

جامعة الشام

كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية الصيدلانية - ٢

المحاضرات الأولى والثانية

الأدوية النفسية

PSYCHOTROPIC DRUGS

٢٠٢٤-٢٠٢٣

أ. د عادل نوبل  
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 - **المُخْمِدات** الجهاز العصبي المركزي

**CENTRAL NERVOUS SYSTEM(CNS) DEPRESSANTS**

**المثبّطات أو المُخْمِدات النفسية**

ثانياً - **المُنبّهات** الجهاز العصبي المركزي

**CENTRAL NERVOUS SYSTEM(CNS) STIMULANTS**

**المُنبّهات (المُؤثّرات) النفسية**

# PSYCHOTROPIC DRUGS

## التصنيف: حسب Delay

### 1 المثبّطات أو المخدّمات النفسيّة :**Psycholeptics**

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

- **مُزيلات القلق anxiolytics** (البنزوديازيبينات مثل الديازيبام)
- **المنومات Hypnotics** (كلورال - باربيتوريات...)

- **المهدّئات Tranquilizers ، Sedatives** (ميبروبامات...)

- **مضادات الذهان Neuroleptics** (مشتقات الفينوتيازين، مشتقات البوتيروفينون).

### 2- المنشطات النفسيّة :**Psychoanaleptics**

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

- **المقويات النفسيّة Psychotonics** (الأمفيتامين...).

- **مضادات الاكتئاب Anti-depressants** (مركبات I.M.A.O....).

### 3- المشوشات النفسيّة :**Psychodysleptics**

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

- **مركبات مُحدثة للذهول، "مُخيّلة"**، **Stupeactive** (الأفيون - القنب الهندي...).

- **مركبات تحدث الهلّس "الهلوسة"** **Hallucination** وهي التي تؤدي إلى **فقد المحاكمة العقلية**، **الشعور الوهمي، ازدواجية الشخصية**، (L.S.D - بعض الفطور المهلوسة...).

## أولاً- مُخِّمِدات الجهاز العصبي المركزي

### DEPRESSANTS (CNS) CENTRAL NERVOUS SYSTEM

#### المثبّطات أو المُخِّمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

##### التصنيف:

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

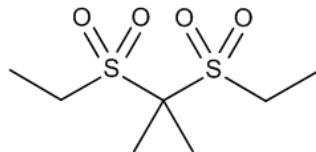
والحقيقة، إن هذه التصنيفات الفارماكودينامية ليست مطلقة، فإذا كان من الممكن تمييز آلية تأثير كل فئة (مهدئات، منومات، مضادات الذهان)، فإنه من الصعب تمييز استعمالات هذه الفئات إذا لم يتدخل عامل المقدار الدوائي. فالغاردينال (مشتق باربيتوري) له تأثير مهدئ بمقدار خفيف وتأثير منوم بمقدار وسطي وتأثير مضاد للصرع 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 الهيستامين، فمثلاً أن مركب البروميتازين يتمتع بخواص رئيسه مضادة للهيستامين ويتمتع أيضاً بخواص ثانوية مهدئة ومسكنة.

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

التصنيف:

أما التصنيف الذي سنتبعه في دراسة المُخْمِدات 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 ( cabamate of alcohols) **Urethans (كاربامات الأغوال)**
- (٧) - اليويرينيدات (البولييدات) **Ureides**
- (٨) - الباربتيوريات **Barbiturics**
- (٩) - مشتقات الهيدانتوين ومشابهاته البنوية **Hydanotoines**
- (١٠) - مشتقات البيبيريدين دي أون **Piperidindions**
- (١١) - مشتقات نواة الكينازولون **Quinazolonics**
- (٢١) - مشتقات نواة الأزيبين والبنزوديازيبين **Azpines and Benzodiazepines**

ب. مضادات الذهان (Antipsychotics) أو المضادة للفصام Neuroleptics  
antischizophrenic

وتشمل على:

1. مشتقات الفينوتيازين :Phenothiazines

- ذات سلسلة جانبية كيلية أمينية .Alkylamines

- ذات سلسلة جانبية بيبيرازينية .Piperazines

- ذات سلسلة جانبية بيبيريدينية .Piperidines

2. مضاهئات الفينوتيازينات: الثيوكسانثينات (ثيوثيكسين) وغيرها Analoques

3. مشتقات البوتيروفينون Butyrophenones

4. مركبات مختلفة البنية الكيميائية

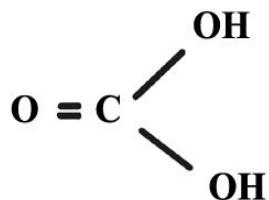
# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

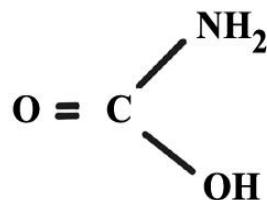
## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 1-الأوريتات URETHNS

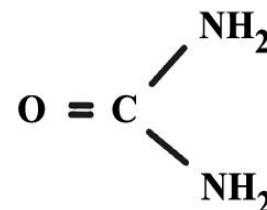
هي ايسترات لحمض الكارباميك Carbamic acid وتدعى أيضاً كاربامات الأغوال نسبة للأغوال المشتقة منها



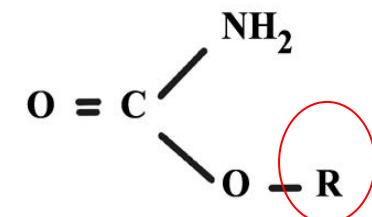
حمض الكربونيك



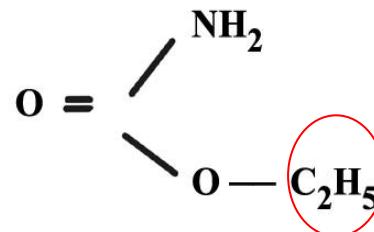
حمض الكارباميك



يوريا (بولة)



مشتق اوريتاني

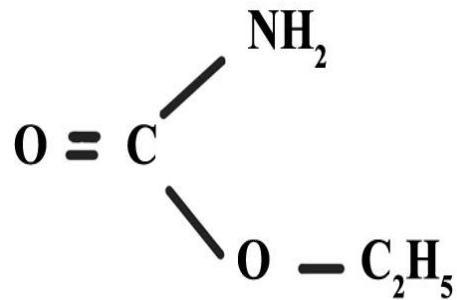


"الأوريتان"

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTI-EPILYPTICS 1-الأوريتات URETHNS



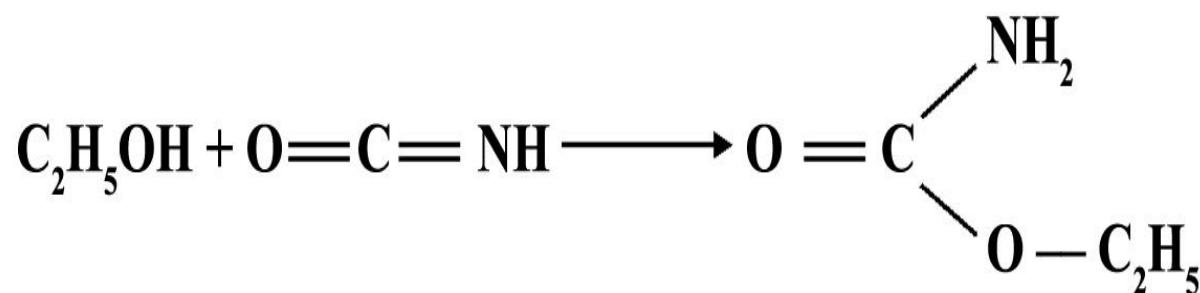
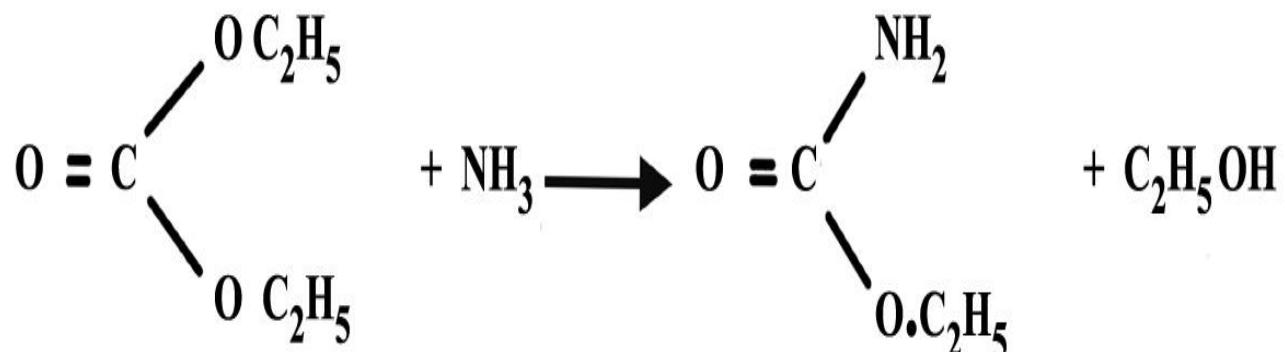
هو كاربامات الإيثيل أو  
أيستر حمض  
الكارباميك الإيثيلي.  
وأطلق عليه قديماً

عام 1884 اسم

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

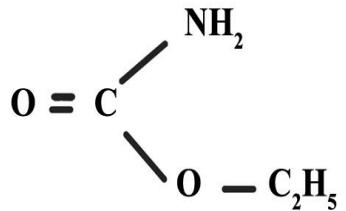
### الأوريتان Urethan

الاستحصلال :



المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة  
آ. المنومات، المهدئات، مُزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

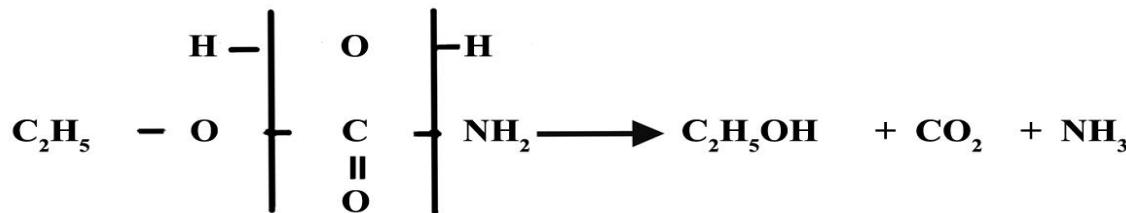


### 1-الأوريتّانات URETHANNS

#### الأوريتّان Urethann

الصفات:

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



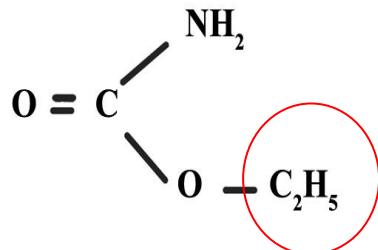
الاستعمال: يتمتع الأوريتّان بخواص منومة، حيث كان يستعمل بكميات 3 - 4 غ باليوم. أما الآن فقد ألغى استعماله كمنوم لأنّه يؤدي إلى تغيير في الصيغة الدموية بشكل قد يكون خطراً (نقص في عدد الكريات البيض) وهو على ما يبدو الوحيد من بين الأوريتّانات الذي له هذه الخواص.

يستعمل أحياناً في الوقت الحاضر في معالجة بعض حالات ابيضاض الدم Leukemia تحت المراقبة الطبية.

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS



### 1-الأوريتّانات URETHNS

مشتقّات الاوريتّان

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

للحصول على مشتقّات 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 ثالثية.
- ان تحويل المجموعة الغولية الى urethns يقوي الفعالية المثبطة لـ CNS

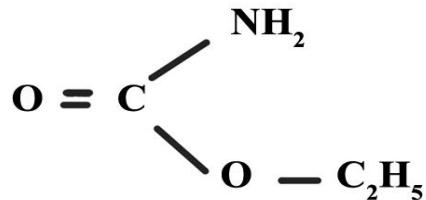
# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS

AND ANTIEPILEPTICS  
URETHNS-1

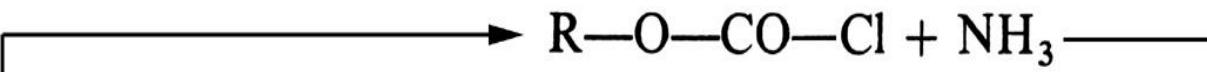
مشتقات الاوريتان



طرق الاستحصلال:

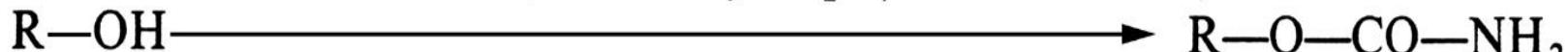
يستحصل على مشتقات الاوريتان ابتداء من **الأغوال** وذلك حسب طرق عديدة كما هو موضح فيما

a) +  $\text{COCl}_2$  (phosgene) يلي



b) +  $\text{OC}(\text{NH}_2)_2$  (uree)

c)  $\text{O}=\text{C}=\text{NH}$  (acide isocyanique)



d) +  $\text{Cl}-\text{OC}-\text{NH}_2$  (chlorure de carbamyle) (\*)

e)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2$  (ethylurethane)

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية

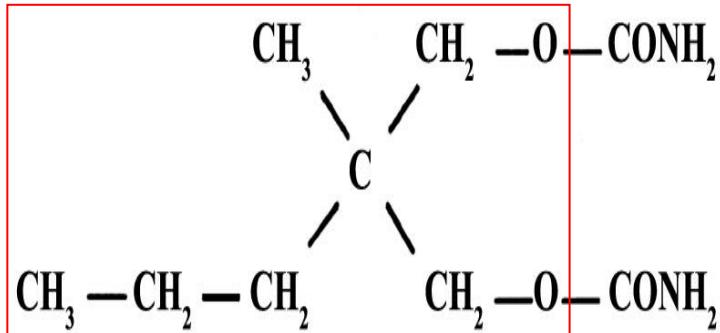
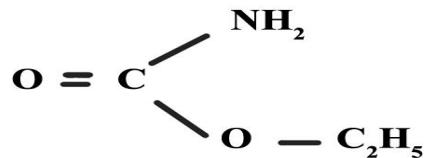
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS

AND ANTI-EPILEPTICS

### URETHNS -1

مشتقات الاوريتان



### • ميبروبامات Meprobamate

الاستعمال:

تستعمل الميبروبامات 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 تشنع العضلات .

التركيب:

مضاعف كاربامات (ميثيل - 2 بروبيل - 2 بروبان دي أول (3، 1 -).

## المُشطّات أو المُحمّدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

## أ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

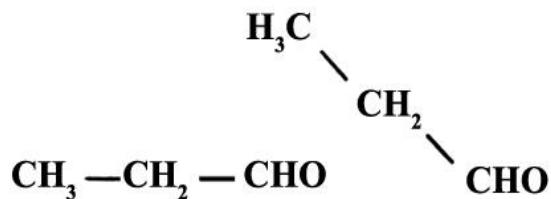
# HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

## 1-الأوريتانات URETHNS

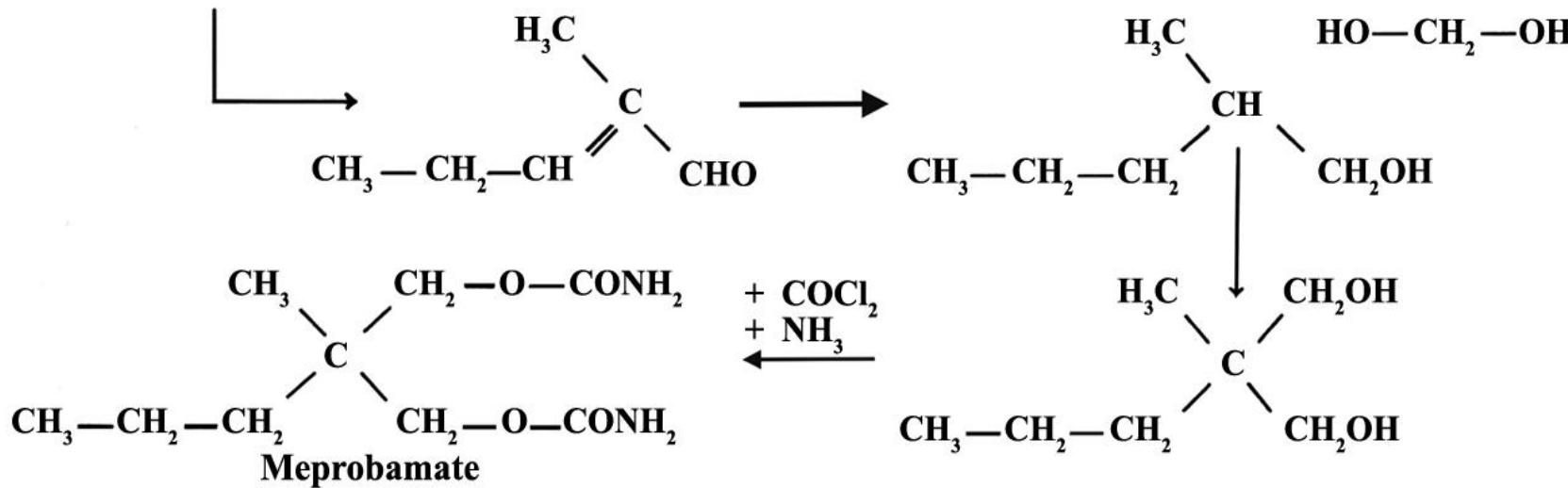
## مشتقات الاورپتان

## • میروبامات Meprobamate

## الاستحصال:



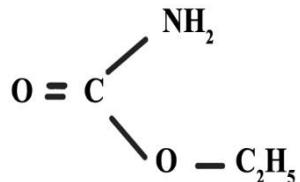
## Propionaldehyde



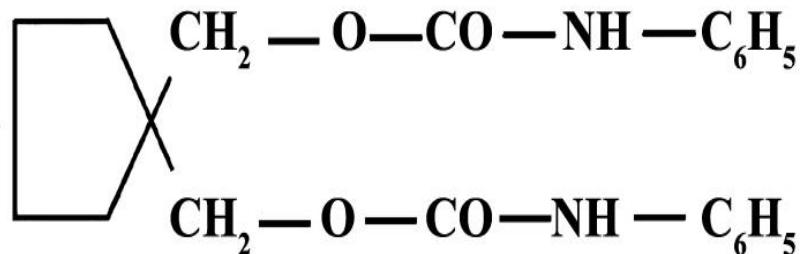
# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS



### 1-الأوريتات مشتقات الاوريتان



#### Cyclarbamate-Calmalone

التركيب:

مضاعف فينيل كاربامات السيكلوبنتيلدين دي  
ميثيل دي أول

#### • سيكلاربامات Cyclarbamate

الاستعمال:

يُستعمل السيكلاربامات مسكنًاً ومهدئًا في العديد من حالات التشنج الحشويّة وفي الآلام القطنية والمفصليّة بشكل عام.

يعطى بمقدار 0.25 – 1.5 غ في اليوم عن طريق الفم

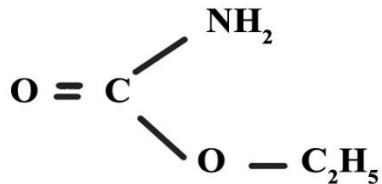
# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

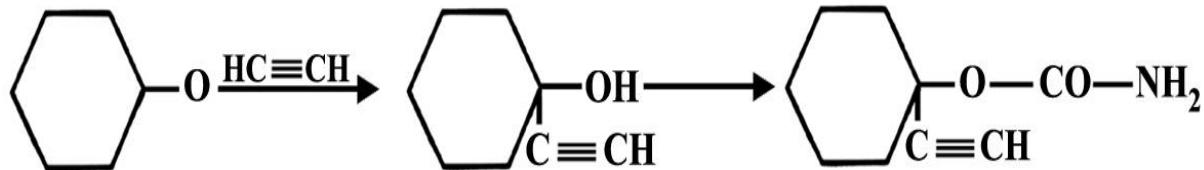
### URETHNS - 1

مشتقات الاوريتان



التركيب:

كاربامات الإيثينيل-1  
سيكلو-هكسانول



### • ايثينامات Ethinamate

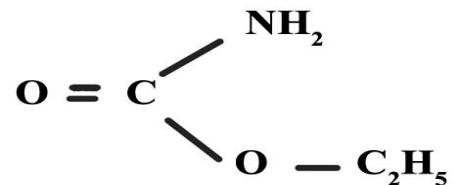
Cyclohexanone

Ethinamate

**الصفات:** بلورات بيضاء قليلة الانحلال في الماء، تتحل 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.

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية



آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## S, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 1-الأوريتات URETHNS

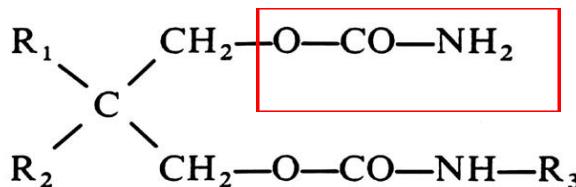
#### مشتقات الاوريتان

• متعددات المجموعة الاوريتانية المشابهة للمبيروبامات

علاقة البنية - التأثير:

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

يبين الجدول التالي بعضًا 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 المخدمة للجهاز العصبي المركزي.

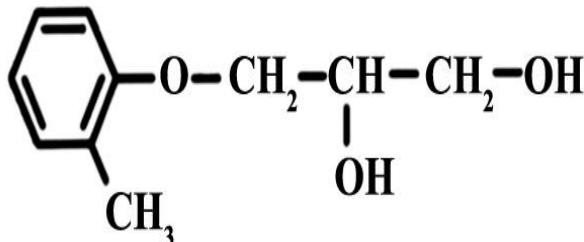
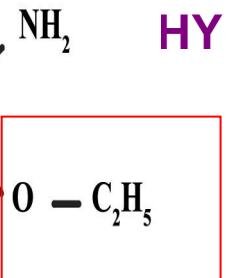
# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

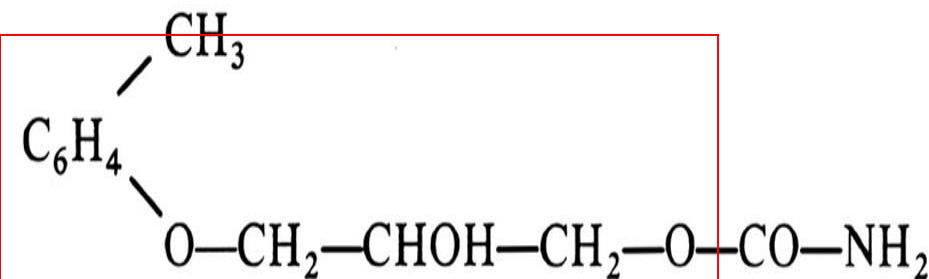
### 1-الأوريتات URETHNS

مشتقات الاوريتان



#### • ميفينيزين Mephenesin

يؤثر الميفينيزين مرخياً مركزاً للعضلات، فهو يرخي العضلات المتشنجه ويشط الانعكاسات السطحية.



#### ميفينيزين كربامات Mephenesin carbamate

يستخدم الميفينيزين كاربامات في مواضع استعمال الميفينيزين. حيث يستمر تأثيره مدة أطول.

