسلة البروبيل أمين Propylamine

البنية العامة:

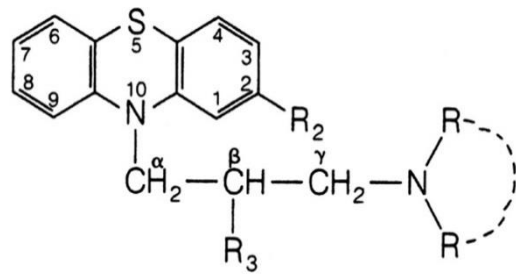


Phenothiazine Antipsychotic
Agents—General Structure

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

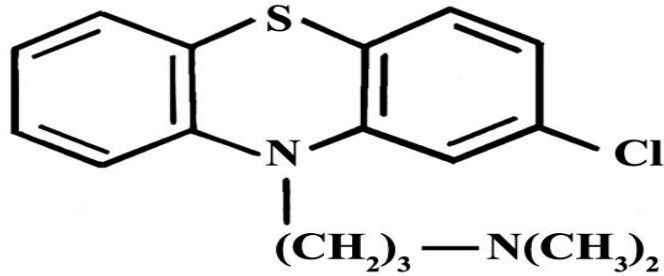
ب. مضادات الذهان
NEUROLPTICS
= ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

آ. سلسلة البروبيل أمين Pronylamine



Largactil-Chlorpromazine

• هيدروكلوريد الكلوربرومازين
Chlorpromazine Hydrochloride

الصفات الفيزيائية: مسحوق مبلور أبيض،

مر الطعم ينحل في الماء والغول

والكلوروفورم ولا ينحل في الأثير. يتخرب

بتأثير الضوء ويتلون باللون الوردي

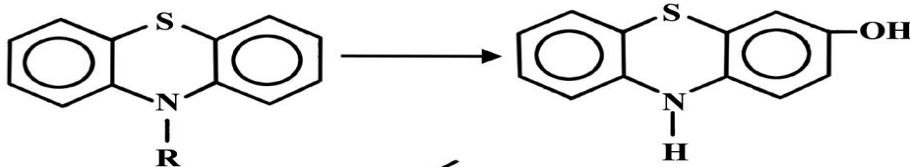
الكيميائية:

تعطي مشتقات الفينوتيازين بشكل عام التفاعلات التالية:

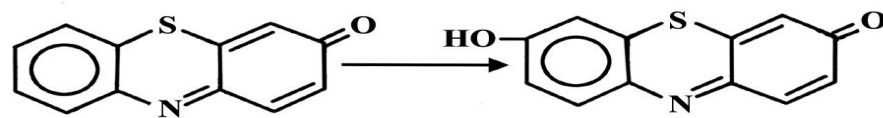
١- تفاعل نواة الفينوتيازين (فينوتيازون)

٢- الحلمة Hydrolysis:

٣- تفاعل السلسلة الأمينية:



Hydroxyphenothiazine



Phenothiazone

فينوتيازون

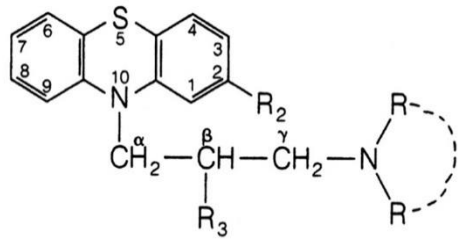
Thionol
(أحمر)

تيونول (أحمر)

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

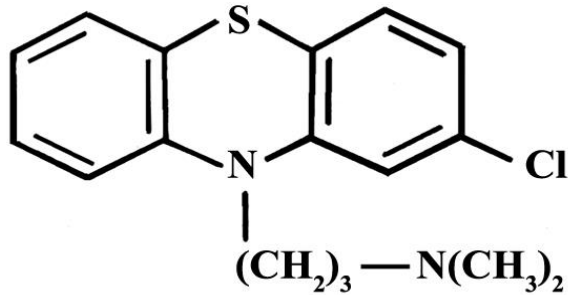
1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

آ. سلسلة البروبيل أمين Propylamine

• هيدروكلوريد الكلوربرومازين Chlorpromazine Hydrochloride



Largactil-Chlorpromazine

الاستعمال: يعد الكلوربرومازين المركب الرئيسي من زمرة مضادات الذهان

neuroleptic الفينوتيازينية. يستعمل في طب الأمراض النفسية

psychiatry مركباً في الذهان psychosis والتشنجات المختلفة.

يستعمل أيضاً في الجراحة لتحضير التخدير وللوقاية من الصدمات الجراحية.

يعطى بمقدار 25 – 150 ملغراماً يومياً بطريق الفم أو الحقن بالعضل أو

بشكل تحاميل.

المعايرة:

تعاير أملاح مشتقات الفينوتيازين بشكل

عام في وسط لا مائي-Non

aqueous. يسلك هيدروكلوريد

الكلوربرومازين سلوك الأسس وحيدة

المكافئ (لا يبدي آزوت نواة

الفينوتيازين خواصاً قلبية في هذه

المعايرة).

يمكن أن يسبب أحياناً أعراضاً ثانوية لدى المعالجين به كالأعراض المضادة

peripheral anticholinergic للفعل الكولينجي المحيطي

كالنعاس، جفاف الفم، إمساك، وخفقان القلب، ويمكن أن يحدث

تغيرات في الصيغة الدموية وبعض الاندفاعات الجلدية.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS =

ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوثيازين PHENOTHIAZINES

آ. سلسلة البروبيل أمين Propylamine

- الأليميمازين Alimemazine أو التريميبرازين Trimeprazine

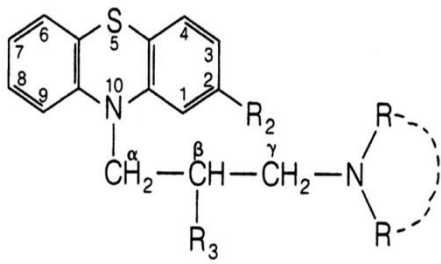
يستعمل بشكل ملح طرطرات

يتمتع الأليميمازين أو التريميبرازين بخواص دوائية متوسطة بين خواص البروميتازين (مضاد هيستامين) وخواص الكلوربرومازين. وذلك نظراً لعدم احتواء بنيته على أي متبادل على الكربون (2).

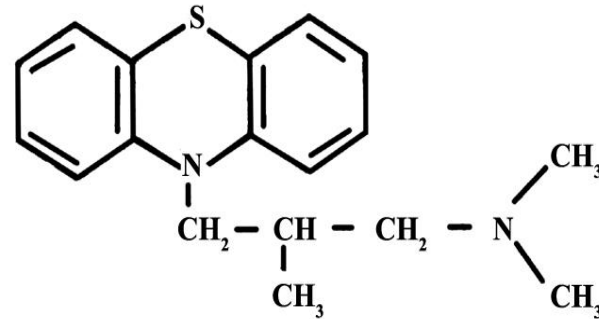
يتميز الأليميمازين بتأثير مضاد للهستامين أقوى من تأثير البروميتازين ويؤدي في الوقت نفسه تأثيراً مهدئاً للجذلة العصبية المركزية مشابهاً لتأثير الكلوربرومازين.

يستعمل مضاداً للحس (مضاد للحكة بشكل رئيسي) ومضاداً للسعال ومنوماً قبل العمليات الجراحية (بخاصة عند الأطفال).

يعطى بمقدار (10 – 50) ملغراماً في اليوم للبالغين و(7.5 – 10) ملغراماً للأطفال عن طريق الفم أو حقناً في العضل أو بشكل تحاميل



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure



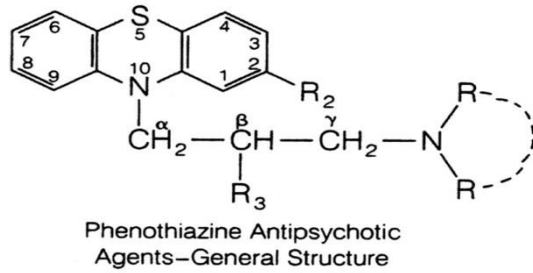
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS

= ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوثيازين PHENOTHIAZINES

ب. سلسلة البييرازين: بروبيل بييرازين

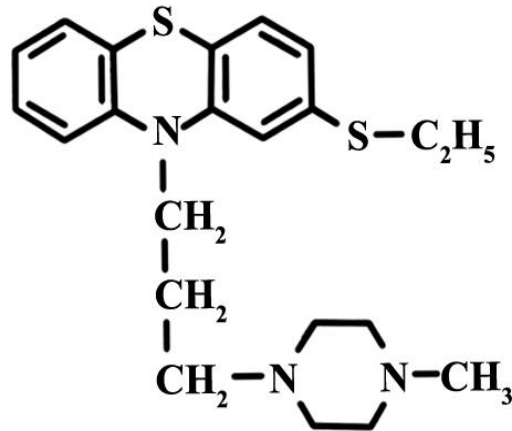


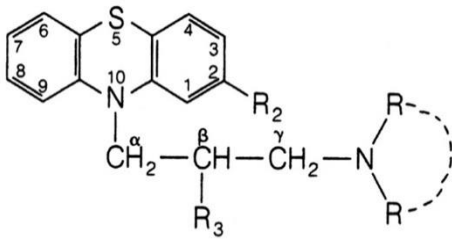
ترتبط نواة الفينوثيازين مع سلسلة جانبية تحوي **نواة البييرازين** (انظر في الشريحة ٦٦)، وتتميز مركبات هذه السلسلة بالتأثيرات الفارماكولوجية التالية:

1. تأثيرات مضادة للذهان يتغلب فيها التأثير المزيل للقلق **Anxiolytic**.

2. تأثير قوي مضاد للقيء **Antiemetic**.

3. إن التأثيرات الجانبية **كالنعاس وهبوط الضغط التي تسببها مشتقات الفينوثيازين بشكل عام تكون في مركبات هذه السلسلة خفيفة**.





Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

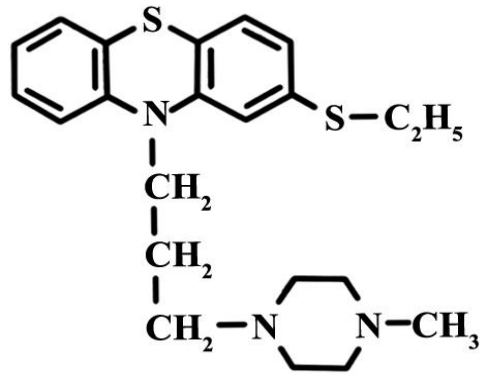
المثبطات أو المُخمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان
NEUROLPTICS =
ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

ب. سلسلة البيبيرازين: بروبيل بيبيرازين

• تي إيثيل بيرازين Thiethylperazine



الاستعمال:

يستعمل بشكل خاص مضاداً للغثيان

والقيء والدوار. يعطى بمقدار

10 – 30 ملغراماً في اليوم عن

طريق الفم أو بشكل تحاميل

للبالغين ولا ينصح بإعطائه

للأطفال.

الصفات:

ماليات تي إيثيل بيرازين عبارة عن حثيرات أو مسحوق

أبيض ضارب إلى الأصفر، ذو رائحة كبريتية خفيفة

وطعم مر، قليل الانحلال جداً في الماء، قليل الانحلال

في الغول الإيثيلي وينحل بشكل أكثر في الغول

الميثيلي، لا ينحل في الكلوروفورم ولا في الأثير.

تفاعل محلوله المائي المشبع يعطي درجة حموضة

pH بحدود 2.85 – 3.8. يحفظ في أوعية مغلقة

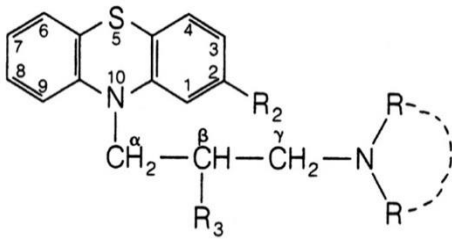
بعيداً عن الضوء.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS =

ANTIPSYCHOTICS

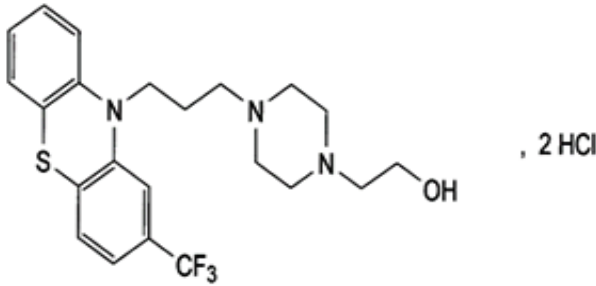
1- مشتقات الفينوثيازين PHENOTHIAZINES



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

ب. سلسلة البيبيرازين: بروبيل بيبيرازين

• هيدروكلوريد الفلوفينازين Fluphenazine Hydrochloride



الاستعمال :

الفلوفينازين من مجموعة مشتقات البيبيرازين، يحمل مجموعة تري فلور ميثيل trifluoromethyl في الموقع ٢ ، وهو اقوى من الكلوروبرومازين بوصفه مُضاداً للذهان على قاعدة المقدار بالملي غرام .
يتوافر ايضا بشكل ايستر (heptanoic acid ester) enanthate وديكانوات decanoate ester الذوابة بالشحم حقنا في العضل .