التركيب:  
كاربامات - 1 (ميثيل - 2 فينوكسي) - 3  
بروبان دي أول - 1، 2.

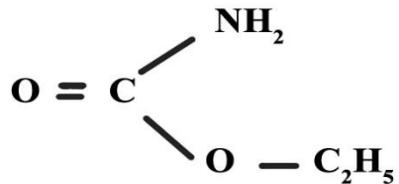
يستخدم مرخياً لتشنج العضلات ويعطى بمقدار 1 - 3 غ في اليوم.

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة

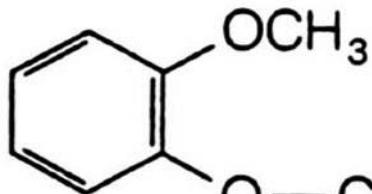
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

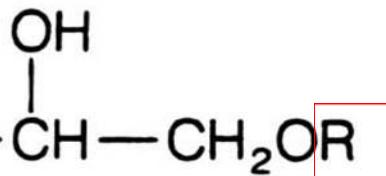
### 1-الأوريتّانات URETHNS



مشتقّات الاوريتّان



Guaifenesin:  $\text{R} = \text{H}$



Methocarbamol:  $\text{R} = \text{---C}(=\text{O})\text{---NH}_2$

• ميثوكاربامول Methocarbamol

يُستعمل الميثوكاربامول مرخيّاً للعضلات ومسكناً لل الألم ومهديّاً ويعطى بمقدار 1 - 2 غ في اليوم عن طريق الفم.

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

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

### آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

## 2. البيرييدات (البوليدات) UREIDES

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

ب. يورييدات ذات سلسلة مغلقة **Cyclic Ureides** مثل مونو أسيتيل اليوريا، ثنائي أسيتيل اليوريا آ.

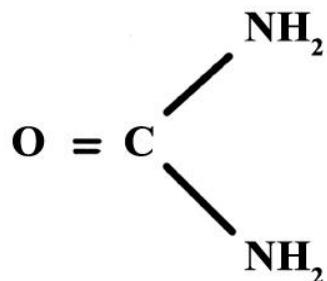
تنتج هذه المركبات من اتحاد اليوريا مع **الحموض ثنائية الوظيفة الكربوكسيلية**، فمع **حمض الأوكساليك** **Oxalyl urea** أو مع **حمض الغليكوليك** **Oxalic acid** **هيدانتوين** **htdantoin** أو مع **حمض المالونيك** **malonic acid** **حمض الباربوريك** **barbituric acid**

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية

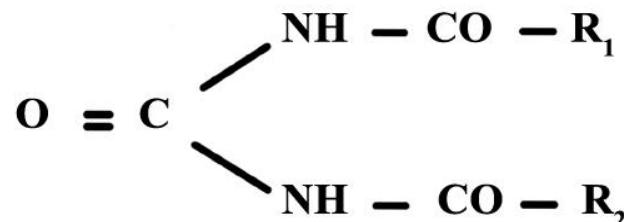
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

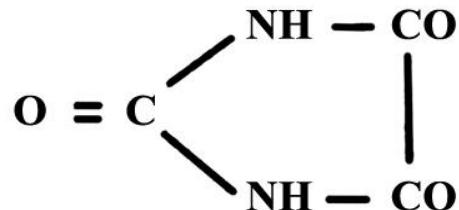
### 2. الـUREIDES ( الـبـولـيدـات )



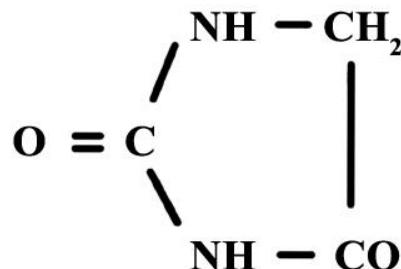
بولة



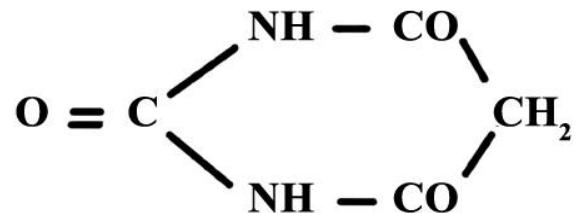
بوليد ذو سلسلة مفتوحة



اوکزالیل اورہ



هیدانتوئین



حمض باربیتوريک

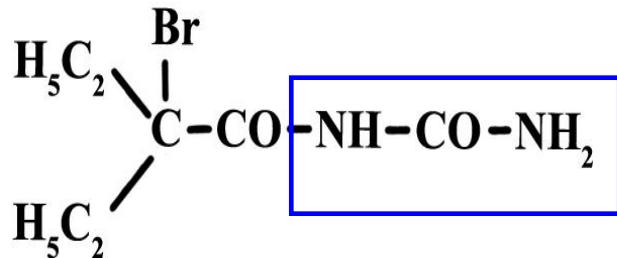
بوليدات ذات سلسلة مغلقة

## المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

### آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

## 2. اليورييدات (البولييدات) UREIDES



## • اليو ر بيدات ذات السلسلة المفتوحة

## ۱- کاربرومال Carbroma

## الاستعمال:

## التركيب:

## برومـ ـالبـولـة

يُستعمل منوماً في معالجة الأرق، ويعطى بقدار 0.3 - 1 غ قبلاً للنوم للبالغين. ويجب الحذر من استعماله مع الباربتيوريات.

يُستعمل حالياً مشتقات الكاريورمال مثل أسيتيل كاريورمال.

## المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

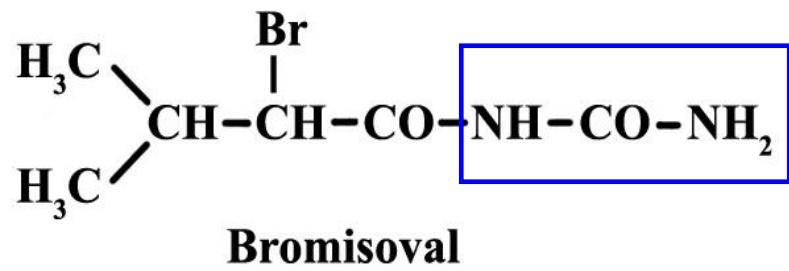
### آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

# HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

## البوليّدات 2. UREIDES

- ## • الـيورـيـدـات ذاتـ السـلـسلـة المـفـتوـحة

## ۲- برومیزو فال = Bromisoval



## الاستعمال:

يُستعمل البروميزوفال أو البرومفاليتون **مركناً** و**منوماً** ويعطى بمقادير **0.3 – 0.6 غ** في اليوم عن طريق الفم.

**N- (برومو-2 ميثيل-3 بوتيريل) البولة.**

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 3. مشتقات الـ HYDANTOINES

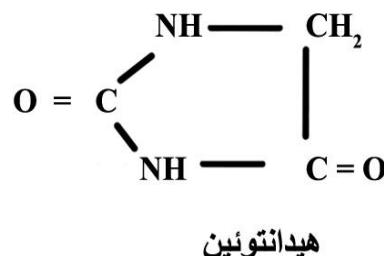
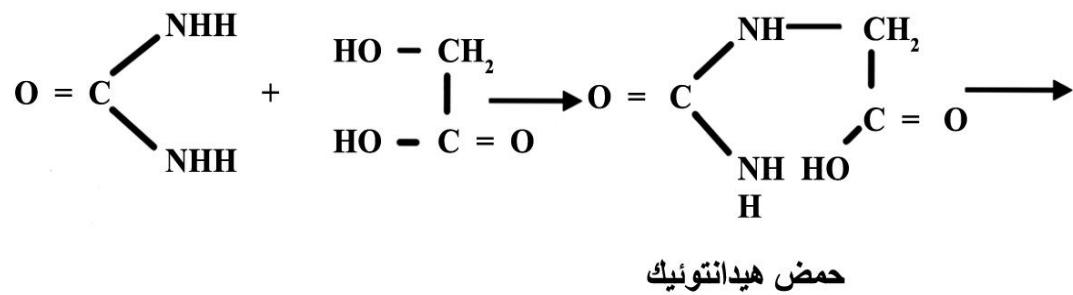
الهيدانتوئين من **البوليـات الدورـية** حيث نجد في مشتقاته التأثير المزدوج للباربـتوريـات، فهي مهدـئـة وـمنـوـمةـ منـ جـهـةـ وـمضـادـةـ لـلـصـرـعـ منـ جـهـةـ أـخـرـىـ. وبـماـ أـنـ مـعـظـمـ الـبـارـبـتـورـيـاتـ تـسـتـعـمـلـ منـوـمـةـ أوـ مـهـدـئـةـ (ـماـ عـدـ الفـينـوـبـارـبـيـتـالـ وـبـعـضـ الـمـرـكـبـاتـ الـمـشـابـهـةـ الـتـيـ تـتـمـتـعـ بـتـأـثـيرـ مـضـادـ لـلـصـرـعـ)ـ فـقـدـ تـوـجـهـتـ الـأـنـظـارـ نـحـوـ استـعـمـالـ مشـتـقـاتـ الـهـيـدـانـتـوـئـينـ فـيـ معـالـجـةـ بـعـضـ حـالـاتـ الصـرـعـ. إـنـ أـهـمـ هـذـهـ المشـتـقـاتـ هـوـ الـدـيـ فـيـنـيلـ

هـيـدـانـتـوـئـينـ

الـاستـحـصالـ:

يـسـتـحـصـلـ عـلـىـ الـبـولـيـاتـ الدـورـيـةـ بـشـكـلـ عـامـ منـ اـتـحـادـ مشـتـقـاتـ الـحـمـوـضـ أـلـفـاـ

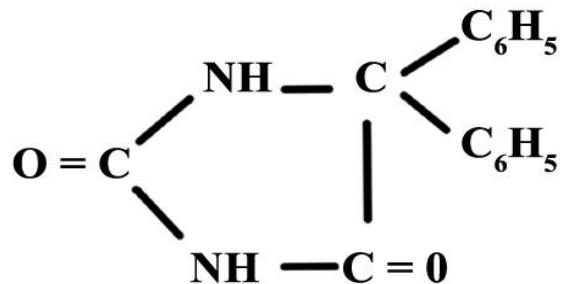
غـولـيـةـ معـ الـبـيـورـيـاـ، فـإـذـاـ تـكـافـفـ حـمـضـ الـغـلـيـكـولـيـكـ معـ الـبـيـورـيـاـ يـتـكـونـ فـيـ مـرـحـلـةـ أـولـىـ حـمـضـ الـهـيـدـانـتـوـئـيـكـ وـفـيـ مـرـحـلـةـ ثـانـيـةـ يـتـكـونـ الـهـيـدـانـتـوـئـينـ



# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS



التركيب:

دي فينيل ٥، ٥ هيدانتوين أو ٥،٥ -  
دي فينيل أيميدازوليدين-٤، ٢ دي اون

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

المعايير: يعادir باعتبار الفينيتوين حمضاًً أحادي

المكافئ في وسط لا مائي. يذاب الفينيتوين

في الدي ميثيل فورمamide (DMF) ويعادir

ب محلول ميثوكسيد الصوديوم و تحدد نقطة نهاية

التفاعل بمقاييس الكمون

Potentiometrically

## 3. مشتقات الهيدانتوين

دي فينيل هيدانتوين أو فينيتوين

### Diphenylhydantoin-Phenytoine

الصفات:

مسحوق بلوري بلون أبيض، عديم الطعم والرائحة، لا ينحل في الماء، قليل الانحلال جداً في الغول. ينحل في الماليل القلوية، حيث يعطي مع الصوديوم مشتقاً صودياً يستعمل في المداواة.

الذاتية:

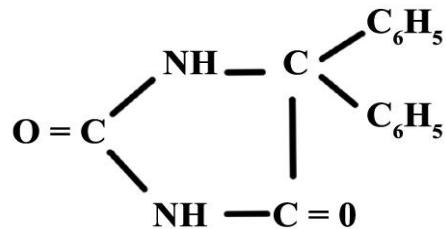
1. يتم إجراء مخطط الامتصاص في الأشعة تحت الحمراء (IR) ويقارن مع مخطط معياري.

2. يعطي محلول الفينيتوين المقلون بالنشادر مع سلفات النحاس راسباً بلون أحمر.

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS



### 3. مشتقات الهيدانتوين HYDANTOINES

• دي فينيل هيدانتوين أو فينيتوين

#### Diphenylhydantoin-Phenytoine

التركيب:

دي فينيل ٥، ٥ هيدانتوين أو  
٥، ٥ دي فينيل أيميدازوليدين -  
٢، ٤ دي اون

الاستعمال:

يستعمل الفينيتوين مضاداً للصرع **Grand mal** ويفضل بذلك على الفينوباربิตال، 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 بحدود 10 - 25 مicrogram/ML. يمكن استعمال مشتقه الصودي حقناً في العضل.

يسbib استعمال الفينيتوين الطويل بعض أعراض عدم تحمل مثل الغشيان والقي والإمساك وبعض الأضطرابات العصبية والجلدية

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

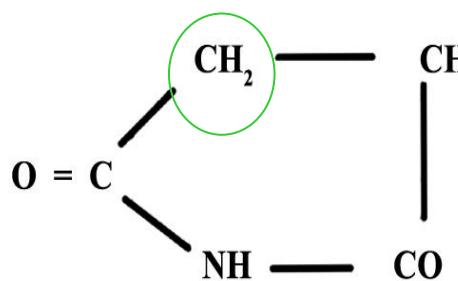
### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTI-EPILYPTICS

#### 3-مشتقات الهيدانتوئين HYDANTOINES

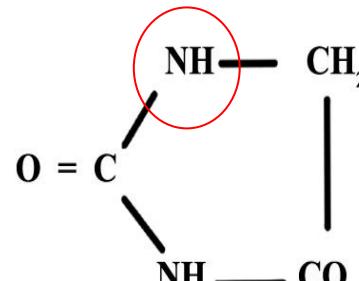
#### مشابهات الهيدانتوئين البنوية المضادة للصرع

**علاقة البنية - التأثير:** بعد اكتشاف الذي فييل هيدانتوئين 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 QSAR أو GRIMM في علاقة البنية - التأثير الكمية.

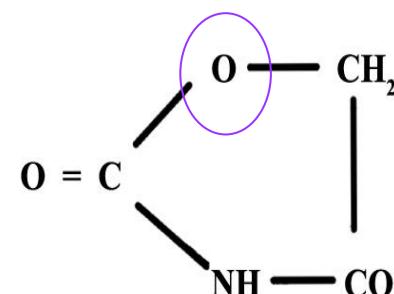
فبعد استبدال الأوكسجين  $-O-$  بجموعة  $-NH-$  في بنية الهيدانتوئين أو مجموعة  $-CH_2-$  نحصل على مركبات لها التأثير الفارماكونولوجي نفسه الذي يتمتع به الهيدانتوئين ومشتقاته:



سوكتسينيميد



هيدانتوين



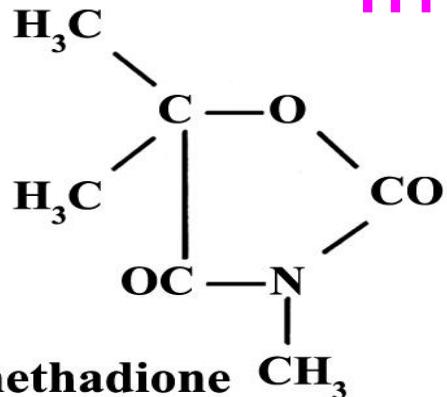
اوكزازوليدين دي اون

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

#### 3-مشتقات الهيدانتوئين HYDANTOINES



مشابهات الهيدانتوئين البنوية المضادة للصرع

1 - مشتقات الاوكرازوليدين دي أون

• تري ميتاديون =  
Troxidione =  
Trimethadione

التركيب:

ثلاثي ميثيل-3 ،  
5 ، 5 اوكتازوليدين  
دي أون-2 ،

4.

الاستعمال:

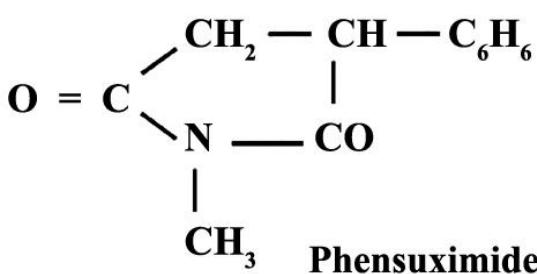
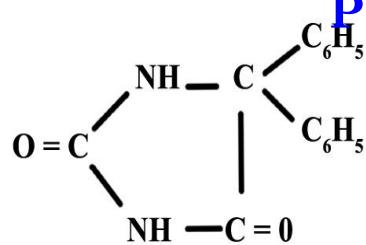
يستعمل التري ميتاديون في معالجة بعض أنواع الصرع (Petit mal) المعندة على مضادات الصرع الأخرى. ويمكن أن يستعمل بالمشاركة مع مضادات الاختلاج الأخرى في حالات خاصة.

يعطى بكميات 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 .

## المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS



التركيب:

–N- ميثيل فينيل-3-سوكتينيميد

### 3-مشتقات الهيدانتوين

مشابهات الهيدانتوين البنوية المضادة للصرع

### 2- مشتقات السوكسيتيميد

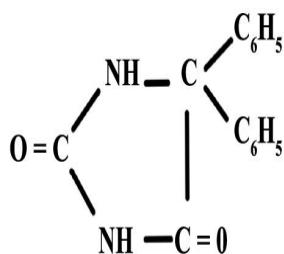
#### • فينسوكسيميد

الاستعمال:

يعد الفينسوكتيميد من مضادات الصرع ويستعمل في معالجة بعض حالات الصرع (Petit mal) ولكن أقل تحملًا 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 المعندة (Grand mal). يجب عدم قطع المعالجة

بصورة مفاجئة

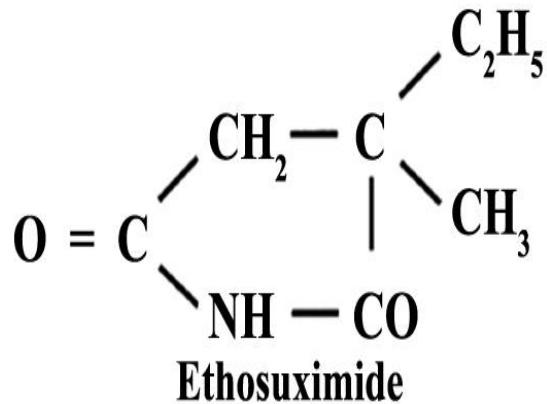


## المثبطات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

#### 3-مشتقات الهيدانتوين HYDANTOINES



Ethosuximide

التركيب:

إيثيل-3 ميثيل-3 سوكسينيميد

مشابهات الهيدانتوين البنوية المضادة للصرع

#### 2-مشتقات السوكسينيميد Succinimides

#### • ايثوسوكسيميد 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 بعمر 0.25 - 1.5 غ يومياً

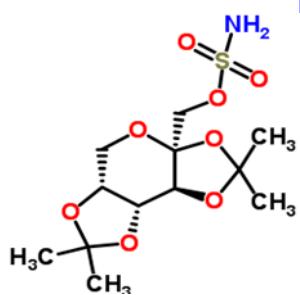
حسب العمر.

يستعمل الايثوسوكسيميد 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

الدهنية في أثناء الاستعمال

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

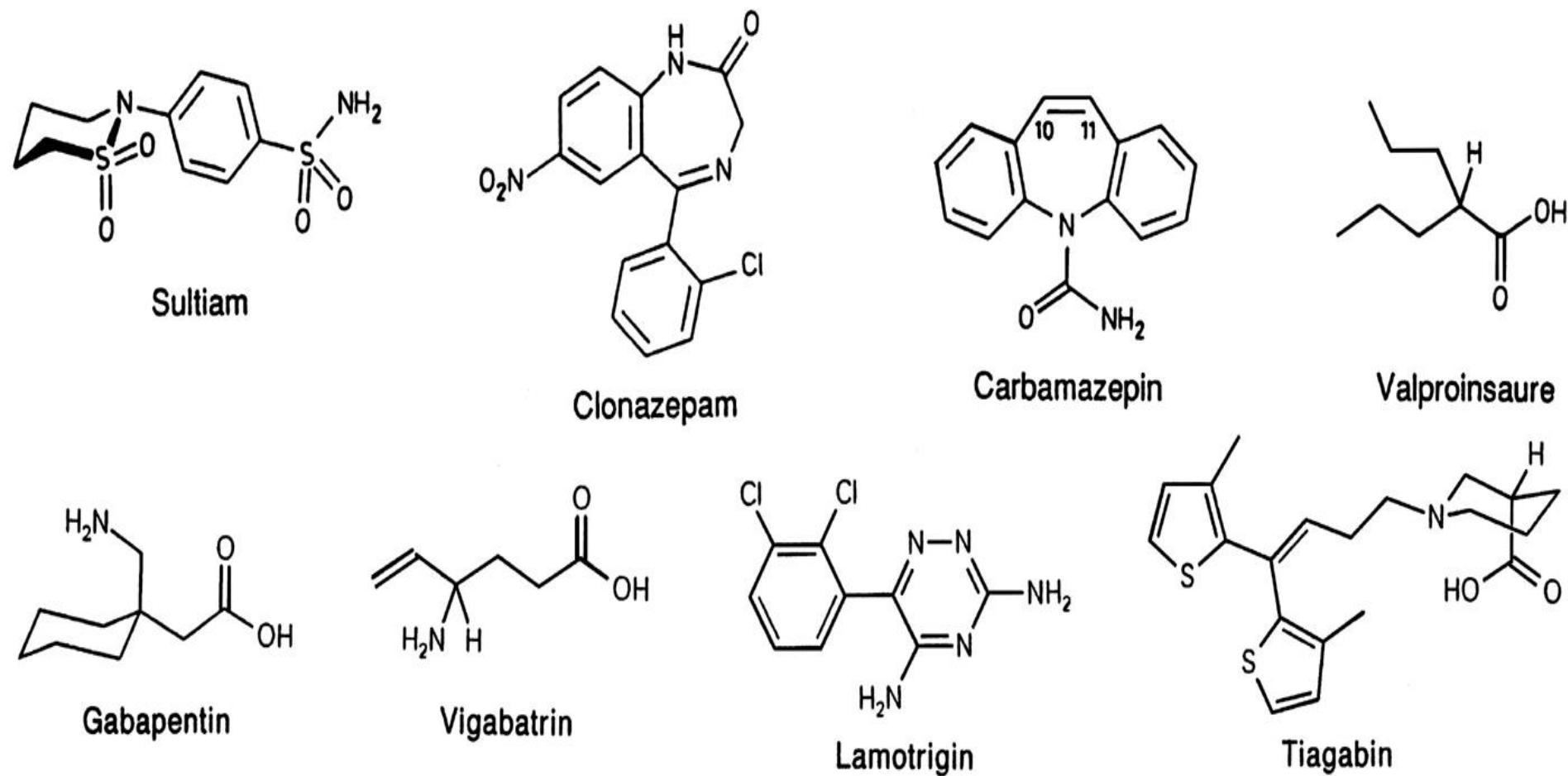


## HIPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 4. مضادات صرع مختلفة البنية

topiramate

تبين اللوحة التالية (اللوحة 1.7) بعض هذه المركبات



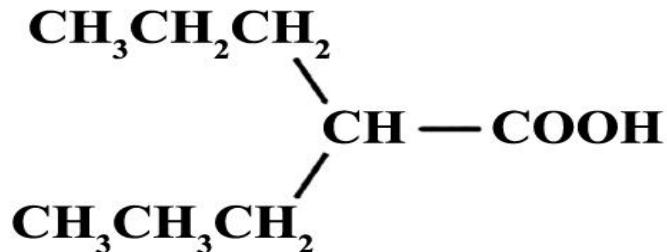
## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND

### ANTIEPILEPTICS

#### 4. مضادات صرع مختلفة البنية



#### • حمض الفالبروئيك Valproic Acid

يعد حمض الفالبروئيك (2- بروبيل بنتانويك)، الذي يستعمل بشكل ملحه الصودي، من مُحصّرات قنوات الصوديوم، ويتّميّز بفعاليّة جيّدة ضد كل أنماط نوب الصرع النمطية وغير النمطية.

يعطى في بداية المعالجة بكمّيّة 600 ملّغ/يوم موزّعة على جرعتين ويُفضّل إعطاؤها بعد الطعام. ثم يزداد المقدار حتّى 2.5 غ/يوم، بشكل عام يجب أن يعطى بكمّيّة 20 – 30 ملّغ/ كلغ من الوزن، ويعطى فموياً أو حقناً.

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

للهوس mania المترابط مع الاضطراب ثنائي القطب bipolar disorder.

لا يعطى في حالة القصور الكبدي أو التهاب البنكرياس أو البرفيريّة Porphyria.

يسبّب استعمال حمض الفالبروئيك بعض التأثيرات الجانبيّة كالاضطرابات الهضميّة (تهيج، غثيان، زيادة الشهية للطعام وكمّ الوزن) وفرط الأمونيا بالدم وفقد الانتظام ataxia ورُعاش tremor وقد شُعُّر مؤقت وفي حالة استفحالها يوقف العلاج

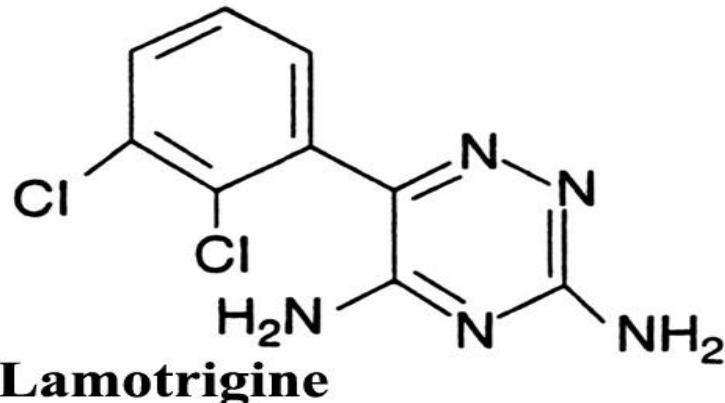
## المُشَبِّطَاتُ أو المُخْمِدَاتُ النُّفُسِيَّةُ PSYCHOLEPTICS

#### أ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

#### 4. مضادات صرع مختلفة البنية

## • لاموتروجين Lamotrigine



## **Lamotrigine**

يُعد اللاموتريجين أيضاً من محصرات قنوات الصوديوم في معالجة نوب الصرع الحَرُون المصحوبة بغيبة .refractory partial seizure

يُستخدم من معالجة الصرع عند البالغين والأطفال أكبر من عمر 2 سنة ويُعطى بمقادير مختلفة سواءً إذا استُعمل بمفرده أو بالمشاركة مع مضادات صرع أخرى.

يعطى بقدار يتراوح من 0.6 – 5 ملغم/لكل 1 كلغ من الوزن.

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

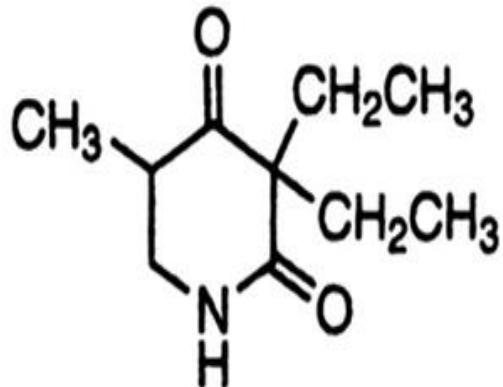
## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

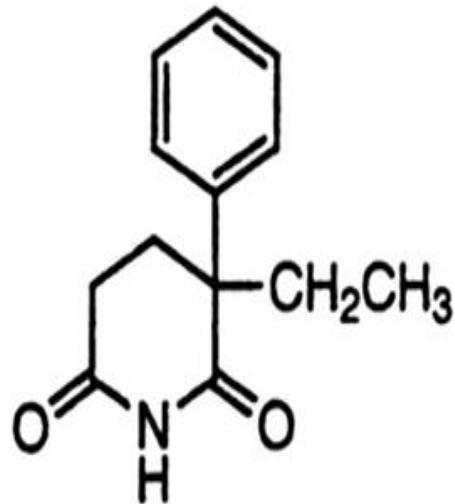
### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

#### 5. مشتقات البيبيريدين دي أون PIPERIDINE – DIONES

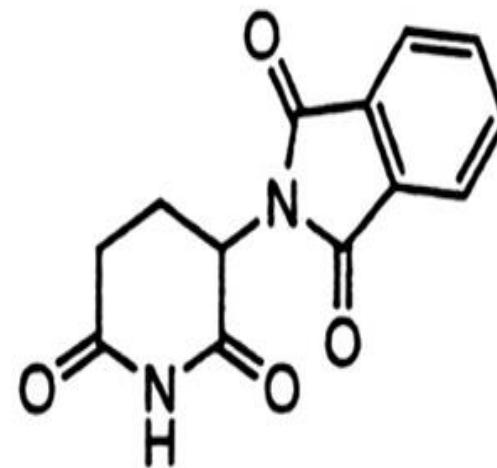
هناك مشتقات البيبيريدين دي أون بوضع (2, 4) أو بوضع (2, 6) وهي موضحة بالصيغة التالية:



Methylprylon



Glutethimide



Thalidomide

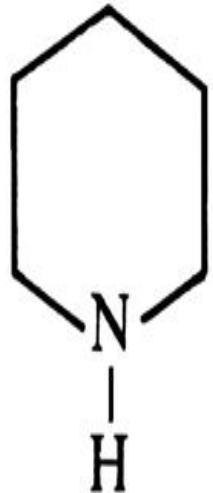
## المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

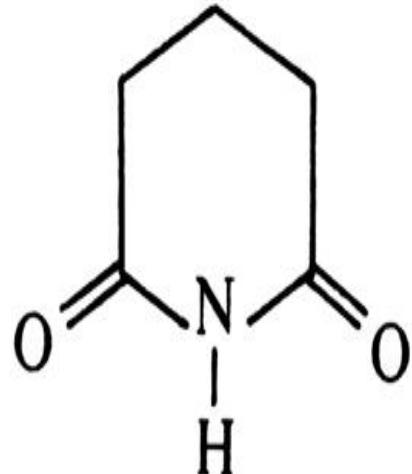
### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

#### 5. مشتقات البيبيريدين دي أون

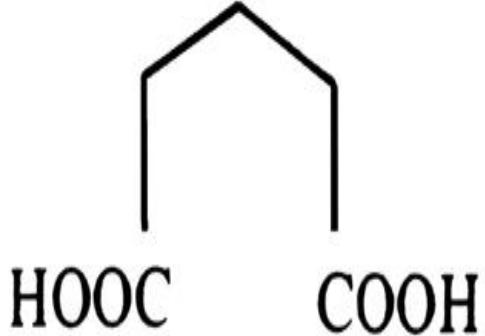
آ- مشتقات البيبيريدين دي أون 6-2 أو مشتقات الغلوتاريميد



Piperidine



Piperidinedione  
Glutarimide



Acide glutarique

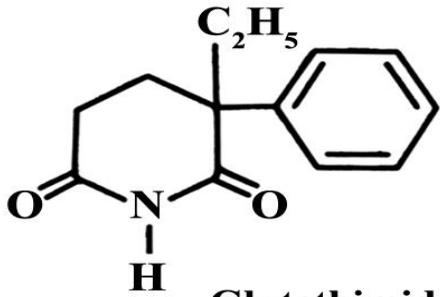
## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

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 Glutethimid Doriden

الاستعمال:

يُستعمل الغلوتيثيميد مهدئاً ومنوماً، ويعطى بعقار 0.12 – 0.22 غ يومياً كمهدئ وعقار 0.25 – 1 غ يومياً كمنوم.

التركيب:

2-إيشيل-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 الجانبية (هضمية وعصبية وجلدية). ويمكن أن يسبب الإدمان. ويعد التسمم بالغلوتيثيميد أشد خطراً من التسمم بالباربيتوريات.

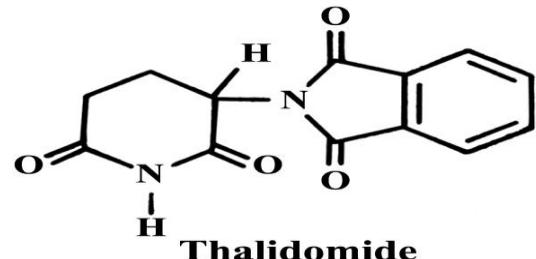
# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS  
AND ANTIEPILEPTICS

## 5. مشتقات الببيريدين دي أون PIPERIDINE – DIONES

آ- مشتقات الببيريدين دي أون 6-2 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 Teratogeny أو foetal monstrosity الذي يترجم بتشوه بعض أعضاء الجنين أو بغيابها 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 فarmacologية خاصة وعلى ثلاثة أنواع مختلفة من حيوانات المخبر لاستقصاء تأثير المركب على الأجنة

# المثبتات أو المُخْمِدات 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

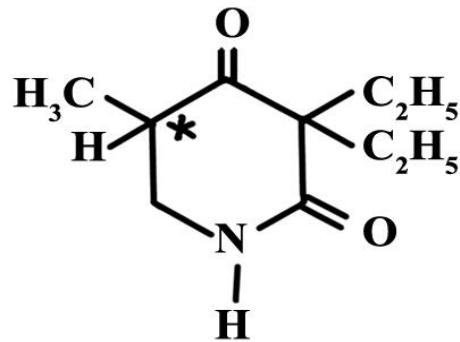
• ميثيريلون Methypryl = Methyprylone

الاستعمال:

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

يعطى بعمر 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

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

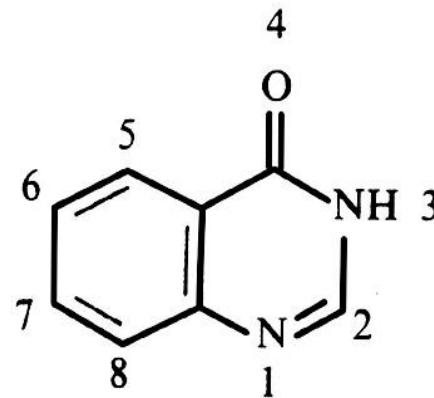
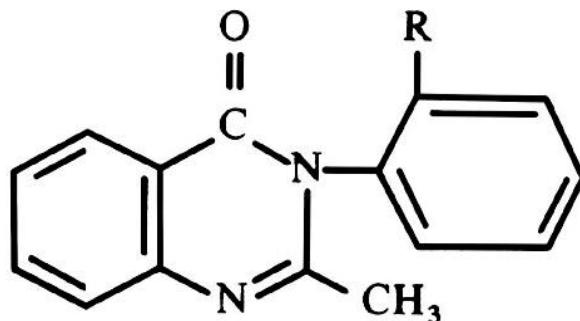
HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS  
AND ANTIEPILEPTICS

### 6. مشتقات الكينازولون QUINAZOLONIQUES

تتألف نواة الكينازولون من اتحاد حلقة بنزينية مع حلقة بيرimidين مؤكسدة في مستوى الكربون الرابع.

أما مشتقات هذه النواة المستعملة كمركبات مهدئة ومنومة فهي التي تكون متبادلة على الكربون 2

بجذر ميشيل وعلى الآزوت 3 بحلقة عطرية متبادلة أو غير متبادلة:



Quinazolone

$R=CH_3$  : Méthaqualone (\*) Toraflon  
 $=Cl$  : Mecloqualone-Nubarène

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 6. مشتقات الكينازولون QUINAZOLONIQUES

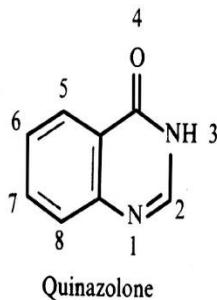
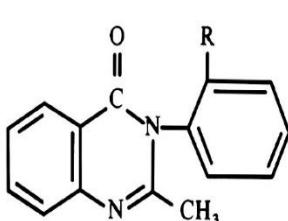
#### • ميثاكوالون Methaqualone

الاستعمال:

يُستعمل الميثاكوالون 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**.

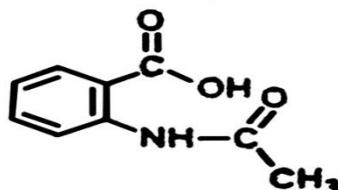
يُستعمل الميثاكوالون بحذر لدى الذين لديهم اضطرابات كبدية، ويجب أن لا يستعمل من قبل النساء الحوامل أو مرضى الصرع.



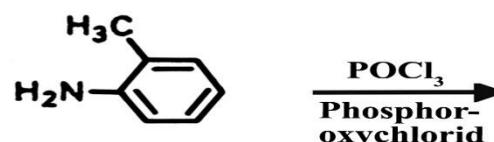
R=CH<sub>3</sub> : Méthaqualone (\*) Toraflon  
=Cl : Mecloqualone-Nubarène

التركيب:

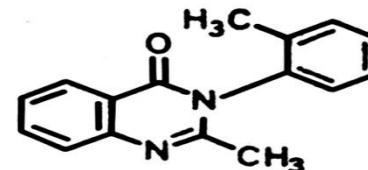
ميثيل-2 او رتوتوليل-3 دي  
هيدرو-3، 4 كينازولون-4.  
يُستعمل بشكل ملح  
هيدروكلوريد.



**N-Acetyl-anthranilsäure**



**o-Toluidin  
(2-Methyl-anilin)**



**Methaqualone**

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

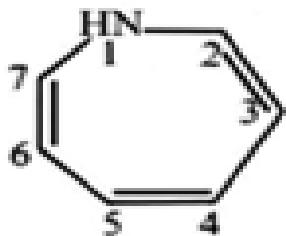
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

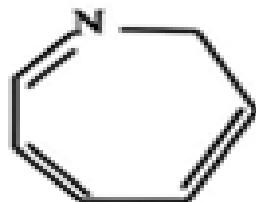
#### 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

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 ذرتين آزوت أطلق عليها دي آزيبين Diazepine، وإذا احتوت على ثلاث ذرات آزوت أطلق عليها تري آزيبين Triazepine.

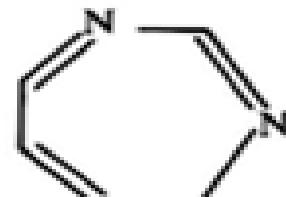
وبما أن هذه النواة سباعية القم و فيها ثلاثة روابط مضاعفة فإنه يوجد فيها حكماً قمة واحدة مهدرجة (أو مشبعة). لذلك عند تسمية هذه النواة يوضع أمام رقم القمة الحرف (H) كما هو موضح في الصيغ التالية:



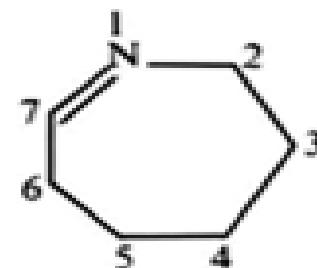
1 H azépine



2 H azépine



4H diazépine-1,3



Tetrahydrido-3,4,5,6-  
2H azépine

أما المركبات المشتقة من هذه النواة المستعملة في المداواة فهي إما مشتقات الازيبين ثنائي البنزين Benzodiazepine أو مشتقات البنزوودي آزيبين Dibenzooazepine

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

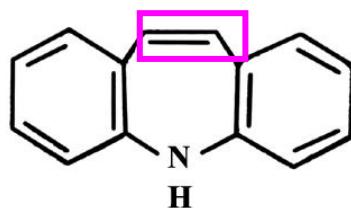
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

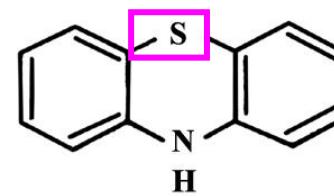
### 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

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

أدخلت مشتقات الدي بنزوآزيبين في العلاج كأدوية مهدئة Tranquilizers أو Sedatifs أو مُركبة Depressive بشكل عام. وكان ذلك بعد تطور مفهوم مبدأ العلاقة بين البنية الكيميائية والتأثير الفارماكولوجي وبشكل خاص مفهوم الايزوستيرية (التماثل التجسسي) Isosteric في الكيمياء الصيدلية. فنرى مثلاً أن ذرة الكبريت تختل تقربياً 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 الدي بنزو آزيبين:



دي بنزو آزيبين



فينوتيازين

## المُشَبِّطات أو المُخَمِّدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

#### آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

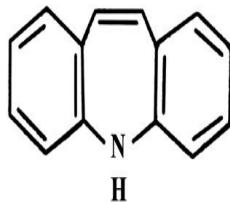
# HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

## 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

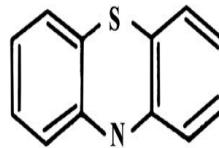
## علاقة البنية - التأثير :

وُجِدَ أَنَّ مُشْتَقَاتَ الْدِيَبِنْزَآزِيبِينِ الَّتِي تَحْمِلُ السَّلِسَلَةِ الْجَانِبِيَّةِ نَفْسَهَا مُشْتَقَاتِ الْفِينُو-تِيَازِينِ الْمُضَادَةِ لِلْهِيَسْتَامِينِ وَالْمَهَدِئَةِ تَتَّسِعُ بِتَأْثِيرِ فَارْمَاكُودِيَنَامِيِّ مَشَابِهِ وَذَلِكَ فِيمَا يَتَعَلَّقُ بِالْجَمْلَةِ الْعَصِيبِيَّةِ الْمُرْكَبِيَّةِ.

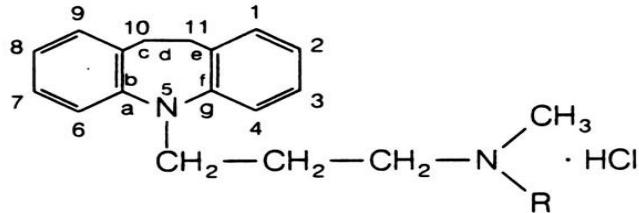
عندما تُشعَّ الرابطة الإيثيلينية  $\text{CH} = \text{CH}$  في الدي بنزوآزيبين بالهدروجين، فإن المشتق الناتج لا يعد من ايزوستيرات الفينوتيازين وينتج من ذلك "بشكل نظري" أن خواصه الفارماكودينامية مختلفة وهذا ما أكدته التجارب. فقد وجد فعلاً أن تأثير هذه المشتقات هو العكس تماماً، أي أنها مضادات الاكتئاب .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



## دی ٻنزو آزیبین



فینو-تیازین



Imipramine:  $R = \text{CH}_3$   
 Desipramine:  $R = \text{H}$

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

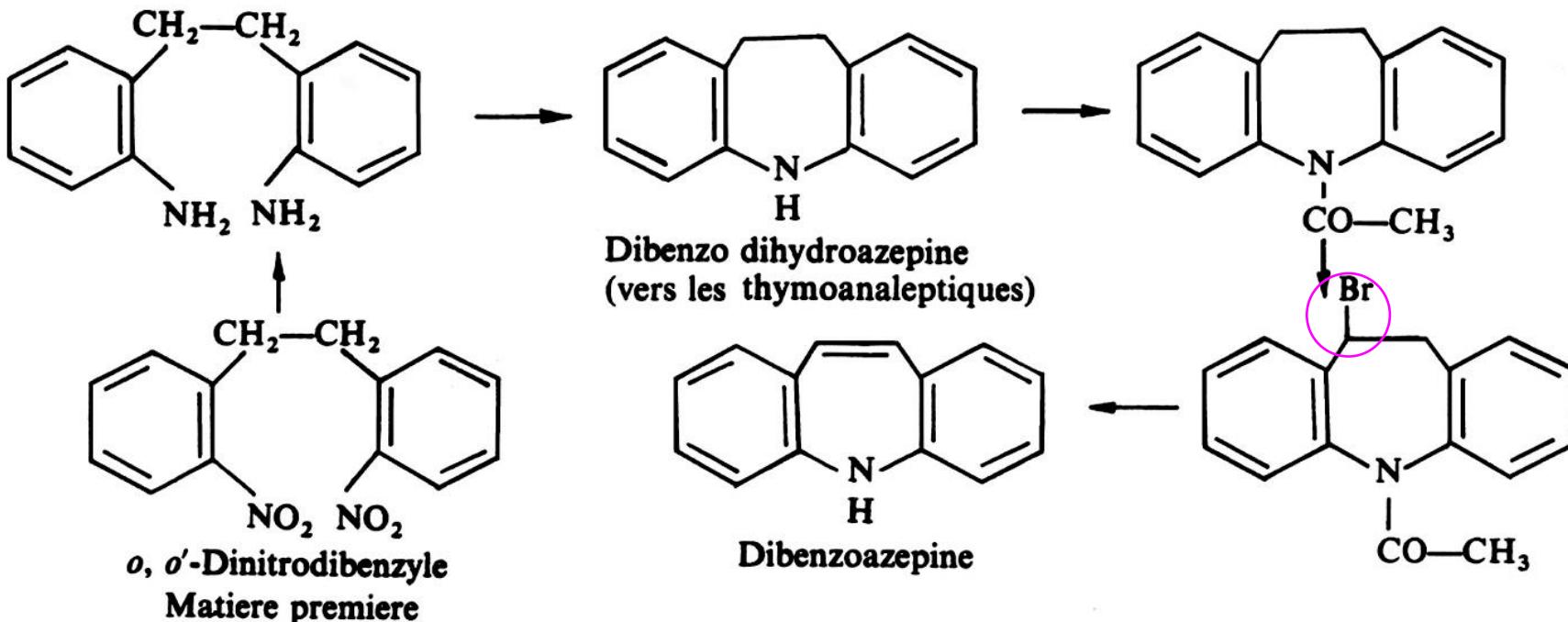
## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### AZEPINE AND DERIVATIVES 7

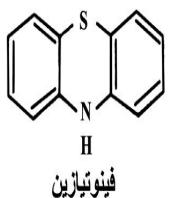
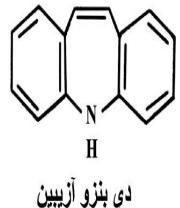
آ. مشتقات الأزيبين ثبائي البنزين (الدي بنزوأزيبين)

الاستحصلال:

يمكن استحصلال نواة الدي بنزوأزيبين ابتداء من الدي نترو مضاعف البنزيل كما يلي:



# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

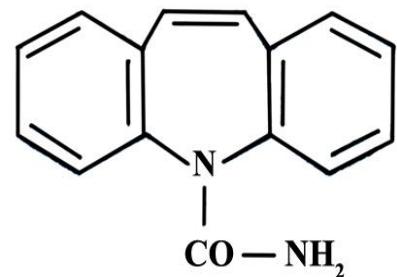


آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## NOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

#### آ. مشتقات الازيبين ثنائي البنزين (دي بنزوآزيبين) (Dibenzodiazepines)



#### • كاربامازيبين Carbamazepine

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

يعطى في بداية المعالجة بكمية 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، أعراضًا عصبية كالدوار، النعاس، الحمود وبعض الاضطرابات الجلدية. ويجب مراقبة الصيغة الدموية في أثناء الاستعمال الطويل ويوقف العلاج إذا بدأ أي تغير في الصيغة. ويجب استعماله بحذر لدى مرضى القلب والكبد والكلية.