إن هذين الايسترين طويلا المفعول يستعملان في معالجة مرضى الفُصام schizophrenia الذين لا يأخذون أدويتهم (في المنزل) أو الذين تحدث لديهم انتكاسات متكررة

يعطى في بداية المعالجة بمقدار يومي ١٢,٥ ملغ مدة ٤ - ٧ أيام ، ثم من ١٢,٥ الى ١٠٠ ملغ ، تكرر الجرعة بفواصل ٢ - ٥ اسبوع .

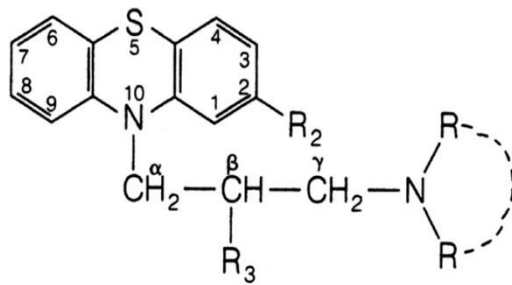
المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS =

ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوثيازين PHENOTHIAZINES

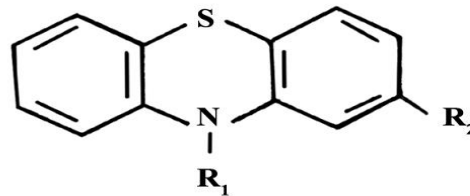
ج. سلسلة البيبيريدين: ألكيل بيبيريديل



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

علاقة البنية - التأثير:

يلاحظ في بنية هذه السلسلة من المركبات أنه قد تم الحفاظ على وجود ثلاث ذرات كربون بين **آزوت** نواة الفينوثيازين و**آزوت** السلسلة الألكيلية الأمينية الجانبية إنما أدخل هذه الآزوت في بنية حلقة غير متجانسة هي هنا البيبيريدين .



الاسم	R ₂	R ₁ المركب المستعمل
تيوريدازين Thioridazine	SCH ₃	
بيريسيازين Periciazine	CN	
بيريميتازين Perimetazine	OCH ₃	
بيبوتازين Pipotazine	SO ₂ N(CH ₃) ₂	

المشبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان
NEUROLPTICS =
ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

ج. سلسلة البيبيريدين: ألكيل بيبيريديل

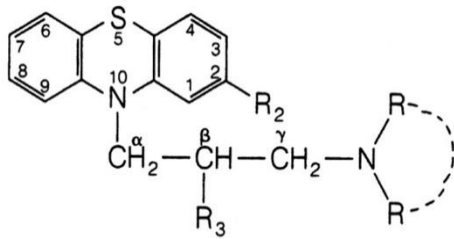
• **تيوريدازين Thioridazine**

الاستعمال:

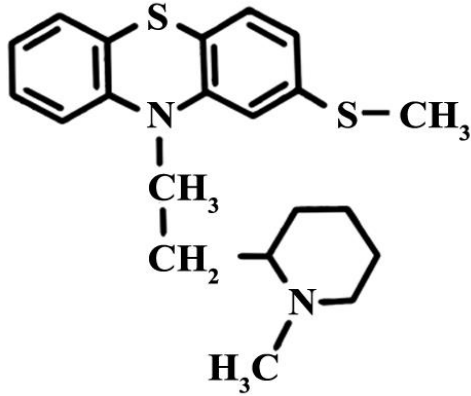
يستعمل التيوريدازين في مواضع استعمال الكلوربرومازين ولكن فعاليته المضادة للقيء ضعيفة.

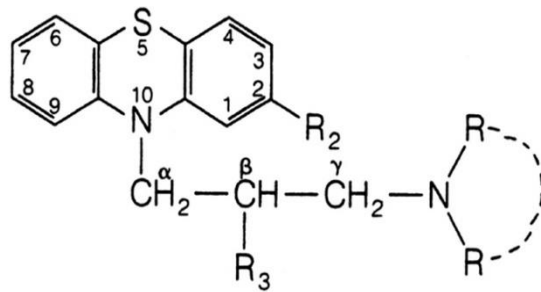
يستعمل مضاداً للذهان في الطب النفسي ويعطى بمقدار 100 – 300 ملغرام في اليوم ويمكن أن يصل المقدار إلى 800 ملغرام في اليوم في الحالات الشديدة. ويستعمل بمقدار أقل في حالات القلق والتوتر العصبي النفسي.

يسبب تأثيرات جانبية كالأعراض المضادة للفعل الكوليني anticholinergic وهبوط ضغط الدم.



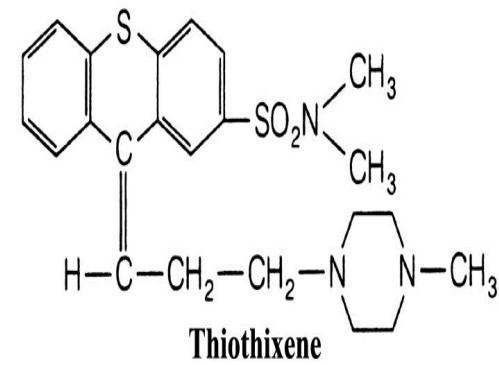
Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure





Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

المثبطات أو المخمدات النفسية
PSYCHOLEPTICS
ب. مضادات الذهان
NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS



Thiothixene

2- مضاهئات الفينوتيازينات :الثيوكسانثينات THIOXANTHENES وغيرها

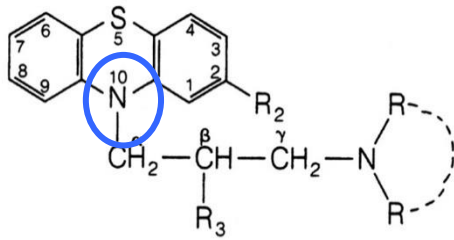
تعد مضاهئات الفينوتيازينات المضادة للذهان:

Thioxanthenes الثيوكسانثينات

Dibenzoxazepines الدي بنزو كسازيبينات

Dibenzodiazepines الديبنزوديازيبينات

مركبات لها فعالية مضادة للذهان نجمت عن دراسة القرابة البنيوية بين حلقة الفينوتيازين وحلقات الثيوكسانثين والديبنزوكسازيبين والديبنزوديازيبين، وأهم هذه المركبات هي:



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

المثبطات أو المخمدات النفسية

PSYCHOLEPTICS

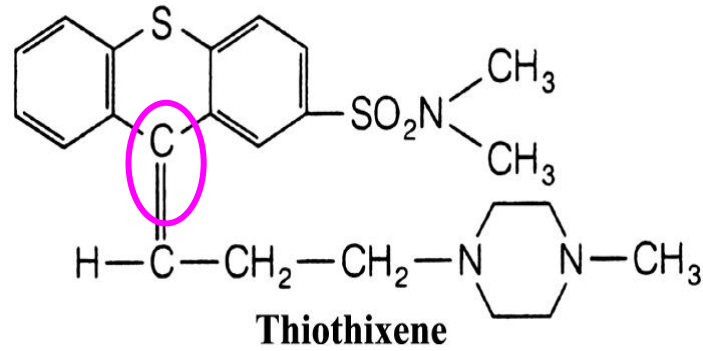
ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS =

ANTIPSYCHOTICS

2- مضاهئات الفينوتيازينات :الثيوكسانثينات

THIOXANTHENES وغيرها

١. الثيوثيكسين Thiothixene



Thiothixene

علاقة البنية - التأثير:

- حلت مجموعة $C=$ محل المجموعة "المتعادلة" معها

$N->$ في حلقة الفينوتيازين فتشكلت حلقة

الثيوكسانثين التي تعد إيزوستيراً لحلقة الفينوتيازين،

- عندما أدخلت متبادلات ذرة الآزوت الموجودة في

الفينوتيازينات المضادة للذهان على المجموعة فتم

الحصول على مركبات مضادة للذهان جديدة ومنها

الثيوثيكسين والكلوربروثيكسين

Chlorprothixen والزوكلوبنثيكسول

Zuclopenthixol والفلوبنثيكسول

Flupenthixol.

الاستعمال:

يستعمل الثيوثيكسين بشكله الرسمي

racemic مضاداً للذهان كما هو

الحال في مشتقات الفينوتيازين - سلسلة

البروبيل بيبيرازين ويعطى للبالغين بمقدار

75 - 150 ملغ/يوم عن طريق الفم.

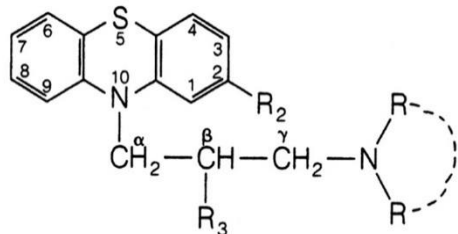
يعطى للأطفال فوق عمر 6 سنوات

بمقدار 30 - 75 ملغ/يوم عن طريق

الفم.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان
NEUROLPTICS =
ANTIPSYCHOTICS



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

2- مضاهئات الفينوتيازينات

الدي بنزوا كسازيبينات Dibenzoxazepines

٢. اللوكسابين Loxapine

الاستعمال:

يستعمل اللوكسابين في معالجة الذهان المزمن (هذيان delire) والفُصام Schizophrenia وحالات الهياج وغيرها.

يعطى بمقدار بين 75 – 200 ملغراماً يومياً عن طريق الفم للأشخاص بعمر فوق 16 سنة.

لا يعطى في حالة الغيبوبة الناجمة عن تناول الكحول أو الباربتوريات.

البنية:

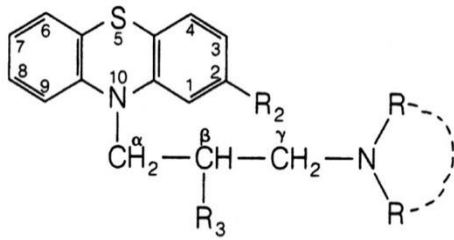
تبدو القرابة البنيوية الفراغية

واضحة بين اللوكسابين (حلقة دي بنزو كسازيبين) ومشتقات الفينوتيازين المضادة للهستامين. يستعمل بشكل ملح سوكسينات

يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية كالأضطرابات العصبية (تهدئة sedation وخلل الحركة dyskinesia ...) وهبوط ضغط واضطرابات هرمونية عند الذكور والإناث وزيادة الوزن وغيرها .

المثبطات أو المخدّات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

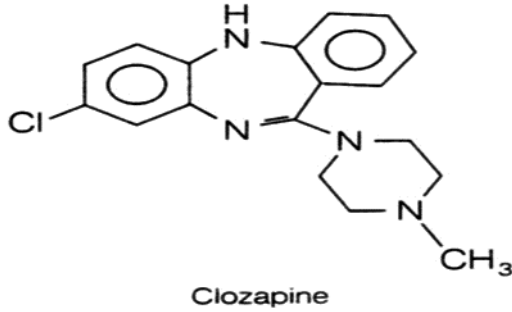


Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

2- مضاهئات الفينوتيازينات

دي بنزوديازيبين Dibenzodiazepines

٣. كلوزابين clozapine

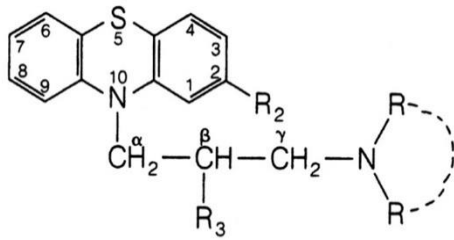


الاستعمال: الكلوزابين من مُضادات الذهان غير النمطية
atypical anti-psychotics.