الاستحسان:  
يستحصل عليه بتأثير  
الفوسجين ثم  
النشادر على نواة  
الدي بنزوآزيبين

# المثبتات أو المخمدات النفسية PSYCHOLEPTICS

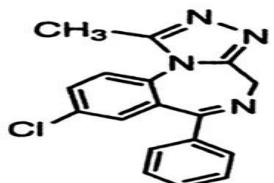
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

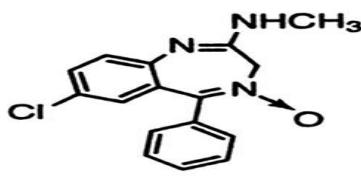
### 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

#### ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

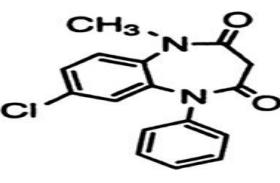
أدخلت مشتقات البنزودي آزيبين في المداواة بإدخال الكلورديازيبوكسيد (Valium) والديازيبام (Librium) عام 1959، ثم ظهرت بعد ذلك مركبات عديدة من هذه السلسلة.



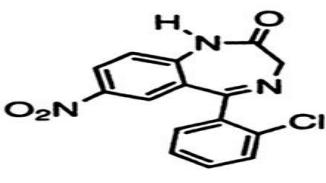
Alprazolam  
(Xanax)



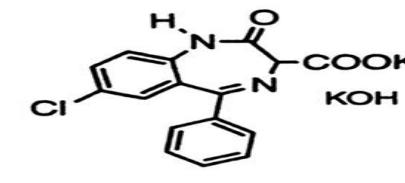
Chlordiazepoxide  
(Librium)



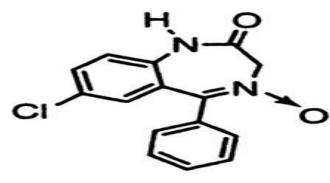
Clobazam



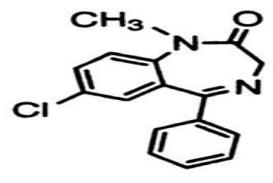
Clonazepam  
(Klonopin)



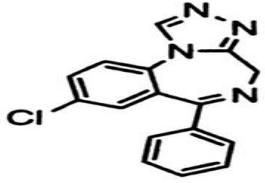
Clorazepate  
(Tranxene)



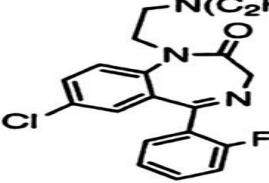
Demoxepam



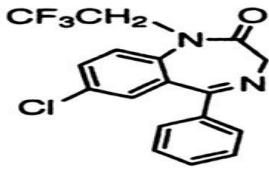
Diazepam  
(Valium)



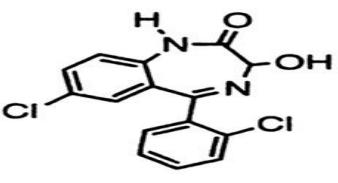
Estazolam



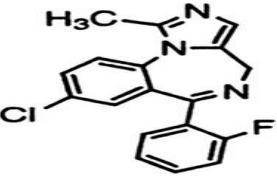
Flurazepam  
(Dalmane)



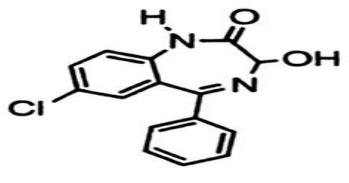
Halazepam  
(Paxipam)



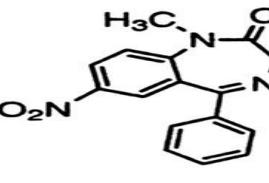
Lorazepam  
(Ativan)



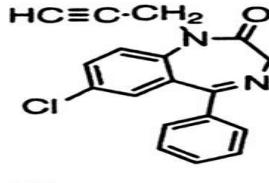
Midazolam  
(Versed)



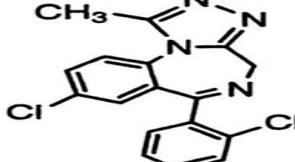
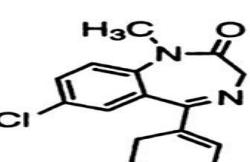
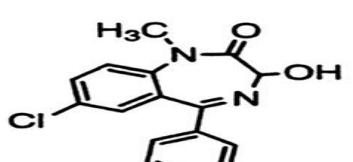
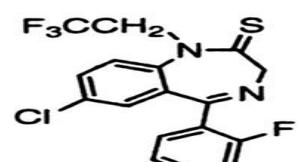
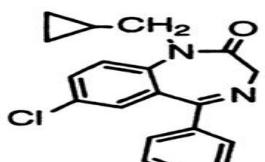
Oxazepam  
(Serax)

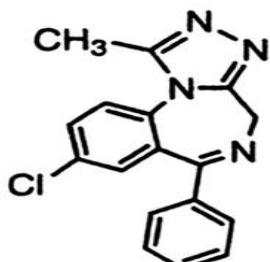


Nimetazepam

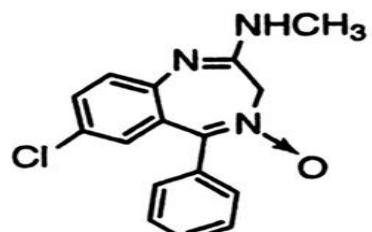


Pinazepam

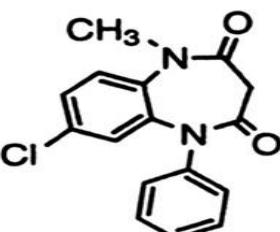




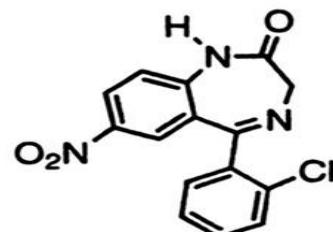
**Alprazolam**  
(Xanax)



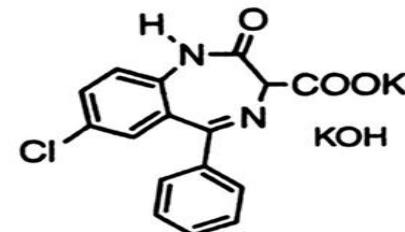
**Chlordiazepoxide**  
(Librium)



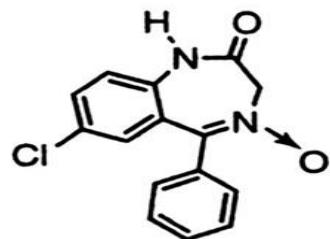
**Clobazam**



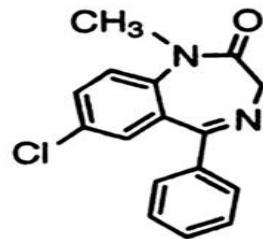
**Clonazepam**  
(Klonopin)



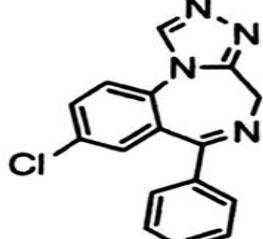
**Clorazepate**  
(Tranxene)



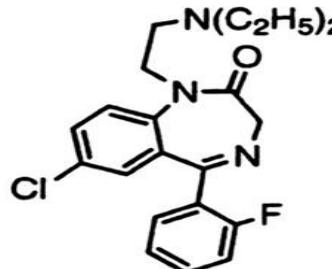
**Demoxepam**



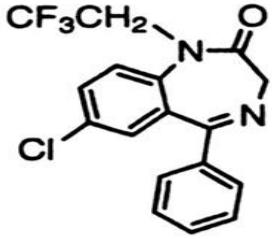
**Diazepam**  
(Valium)



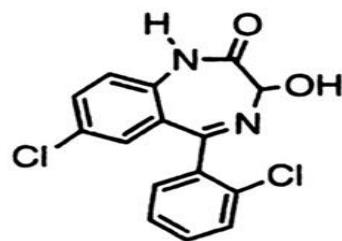
**Estazolam**



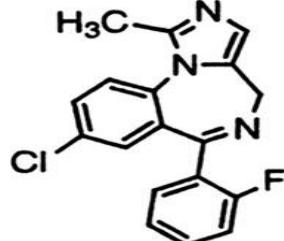
**Flurazepam**  
(Dalmane)



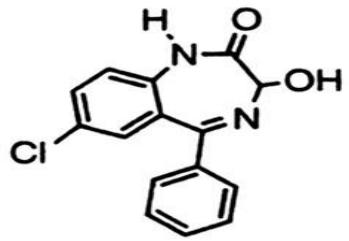
**Halazepam**  
(Paxipam)



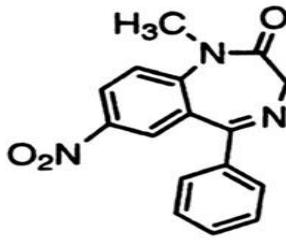
**Lorazepam**  
(Ativan)



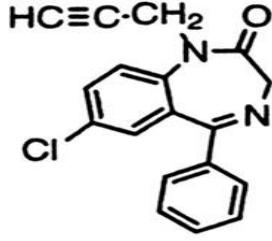
**Midazolam**  
(Versed)



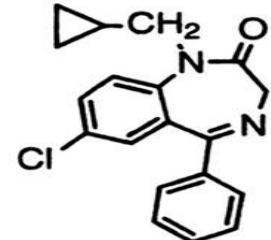
**Oxazepam**  
(Serax)



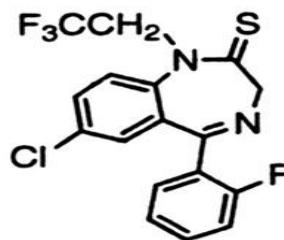
**Nimetazepam**



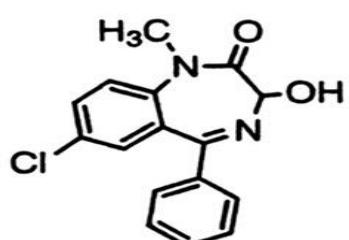
**Pinazepam**



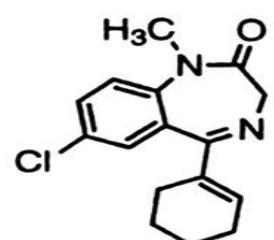
**Prazepam**



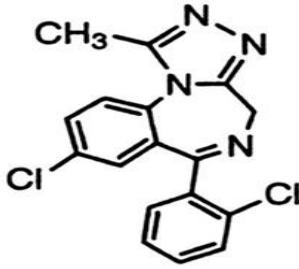
**Quazepam**



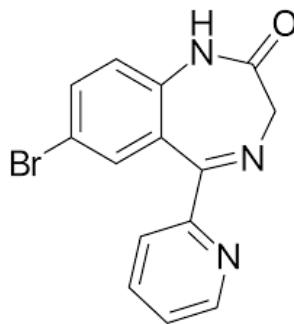
**Temazepam**



**Tetrazepam**



**Triazolam**



## المثبطات أو المُخْمِدات النفسية

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### YPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

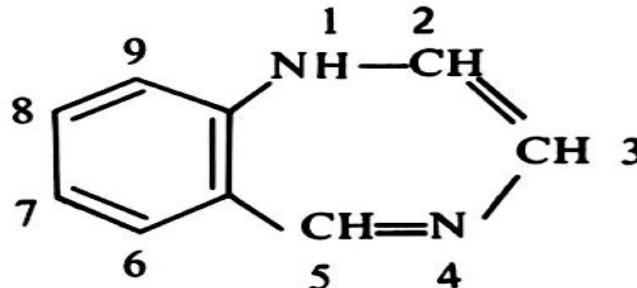
#### 7. الازيبين ومشتقاته

#### ب. مشتقات البنزودي آزيبين

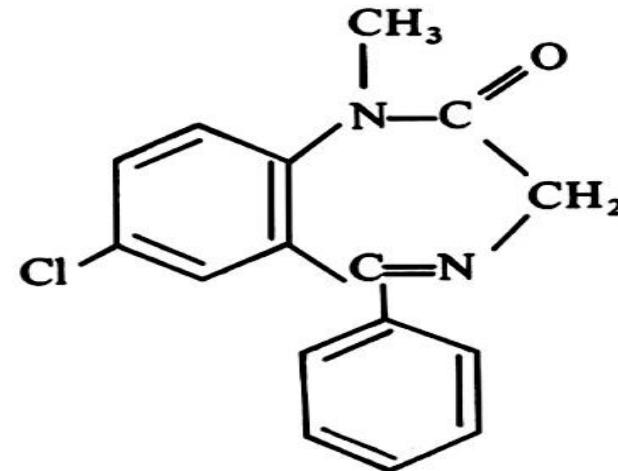
#### التسمية:

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

كلور-7 ميشيل-1 فينيل-5 دي هيدرو-2، 3(H3)-1 بنزو دي آزيبين-1، 4 أون-2. أو يسمى كما يلي:  
كلور-7 ميشيل-1 أوكسو-2 فينيل-5 دي هيدرو-2، 3(H3)-1 بنزو دي آزيبين-1، 4:



Benzodiazepine-1,4



Valium

# المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

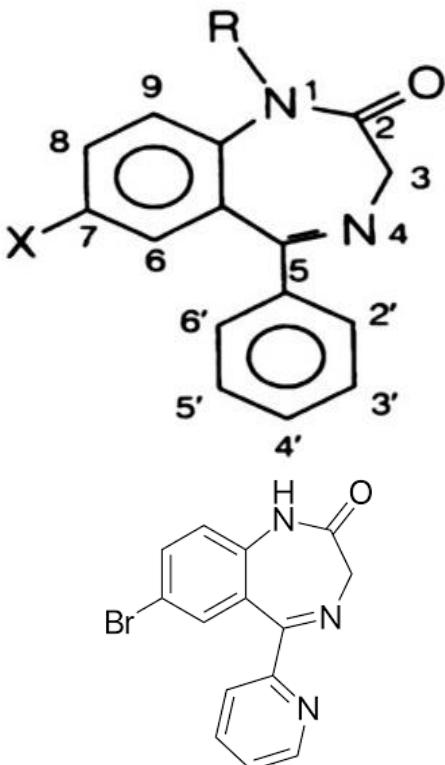
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

#### ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

علاقة البنية – التأثير (SAR) للبنزودي آزيبينات :



Bromazepam (Lexotan)

٣٠ - ٦ ملغ يوميا

1. يجب أن يوجد متبادل كهرسلبي (صاحب لالليكترونات)

electronegative في الموضع 7 في البنية العامة أعلاه : كلما كان المتبادل أكثر كهرسلبية، كلما كانت الفعالية أكبر

2. يجب أن تكون المواقع 6 و 8 و 9 غير متبادلة .

3. أن وجود حلقة فينيل في 5 يعزز الفعالية . إذا كانت حلقة الفينيل متبادلة في اورتو Ortho 2 أو في 6 معا ، بمحببات ساحبة لالليكترونات كانت الفعالية أكبر مثل lorazepam (لورازيبام) . 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)

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

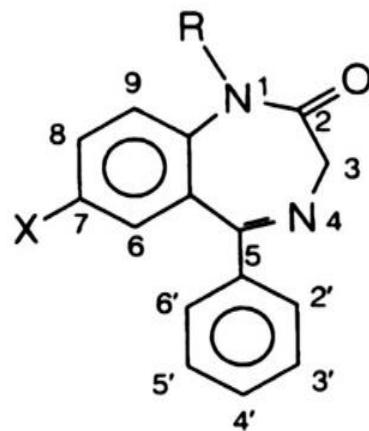
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

#### ب. مشتقات البنزوادي آزيبين Benzodiazepines

علاقة البنية – التأثير (SAR) ل البنزوديازيبينات :



٤. إن وجود متبادل الكليل 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 وما يسمح له بعبور الحاجيل 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 3-hydroxyl يجعل المركب قطبيا polar ولا يستطيع عبور الحاجيل الدموي الدماغي BBB فيستقلب بسرعة إلى مشتق غلوكوروني glucuronide ، أي زمن عمر النصف قصير ، وبالتالي مدة التأثير أقصر .

# المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

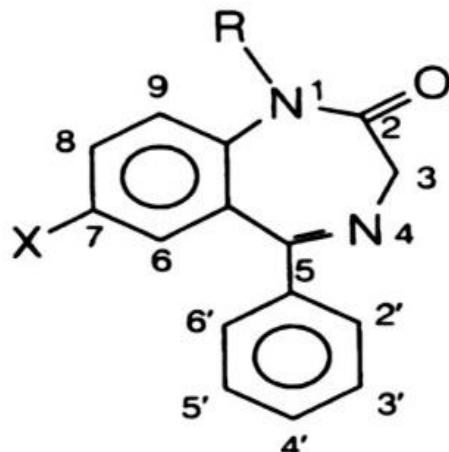
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

### 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

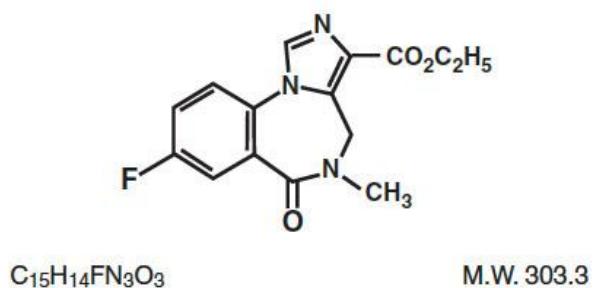
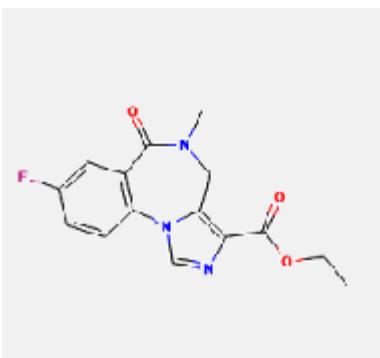
#### ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

علاقة البنية – التأثير (SAR) ل البنزوديازيبينات :



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

٨. يجب أن يكون متبادل ذرة التتروجين **N** – **substituent** في الموضع 1 صغيرا (ميثيل).



## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

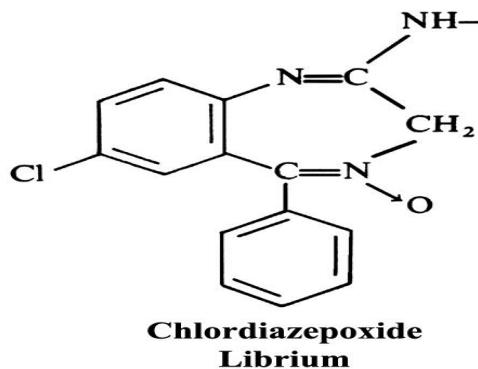
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

، 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 قلوياً.
2. يتحلله الكلورديازيبوكسيد ويفقد مجموعة الميثيل أمين بسهولة، وإن نواة البنزدiazيبين غير المتبادلة على الآزوت رقم (1) تعطي في الوسط القلوي تألقاً Flurescence خاصاً.
3. إذا سخن محلول الكلورديازيبوكسيد بوجود حمض الهيدروكلوريك لدرجة الغليان فإنه يتخرّب ليعطي مركباً عطرياً متبادلاً مع مجموعة أمين أولية عطرية (باراكلوروأنيلين). يعطي هذا الأمين العطري **تفاعل الديازة Diazotation**؛ فإذا تكافأ المشتق الذي آزوي مع محلول بيتانافتول يتكون راسب أحمر، أو إذا تكافأ مع محلول مضاعف هيدروكلوريد النافتيل إيشيلين دي أمين فيتشكل لون أحمر بنفسجي.
4. يعطي محلول هيدروكلوريد الكلورديازيبوكسيد المائي **تفاعلات أيون الكلور**.

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

## HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS

AND ANTI-EPILEPTICS

## AZEPINE AND DERIVATIVES 7

### ب. مشتقات البنزودي أزيبين Benzodiazepines

#### • كلورديازيبوكسيد Chlordiazepoxide

الاستعمال:

يُستعمل الكلورديازيبوكسيد لأجل:

1. تأثيره المهدئ (المرken) النفسي Psychosedative

والمزيل للقلق Anxiolytic ويعطى بمقدار 5 – 20

ملغراًماً في اليوم، ويمكن أن يصل المقدار إلى 50 ملغراماً في اليوم عن طريق الفم في حالة فرط الانفعال النفسي ملغراماً في اليوم. يمكن أيضاً أن يعطى عن طريق الحقن في العضل. Hyperremotivity

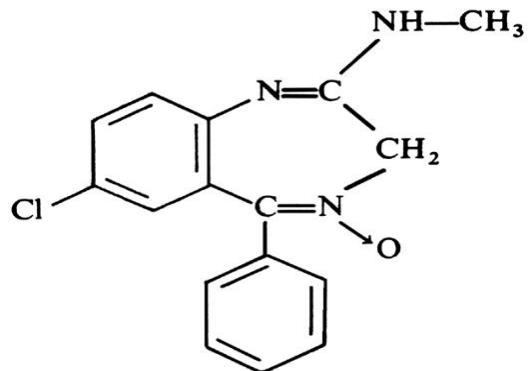
2. تأثيره المضاد للتشنج العضلي ويعطى بمقدار 20 ملغراماً

في اليوم.

يجب الحذر، عند استعماله، من تناول الكحول أو قيادة

السيارة

٥٢



Chlordiazepoxide  
Librium

المعايرة:

يعاير ملح هيدروكلوريد

الكلورديازيبوكسيد باعتباره ملحًا

هالوجينياً لأساس عضوي ضعيف

في وسط لا مائي حيث يسلك

سلوك الأسس أحادية المكافئ.