• لا يُعد الكلوزابين من مضادات الذهان القوية (لاحظ التوضع الفراغي لجذر N-ميثيل بيبيرازين نسبة إلى ذرة الكلور). إضافة إلى تأثيره متوسط القوة على مستقبلات الدوبامين (خاصة D₄), فإن الكلوزابين يتأثر interacts بألفة عالية مع مستقبلات عديدة (أدرينالية المفعول الألفا ، السيروتونين ، كولينية المفعول ، الهيستامين H₁ وغيرها).

• يستعمل الكلوزابين في معالجة الأعراض السلبية والإيجابية للفُصام Schizophrenia، ربما هناك بعض التقييد على هذا الاستعمال نتيجة إحدائه لبعض التأثيرات الجانبية مثل ندرة المحببات agranulocytosis. وكقاعدة عامة في المداواة ، يجب أن يجرب استعمال دواءين اثنين قبل اللجوء إلى استعمال الكلوزابين .

• يعطى بمقدار 250 – 300 ملغ/يوم عن طريق الفم بحسب الحاجة تبدأ بجرعة صغيرة ثم تزداد تدريجياً.



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

2- مضاهئات الفينوتيازينات

دي بنزوديازيبين Dibenzodiazepines

٤. أولانزابين Olanzapine و كيتيابين Quetiapine

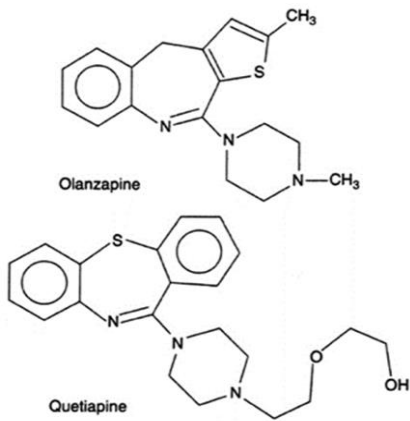
البنية: يُعدّ هذان المركبان من المشتقات ثلاثية الحلقات ويشبهان بذلك مركب الكلوزابين Clozapine

من مضادات الذهان غير النمطية Atypical antipsychotics

الاستعمال: يستعمل المركب أولانزابين في معالجة الفُصام Schizophrenia ويعطى بمقدار 5 – 20 ملغ/يوم للبالغين عن طريق الفم (يتم البدء بجرعة هجومية صغيرة ثم تزداد الجرعة بحسب الحالة).

ويستعمل الكيتيابين أيضاً في معالجة الفُصام ويعطى بمقدار 50 – 150 ملغ/يوم (يتم البدء بجرعة هجومية صغيرة ثم تزداد الجرعة بحسب الحالة).

يسبب استعمالهما بعض التأثيرات الجانبية: تيبس stiffness، نعاس، اختلاط confusion، عدم انتظام ضربات القلب، هبوط ضغط hypotension في بداية المعالجة. وتتم المعالجة بإشراف الطبيب.



يستعمل دواء " Olanzapine " الذي يعرف تجارياً بأسماء مختلفة مثل " Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa " في معالجة الاضطرابات الذهنية والنفسية ، مثل الفصام ، الاضطراب ثنائي القطب ، و من تأثيراته الهلوسة وسماع اصوات أو رؤية أشياء غير موجودة.

المشبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

3 مشتقات البوتيروفينون BUTYROPHENONE

علاقة البنية – التأثير:

يعد البوتيروفينون المماثل الأعلى Superior

homologous المركب الأسيتوفينون الذي

استعمل فيما مضى لأجل خواصه المنومة. وقد

استعملت بعض مشتقاته في المداواة مثل

فلوروبوتيروفينون الذي أبدى خواص منومة ومهدئة.

أما مشتقات البوتيروفينون المضادة للذهان فقد تم الحصول

عليها أثناء دراسة علاقة البنية – التأثير لمسكنات

الألم المركزية الاصطناعية المشابهة للبيثيدين.

تتمتع هذه المركبات بفعالية فارماكولوجية مشابهة

لمشتقات الفينوتيازين المضادة للذهان وذلك رغم

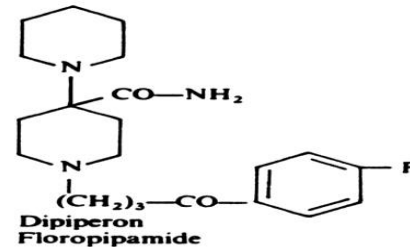
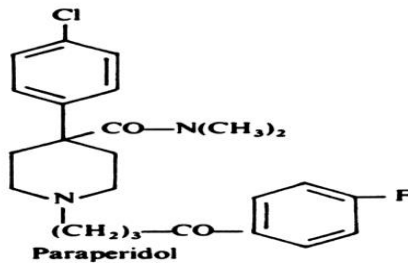
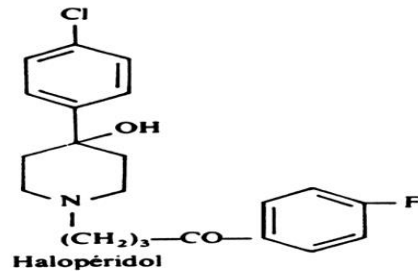
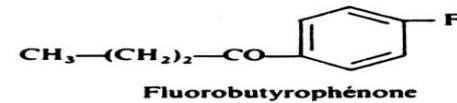
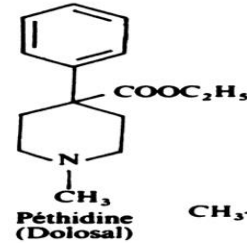
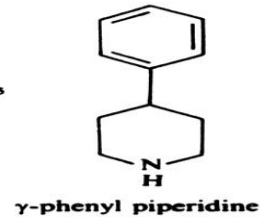
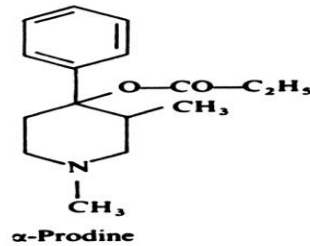
استعمالها بمقدار أقل من مقدار مشتقات الفينوتيازين

Generic names	Trade names	R
Haloperidol	Haldol	
Haloperidol decanoate		
Spiperone		
Trifluoperidol		
Droperidol	Inapsine	

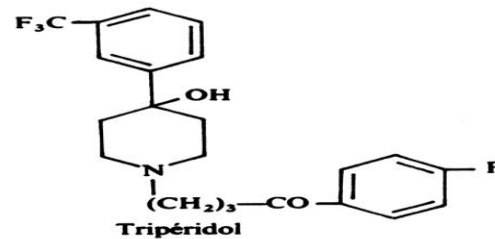
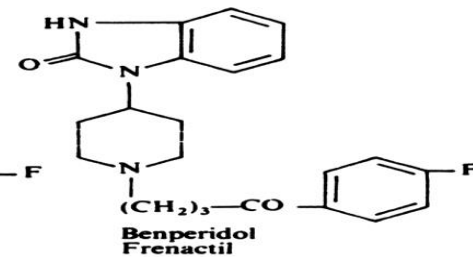
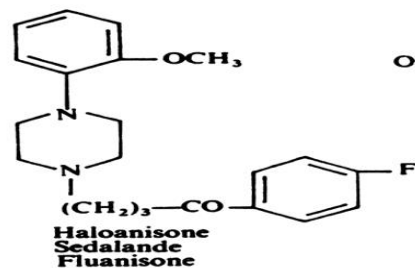
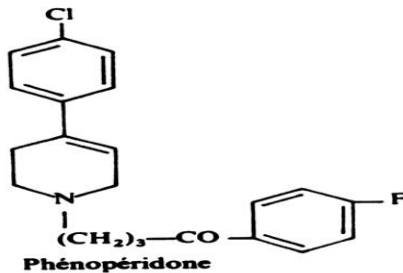
PSYCHOLEPTICS المُنَبِّطَات أَوْ المُخَمِّدَات النفسية

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

3 مشتقات البوتيروفينون BUTYROPHENONE



PSYCHOLEPTIQUES



المثبطات أو المُخِمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

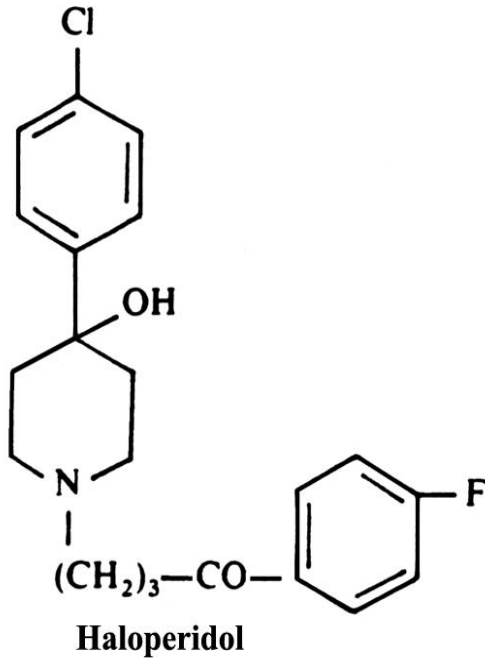
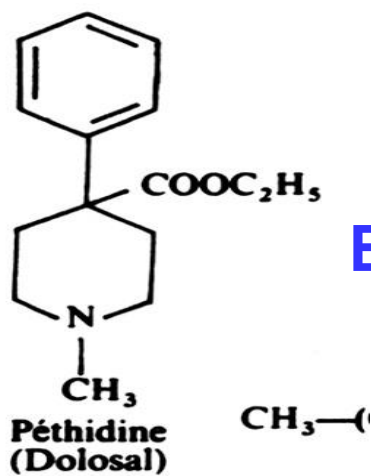
3 مشتقات البوتيروفينون BUTYROPHENONE

١. الهالوبيريديول Haloperidol

الاستعمال:

يتميز الهالوبيريديول بتأثير مضاد للذهان antipsychotic قوي جداً؛ كل (2) ملغ منه تعطي تأثيراً معادلاً لتأثير 100 ملغ من الكلوربرومازين. يستعمل في الاضطرابات النفسية الحادة والذهان العصبي العاطفي وفي حالة انفصام الشخصية ويعطى بمقدار 1 – 5 ملغ في اليوم عن طريق الفم، ويمكن زيادة المقدار في حالات خاصة حتى ٣٠ ملغ يومياً، ويعطى أيضاً عن طريق الحقن.

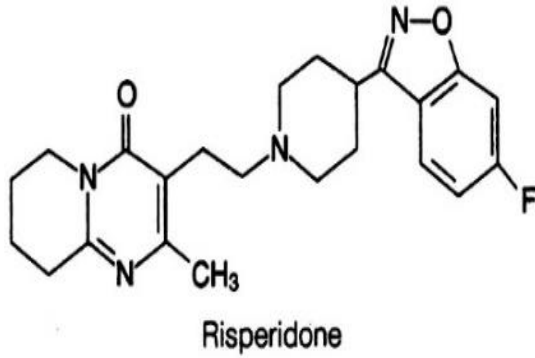
ينصح بعدم إعطاء الهالوبيريديول إلى المرضى الذين يستعملون أملاح الليثيوم.



المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

3 مشتقات البوتيروفينون YROPHENONE



٢. ريسبيريدون Risperidone

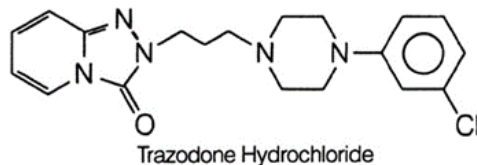
البنية: يملك ريسبيريدون الملامح البنيوية الجزئية هجين hybrid molecule بين مضادات الذهان

المشتقة من البوتيروفينون ومضادات الاكتئاب المشابهة للترازودون trazodone-like antidepressant.

الاستعمال: الريسبيريدون من مُضادات الذهان غير النمطية atypical anti-psychotics ، فهو ينقص الأعراض الإيجابية والسلبية للفصام schizophrenia ، وهذا ناجم عن الخواص المناهضة لمستقبلات الدوبامين - والسيروتونين معاً combination 5-HT-D2 receptor antagonistic

يعد الريسبيريدون من مضادات الذهان الفعولة potent ، ويستعمل في معالجة الذهان، خاصة الفصام schizophrenia الحاد والمزمن.

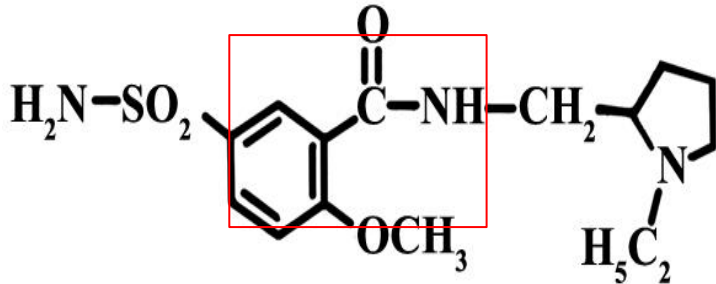
يستعمل بجرعة هجومية صغيرة (١) ملغ/يوم عن طريق الفم، ثم يزداد المقدار في الأيام اللاحقة حتى ١٠ ملغ/يوم إذا لزم الأمر. يسبب بعض التأثيرات الجانبية العصبية (نعاس، هياج، قلق، صداع). يجب عدم قيادة السيارة أثناء استعماله.



المشبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

4- مركبات مختلفة البنية الكيميائية: مشتقات البنزاميد BENZAMIDES



١. سولبيريد
Sulpiride
الاستعمال:

يتمتع السولبيريد بتأثيرات الكلوربرومازين المضادة للذهان، ويتميز أيضاً بتأثير واضح كمضاد للقيء وكمشبط لإفرازات المعدة.

يستعمل في معالجة الذهان الحاد والذهان الهوسي وانفصام الشخصية ويعطى في بداية العلاج بمقدار 600 – 800 ملغ في اليوم عن طريق الفم أو الحقن العضلي ثم يزداد المقدار حتى 1.5 – 1.6 غرام في اليوم موزعة على عدة جرعات ثم ينقص المقدار بالتدريج.

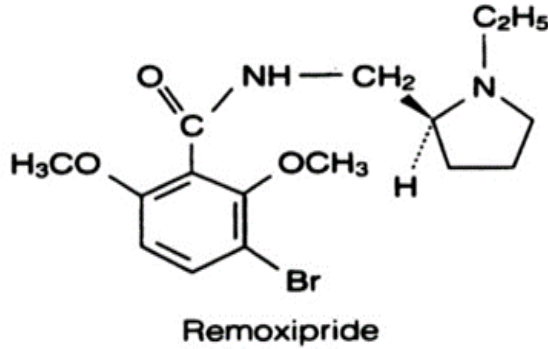
يستعمل السولبيريد أيضاً في معالجة القرحة المعدية والأثنى عشرية بمقدار أقل بحدود 300 – 100 ملغ في اليوم.

ويستعمل أيضاً بمقدار 100 – 200 ملغ في اليوم في معالجة العُصاب Neurosis وألم الشقيقة (بخاصة ذي المنشأ الهضمي) والتشنجات المعوية.

المثبطات أو المُخَمِّدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLPTICS = ANTIPSYCHOTICS

4- مركبات مختلفة البنية الكيميائية: مشتقات البنزاميد BENZAMIDES



٢. ريموكسيبريد (Remoxipride (Roxiam))

الاستعمال:

يعد الريموكسيبريد من مجموعة مضادات الذهان اللائطية **atypical antipsychotic** (أعراض جانبية خارج السبيل الهرمي أقل) ، وهو من مُحصرات المستقبل D2. ويعد فعالا كالهالوبيريدول مع تأثيرات جانبية خارج السبيل الهرمي (EPS) والجهاز التلقائي **autonomic أقل**. وباعتبار انه يسبب فقر دم لا تنسجي **aplastic anemia** فقد سُحب من السوق التجارية.

ثانياً -مُنبهات الجهاز العصبي المركزي

Central nervous system stimulants

المنبهات (المؤثرات) النفسية PSYCHOANALEPTICS

تتضمن منبهات الجهاز العصبي المركزي مجالاً واسعاً من الأدوية:

• **المنعشات analeptics**. هي تقليدياً مجموعة ذات استعمال محدود بسبب الطبيعة العامة لتأثيراتها، وتشمل المودافينيل

Modafinil والدوكسابرام Doxapram

• **مشتقات الميثيل كسانثين Methylxanthines** (الكافئين والثيوبيرامين والثيوفيللين) تملك خواصاً منبهة ، خاصة على القشرة الدماغية cortical بمقدار خفيف ولكن ذات تأثيرات عامة كلما ازداد المقدار اليومي .

• **محاكيات الجهاز العصبي الودي المركزية Central sympathomimetics** أو المنبهات الحركية النفسية

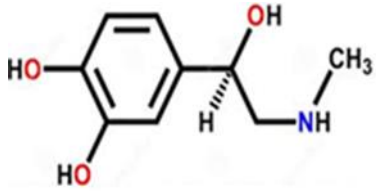
Psychomotor Stimulants من نموذج **الأمفيتامين** ومشابهاته التي تملك خواصاً منبهة **للِيَقْظَة alerting** ومضادة للاكتئاب **antidepressant** لكنها تستعمل طبياً بوصفها **مُفْقِدة للشهية anorexiant** .

• **تستعمل أدوية مُضادات الاكتئاب antidepressants** عادة لمعالجة اضطرابات الاكتئاب depression

ويمكن تصنيفها إلى: مُثَبِّطات المونو أمين أوكسيداز (monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)، ومُثَبِّطات استرداد المونو أمينات Monoamine reuptake inhibitors، وأدوية تعمل على المستقبلات الذاتية autoreceptors .

• هناك مجموعة صغيرة من المركبات تعمل بطريقة متنوعة ، والتي تتضمن

المهلوسات hallucinogens والكوكائين و الكانابينويدات cannabinoids.



I. مُحاكيات الجهاز العصبي الوُدِّي المركزية

CENTRAL SYMPATHOMIMETICS

المنبهات النفسية الحركية PSYCHOMOTOR STIMULANTS

□ إذا جرت تعديلات بنيوية على مُحاكيات الوُدِّي أو مُنبهات أدرينالِيَّة الفِعْل (نموذج الأدرينالين adrenaline) التي تؤثر محيطيا فإنها تُنتج مركبات دوائية جديدة تتصف كيميائيا بأنها:

■ أكثر مقاومة للاستقلاب **metabolism**

■ وأكثر لا قطبية **nonpolar**

■ ولها مقدرة أفضل على عبور الحائل (الحاجز) الدموي الدماغي **blood-brain barrier (BBB)**

مما يجعلها تؤثر أيضا على الجهاز العصبي المركزي. وتتصف هذه المركبات فارماكولوجيا **بزيادة التأثيرات**

المركزية central نسبة إلى التأثيرات المحيطية **peripheral**. تسمى عندئذ هذه المركبات بالأدوية

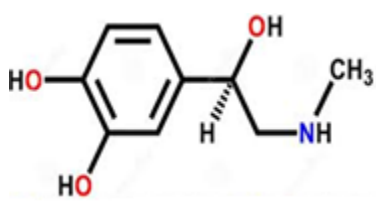
المحاكية للوُدِّي المركزية **central sympathomimetic agents** والتي يُعد نموذجها الأمفيتامين.

□ إضافة إلى التأثيرات المنبهة للجهاز العصبي المركزي **CNS-stimulating effects**، التي

تتظاهر **بالاستثارة** (التنبية) **excitation** وزيادة **اليقظة** (الأرق ، السُّهاد) **increased**

wakefulness فان الأدوية المحاكية للوُدِّي المركزية **central sympathomimetic**

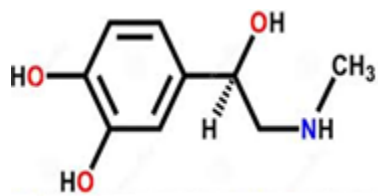
agents، لها تأثيرات مُفقِّدة للشَّهِيَّة **anorexiant**.



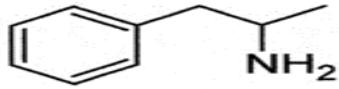
مُحاكيات الجهاز العصبي الؤدي المركزية CENTRAL SYMPATHOMIMETICS PSYCHOMOTOR STIMULANTS المنبهات النفسية الحركية

□ وهكذا فان فعالية الأدوية المحاكية للؤدي (أدرينالية المفعول **noradrenergic**) المركزية هي الأساس لفعالية هذه المركبات. وهناك **تأثيرات مركزية أخرى** ، خاصة للمركبات ذات **المفعول الدوباميني dopaminergic** و **المفعول السيروتونيني serotonergic** ، يمكن أن تكون فعالة في **التنبيه النفسي** .

□ في بعض المركبات ، تكون نسبة فعالية **الاستثارة (التنبيه) وزيادة اليقظة** إلى فعالية فقد الشهية **منخفضة** فتعد هذه المركبات من **مُفقدات الشَّهْيَة anorexians** وتظهر اللوحة التالية مجموعة من هذه المركبات .



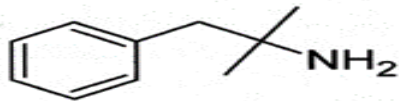
مُحاكيات الجهاز العصبي الؤدي المركزية CENTRAL SYMPATHOMIMETICSSYNCHOMOTOR STIMULANTS المنبهات النفسية الحركية



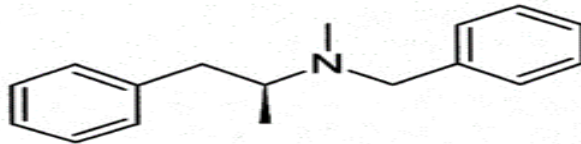
Amphetamine



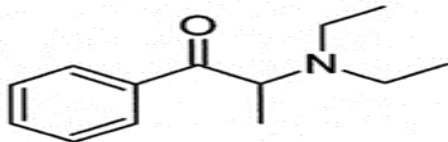
Methamphetamine



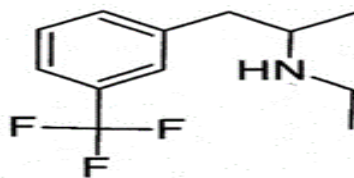
Phentermine



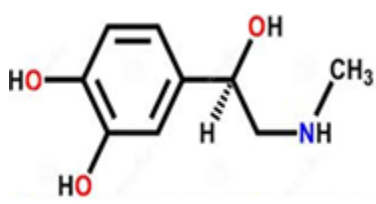
Benzphetamine



Diethylpropion



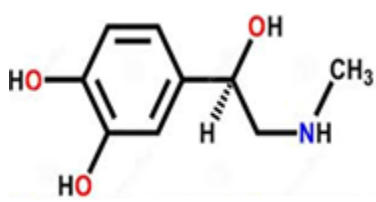
Fenfluramine



مُحاكيات الجهاز العصبي الؤدي المركزية CENTRAL SYMPATHOMIMETICS PSYCHOMOTOR STIMULANTS المنبهات النفسية الحركية

علاقة البنية – التأثير (SAR) Structure –Activity relationships

- (١) الملامح البنيوية للأدوية المحاكية للؤدي المركزية تحمل مجموعة البيتا فينيل إيثيل أمين β -phenyl ethyl amine والمفعول وهذه المجموعة يمكن أن تعطي بعض الانتقائية في التأثير في الجهاز نورأدرينالي
- (٢) تتعطل فعالية مشتقات البيتا فينيل إيثيل أمين نورأدرينالينة المفعول ، ذات التأثير المحيطي ، بسهولة بواسطة إنزيم المونو أمين أوكسيداز ((MAO في الجسم .
- (٣) إن تفريع السلسلة الأمينية بجذور ألكيلة صغيرة على الكربون المجاور للنتروجين الفا (α) الأميني يزيد الفعالية على الجهاز العصبي المركزي بدلا من الفعالية المحيطية (مثلا كما في الأمفيتامين بسبب تأخير الاستقلاب الناجم عن الإعاقة الفراغية).
- (٤) إن تفريع السلسلة الأمينية بجذور ألكيلة صغيرة على الكربون المجاور للنتروجين الفا (α) يولد مركزا عديم التناظر المرآتيّ chiral center فالمصاوغ S الميمن dextro(S) isomer للأمفيتامين هو أقوى ب ١٠ مرات من المصاوغ R الميسر levo(R) isomer للاحية الفعالية الاستثارية (المنبهة) alerting activity واقوى بقرابة ٢ مرة للاحية الفعالية المحاكية للدّهان psychotomimetic وُهام ، هذيان ، هلّس) .



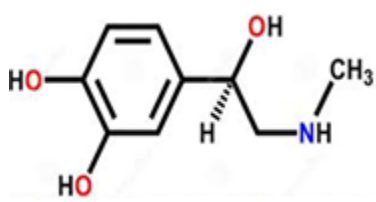
مُحاكيات الجهاز العصبي الؤدي المركزية CENTRAL SYMPATHOMIMETICS PSYCHOMOTOR STIMULANTS المنبهات النفسية الحركية

علاقة البنية – التأثير (SAR) Structure –Activity relationships

(٥) إن إدخال ميثيل على نتروجين المجموعة الأمينية يزيد الفعالية الفارماكولوجية (مثلا ، قارن الميثيل أمفيتامين مع الديكسترو أمفيتامين ، فالميثيل أمفيتامين له فعالية مركزية قوية وفعالية محيطية اقل).