يُستعمل بالمشاركة مع الكليدينيوم

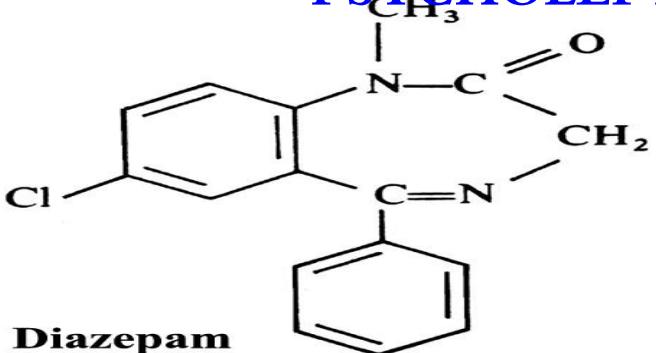
anticholinergic(Librax)

## المُشَبِّطات أو المُخْمِدَات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

### آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

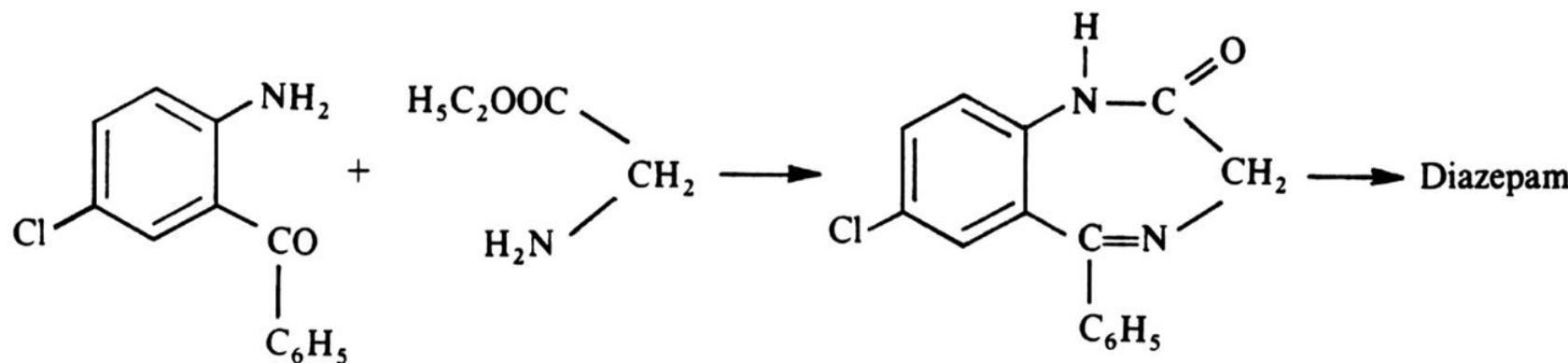
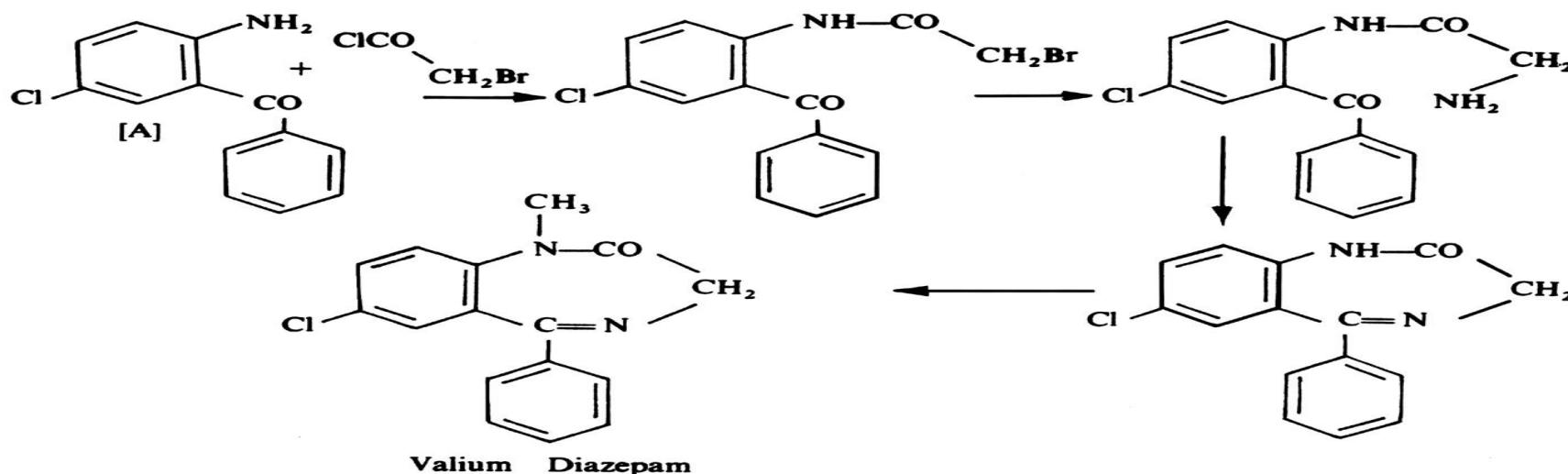
## **ICHS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS**

## 7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

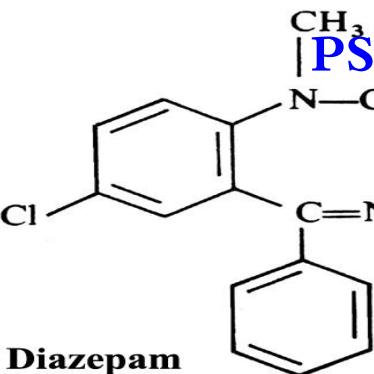


## ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

## • Diazepam دیازیپام



## المُلْبِطَاتُ أو المُخْمِدَاتُ النُّفُسِيَّةُ PSYCHOLEPTICS



کلور-7 میثیل-1 فینیل-5  
دی هیدرو-2، (H)3-1  
بنزو دی آزیبین-1، 4  
او-2.

## آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصداع **TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS**

## 7. الازيبين ومشتقاته Benzodiazepines

## دیازیپام • Diazepam

يُعد 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 تدريجي أو حقن في العضل أو في الوريد بشكل بطيء.

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

يجب أن يتم الانسحاب من الديازيبام بالتدريج خوفاً من الأعراض الانسحابية

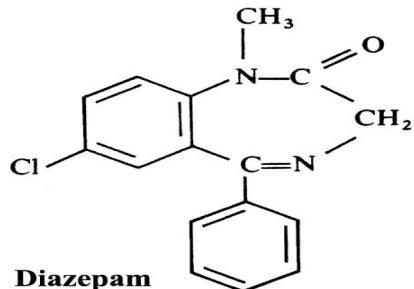
1- يُعدّ الديازيبام مركباً قلويّاً ضعيفاً.

2- يعطي بعد المعالجة مع حمض الهيدروكلوريك بدرجة الغليان مركباً أمينياً عطرياً (بارا-كلوروأنيلين) الذي يعطي تفاعل الديازة الوارد ذكره في مركب الكلور diazepam insomia

## المُشَبِّطَاتُ أو المُخْمِدَاتُ النُّفْسِيَّةُ 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

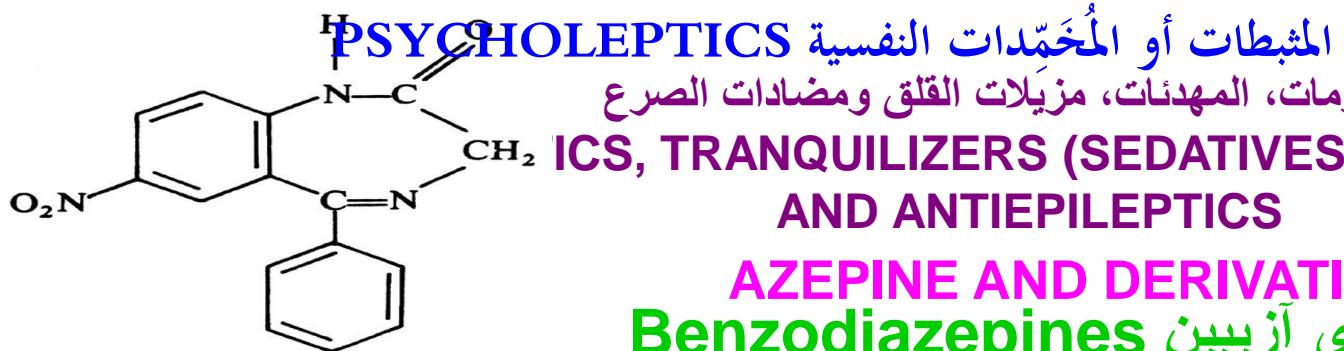
## • Diazepam دیازیپام

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 الزَّرَق (Closed angle Glaucoma).

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

# PSYCHOLEPTICS



المثبتات أو المُخْمِدات النفسية

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

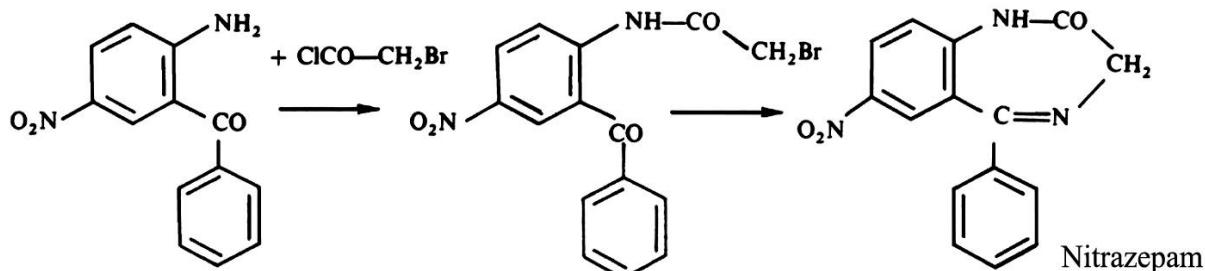
ICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS  
AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته  
ب. مشتقات البنزودي آزيبين

## • نيترازيبام

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

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



الاستعمال:

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

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

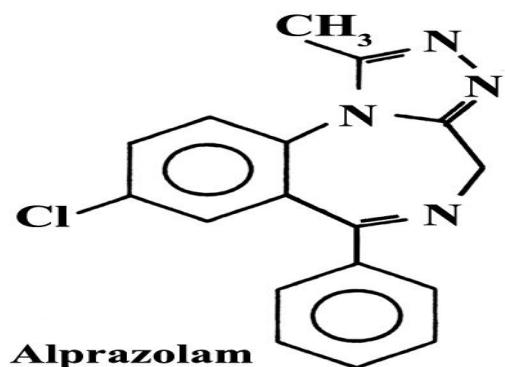
### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS

AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

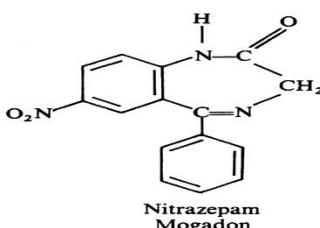
ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• ألبرازولام Alprazolam



يُعد ألبرازولام 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 بعيار 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 بالسُّكُر drunkenness في اليوم التالي، الوَهَن، النُّعَاس وتعديل في حالة الوعي Niravam، Alprax، Xanor، و Xanax.



## المثبّطات أو المخمدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

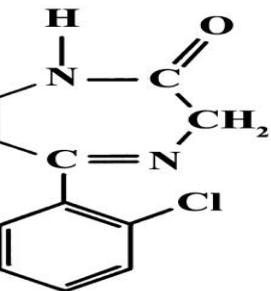
ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

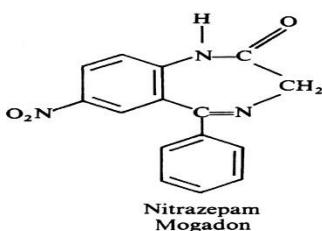
## • كلونازيبام Clonazepam

يُعد الكلونازيبام من مشتقات البنزودي آزيبين المضادة للصرع ويستعمل في حالة النوب الصرعية المصحوبة بغيبة absence seizures وفي حالة النوب الرُّمُعِيَّة العضلية myoclonic seizures.

يعطى بعُقدار ٠,٢٥ ملغ يومياً ويزداد المقدار حتى ٤ ملغ يومياً 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 الجانبيّة العصبية العضلية (فقد الانتظام والوهن) واحتباس البول.





## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

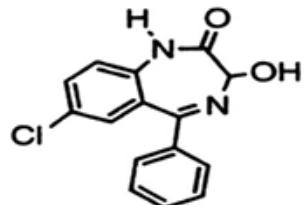
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• اوکسازیبام Oxazepam



Oxazepam  
(Serax)

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

يُستعمل الأوکسازیبام في مواضع استعمال الديازيبام نفسها، ويعطى بمقدار ٣٠ - ٦٠ 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).

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

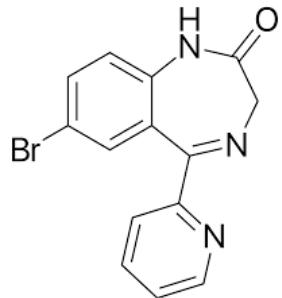
آ. المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

### HYPNOTICS, TRANQUILIZERS (SEDATIVES), ANXIOLYTICS AND ANTIEPILEPTICS

7. الازيبين ومشتقاته AZEPINE AND DERIVATIVES

ب. مشتقات البنزودي آزيبين Benzodiazepines

• برومازيبام (Lexotan)



### الاستعمال

ينتمي إلى فئة المهدئات و مضادات القلق Anxiolytic

يُستعمل لمعالجة حالات القلق Anxiety و الأرق insomnia

يُعمل أيضًا على إرخاء العضلات relaxation.

ويمكن تناوله مع أو بدون طعام

، الجرعة المسموحة هي ٣٠ - ٦ - ١,٥ ملغ يومياً.

## ب. مضادات الذهان NEUROPTICS = ANTIPSYCHOTICS

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

تفكرهم يصبح غير منطقي thinking tends to be illogical وشاذ وغير مترابط ولهذا صعوبة لديهم بفهم الحقيقة وفهم حالتهم السريرية . اضافة لذلك ، قد تحدث لديهم مظاهر المَلَسُ ، الْهَلْوَسَةُ (هَلَوِس) والضلال ، الوهَامُ . تُدعى هذه الأعراض بالإيجابية positive symptoms delusions

تتضمن اضطرابات 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 وانعدام anhedonia . وقد يحدث أيضا لديهم نقص الكفاءة المعرفية Cognitive deficits .

## ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTIPSYCHOTICS

تصنف الأدوية المضادة للذهان حسب مجموعتين : النمطية typical واللانغطية atypical.

يتقاسم كلا المجموعتين ملمح مشترك هو التأثير المناهض التنافسي لمستقبلات الدوبامين competitive antagonism of dopamine (DA) اي التأثير الحاصل لمستقبلات الدوبامين. والاختلاف الرئيسي بين مضادات الذهان النمطية واللانغطية هو أن مضادات الذهان اللانغطية تميز بأمرتين :

الاول : لها نزعة أقل على إحداث أعراض ثانوية خارج السبيل الهرمي extrapyramidal symptoms (EPS) تتضمن أعراض حركية حادة ومتاخرة مثل التواء بين الجذع والاطراف وتشنج وتقلص عضلي مثل تعذر الجلوس akathisia واعراض باركينسون dystonia يتميز بالصلابة bradykinesia وبطء الحركة parkinsonism والرعاش tremor) وخلل حركة متاخر (jerky movements غير منتظمة . غالبا ما يوقف استعمال مضادات الذهان بسبب هذه الأعراض الثانوية .

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

## بـ. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS

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

تتميز الاعراض الثانوية التقليدية لمضادات الذهان النمطية (الكلوربرومازين) بانها تحدث اعراض خارج السبيل الهرمي extrapyramidal symptoms (EPS) (parkinsonism، اعراض مرض باركنسون) وهذه الاعراض تتوقف عند إيقاف استعمال الدواء أو عند تخفيف الجرعات وتترابط دائماً مع إحصار مستقبلات الدوبامين D2 المخططية receptors.

## ب. مضادات الذهان NEUROPTICS = ANTI PSYCHOTICS

### 1. مشتقات الفينوتيازين

- ـ ذات سلسلة جانبية ألكيلية أمينية: بروبيل دي ألكيل أمينو (بروبيل أمين).
- ـ ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيرازين: بروبيل بيبيرازين.
- ـ ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيريدين: ألكيل بيبيريديل.

### 2. مُضاهئات الفينوتيازينات: Analoques الشوكسانثينات

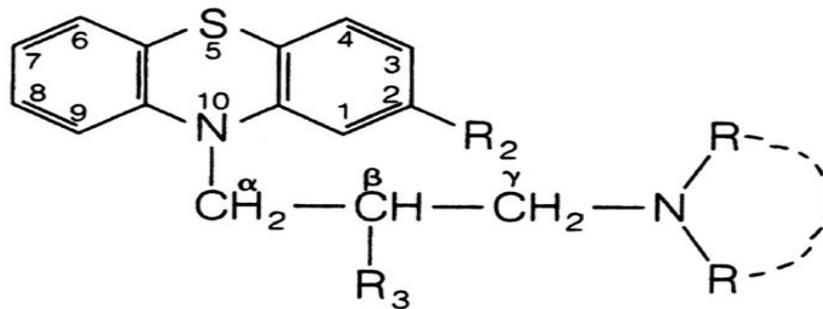
### 3. مشتقات البوتيروفينون Butyrophenones

### 4. مركبات مختلفة البنية الكيميائية.

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS

### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



Phenothiazine Antipsychotic Agents—General Structure

#### علاقة البنية – التأثير:

برزت العلاقة بين مضادات الـهـيـسـتـامـين ومضادات الـذـهـان من خلال الـدـرـاسـةـ الـأـوـلـيـةـ لـمـضـادـاتـ الـهـيـسـتـامـينـ الـتـيـ أـبـدـتـ فـعـالـيـةـ منـوـمـةـ جـيـدـةـ (ـتأـثـيرـ ثـانـويـ)،ـ ثـمـ ظـهـرـ أـنـهـ مـنـ الـمـمـكـنـ الـاستـفـادـةـ مـنـ هـذـهـ فـعـالـيـةـ الـثـانـويـةـ وـتـطـوـيرـهـاـ مـنـ خـلـالـ إـجـرـاءـ الـتـعـدـيـلـاتـ الـكـيـمـيـاـيـةـ فـيـ بـنـيـةـ مـشـتـقـاتـ الـفـيـنـوـتـيـاـزـينـ مـضـادـاتـ الـهـيـسـتـامـينـ.

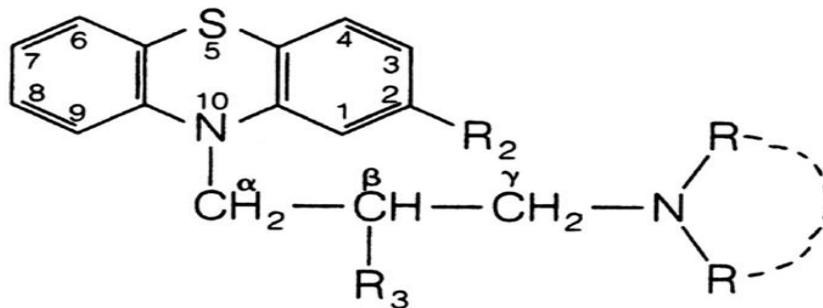
وبـنـيـةـ الـدـرـاسـةـ وـجـدـ أـنـ الـمـرـكـبـاتـ الـمـضـادـةـ لـلـذـهـانـ تـتـمـيـزـ بـ:

١. المـوـقـعـ الـأـفـضـلـ لـلـتـبـادـلـ فـيـ الـبـنـيـةـ هـوـ المـوـقـعـ (ـ٢ـ)،ـ فـتـزـدـادـ الـفـعـالـيـةـ الـفـارـمـاـكـوـلـوـجـيـةـ الـمـضـادـةـ لـلـذـهـانـ (ـمـعـ بـعـضـ الـاسـتـثـنـاءـاتـ)ـ كـلـمـاـ كـانـ الـمـتـبـادـلـ أـكـثـرـ كـهـرـسـلـيـبـيـةـ (ـelectronegativـ)ـ سـاحـبـاـ لـلـأـلـكـتـرـوـنـاتـ (ـelectron-withdrawingـ)ـ أـكـثـرـ.
- ٢.ـ التـبـادـلـ فـيـ الـمـوـقـعـ (ـ٣ـ)ـ يـمـكـنـ أـنـ يـحـسـنـ الـفـعـالـيـةـ الـفـارـمـاـكـوـلـوـجـيـةـ لـلـمـرـكـبـاتـ نـسـبـةـ إـلـىـ عـدـمـ التـبـادـلـ وـلـكـنـ لـيـسـ ذـاتـ دـلـلـةـ كـبـيرـةـ كـمـاـ هـيـ الـحـالـ فـيـ الـمـوـقـعـ (ـ٢ـ)ـ.

## المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

## بـ مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTIPSYCHOTICS

# 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTIAZINES



## Phenothiazine Antipsychotic Agents—General Structure

## علاقة البنية - التأثير:

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

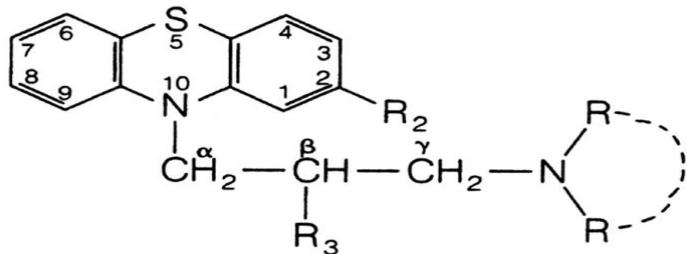
٤. إن وجود ثلات ذرات كربون بين الموقع (١٠) ونترجين السلسلة الجانبية الامينية ضروري لظهور الفعالية الفارماكونولوجية المضادة للدهان: إن تقصير أو تطويل هذه السلسلة ينقص كثيرا الفعالية الفارماكونولوجية.

٦٦. السلسلة الجانبية الأمينية ذات الثلاث ذرات كربون قد تكون ضرورية لجلب نتروجين المجموعة الأمينية إلى جوار المتبادل الساحب للالكترونات في الموقع (٢) (يصبح النتروجين والمتبادل الساحب للالكترونات في تهابي **configuration** أفضل لكي يتآثر **interacts** الدواء مع **receptore** المستقبلة.

## المثبتات أو المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTIPSYCHOTICS

### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

علاقة البنية - التأثير:

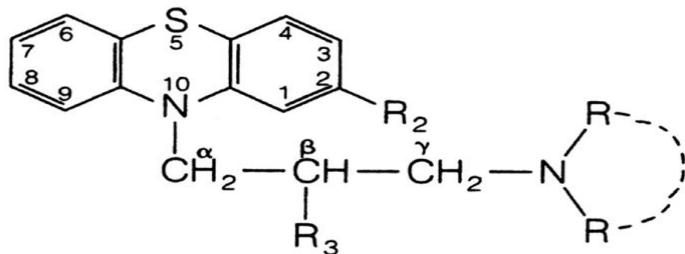
٦. إن تفريع **ramification** السلسلة الأمينية الجانبية بجموعات ذات حجم كبير ( مثل الفينيل ) يخض الفعالية ( كما هو متوقع ) ، وكذلك الأمر عند التفريع مع مجموعات قطبية **polar groups**.

٧. إن التفريع بجذر ميثيل ( جذر صغير الحجم ) على الكربون بيتا  $\beta$  يولد مركز عدم تناظر مرatti ، وللمصاوغان **isomers** الناتجان مع المصاوغ الراسي **racemic** **chiral** تأثيرات فارماكولوجية متفاوتة في القوة ( المصاوغ الميسر **levo** أقوى من الميمن **Dextro** )

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS

## 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES



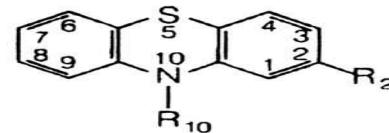
Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

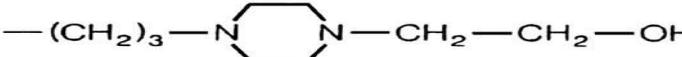
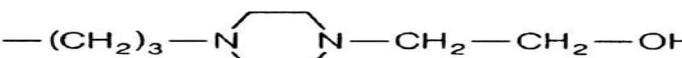
٨. إن تخفيف حجم مجموعة الـ **دي ميثيل أمينو** إلى **مونو ميثيل أمينو** يخفض الفعالية كثيراً ، وكذلك الأمر عند زيادة الحجم ( **دي إيثيل أمينو** ) . هذا يعني أن الحجم الفعال **effective size** هو الذي **ميثيل أمينو** ، ولكن إذا جرى تثبيت هذا التهاب من خلال إدخال ذرة **النتروجين** وجذري **الميثيل** المتبدلان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

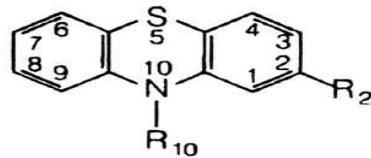
٩. إن دلالة الحجم الفعال **effective size** أو **الحاصل لمجموعتي الألكيل** على **نتروجين المجموعة الأمينية** يفترض أهمية هذه المجموعة الأمينية ( هنا عندما تحمل بروتون **proton** ) للارتباط بالمستقبلة **receptor** ، حيث يمكن أن ترتبط مشتقات الفينوتيازين المضادة للذهان بمستقبلات **dopamin receptor** .

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

## ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS



الاسم الجنسي الاسم مسجّل الملكية	R <sub>10</sub>	R <sub>2</sub>
<b>Propyl Dialkylamino Side Chain</b>		
Promazine hydrochloride, USP <i>Sparine</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · HCl	H
Chlorpromazine hydrochloride, USP <i>Thorazine</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · HCl	Cl
Trifluopromazine hydrochloride, USP <i>Vesprin</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · HCl	CF <sub>3</sub>
<b>Akyl Piperidyl Side Chain</b>		
Thioridazine hydrochloride, USP <i>Mellaril</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — · HCl	SCH <sub>3</sub>
Mesoridazine besylate, USP <i>Serentil</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> — · C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>3</sub> H	O ↑ SCH <sub>3</sub>
<b>Propyl Piperazine Side Chain</b>		
Prochlorperazine maleate, USP <i>Compazine</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ——CH <sub>3</sub> · 2C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	Cl
Trifluoperazine hydrochloride, USP <i>Stelazine</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ——CH <sub>3</sub> · 2HCl	CF <sub>3</sub>
Perphenazine, USP <i>Trilafon</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —  —OH	Cl
Fluphenazine hydrochloride, USP <i>Permitil, Prolixin</i>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —  —OH · 2HCl	CF <sub>3</sub>



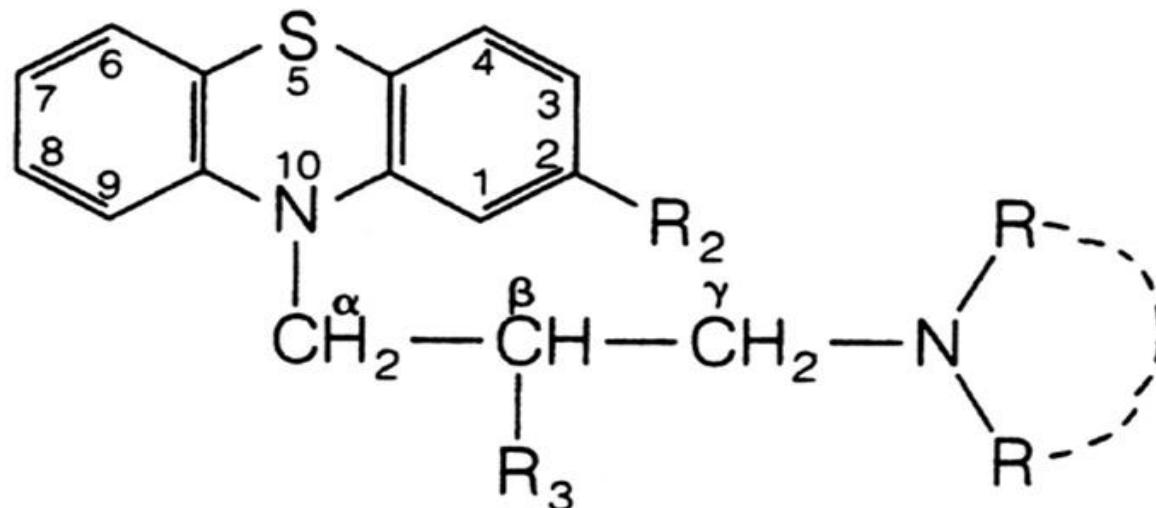
الاسم الجنسي الاسم مسجل الملكية	$R_{10}$	$R_2$
<b>Propyl Dialkylamino Side Chain</b>		
Promazine hydrochloride, USP <i>Sparine</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	H
Chlorpromazine hydrochloride, USP <i>Thorazine</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	Cl
Trifluopromazine hydrochloride, USP <i>Vesprin</i>	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	$CF_3$
<b>Akyl Piperidyl Side Chain</b>		
Thioridazine hydrochloride, USP <i>Mellaril</i>	$-(CH_2)_2- \begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Cyclohexyl} \cdot HCl$	$SCH_3$
Mesoridazine besylate, USP <i>Serentil</i>	$-(CH_2)_2- \begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Cyclohexyl} \cdot C_6H_5SO_3H$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{SCH}_3 \end{array}$
<b>Propyl Piperazine Side Chain</b>		
Prochlorperazine maleate, USP <i>Compazine</i>	$-(CH_2)_3- \begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Cyclohexyl}-CH_3 \cdot 2C_4H_4O_4$	Cl
Trifluoperazine hydrochloride, USP <i>Stelazine</i>	$-(CH_2)_3- \begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Cyclohexyl}-CH_3 \cdot 2HCl$	$CF_3$
Perphenazine, USP <i>Trilafon</i>	$-(CH_2)_3- \begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Cyclohexyl}-CH_2-CH_2-OH$	Cl
Fluphenazine hydrochloride, USP <i>Permitil, Prolixin</i>	$-(CH_2)_3- \begin{array}{c} \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Cyclohexyl}-CH_2-CH_2-OH \cdot 2HCl$	$CF_3$

ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

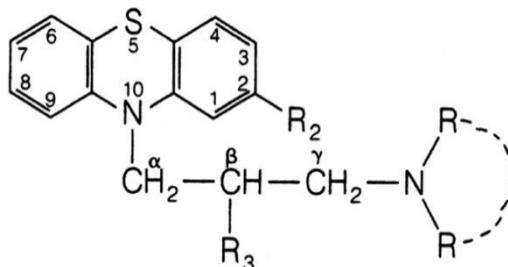
آ. سلسلة البروبيل أمين Propylamine

البنية العامة:

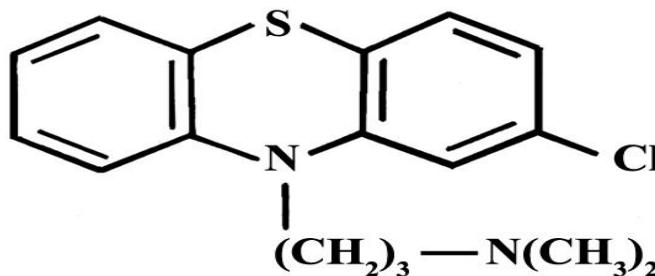


Phenothiazine Antipsychotic Agents—General Structure

# المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure



Largactil-Chlorpromazine

## NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS

### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

#### آ. سلسلة البروبيل أمين Pronylamine

• هيدروكلوريد الكلوربرومازين

#### Chlorpromazine Hydrochloride

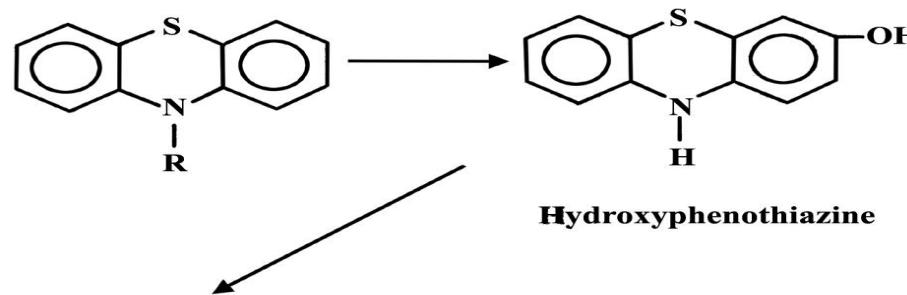
**الصفات الفيزيائية:** مسحوق مبلور أبيض،  
مر الطعم ينحل في الماء والغول  
والكلوروفورم ولا ينحل في الأثير. يتخرّب  
بتأثير الضوء ويكتلون باللون الوردي

#### الكيميائية:

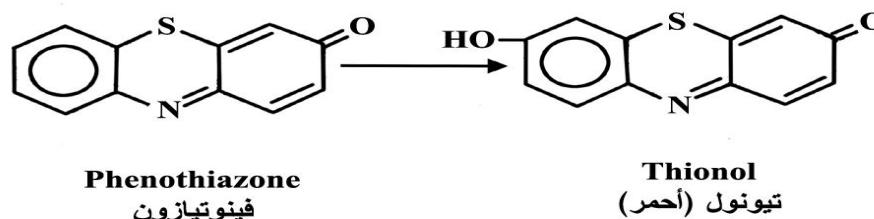
تعطي مشتقات الفينوتيازين بشكل عام التفاعلات  
التالية:

١- تفاعل نواة الفينوتيازين (فينوتيازون)  
٢- الـ **Hydrolysis** (الحلل المائي)

٣- تفاعل السلسلة الأمينية

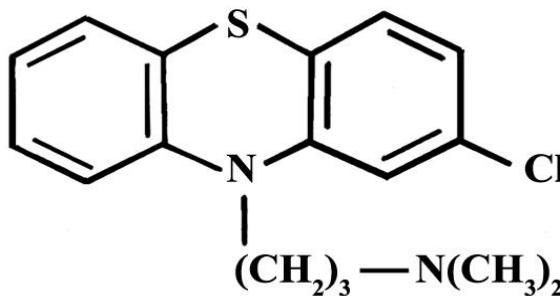
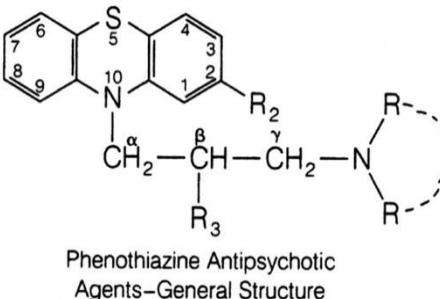


Hydroxyphenothiazine



Phenothiazone  
فينوتيازون

Thionol  
تيونول (أحمر)



Largactil-Chlorpromazine

المعايير:

تعارير أملأح مشتقات الفينوتيازين بشكل عام في وسط لا مائي- **Non-acqueous**. يسلك هيدروكلوريد الكلوربرومازين سلوك الأسس وحيدة المكافئ (لا يبدي آزوت نواة الفينوتيازين خواصاً قلوية في هذه المعايرة).

## المثبّطات أو المُخَمِّدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

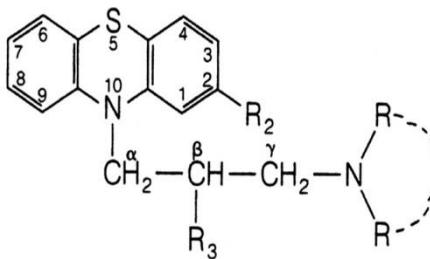
ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI PSYCHOTICS  
1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

### آ. سلسلة البروبيل أمين Propylamine Chlorpromazine Hydrochloride

الاستعمال: يعد الكلوربرومازين المركب الرئيسي من زمرة مضادات الذهان **neuroleptic** الفينوتيازينة. يستعمل في طب الأمراض النفسيّة **psychosis** مركناً في الذهان **psychiatry** والتشنجات المختلفة.

يستعمل أيضاً في الجراحة لتحضير التخدير وللوقاية من الصدمات الجراحية. يعطى بقدار **25 – 150** ملغراماً يومياً بطريق الفم أو الحقن بالعضل أو بشكل تحاميل.

يمكن أن يسبب أحياناً **أعراضًا ثانوية** لدى المعالجين به كالاعراض المضادة للفعل الكوليبي **anticholinergic** كالنعاس، جفاف الفم ، امساك ، وخفقان القلب، ويمكن أن يحدث تغييرات في الصيغة الدموية وبعض الاندفاعات الجلدية.



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

## المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان = NEUROLEPTICS

ANTIPSYCHOTICS

1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

### آ. سلسلة البروبيل أمين Propylamine

• أليميمازين Alimemazine أو التريميبرازين Trimipramine

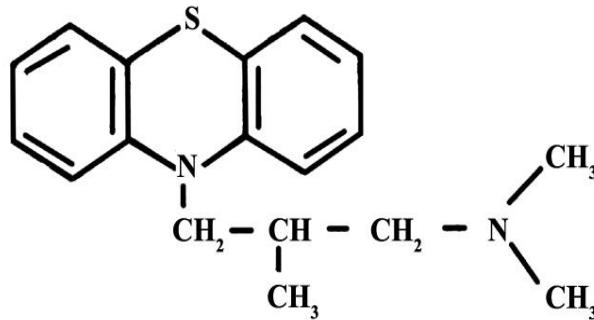
يُستعمل بشكل ملح طرطّرات

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

يُتميّز الأليميمازين بتأثير مضاد للهيستامين أقوى من تأثير البروميتازين و يبدي في الوقت نفسه تأثيراً مهدئاً للجملة العصبية المركبة مشابهاً لتأثير الكلوربرومازين.

يُستعمل مضاداً للتحسّس (مضاد للحكّة بشكل رئيسي) ومضاداً للسعال ومنوماً قبل العمليات الجراحية (بخاصة عند الأطفال).

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



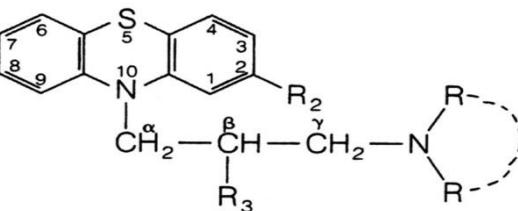
## المُبَطِّنَاتُ أو المُخْمِدَاتُ النُّفُسِيَّةُ PSYCHOLEPTICS

### ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS

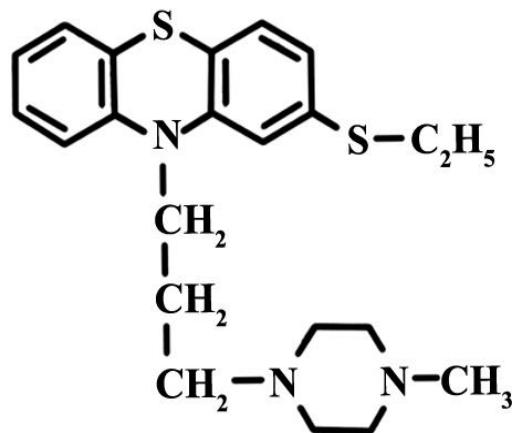
= ANTI-PSYCHOTICS

#### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

##### ب. سلسلة الببيرازين: بروبيل ببيرازين



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure



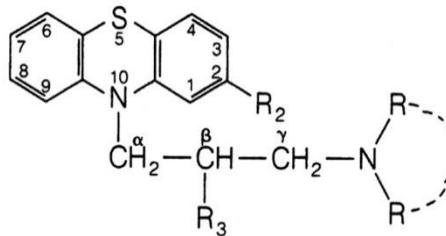
ترتبط نواة الفينوتيازين مع سلسلة جانبية تحوي **نواة الببيرازين** (انظر في الشريحة ٦٦)، وتميز مركبات هذه السلسلة بالتأثيرات الفارماكولوجية التالية:

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

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

3. إن التأثيرات الجانبية كالنعاس و هبوط الضغط التي تسببها مشتقات الفينوتيازين بشكل عام تكون في مركبات هذه السلسلة خفيفة .

# المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

## ب. مضادات الذهان = NEUROLEPTICS ANTIPSYCHOTICS

### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

#### ب. سلسلة البِيِّرازين: بِروبيل بِيِّرازين

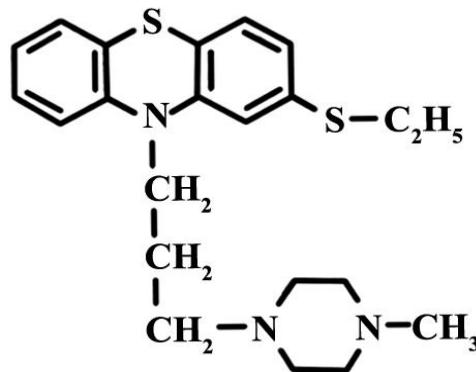
#### • تي إيثيل بيرازين Thiethylperazine

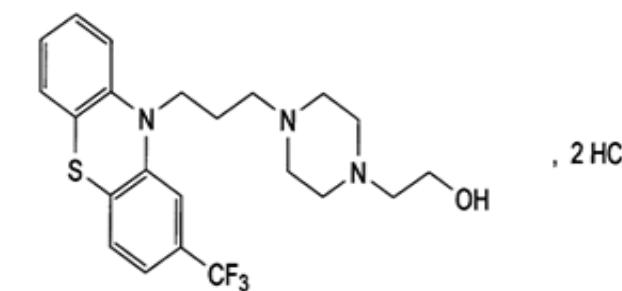
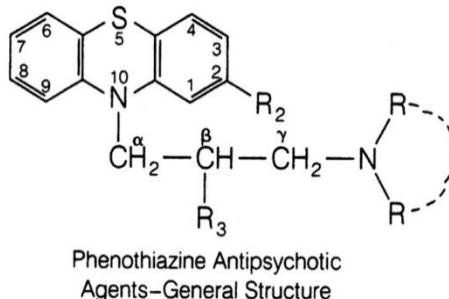
الاستعمال:

يُستعمل بشكل خاص مضاداً للغثيان والقيء والدوار. يعطى بمقادير 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 المُخْمِدات النفسية PSYCHOLEPTICS

## ب. مضادات الذهان = NEUROLEPTICS

### ANTIPSYCHOTICS

#### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

## ب. سلسلة البيبيرازين: بروبيل بيبيرازين

### Fluphenazine Hydrochloride

الاستعمال :

الفلوفينازين من مجموعة مشتقات البيبيرازين، يحمل مجموعة تري فلور ميثيل trifluoromethyl في الموقع 2 ، وهو أقوى من الكلوربرومازين بوصفه مضادا للذهان على قاعدة المقدار بالمليغرام .

يتوافر ايضا بشكل ايستر ( ester ) decanoate enanthate ( heptanoic acid ester ) وديكانوات الذوابة بالشحم حقنا في العضل .

إن هذين الايستررين طويلا المفعول يستعملان في معالجة مرضي الفصام 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 .