(٦) إن إدخال مجموعتي ميثيل على نتروجين المجموعة الأمينية ينقص الفعالية.

(٧) إن إدخال جذر واحد اكبر من الميثيل على نتروجين المجموعة الأمينية ينقص الفعالية الاستثنائية (المنبهة)، لكن العديد من المركبات تحتفظ بالفعالية المفقدة للشهية. وبالتالي، يستعمل بعض هذه المركبات بوصفها مفقدة للشهية، خاصة أنها أقل إمكانية للمعاورة abuse من الأمفيتامين.



مُحاكيات الجهاز العصبي الؤدي المركزية
CENTRAL SYMPATHOMIMETICS
SYNCHOMOTOR STIMULANTS المنبهات النفسية الحركية

جرت دراسة مجموعة مُحاكيات الجهاز العصبي الؤدي
المركزية- الالمفيتامين ومفقدات الشهية قي الفصل الرابع:

أمفيتامين .Amphetamine

هيدروكسي أمفيتامين .Hydroxy amphetamine

بروبيل هيكزيدرین .Propylhexedrine(benzedrex)

فينترمين . Phentermine

كلورفينترمين .Chlorphentermine

resulting in mydriasis

it is used medically in eye drops to dilate the pupil (a process called mydriasis), so that the back of the eye can be examined. It is also a major metabolite of amphetamine and certain substituted amphetamines.

المنشطات النفسية PSYCHOANALEPTICS II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

تصنف مُضادات الاكتئاب فارماكولوجيا وكيميائيا على النحو الآتي:

١. مثبطات إنزيم المونو أمين أوكسيداز Mono–Amine–Oxidase Inhibitors
M.A.O.Is

2. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants
مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

3. مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake
Inhibitors(SSRIs) .

4. مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومناهضات مستقبلات السيروتونين
-HT2A Antagonist هـ

5. مثبّطات استرداد النور أبينيفرين (النورأدرينالين) الانتقائية.
Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNERIs)
6. مُضادات اكتئاب متنوعة Miscellaneous Antidepressants

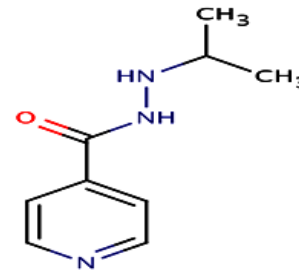
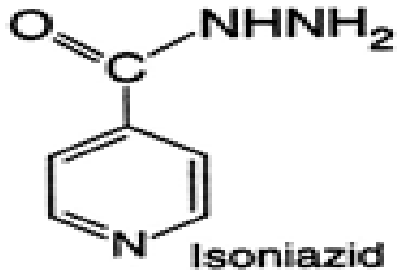
II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

١. مثبطات إنزيم المونو أمين أوكسيداز Mono-Amin-Oxydase

Inhibitors(M.A.O.Is)

يبرز تاريخ تطور مثبطات المونو أمين أوكسيداز دور موهبة الاكتشاف بالصدفة serendipity في مجال الأدوية، من الإيزونيازيد Isoniazid (من الأدوية المضادة للسسل antitubercular) إلى تخليق إيبرونيازيد iproniazid بإدخال جذر ايزوبروبيل. واستُعمل هذا المركب لمعالجة مرضى السل وكانت فعاليته اقوى من الايزونيازيد. ولكن لوحظ لدى هؤلاء المرضى أرقا نتيجة لتنبيه الجهاز العصبي المركزي ((CNS، فجرى سحب الدواء من السوق التجارية.

ومن خلال التجارب للإيبرونيازيد على الحيوانات في الأحياء in vivo مع إنزيم المونو أمين أوكسيداز المنقى لوحظ أن الإيبرونيازيد يشبط هذا الإنزيم مما أدى إلى زيادة في مستويات النورأدرينالين والسيروتونين في المشبكي synaptic وبالتالي حدوث الأرق . وهكذا فقد جرى إعادة إدخال الإيبرونيازيد في المداواة بوصفه مضادا للاكتئاب .antidepressant



II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

١. مثبطات إنزيم المونو أمين أوكسيداز Mono-Amin-Oxydase

Inhibitors(M.A.O.Is)

(١) سلفات الفينيلزين Phenelzine Sulfate

البنية: ٢-(فينيل إيثيل) هيدرازين سلفات .

الاستعمال: سلفات الفينيلزين هو مضاد اكتئاب يعطل إنزيم المونو أمين أوكسيداز أو
تيمه العامل cofactor على نحو غير عكوس irreversibly من خلال أكسدته
إلى الديازين diazine الذي ينشطر إلى جزئ نيتروجين وذرة هيدروجين ، وجذر
فينيل إيثيل حر phenethyl free radical وهذا سيكون الجزء الفعال
active species في التثبيط غير العكوس.

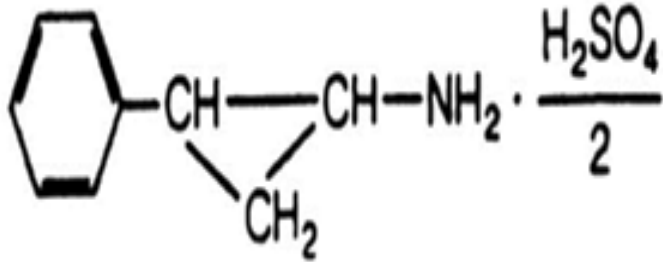
يعطى في بداية المعالجة مضادا للاكتئاب بمقدار صغير ١٥ ملغ ثلاث مرات يوميا ثم يزداد
المقدار حتى ٦٠ ملغ يوميا حسب الحالة المرضية ، ثم يخفض المقدار .

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

١. مثبطات إنزيم المونو أمين أوكسيداز Mono-Amin-Oxydase

Inhibitors(M.A.O.Is)

(٢) سلفات ترانيل سيبرومين Tranylcypromine sulfate



جرى تخليق سلفات ترانيل سيبرومين

Tranylcypromine sulfate لأن

يكون مضاهئاً للأمفيتامين (لاحظ أن جذر الألفا
ميشيل للأمفيتامين المدمج مع ذرة البيتا كربون).

له بعض خواص الأمفيتامين ، التي تفسر لماذا له
تأثير منه مباشر على الجهاز العصبي المركزي
آخر غير التأثير المثبط لإنزيم المونو أمين
أوكسيداز فقط ، فله آليتي تأثير.

يستعمل بمقدار ١٠ - ٥٠ ملغ ، حسب الحالة ،
ويبدأ تأثيره بعد ٢ - ٣ أسابيع . ١٠١

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

في البداية كانت مثبطات استرداد أحاديّات الأمين مجموعة أدوية ذات قرابة كيميائية شديدة أطلق عليها مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات **tricyclic antidepressants**، لكن الآن تشمل مركبات متنوعة كيميائياً.

وعلى نحو عام، فإنها كلها تُحصر (تثبط) استرداد الناقل العصبي **block neuronal reuptake** للنور أبينيفرين (نورأدرينالين) **NE** أو السيروتونين **5-HT** أو كليهما.

التأثير الإجمالي لهذه الأدوية هو زيادة مستويات أحاديّات الأمين في المشبك **monoamine in the synapse**. وان المحافظة على مستويات عالية من نور أبينيفرين (نورأدرينالين) **NE** أو السيروتونين **5-HT** أو كليهما في المشبك هو الأساس في التأثير المضاد للاكتئاب.

ويجب الملاحظة أن تأثير هذه الأدوية لا يبدأ مباشرة بعد إعطاء الدواء إنما يتطلب الأمر مرور زمن قرابة ٢ أسبوع أو أكثر حتى يبدأ التأثير ، وهذا ما يطلق عليه زمن التلكؤ **time lag**

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

بغية تخفيف أو إلغاء التأثيرات الثانوية (أو الضائرة) adverse effects لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات
مثل

(١) التأثير المحدث لاضطرابات النظم القلبية proarrhythmic أو

(٢) التأثير المضاد للفعل الكولينى anticholinergic جفاف الفم ، احتباس البول ، الإمساك ، تشوش
الرؤيا و سرعة ضربات القلب) أو

(٣) التأثير المحصر للمستقبلات أدرينالية المفعول) adrenergic receptor blockade انخفاض
الضغط الانتصابى (orthostatic hypotension) أو

(٤) التأثير المناهض لمستقبلات الهيستامين (التهدئة والنعاس)،

فقد جرى في سبعينات القرن العشرين الحصول على مضادات اكتئاب جديدة (الجيل الثانى) ،
أكثر انتقائية وأكثر تحملا . وهذه حالة المابروتيلين maprotiline رباعى الحلقات
trazodone له بنية كيميائية بسيطة أكثر).

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

تصنف مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات حسب ثلاث مجموعات:

A- مشتقات الدي بنزوآزيبين Dibenzoazepines

B- مشتقات دي بنزسيكلوهيبتادين Dibenzocycloheptadienes

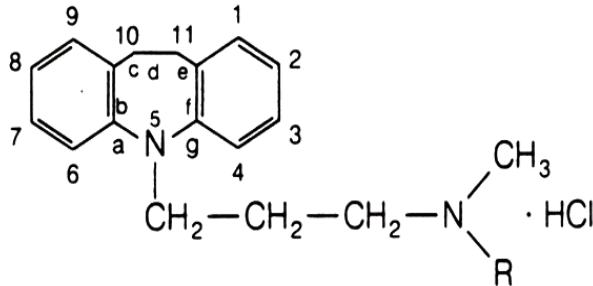
C- مركبات مضادة للاكتئاب مختلفة: ايزوستيرات الأميتريبتيلين.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

علاقة البنية – التأثير (SAR) Structure –Activity relationships



Imipramine: R = CH₃
Desipramine: R = H

١. تتضمن مشتقات **الدي بنزوديهيدروازيبين** المضادة للاكتئاب نواة

مكونة من حلقتي عطريتين متحدتين عبر حلقة ثالثة

ديهيدروازيبين dehydroazepin مرتبطة بسلسلة أمينية جانبية

من ثلاث ذرات كربون (أحيانا اثنتين) تحمل فيها ذرة النتروجين **جذر**

ميثيل واحد monomethyl أو **جذري ميثيل اثنين**

dimethyl-substituted. كما هو ظاهر في بنية الإيمبرامين

و الديس ابرامين desipramine أعلاه .

٢. إن بنية كل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات قريبة من بعضها بعضا ، وبالتالي ، **تملك خواصا**

فارماكولوجية متقاربة .

٣. المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية **جذري ميثيل اثنين تنزع لان** تولد تأثير جانبي

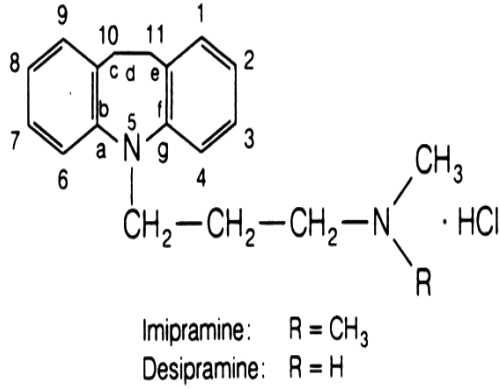
مُهدئ sedative ، بينما التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية **جذر ميثيل واحد تنزع لان**

تولد تأثير جانبي مُنبه stimulatory

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

علاقة البنية – التأثير (SAR) Structure –Activity relationships



٤. تنزع المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية جذري ميثيل اثنين dimethyl compounds لأن تكون نسبة تأثيرها في تثبيط استرداد السيروتونين (5-HT) أعلى من استرداد النورأدرينالين (النور إيبينيفرين). وبالعكس ذلك ، تنزع المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية جذر ميثيل واحد monomethyl compounds لأن تكون نسبة تأثيرها في تثبيط استرداد النورأدرينالين (النور إيبينيفرين) أعلى من استرداد السيروتونين (5-HT) وهذا يعني أنها انتقائية لتثبيط استرداد النورأدرينالين (النور إيبينيفرين).

٥. المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية جذري ميثيل اثنين تولد تأثيرات جانبية مضادة للفعل الكوليناري (anticholinergic) جفاف الفم ، احتباس البول ، الإمساك ، تشوش الرؤية و سرعة ضربات القلب (أعلى من المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية جذر ميثيل واحد .