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

## ب. مضادات الذهان = NEUROLEPTICS

### ANTIPSYCHOTICS

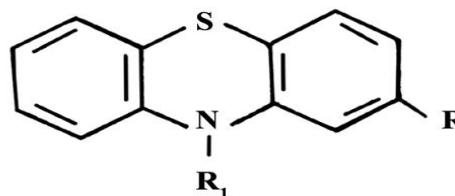
#### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

#### ج. سلسلة الببيريدين: أكيل ببيريديل

علاقة البنية - التأثير:

يلاحظ في بنية هذه السلسلة من المركبات أنه قد تم الحفاظ على وجود **ثلاث ذرات كربون** بين **آزوت** نواة الفينوتيازين **وآزوت** السلسلة **الألكيلية الأمينية الجانبيّة** إنما أدخل هذه الآزوت في بنية حلقة غير متجانسة هي هنا

**الببيريدين**

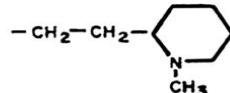


المركب المستعمل

**R<sub>1</sub>**

**R<sub>2</sub>**

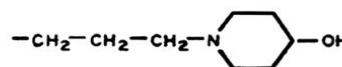
الاسم



**SCH<sub>3</sub>**

تيوريدازين

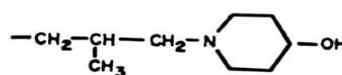
**Thioridazine**



**CN**

بيريسيازين

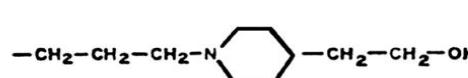
**Periciazine**



**OCH<sub>3</sub>**

بيريميتازين

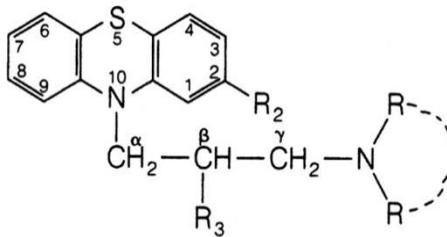
**Perimetazine**



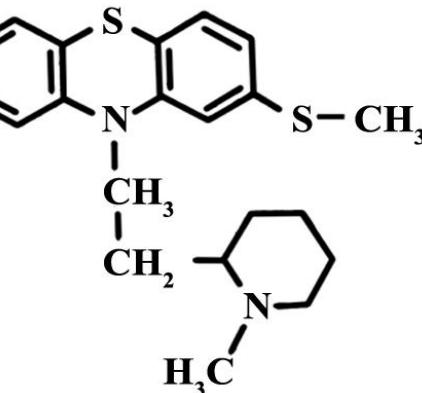
بيبوتازين

**Pipotazine**

# المثبطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure



## ب. مضادات الذهان = NEUROLEPTICS ANTIPSYCHOTICS

### 1- مشتقات الفينوتيازين PHENOTHIAZINES

#### ج. سلسلة الببيريدين: ألكيل ببيريديل

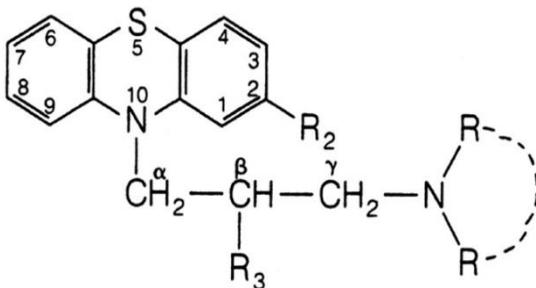
#### • تيوريدازين Thioridazine

الاستعمال:

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

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

يسبب تأثيرات جانبية كالأعراض المضادة للفعل الكولييني و�بوط ضغط الدم. anticholinergic

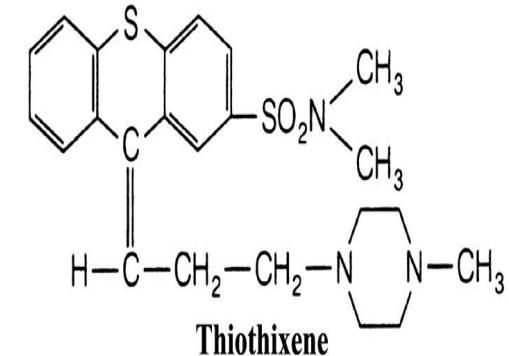


Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure

المثبطات أو المخدمات النفسية

**PSYCHOLEPTICS**

**ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS**



Thiothixene

## 2- مضادات الفينوتيازينات : الشيوكسانثينات و غيرها THIOXANTHENES

تعد مضادات الفينوتيازينات المضادة للذهان:

**Thioxanthenes**

**Dibenzoxazepines**

**Dibenzodiazepines**

مركبات لها فعالية **مضادة للذهان** نجمت عن دراسة القرابة البنوية بين حلقة الفينوتيازين و حلقات الشيوكسانثين والدibenزو-كسازيبين والدibenزو-ديازيبين، وأهم هذه المركبات هي:

2- مضادات الفينوتيازينات : الثيوكسانثينات

وغيرها THIOXANTHENES

١. **الثيوثيكسين Thiothixene**

علاقة البنية - التأثير:

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

$>N-$  في حلقة الفينوتيازين فتشكلت حلقة

الثيوكسانثين التي تعد إيزوستيرًا لحلقة الفينوتيازين،

- عندما أدخلت متبادلات ذرة الآزوت الموجودة في

الفينوتيازينات المضادة للذهان على المجموعة فتم

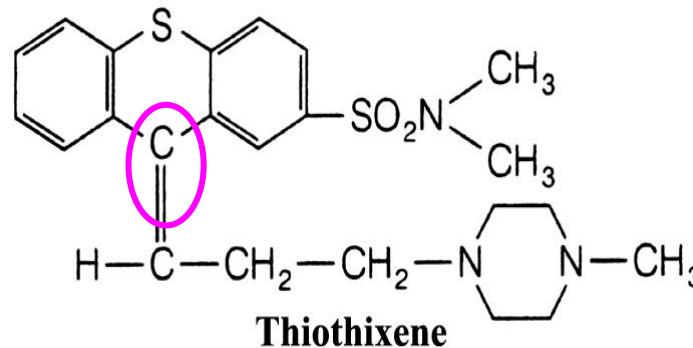
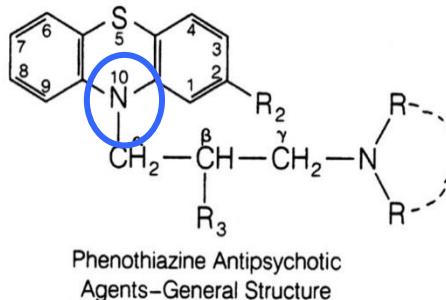
الحصول على مركبات مضادة للذهان جديدة ومنها

الثيوثيكسين والكلوربروثيكسين

والزوكلوبنتيكسول Chlorprothixen

والفلوبنتيكسول Zuclopentixol

. Flupenthixol

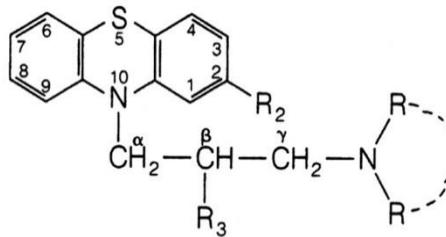


الاستعمال:

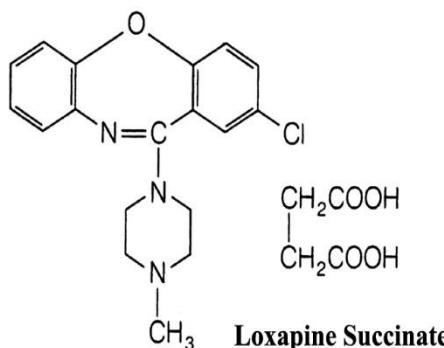
يُستعمل الثيوثيكسين بشكله الراسي (racemic) مضاداً للذهان كما هو الحال في مشتقات الفينوتيازين - سلسلة البروبيل بيبيرازين ويعطى للبالغين بمقدار 75 - 150 ملغم/يوم عن طريق الفم. ويعطى للأطفال فوق عمر 6 سنوات بمقدار 30 - 75 ملغم/يوم عن طريق الفم.

# المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

## ب. مضادات الذهان = NEUROLEPTICS ANTI-PSYCHOTICS



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure



Loxapine Succinate

البنية:

تبعد القرابة البنوية الفرعية

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

2- مضادات الفينوتيازينات

Dibenzoxazepines الذي بنزاو كسانزيبينات

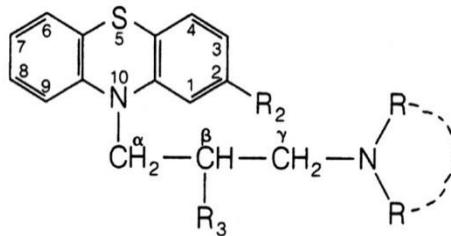
## ٢. اللوكسابين Loxapine

الاستعمال:

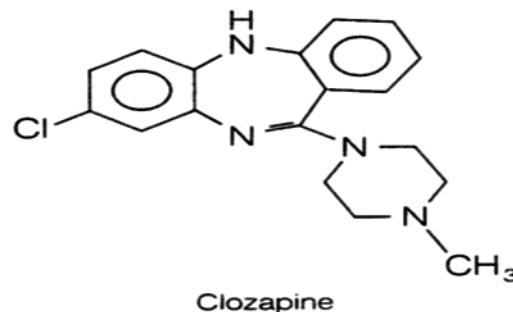
يُستعمل اللوكسابين في معالجة الذهان المُزمن (هذيان **delire**) والفصام **Schizophrenia** وحالات الهياج وغيرها.

يعطى بعُقدار بين 75 – 200 ملغراماً يومياً عن طريق الفم للأشخاص بعمر فوق 16 سنة. لا يعطى في حالة الغيبوبة الناجمة عن تناول الكحول أو الباربتيوريات.

يسبب استعماله بعض التأثيرات الجانبية كالاضطرابات العصبية ( تحدّث dyskinesia وخلل الحركة **sedation** ... ) وهبوط ضغط واضطرابات هرمونية عند الذكور والإإناث وزيادة الوزن وغيرها .



Phenothiazine Antipsychotic Agents-General Structure



• 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  $D_4$ )، فإن الكلوزابين يتأثر بآلية عالية مع مستقبلات عديدة (أدريناлиنية المفعول الألفا ، السيروتونين ، كولينية المفعول ، الهيستامين  $H_1$  وغيرها).

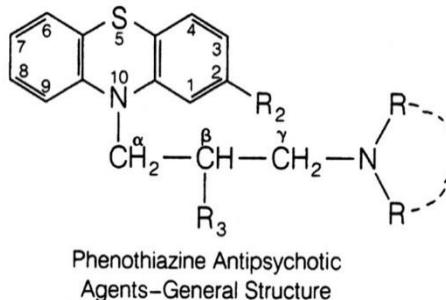
• يستعمل الكلوزابين في معالجة الأعراض السلبية والإيجابية للفصام Schizophrenia، ربما هناك بعض التقييد على هذا الاستعمال نتيجة إحداثه لبعض التأثيرات الجانبية مثل ندرة المحببات agranulocytosis. وكقاعدة عامة في المداواة ، يجب أن يجرب استعمال دواعين اثنين قبل اللجوء إلى استعمال الكلوزابين .  
• يعطى بمقدار 250 – 300 ملغم/يوم عن طريق الفم بحسب الحاجة تبدأ بجرعة صغيرة ثم تزداد تدريجياً.

## 2- مضاهئات الفينوتيازينات

### دي بنزوديازيبين Dibenzodiazepines

### ٣. كلوزابين clozapine

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



## المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

### ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTIPSYCHOTICS

#### 2- مضاهنات الفينوتيازينات

#### Dibenzodiazepines دي بنزوديازيبين

### ٤. أولانزابين Quetiapine و كيتيابين Olanzapine

البنية: يُعدّ هذان المركبان من المشتقّات ثلاثيّة الحلقات ويُشبهان بذلك مركب الكلوزابين Clozapine

من مضادات الذهان غير النمطية Atypical antipsychotics

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

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

يسbib استعمالهما بعض التأثيرات الجانبية: تيُس stiffness، نعاس، اختلاط confusion، عدم انتظام ضربات القلب، هبوط ضغط hypotension بدأية المعالجة. وتتم المعالجة بإشراف الطبيب.

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

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

## بـ. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS

### 3 مشتقات البوتيروفينون BUTYROPHENONE

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

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

**فلورو بوتيروفينون** الذي أبدى خواص منومة ومهدئة.

أما مشتقات البوتيروفينون المضادة للذهان فقد تم الحصول عليها أثناء دراسة علاقة البنية – التأثير لمسكناط الألم المركبة الصطناعية المشابهة للبيثيدين.

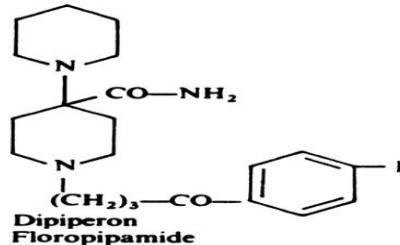
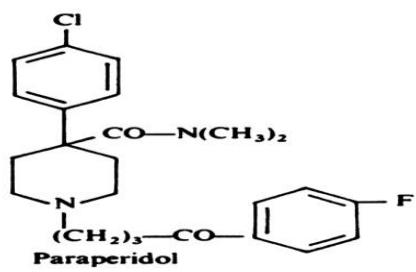
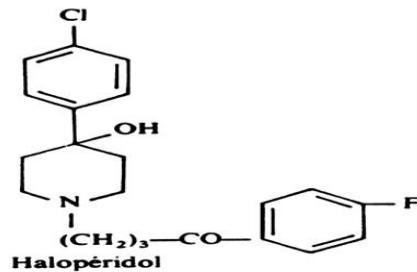
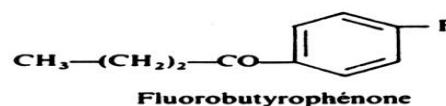
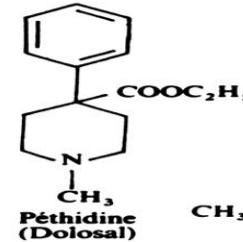
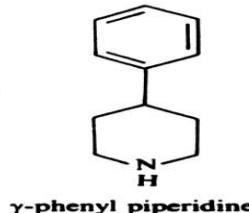
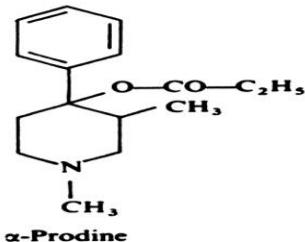
تتمتع هذه المركبات بفعالية فارماكولوجية مشابهة

لمشتقات الفينوتيازين المضادة للذهان وذلك رغم

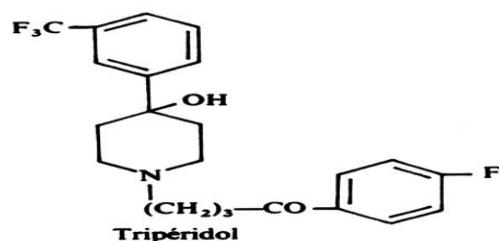
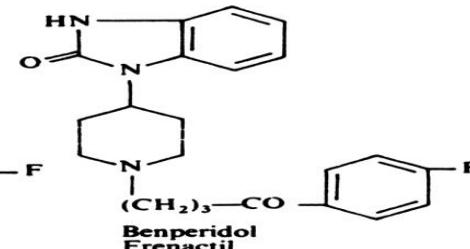
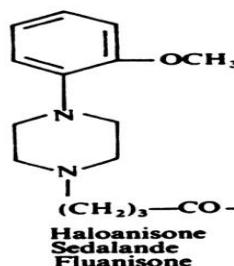
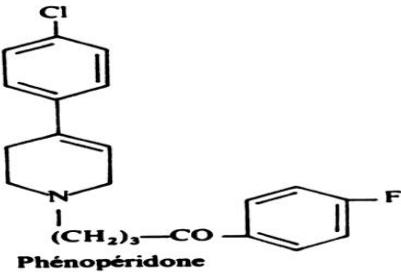
استعمالها بقدر أقل من مقدار مشتقات الفينوتيازين

# المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

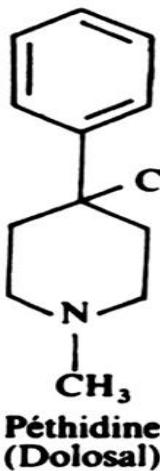
## ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI PSYCHOTICS 3 مشتقات البوتيروفينون BUTYROPHENONE



### PSYCHOLEPTIQUES



## المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS



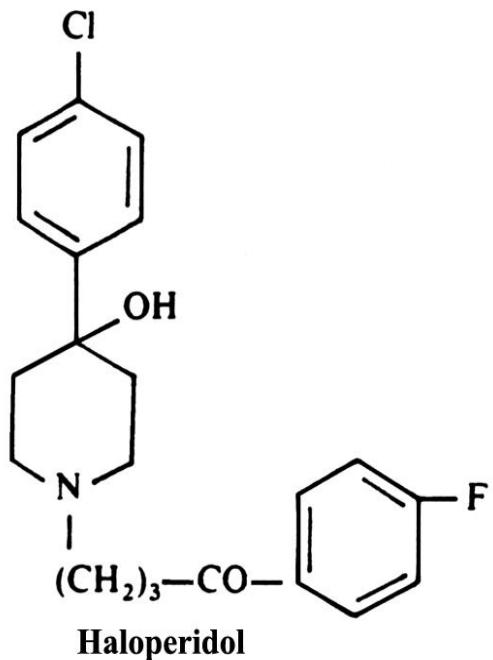
ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS

### 3 مشتقات البوتيروفينون BUTYROPHENONE

#### ١. الـHaloperidol

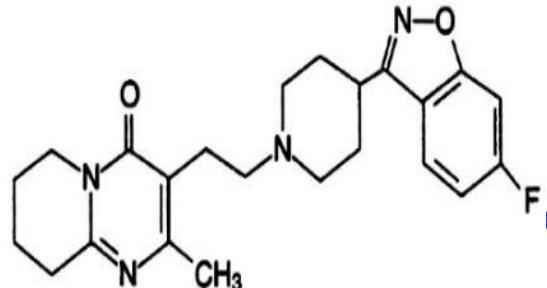
الاستعمال:

يتميز الـHaloperidol بتأثير مضاد للذهان antipsychotic قوي جداً؛ كل (2) ملغ منه تعطي تأثيراً معادلاً لتأثير 100 ملغ من الكلوربرومازين. يستعمل في الاضطرابات النفسيّة الحادّة والذهان العصبي العاطفي وفي حالة انفصام الشخصية ويعطي بعدها 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 الـHaloperidol إلى المرضى الذين يستعملون أملالح الليثيوم.

## المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS



Risperidone

### ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTI-PSYCHOTICS 3 مشتقات البوتيروفينون YROPHENONE

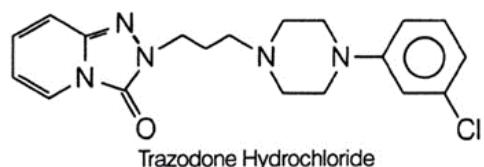
#### ٢. ريسبيريدون Risperidone

البنية: يملك ريسبيريدون الملامح البنوية جزئيّاً هجين **hybrid molecule** بين مضادات الذهان **trazodone-like** المشتقة من البوتيروفينون ومضادات الاكتئاب المشابهة للترازودون **antidepressant**.

الاستعمال: ريسبيريدون من **مضادات 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 ريسبيريدون من مضادات الذهان الفعولة **potent**، ويستعمل في معالجة الذهان، خاصة **الفصام schizophrenia** الحاد والمزمن.

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

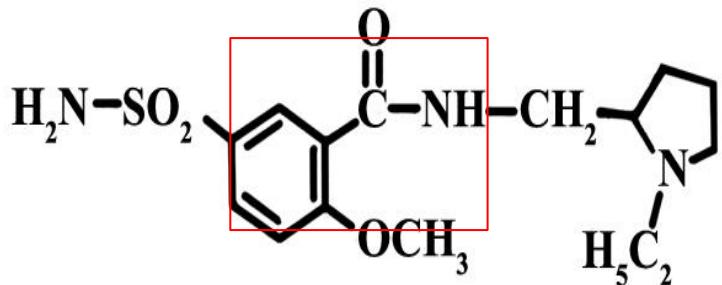


Trazodone Hydrochloride

## المُثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

ب. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = 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 وكمثبط لإفرازات المعدة.

يُستعمل 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 1.6 – 1.5 غرام في اليوم موزعة على عدة جرعات ثم ينقص المقدار بالتدريج.

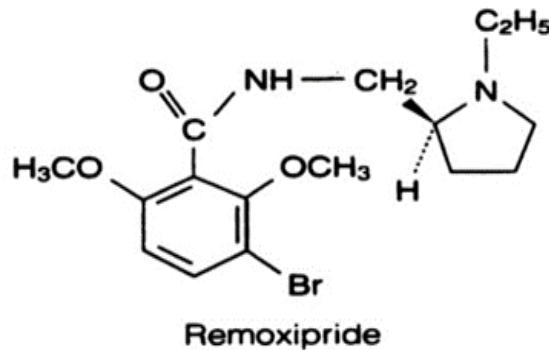
يُستعمل السولبيريد أيضاً في معالجة القرحة المعدية والأثنى عشرية بمقدار أقل بحدود 300 – 100 ملغ في اليوم.

ويُستعمل أيضاً بمقدار 100 – 200 ملغ في اليوم في معالجة العُصَاب **Neurosis** وألم الشقيقة (بخاصية ذي المنشأ الهضمي) والتشنجات المعوية.

## المثبّطات أو المُخْمِدات النفسيّة PSYCHOLEPTICS

### بـ. مضادات الذهان NEUROLEPTICS = ANTIPSYCHOTICS

#### 4- مركبات مختلفة البنية الكيميائية: مشتقات البنزاميد BENZAMIDES



#### ٢. ريموكسيبريد Remoxipride (Roxiam)

الاستعمال:

يعد ريموكسيبريد من مجموعة مضادات الذهان اللامنطية atypical antipsychotic (أعراض جانبية خارج السبيل الهرمي أقل)، وهو من محصرات المستقبلة D2. ويعد فعالاً كالمالوبيريدول مع تأثيرات جانبية خارج السبيل الهرمي (EPS) والجهاز التلقائي autonomic أقل. وباعتبار أنه يسبب فقر دم لا تنسجي aplastic anemia فقد سُحب من السوق التجارية.

ثانياً - مُنبهات الجهاز العصبي المركزي

## Central nervous system stimulants

### المنبهات (المُؤثّرات) النفسيّة PSYCHOANALEPTICS

تتضمن منبهات الجهاز العصبي المركزي مجالاً واسعاً من الأدوية:

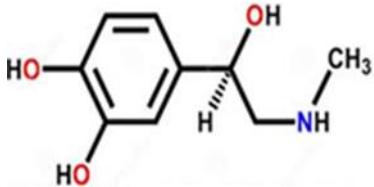
• **المنعشات** **analeptics**. هي تقليدياً مجموعة ذات استعمال محدود بسبب الطبيعة العامة لتأثيراتها، وتشمل المودافينيل Doxapram والدوكسابرام Modafinil

• **مشتقات الميثيل كسانثين Methylxanthines** ( الكافيين والشيبرامين والشيفيللين ) 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 **alerting** من نوج **الأمفيتامين** ومشابهاته التي تملك خواصاً منبهة للبيقة Psychomotor Stimulants ومضادة للأكتئاب **anorexiants** لكنها تستعمل طبياً بوصفها مُفقدة للشهية **antidepressant**.

• تستعمل أدوية **مضادات الاكتئاب antidepressants** عادة لمعالجة اضطرابات الاكتئاب depression، ويمكن تصنيفها إلى: مُثبطات المونو أمين أوكسيداز (MAOIs)، (monoamine oxidase inhibitors)، ومُثبطات استرداد المونو أمينات Monoamine reuptake inhibitors، وأدوية تعمل على المستقبلات الذاتية autoreceptors.

• هناك مجموعة صغيرة من المركبات تعمل بطريقة متنوعة ، والتي تتضمن **cannabinoids** والكوكائين و **الكانابينويدات hallucinogens** المُهلوسات.

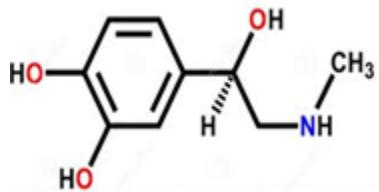


## I. مُحاكيات الجهاز العصبي الودي المركبة

### CENTRAL SYMPATHOMIMETICS

### المنبهات النفسية الحركية PSYCHOMOTOR STIMULANTS

- إذا جرت تعديلات بنوية على محاكيات الودي أو منبهات أدرينالية الفعل (نموذج الأدرينالين **adrenaline**) التي تؤثر محيطياً فإنها تُنتج مركبات دوائية جديدة تتصف كيميائياً ب أنها:
  - أكثر مقاومة للاستقلاب **metabolism**
  - وأكثر لا قطبية **nonpolar**
  - ولها مقدرة أفضل على عبور الحاجل (ال حاجز) الدموي الدماغي **(BBB) blood-brain barrier**
  - مما يجعلها تؤثر أيضاً على الجهاز العصبي المركزي. وتتصف هذه المركبات فارماكولوجيا بزيادة التأثيرات المركبة **central** نسبة إلى التأثيرات المحيطية **peripheral**. تسمى عندئذ هذه المركبات **بالأدوية المحاكية للودي المركبة central sympathomimetic agents** والتي يُعد نموذجها الأمفيتامين.
- إضافة إلى التأثيرات المنبهة للجهاز العصبي المركزي **CNS-stimulating effects**، التي تظاهر **بلاستثارة** (التنبيه) **increased excitation** وزيادة **اليقظة** (الأرق ، السُّهاد) **wakefulness** **central sympathomimetic agents** لها تأثيرات مفقودة للشهية **anorexiant**.