٦. عندما تُعطى المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية جذري ميثيل اثنين فإنها تُستقلب في الجسم وتحول بعملية نزع الميثيل N-demethylation إلى مركبات أحادية الميثيل (تكون نسبياً مهدئة وتصبح نسبياً منبهة).

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

التأثيرات الثانوية Side effects أو الضائفة adverse effects

بما أن لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تأثيرات جانبية **مضاد للفعل الكولين** anticholinergic (جفاف الفم ، احتباس البول ، الإمساك ، تشوش الرؤيا و سرعة ضربات القلب) **ومحصرة للمستقبلات أدرينالية المفعول** adrenergic receptor blockade (انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic hypotension) و التأثير المحدث لاضطرابات النظم القلبية proarrhythmic فيشكل ذلك أحيانا عقبة كبيرة في الاستعمال .

وفي حالة فرط الجرعة ، يمكن أن يكون ذلك قاتلا ، على اعتبار أنها ترتبط بشدة مع البروتينات الناقلة في الجسم ويصبح ، ففي حالة إسعاف المريض ، يصبح الديال dialysis غير فعال بغية نزع السم .

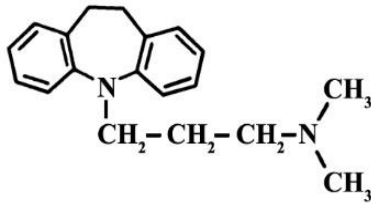
II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

A- مشتقات الدي بنزوآزيبين Dibenzoazepines.

(١) إيمبرامين (Imipramine (Tofranil



علاقة البنية – التأثير (SAR) structure –Activity relationships

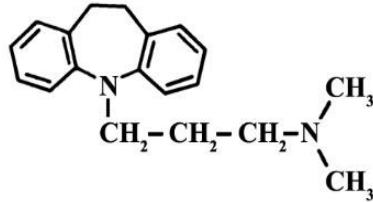
الإيمبرامين هو المركب القائد **lead compound** في سلسلة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs) وبنيته قريبة من بنية مضادات الدهون الفينوثيازينية حيث جرى استبدال جسر الإيثيلين ١٠-١١ **bridge** بالكبريت (البرومازين **promazine**).

يُعد الإيمبرامين المركب النمطي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ثنائية الميثيل **typical of dimethylamino compounds**, التي لها تأثيرات جانبية مضادة للفعل الكوليني **anticholinergic** ومهدئة ومضادة للهستامين (إحصار مستقبله الهستامين **H1** المركزية **central H1 block**).

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors



A- مشتقات الدي بنزوآزيبين benzoazepines

(١) إيمبرامين (Imipramine (Tofranil

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

ينزع الإيمبرامين لأن تكون نسبة تأثيره في تثبيط استرداد السيروتونين أعلى من استرداد النورأدرينالين (النور أبينيفرين) ، ومن المحتمل تسميته بمثبط نقل السيروتونين **serotonin transporter** **inhibitor (SERTI)** الانتقائي .

لكن تحوله بعملية استقلاب داخل الجسم بنزع الميثيل **N-demethylation** إلى المركب نورإيمبرامين (ديس ايرامين) **desipramine** أحادي الميثيل وبالتالي يصبح الدواء غير انتقائي، ويتميز بأنه أقل توليدا للتأثيرات الثانوية المضادة للفعل الكوليني وأقل تهديّة وأكثر تنبهاً وهذه خواص مثبط نقل النورأدرينالين (النور أبينيفرين) الانتقائية **SNERI** ، وبالتالي فان الإيمبرامين مثبط نقل غير انتقائي .

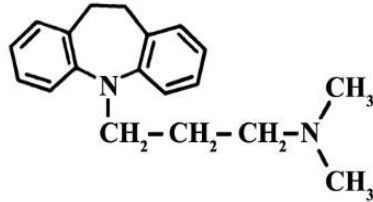
II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

A- مشتقات الـ بنزوترازين benzoazepines

(١) إيميبرامين (Imipramine (Tofranil



التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يستعمل في معالجة حالات الاكتئاب العامة والحمود ويعطي في بداية المعالجة بمقدار خفيف ٢٥-٧٥ ملغ ثم يزداد المقدار تدريجياً حتى ٣٠٠ ملغ إذا لزم الأمر.

يستعمل أيضاً الإيميبرامين في معالجة بول الفراش (سلس البول الليلي) Enuresis لدى الأطفال ما فوق عمر ١٢ سنة ويعطى بمقدار ٥٠ ملغ قبل النوم،

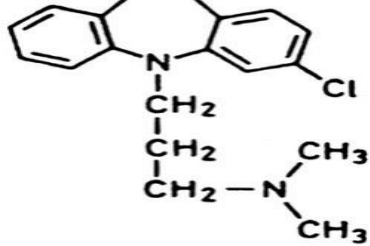
مع ملاحظة إن استعمال الإيميبرامين لأجل هذه الغاية يجب أن يكون بعد استبعاد كل مرض عضوي عند الطفل وحسب إرشادات الطبيب المعالج.

يستعمل في المداواة حالياً بعض مشتقات الإيميبرامين التي لا تختلف عن بعضها إلا بطبيعة السلسلة الجانبية.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors



A- مشتقات الدي بنزوآزيبين **Dibenzoazepines**.

(٢) كلوميبرامين **Clomipramine (Anafranil)**

- يملك الكلوميبرامين بنية كيميائية مشابهة لبنية الإيمبرامين (مضاد اكتئاب) من جهة ولبنية الكلوربرومازين (مضاد دُهان) من جهة ثانية.

- إن إدخال ذرة كلور في الموقع ٢ بدلا من الهيدروجين في بنية الإيمبرامين قد زاد الفاعلية **potency** بسبب زيادة التوزع إلى الجهاز العصبي المركزي واكتسب الكلوميبرامين فاعلية ٥٠ مرة أكبر من فاعلية الإيمبرامين في بعض المقاييسات الحيوية **bioassays** لكن هذه الفاعلية لم تظهر سريريا عند البشر.

- يستعمل الكلوميبرامين في معالجة حالات الاضطراب الوسواسي القهري **obsessive - compulsive disorder** ، قلق مترافق مع اكتئاب ، ويعطى بمقدار ٣٠-٧٥ ملغ في اليوم عن طريق الفم. ويمكن أن يعطى أيضاً عن طريق الحقن الوريدي مع المصل الفيزيولوجي.

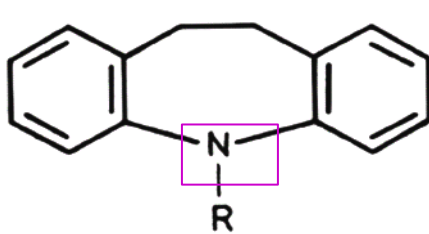
- يستعمل أيضاً مع معالجة سلس البول للأطفال أكبر من عمر ٦ سنوات ويعطى بمقدار ٣٠-١٠ ملغ/يوماً وحسب إرشادات الطبيب المعالج.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

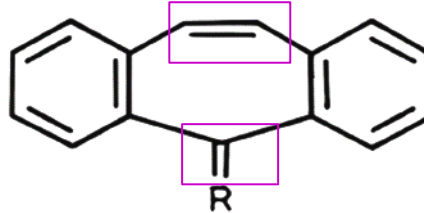
٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

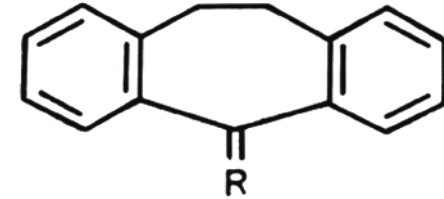
B- مشتقات دي بنزوسيكلو هيبتادين Dibenzocycloheptadienes



Dibenzo[b,f]azepine



Dibenzo[a,d]cycloheptatriene



Dibenzo[a,d]cycloheptadiene

علاقة البنية – التأثير (SAR) Structure –Activity relationships

(١) عند استبدال المجموعة $\text{CH}=\text{}$ بالمجموعة $\text{NH}-$ في بنية الدي بنزو آزيبين تم الحصول على مشتقات **الدي بنزو سيكلو هيبتادين**،

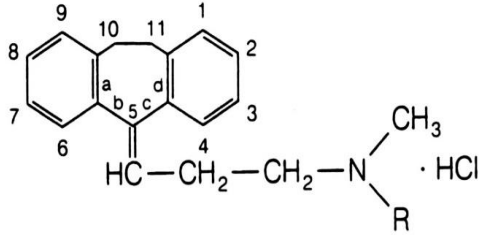
(٢) وعندما أشبع أحد الروابط **المضاعفة** في نواة الآزيبين لهذه المشتقات تم الحصول على مركبات **الدي بنزوسيكلو هيبتادين**، وذلك بالأسلوب نفسه الذي تم به الحصول على مركبات الإيمينو دي بانزيل (الدي بنزودي هيدرو آزيبين) المضادة للاكتئاب،

(٣) وعند إضافة **السلسلة الأمينية الجانبية (الجزء R)** ظهرت **الفعالية المضادة للاكتئاب** التي تتمتع بها هذه المشتقات.

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Reuptake Inhibitors

B- مشتقات دي بنزوسيكلو هيبتادين cycloheptadienes



Amitriptyline: R = CH₃
Nortriptyline: R = H

(١) أميتريبتيلين (Elavil) Amitriptyline

يُعد الأميتريبتيلين المركب النموذجيّ **typical** لمضادات الاكتئاب ثنائية الميثيل على الآزوت **dimethyl compounds** ، فهو يتمتع بتأثير منبه (منشط) للأخلاط المُرّهقة مصحوب بتأثير مهدئ نتيجة وجود جذري ميثيل على الآزوت، ولكن بعد نزع جذر الميثيل في العضوية الحية يتحول إلى نور تريبتيلين **nortriptyline** فيصبح تأثيره أكثر تنبيهاً وأقل تهديّة. لكن التأثير النهائي للأميتريبتيلين غير انتقائي.

والأميتريبتيلين أحد أكثر مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التي تولد تأثيرات جانبية مضادة للفعل الكولينجي **anticholinergic** (جفاف الفم ، احتباس البول ، الإمساك ، تشوش الرؤيا و سرعة ضربات القلب) وتهديّة **sedation** (التأثير المناهض لمستقبلات الهيستامين) .

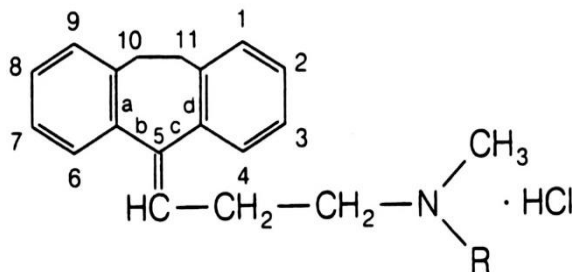
يستعمل الأميتريبتيلين في معالجة الاكتئاب النفسي ولا سيّما ذي المنشأ الداخلي وفي معالجة حالات الشعور بالخجل الاجتماعي وعدم التوازن النفسي ويعطى بمقدار ٧٥ ملغ في بداية المعالجة ثم يزداد المقدار حتى ١٥٠ ملغ في اليوم عن طريق الفم، ويمكن أن يعطى زرقاً في الوريد أو في العضل.

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

Uptake Inhibitors مثبطات استرداد أحاديّات الأمين

B- مشتقات دي بنزوسیکلو هیتادین cloheptadienes

Amisriptyline (Elavil) أميتريبتيلين (١)



Amitriptyline: $R = \text{CH}_3$

Nortriptyline: $R = H$

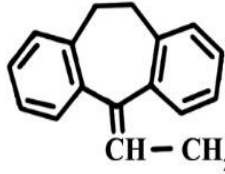
- يستعمل الأميتريبتيلين أيضاً في **معالجة بول الفراش** (سلس البول الليلي) عند الأطفال قبل عمر ١٦ سنوات ويعطى بمقدار ١٠ - ٥٠ ملغ قبل النوم بعد استبعاد كل مرض عضوي.
- يسبب استعمال الأميتريبتيلين بعض **الأعراض الجانبية الثانوية** مثل الإمساك. احتباس البول **difficulty in micturition**، اضطرابات عينية **blurred vision**، زيادة ضربات القلب، والنعاس. في حالة فرط الجرعة يحدث لدى المريض تنبيه شديد وتقلص **convulsion**. **restlessness** وفقد وعي **unconsciousness** واختلاجات.
- ويجب استعماله بحذر لدى مرضى القلب والدرق والكبد.
- ويجب عدم استعماله بالمشاركة مع مركبات **MAOI** أو مع مضادات الصرع.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

B- مشتقات دي بنزوسيكلوهبتادين Dibenzocycloheptadienes



(٢) نورتريبتيلين (Aventyl) Nortriptyline

- يستعمل في مواضع استعمال الأميتريبتيلين مضاداً للاكتئاب ويتميز عنه بتأثيره المهدئ الضعيف (جذر ميثيل واحد على الآزوت). ويعد من مثبطات استرداد النور أيبينفرين الانتقائية norepinephrine reuptake (SNERIs)(راجع علاقة البنية - التأثير أعلاه).
- يستعمل في حالات الاكتئاب والاضطرابات النفسية بشكل عام، وفي الاضطرابات المترافقة مع سن الإياس Menopause لدى النساء ويعطى بمقدار ١٠ - ٣٠ ملغ في اليوم عن طريق الفم.
- يمكن أن يعطى نورتريبتيلين (١٠) ملغ بالمشاركة مع هيدروكلوريد الفلوفينازين (مضاد دُهان) (٥,٠) ملغ بشكل أقراص لمعالجة القلق الخفيف والمتوسط الشدة المترافق مع الاكتئاب كما في الشكل الصيدلاني Motival

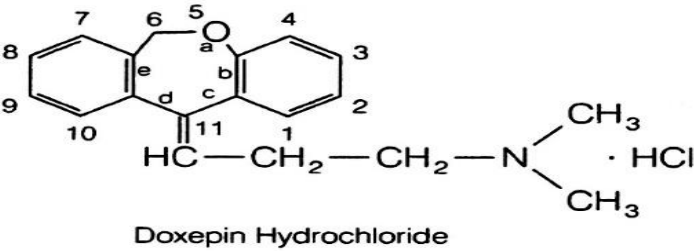
II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

C-مركبات مضادة للاكتئاب مختلفة: إيزوستيرات الأميتريبتيلين

(١) دوكسيبين Doxepin



البنية: يمكن اعتبار الدوكسيبين من إيزوستيرات الأميتريبتيلين حيث تم استبدال ذرة أوكسجين بمجموعة CH_2 في نواة السيكلوهيتادين حسب مفهوم المجموعات البايوايزوستيرية Bioisosteres المتعادلة فارماكولوجياً.

الاستعمال: يُعد الدوكسيبين من مثبطات استرداد السيروتونين والنور أبينيفرين مع تأثير جانبي مضاد للفعل الكولين anticholinergic وتأثير مهدئ قويان.

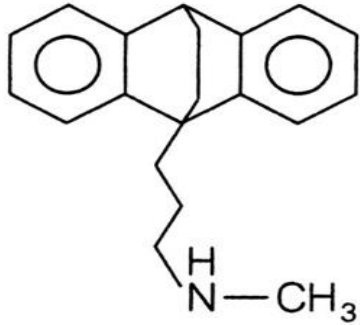
يستعمل مضاداً للاكتئاب ويتميز بتأثيره المهدئ والمركن ويعطى في حالة الاكتئاب والقلق بمقدار ٣٠ - ١٥٠ ملغ للبالغين.

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديّات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

C-مركبات مضادة للاكتئاب مختلفة: إيزوستيرات الأميتريبتيلين

(٢) مابروتيلين (Maprotiline(Ludiomil))



Maprotiline Hydrochloride

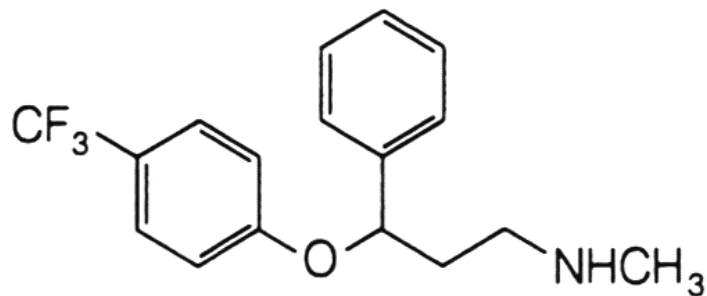
البنية: المابروتيلين من المركبات رباعية الحلقات tetracyclic المضادة للاكتئاب التي أدخلت في المداواة نتيجة دراسة علاقة البنية - التأثير للمركبات ثلاثية الحلقات. يشتق المابروتيلين من نواة دي بنزو بي سيكلو أوكتادين Dibenzo-bicyclo-octadiene التي يمكن أن تُرى كالمركبات ثلاثية الحلقات مع حلقة مركزية ذات جسر إيثيلين ethylene-bridged central ring. يتوافق الجزء الحامل للخاصة الدوائية pharmacophore مع ذلك الذي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

الاستعمال:

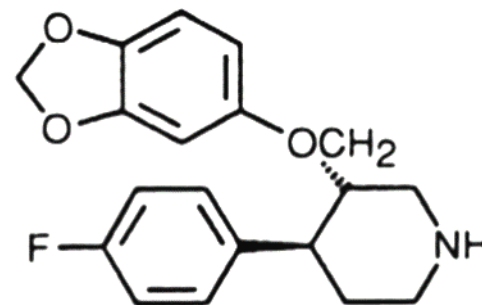
- يعد المابروتيلين من مضادات الاكتئاب الانتقائية بتثبيط نقل النورأدرينالين (النور أيبينيفرين) SNERI .
- وهو من المركبات الفعالة في الاضطرابات النفسية، حيث ينبّه (ينشط) الأخلاط (الأمزجة) المرهقة ويتميز (جذر ميثيل واحد على الآزوت) بتأثيره المضاد للقلق والمهدئ وتأثيراته المضادة للفعل الكوليني غير قوية وله تأثير منبه (stimulant)
- يعطى بمقدار ٥٠ - ١٥٠ ملغ في اليوم عن طريق الفم ويمكن أن يعطى حقناً عن طريق الوريد مع المصل الفيزيولوجي.
- يحظر استعماله مع مركبات MAOIs ويجب عدم تناول الكحول في أثناء الاستعمال. ولا يعطى في حالة قصور القلب والكلية والكبد.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

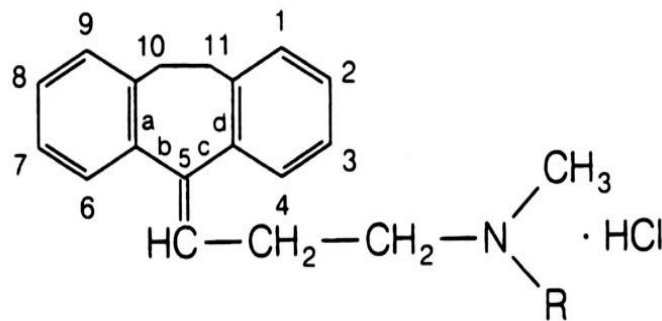
٣. مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs).



Fluoxetine



Paroxetine



Amitriptyline: R = CH₃

Nortriptyline: R = H

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٣. مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs).

تختلف بنية مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية عن ثلاثية الحلقات بان **الحلقة الوسطى قد انشطرت** ، وإحدى الحلقتين قد تموضعت فراغيا إلى الأمام .

إن التأثير الفارماكولوجي النهائي هو تأثير مجموعة كيميائية مشابهة للتوضع الفراغي لمشتقات البيتا أريل أمين- β **arylamine-like grouping** (كما هي الحال في ثلاثية الحلقات) ، وهذه المركبات تنافس على مقر ارتباط ركيزة بروتين نقل السيروتونين (SERT) serotonin transporter protein

إن العديد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs) ثنائية الميثيل على ذرة النتروجين هي من مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية , selective, لكن لأنها تستقلب إلى أحادية الميثيل في الجسم فتصبح انتقائية للنورأدرينالين (النور أيبينيفرين) ، مع ذلك ، فالتأثير النهائي هو غير انتقائي non selective

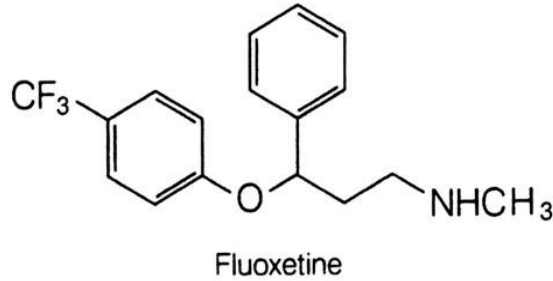
إن عدم وجود الحلقة الوسطى في بنية هذه المركبات يلغي المجموعة الحاملة للخاصة الدوائية pharmacophoric group المضادة للفعل الكولين anticholinergic ، وبالتالي يخفف كثيرا أو يلغي التأثير الثانوي المضاد للفعل الكولين.

وعلى نحو إجمالي ، فهذا يخفف التأثير على الجهاز العصبي المركزي (CNS) ويزيد مأمونية الجهاز القلبي الوعائي cardiovascular. وبذلك ، تبقى التأثيرات الثانوية للسيروتونين serotonin مهيمنة predominate في هذه المركبات

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٣. مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake

Inhibitors (SSRIs).



(١) فلوكسيتين (Prozac) Fluoxetine

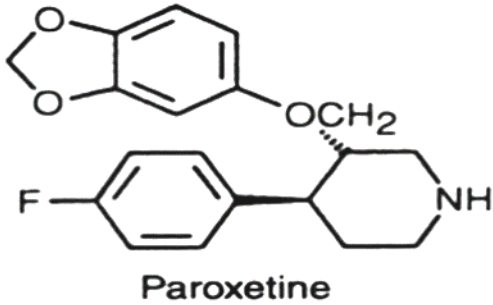
- يعد المصاوغ S أكثر انتقائية لبروتين نقل السيروتونين SERT مما هو لبروتين نقل الأدرينالين (النور أيبينفرين) NET. المستقلب الرئيسي هو المركب منزوع الميثيل N-demethyl compound الذي يملك نفس الفاعلية للمركب الأصل لكن أكثر انتقائية لبروتين نقل السيروتونين SERT مقابل بروتين نقل الأدرينالين (النور أيبينفرين) NET.
- يستعمل الفلوكسيتين مضاداً للاكتئاب في معالجة النُوب الاكتئابية ويعطى بمقدار من ٢٠ إلى ٦٠ ملغ/يوم عن طريق الفم، وفي معالجة الاضطراب الوسواسي القهري – obsessive compulsive disorder واضطرابات الهلع panic ويعطى بمقدار ٢٠ ملغ يوم عن طريق الفم. تحتاج المعالجة إلى أسبوعين أو أكثر بعد إعطاء الدواء حتى يظهر التأثير.
- لا يعطى للأطفال ما قبل عمر ١٥ سنة، ولا يتشارك مع المركبات MAOIs. يسبب استعماله^{٢٠} بعض الاضطرابات العصبية (أرق، نَزَق) في بداية المعالجة.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٣. مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake

Inhibitors (SSRIs).

(٢) باروكسيتين (Seroxat) Paroxetine



يستعمل الباروكسيتين مضاداً للاكتئاب في معالجة الثوب الاكتئابية الوصفية ويعطى بمقدار ٢٠ ملغ/يوم عن طريق الفم للبالغين، وفي معالجة الاضطراب الوسواسي القهري **obsessive – compulsive disorder**، **disorder** قلق مترافق مع اكتئاب، بمقدار من ٢٠ إلى ٦٠ ملغ/يوم ويجب أن لا يزيد المقدار عن ٤٠ ملغ للأشخاص المسنين. ويخفّف المقدار في حالة القصور الكبدي والكلوي.

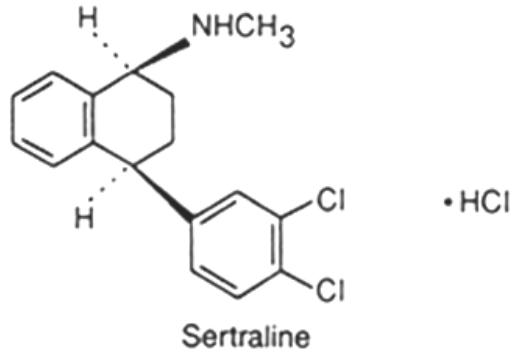
لا يعطى للأطفال أقل من عمر ١٦ سنة، ولا يُشارك مع مركبات M.A.O.Is ولا يعطى للمرأة الحامل أو المرضعة.

يسبب استعماله بعض الاضطرابات الهضمية (غثيان، قيء، إمساك، وإسهال) وبعض الاضطراب العصبية (نعاس، وهن، ثم أرق، وغيرها).

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٣. مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake

Inhibitors (SSRIs).



(٣) السيرترالين (Zoloft) Sertraline

(١) يستعمل السيرترالين مضاداً للاكتئاب في معالجة النُوب الاكتئابية الوصفية وفي الاضطراب الوسواسي القهري **obsessive – compulsive disorder** قلق مترافق مع اكتئاب.

(٢) ويعطى بمقدار ٥٠ إلى ٢٠٠ ملغ/يوما عن طريق الفم بحسب الحالة للبالغين. ل

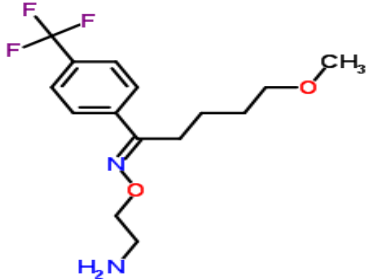
(٣) لا يعطى للأطفال أقل من عمر ١٥ سنة ولا يُشارك مع مركبات M.A.O.Is، ولا يعطى للحوامل والمرضعات. ويخفف المقدار في حالة القصور الكبدي والكلوي، ويعطى بحذر لدى الذين لديهم سوء امتصاص اللاكتوز والغلوكوز.

(٤) يسبب استعماله بعض الاضطرابات العصبية (أرق، نَزَق) في بداية المعالجة قد تبرر إنقاص المقدار اليومي، وقد يحدث أحيانا بعض النزف الدموي، وتتم المعالجة بإشراف الطبيب.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٣. مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية Selective Serotonin Reuptake

Inhibitors (SSRIs).



(٤) فلو فوكسامين (Faverin) Fluvoxamine

فلو فوكسامين من مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI).

- يستعمل على نحو رئيسي لمعالجة اضطراب الوسواس القهري – obsessive compulsive disorder (OCD) وأيضا لمعالجة الاكتئاب الشديد واضطرابات القلق anxiety disorders مثل نوبات الهلع واضطراب الكرب التالي للرضح – post-traumatic stress disorder

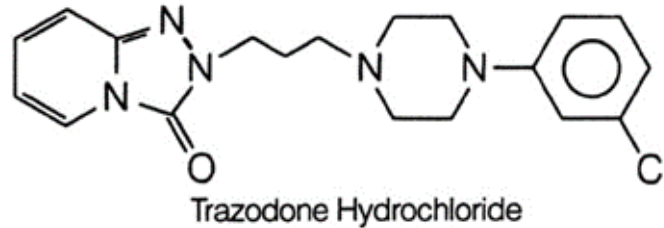
- يسبب استعماله، كما هي الحال لكل مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية، تأثيرات جانبية هضمية وعصبية وقلبية وجنسية بنسبة ١ – ١٠ % من المرضى .
- يعطى بمقدار ٥٠ – ٣٠٠ ملغ يوميا حسب إرشادات الطبيب.

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٤. مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومناهضات مستقبلات السيروتونين

٥-HT_{2A} Antagonist

هيدروكلوريد الترازودون Trazodone Hydrochloride



يملك الترازودون خواصاً مضادة للاكتئاب ومُزيلة للقلق معا من خلال تثبيط استرداد السيروتونين و
ومناهضة مستقبلات السيروتونين 5-HT_{2A}.

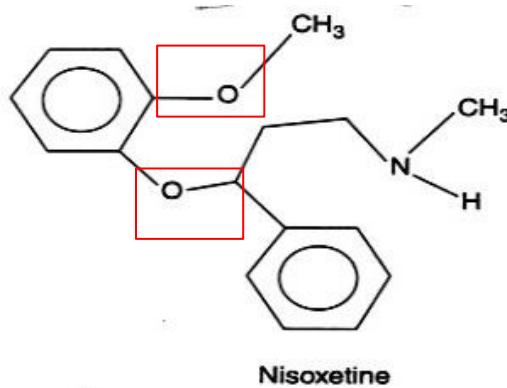
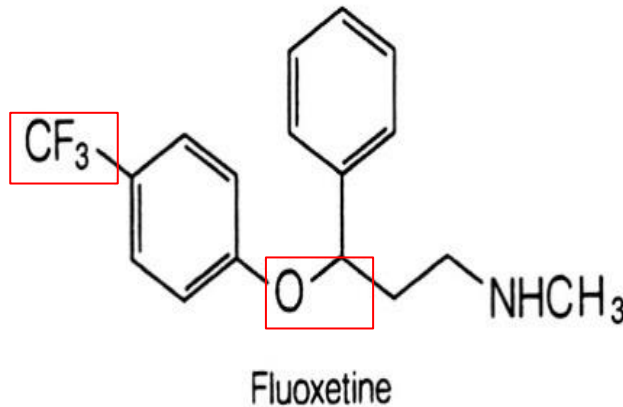
الاستعمال الأكثر شيوعاً للترازودون هو ليس مضاداً للاكتئاب وان ١٠٠ ملغ يمكن أن تستعمل
لأجل التأثير المسكن والمنوم.

المنشطات النفسية PSYCHOANALEPTICS
II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS
٥. مُثبطات استرداد النور أَيْنِيفِرِين (النورأدرينالين) الانتقائية.

Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNERIs)

إن دراسة آلية تأثير الفلوكسيتين (Fluoxetine (Prozac)) فتحت الطريق إلى دراسة مُثبطات استرداد النور أَيْنِيفِرِين (النورأدرينالين) الانتقائية: إذ أن تحريك المتبادل على الحلقة العطرية من الموقع بارا إلى الموقع أورثو في بنية الفلوكسيتين (ومشابهاته) انتج مُثبطات استرداد النور أَيْنِيفِرِين (النورأدرينالين) الانتقائية (SNERIs):

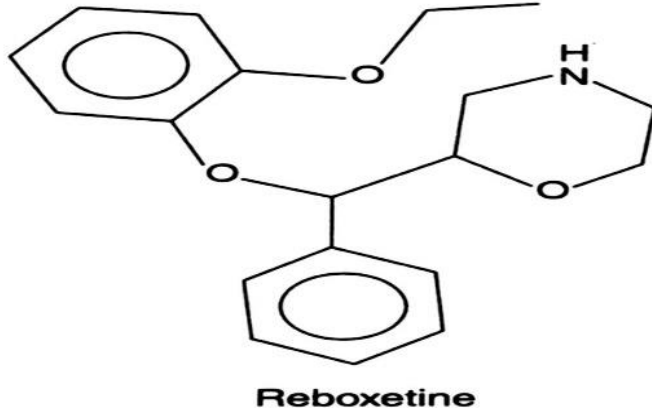
وَهَن



المنشطات النفسية PSYCHOANALEPTICS
II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS
٥. مُثبطات استرداد النور أَيْنِيفِرِين (النورأدرينالين) الانتقائية.

Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNERIs)

ريبوكسيتين (Edronax) Reboxetine



تُكمن الفعالية في المصاوغ SS والمركب التجاري هو المصاوغ SS وRR، وفعاليتته تفوق تلك التي للفلوكسيتين في معالجة الاكتئاب الوخيم ، وهو مسوق في أوروبا .

تعد المركبات ثلاثية الحلقات الديس إيرامين desipramine والنورتريبتيلين nortriptyline والمركب رباعي الحلقات المابروتيلين maprotiline مُثبطات استرداد النور أَيْنِيفِرِين (النورأدرينالين) الانتقائية (وجود ميثيل واحد على آزوت السلسلة الأمينية).

وتسبب التأثيرات الثانوية التي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لجهة التأثير المضاد للفعل الكوليناري anticholinergic والمضاد للهستامين (التهدئة sedation) لكن أقل من تلك التي تحمل جذري ميثيل على آزوت السلسلة الأمينية.

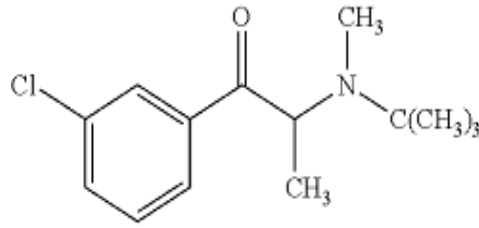
تعد مُثبطات استرداد النور أَيْنِيفِرِين (النورأدرينالين) الانتقائية من مضادات الاكتئاب الفعالة سريريا.

يستعمل ريبوكسيتين بمقدار ٢ - ٨ ملغ يوميا فمويا ، ويزداد المقدار بعد ٣ أسابيع حسب إرشادات الطبيب ، علما بان تأثيره يبدأ بعد ١٤ يوما من إعطائه .

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٦. مُضادات اكتئاب متنوعة Miscellaneous Antidepressants

بوبروبيون (Wellbutrin) Bupropion



BUPROPION

تُعد آلية تأثير البوبروبيون **معقدة** وتكتنف إحصار استرداد الدوبامين dopamine بطريق ناقل transporter الدوبامين ، لكن التأثير المضاد للاكتئاب الإجمالي نورأدريناليني المفعول noradrenergic يمكن القول أن مستقبله metabolite الهيدروكسي بوبروبيون يسهم في التأثير الإجمالي.

يستعمل مضادا للاكتئاب بمقدار ١٠٠ ملغ يوميا ثم بعد ٣ أيام يزداد المقدار بالتدريج حتى ٤٥٠ ملغ حسب الحالة المرضية وحسب إرشادات الطبيب.

مثبطات استرداد السيروتونين - النورادرينالين (SNRIs).

فينلافاكسين Venlafaxine

- فينلافاكسين Venlafaxine: يعد فينلافاكسين أول دواء من صنف جديد من مضادات الاكتئاب، **مثبطات استرداد السيروتونين - النورادرينالين**

serotonin–noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)

- وقد جرى تطوير مضادات الاكتئاب هذه في محاولة لتحسين النجاعة efficacy أكثر مما هي للأدوية المعيارية الأخرى. وكما يشير اسمها ، **فهي تمنع استرداد كل السيروتونين والنورادرينالين** (**نورابي نافرين**) ، آلية مشتركة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات . وكان يُؤمل أن ذلك يؤدي إلى أدوية لها نفس نجاعة ثلاثية الحلقات في الحالات الأكثر وخامة لكن من دون التأثيرات المضادة للموسكارين antimuscarinic (تشبه تأثيرات الاتروبين) ، أو القلبية ، أو التأثيرات السامة للأدوية الأقدم .
- أُلقت الدلائل الإرشادية للاكتئاب (NICE, 2009) الضوء على مقدرة التحمل الضعيفة نسبيا وتزايد اختطارات السمية بالمقارنة مع SSRIs . ولهذا ، **لا يوصف فينلافاكسين كخيار معالجة** ^{١٢٨} **من الخط الأول لمرضى الاكتئاب ذوي الاكتئاب المعتدل أو الوخيم .**

الأدوية النفسية Psychotropic Drugs

مشوشات نفسية
Psychodyslpetic

منشطات نفسية
Psychoanaleptic

مخمدات نفسية
Psycholeptics

مضادات الذهان
antipschotics

منومات، مهدئات
مزيلات قلق ومضادات الصرع
Hypnotics, Sedatives
Anxiolytics and
antiepileptics

مختلفة

مشتقات
البوتيروفينون

مضاهات
الفينوتيازينات

فينوتيازينات

سولبيريد
ريسبيريدون
اولانزابين

هالوبيريدول

ثيوكسين
لوكسابين
كلوزابين

ألكيل-
بيبيريديل

ألكيل-
بيرازينيل

ألكيل-أمين

تيوريدازين

تي اثيلين-
بيرازين

كلور-
برومازين

منومات: كلورال هيدرات
مهدئات: ميبروبامات
مزيلات القلق: بنزوديازيبينات
مضادات الصرع: فينوتوين
لاموتريجين

الأدوية النفسية
Psychotropic Drugs

مشوشات نفسية
PsychodysPetic

منشطات نفسية
Psychoanaleptic

مخمدات نفسية
Psycholeptics

مثبطات إنزيم
مونوأمينوأوكسيداز

مثبطات
إعادة قبط السيروتونين

مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات
مثبطات إعادة قبط أحاديات الأمين

ايبرونيازيد

فلوكسيتين
باروكسيتين
سيرترالين

إيزو
سيترات الأميتريبتيلين

دوكسيبين
مابروتيلين

مشتقات دي بنزوسيكلو
هيتاديين

أميتريبتيلين
نورتريبتيلين

مشتقات
الدي بنزو آزيبين

ايمبرامين
كلوميفرامين