محاكيات الجهاز العصبي الودي المركزية

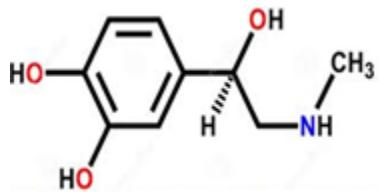
CENTRAL SYMPATHOMIMETICS

المنبهات النفسية الحركية SYCHOMOTOR STIMULANTS

□ وهذا فان فعالية الأدوية المحاكية للودي (أدريناлиنية المفعول (noradrenergic

المركزية هي الأساس لفعالية هذه المركبات. وهناك تأثيرات مركبة أخرى ، خاصة للمركبات ذات المفعول الدوباميني dopaminergic و المفعول السيروتوني serotonergic ، يمكن أن تكون فعالة في التنبيه النفسي .

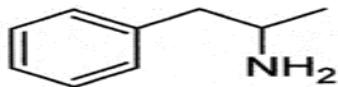
□ في بعض المركبات ، تكون نسبة فعالية الاستشارة (التنبيه) وزيادة اليقظة إلى فعالية فقد الشهية منخفضة فتعد هذه المركبات من مُفقدات الشهية anorexiants و تظهر اللوحة التالية مجموعه من هذه المركبات .



محاكيات الجهاز العصبي الودي المركزية

## CENTRAL SYMPATHOMIMETICS SYCHOMOTOR STIMULANTS

المنبهات النفسية الحركية



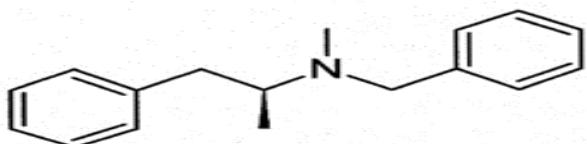
**Amphetamine**



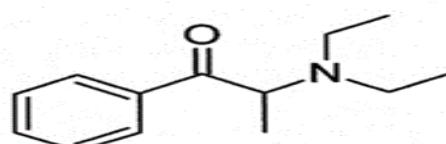
**Methamphetamine**



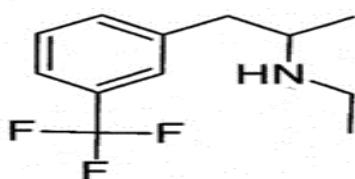
**Phentermine**



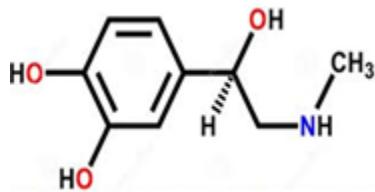
**Benzphetamine**



**Diethylpropion**



**Fenfluramine**



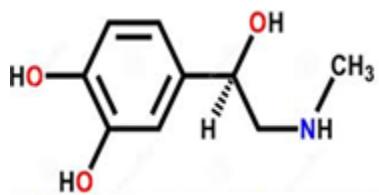
محاكيات الجهاز العصبي الودي المركزية

CENTRAL SYMPATHOMIMETICS

المنبهات النفسية الحركية SYCHOMOTOR STIMULANTS

### علاقة البنية – التأثير (SAR)

- ١) الملامح البنوية للأدوية المحاكية للودي المركزية تحمل مجموعة البيتا فينيل إيشيل أمين **β-phenyl ethylamine** وهذه المجموعة يمكن أن تعطي بعض الانتقاء في التأثير في الجهاز نورأدريناли
- ٢) تتعطل فعالية مشتقات البيتا فينيل إيشيل أمين نورأدرينالين المفعول ، ذات التأثير المحيطي ، بسهولة بواسطة إنزيم المونو أمين أوكسیداز (MAO) في الجسم .
- ٣) إن تفريغ السلسلة الأمينية بجذور الكيلة صغيرة على الكربون المجاور للنتروجين الفا (α)الأميني يزيد الفعالية على الجهاز العصبي المركزي بدلاً من الفعالية المحيطية (مثلاً كما في الأمفيتامين بسبب تأخير الاستقلاب الناجم عن الإعاقة الفراغية).
- ٤) إن تفريغ السلسلة الأمينية بجذور الكيلة صغيرة على الكربون المجاور للنتروجين الفا (α) (يولد مرکزاً عديم التناظر المِرآئي chiral center) الميمن **dextro(S) isomer** للأمفيتامين هو أقوى بـ ١٠ مرات من المساوٍ **levo(R) isomer** الناحية الفعالية الاستشارية (المنبهة) واقوى بقرابة ٢ مرة لناحية الفعالية المحاكية للذهان (psychotomimetic) (وهم ، هذيان ، هلس) .



محاكيات الجهاز العصبي الودي المركزية

CENTRAL SYMPATHOMIMETICS

SYCHOMOTOR STIMULANTS

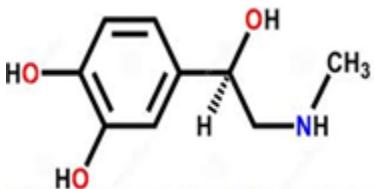
المنبهات النفسية الحركية

علاقة البنية – التأثير (SAR)

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

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

٧) إن إدخال جذر واحد أكبر من الميثيل على نتروجين المجموعة الأمينية ينقص الفعالية الاستشارية (المنبهة)، لكن العديد من المركبات تحفظ بالفعالية المفقودة للشهية. وبالتالي، يستعمل بعض هذه المركبات بوصفها مفقودة للشهية، خاصة أنها أقل إمكانية للمعاقة من الأمفيتامين. abuse



## محاكيات الجهاز العصبي الودي المركزية

# CENTRAL SYMPATHOMIMETICS

## المبهات النفسية الحركية **SYCHOMOTOR STIMULANTS**

جرت دراسة مجموعة محاكيات الجهاز العصبي الودي المركزية- الامفيتامين وفقدان الشهية في الفصل الرابع:

## **.Amphetamine** أمفيتامين

## هیدروکسی امفيتامين .Hydroxy amphetamine

# بروبيل هیکزیدرین (propylhexedrine) (benzedrex)

## فپنتر مین . Phentermine

## کلورفینترمین .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.

# PSYCHOANALEPTICS المنشطات النفسية ANTIDEPRESSANTS II. مضادات الاكتئاب

تصنف مضادات الاكتئاب فارماكولوجيا وكيميائيا على النحو الآتي:

١. مثبطات إنزيم المونو أمين أوكسيداز **M.A.O.Is**

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات **Tricyclic Antidepressants**

**Monoamine Reuptake Inhibitors** مثبطات استرداد أحadiات الأمين

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

٤. مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومناهضات مستقبلات السيروتونين **5-HT2A Antagonist**

٥. مثبطات استرداد النور أبينيفرين (النورأدرينالين) الانتقائية.

**Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNERIs)**

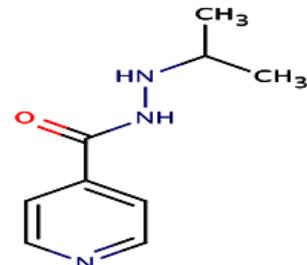
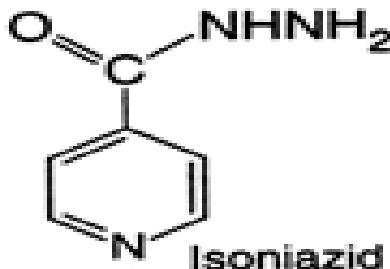
٦. مضادات اكتئاب متنوعة **Miscellaneous Antidepressants**

## II. مضادات 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 للسل antitubercular) إلى تخلق إيبرونيازيد iproniazid بإدخال جذر ايزوبروبيل. واستُعمل هذا المركب لمعالجة مرضي السل وكانت فعاليته أقوى من الإيزونيازيد. ولكن لوحظ لدى هؤلاء المرضى أرقاً نتيجة لتنبيه الجهاز العصبي المركزي (CNS)، فجرى سحب الدواء من السوق التجارية.

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



## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

### ١. مثبطات إنزيم المونو أمين أوكسيداز Mono-Amin-Oxydase Inhibitors(M.A.O.Is)

#### ١) سلفات الفينيلزين Phenelzine Sulfate

البنية: ٢-(فينيل ايشيل) هيدرازين سلفات .

الاستعمال: سلفات الفينيلزين هو مضاد اكتئاب يعطل إنزيم المونو أمين أوكسيداز أو تقيمه العامل cofactor على نحو غير عكوس *irreversibly* من خلال أكسدته إلى الديازين diazine الذي ينطوي إلى جزئ نتروجين وذرة هيدروجين ، وجدر فينيل ايشيل حر phenethyl free radical وهذا سيكون الجزء الفعال في التشطيط غير العكوس active species .

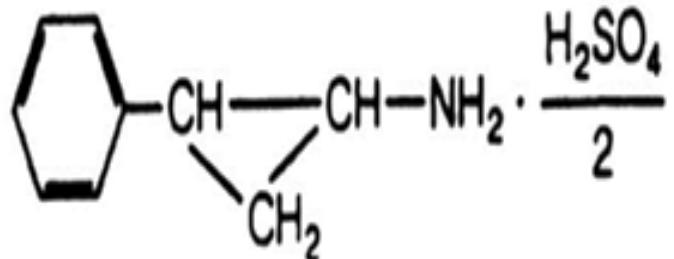
يعطى في بداية المعالجة مضادا للأكتئاب بكمية صغيرة ١٥ ملغم تلاته مرات يوميا ثم يزداد المقدار حتى ٦٠ ملغم يوميا حسب الحالة المرضية ، ثم ينخفض المقدار .

II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

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

Inhibitors(M.A.O.Is)

(٢) سلفات ترانيل سيبرومدين Tranylcypromine sulfate



جرى تخليق سلفات ترانيل سيبرومدين لأن **Tranylcypromine sulfate** يكون مصاهاً للأمفيتامين (لاحظ أن جذر الألfa ميثيل للأمفيتامين المدمج مع ذرة البيتا كربون).

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

يستخدم بكمقدار ٥-١٠ ملغ ، حسب الحالة، وينبأ تأثيره بعد ٣-٦ أسبوع.

## ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

## مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

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

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

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

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

## II. مضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### Monoamine Reuptake Inhibitors مثبطات استرداد أحاديات الأمين

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

١) التأثير المحدث لاضطرابات النظم القلبية proarrhythmic أو

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

٣) التأثير الخصي للمستقبلات أدريناлиنية المفعول adrenergic receptor blockade ( انخفاض الضغط الانتصاري orthostatic hypotension ) أو

٤) التأثير المناهض لمستقبلات الهيستامين ( التهدئة والنعاس ) ،

فقد جرى في سبعينيات القرن العشرين الحصول على مضادات أكتئاب جديدة ( الجيل الثاني ) ، أكثر انتقائية وأكثر تحملًا . وهذه حالة المابروتيلين maprotiline رباعي الحلقات trazodone له بنية كيميائية بسيطة أكثر .

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

تصنف مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات حسب ثلاثة مجموعات:

-A مشتقات الدي بنزوأزيبين Dibenzozepines

-B مشتقات دي بنزسيكلو هيبتاديين Dibenzocycloheptadienes

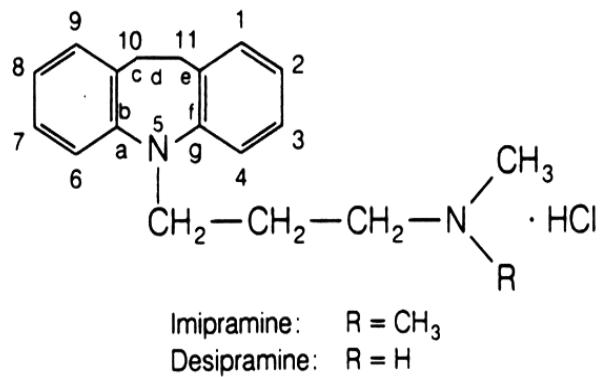
-C مركبات مضادة للاكتئاب مختلفة: ايزوستيرات الأميتريبتيلين.

## II. مضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

#### علاقة البنية - التأثير (SAR) Structure -Activity relationships



Imipramine:  $\text{R} = \text{CH}_3$   
Desipramine:  $\text{R} = \text{H}$

١. تتضمن **مشتقات الدي بنزوديهيدروازيبين** المضادة للاكتئاب نواة مكونة من حلقتين عطريتين متحددين عبر حلقة ثالثة **ديهيدروازيبين dehydroazepin** مرتبطة بسلسلة أمينية جانبية من **ثلاث ذرات كربون** (أحياناً اثنين) تحمل فيها ذرة النيتروجين **جذر ميثيل واحد monomethyl** أو **جذري ميثيل اثنين dimethyl-substituted** كما هو ظاهر في بنية الإيميرامين **desipramine** و الديس ايرامين **desipramine** **أعلاه**.

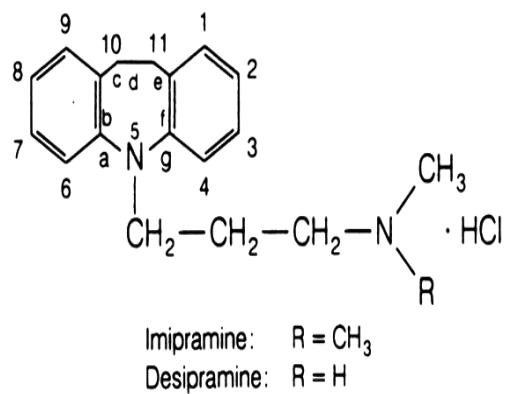
٢. إن بنية كل مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات قريبة من بعضها بعضاً ، وبالتالي ، **تلك خواص فارماكولوجية متقاربة** .

٣. المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية **جذري ميثيل اثنين** تنزع لأن تولد تأثير جانبي **مهدئ sedative**، بينما التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية **جذر ميثيل واحد** تنزع لأن تولد تأثير جانبي **منبه stimulatory**

## PSYCHOANALEPTICS المنشطات النفسية II. مُضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### Monoamine Reuptake Inhibitors مثبطات استرداد أحاديات الأمين Structure –Activity relationships (SAR) علاقة البنية – التأثير



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

٥. المركبات التي تحمل فيها ذرة نتروجين السلسلة الجانبية جذري ميثيل اثنين تولد تأثيرات جانبية مضادة للفعل الكوليني anticholinergic (جفاف الفم ، احتباس البول ، الإمساك ، تشوش الرؤيا 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 تنزع الميثيل N-demethylation إلى مركبات أحادية الميثيل (تكون نسبياً مهدئة وتصبح نسبياً منبهة).

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

#### التأثيرات الثانوية Side effects أو الضائرة adverse effects

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

وفي حالة فرط الجرعة ، يمكن أن يكون ذلك قاتلاً ، على اعتبار أنها ترتبط بشدة مع البروتينات الناقلة في الجسم ويصبح ، في حالة إسعاف المريض ، يصبح الدیالیل (dialysis) غير فعال بغية نزع التسمم .

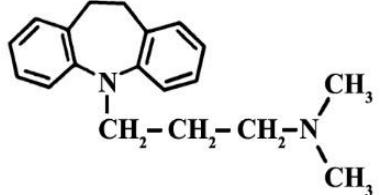
## II. مضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

##### - مشتقات الدي بنزوآزيبين Dibenzozepines-A

##### ١) إيميرامين (Imipramine (Tofranil))



##### علاقة البنية - التأثير (SAR - Structure-Activity relationships)

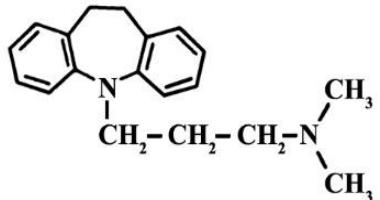
الإيميرامين هو المركب القائد lead compound في سلسلة مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات (TCAs) وبنيته قريبة من بنية مضادات الذهان الفينوثيازينية حيث جرى استبدال جسر الإيثيلين bridge بالكيريت (البرومازين promazine).

يُعد الإيميرامين المركب النمطي لمضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات ثنائية الميثيل typical of dimethylamino compounds, التي لها تأثيرات جانبية مضادة للفعل الكوليني anticholinergic ومهدئة ومضادة للهيستامين (إحصار مستقبلة الهيستامين H1 المركبة (central H1 block).

## II. مضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors



إيميرامين (Imipramine (Tofranil))

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

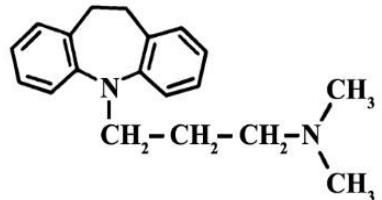
ينزع الإيميرامين لأن تكون نسبة تأثيره في تثبيط استرداد السيروتونين أعلى من استرداد النورأدرينالين (النور أبينيفرين) ، ومن المحمول تسميته بمثبط نقل السيروتونين serotonine transporter inhibitor (SERTI) الانتقائي .

لكن تحوله بعملية استقلاب داخل الجسم بنزع الميثيل N-demethylation إلى المركب نورايميرامين (Desipramine) (ديس إيميرامين) أحدى أحادي الميثيل وبالتالي يصبح الدواء غير انتقائي، ويتميز بأنه أقل توليدا للتأثيرات الثانوية المضادة للفعل الكوليني وأقل تهدئة وأكثر تنبيها وهذه خواص مثبط نقل النورأدرينالين (النور أبينيفرين) الانتقائية SNERI ، وبالتالي فإن الإيميرامين مثبط نقل غير انتقائي .

## II. مضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors



- مشتقات الدي بنزوآزيبين A

١) إيميرامين (Imipramine (Tofranil

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يُستعمل في معالجة حالات الاكتئاب العامة والخمود ويعطي في بداية المعالجة بمقدار خفيف ٢٥-٧٥ ملغم ثم يزداد المقدار تدريجياً حتى ٣٠٠ ملغم إذا لزم الأمر.

يُستعمل أيضاً الإيميرامين في معالجة بول الفراش (سلسل البول الليلي) Enuresis لدى الأطفال ما فوق عمر ١٢ سنة ويعطي بمقدار ٥٠ ملغم قبل النوم،

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

يُستعمل في المداواة حالياً بعض مشتقات الإيميرامين التي لا تختلف عن بعضها إلا بطبيعة السلسلة الجانبية.

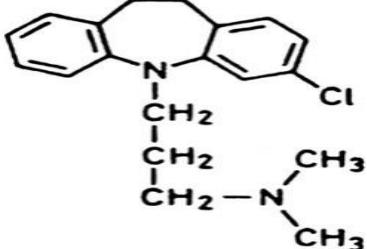
## II. مضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

##### - مشتقات الدي بنزوآزيبين Dibenzozepines A

كلوميبرامين (٢) Clomipramine (Anafranil)



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

- إن إدخال ذرة كلور في الموقع ٢ بدلاً من الهيدروجين في بنية الإيميبرامين قد زاد الفاعلية **potency** بسبب زيادة التوزع إلى الجهاز العصبي المركزي وأكتسب الكلوميبرامين فاعلية ٥٠ مرة أكبر من فاعلية الإيميبرامين في بعض المقاييس الحيوية **bioassays** لكن هذه الفاعلية لم تظهر سريرياً عند البشر.

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

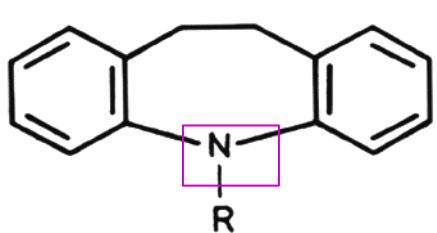
- يستخدم أيضاً مع معالجة سلس البول للأطفال أكبر من عمر ٦ سنوات ويعطى بمقدار ١٠-٣٠ ملغ/يوماً وحسب إرشادات الطبيب المعالج.

## II. مضادات الاكتئاب ANTIDEPRESSANTS

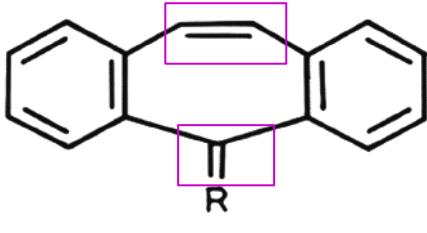
### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

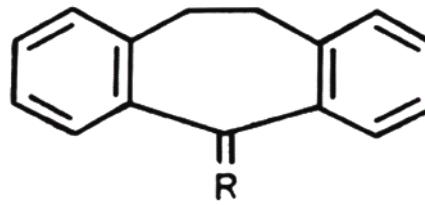
- مشتقات دي بنزوسيكلوهيبتادين B



Dibenzo[b,f]azepine



Dibenzo[a,d]cycloheptatriene



Dibenzo[a,d]cycloheptadiene

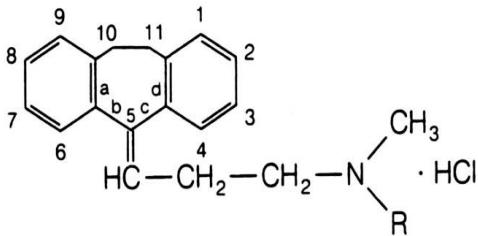
علاقة البنية - التأثير (SAR) Structure –Activity relationships

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

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

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

## ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants



Amitriptyline: R = CH<sub>3</sub>  
Nortriptyline: R = H

مثبطات استرداد أحاديات الأمين Reuptake Inhibitors

- مشتقات دي بنزوسيكلوهيبتاين cycloheptadienes B

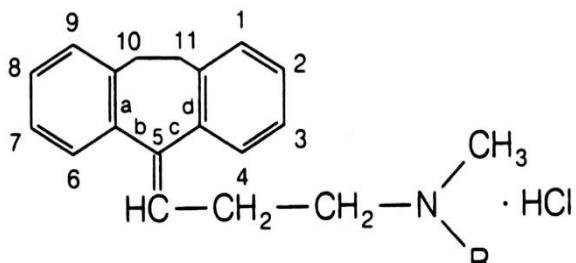
(١) أميتريتيلين (Elavil)

يُعد الأميتريتيلين المركب النموذجي typical مضادات الاكتئاب ثنائية الميثيل على الأزوت dimethyl compounds ، فهو يتمتع بتأثير منه (منشط) للأخلال المُرهقة مصحوب بتأثير مهدئ ناتجة وجود جذري ميثيل على الأزوت، ولكن بعد نزع جذر الميثيل في العضوية الحية يتتحول إلى نور تريتيلين nortriptyline فيصبح تأثيره أكثر تنبهاً وأقل تهدئة. لكن التأثير النهائي للأميتربيتيلين غير انتقائي.

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

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

## ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic Antidepressants



Amitriptyline: R = CH<sub>3</sub>

Nortriptyline: R = H

مثبطات استرداد أحاديات الأمين Reuptake Inhibitors

- مشتقات دي بنزوسيكلوهيبتاين B  
cloheptadienes

(١) أميتريتيلين (Elavil)

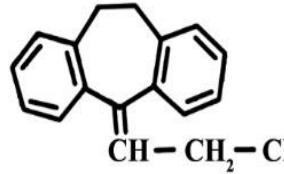
- يستعمل الأميتريتيلين أيضاً في **معاجلة بول الفراش** (سلس البول الليلي) عند الأطفال قبل عمر ١٦ سنوات ويعطى بعمر ١٠ - ٥٠ ملغ قبل النوم بعد استبعاد كل مرض عضوي.
- يسبب استعمال الأميتريتيلين بعض **الأعراض الجانبية الثانوية** مثل الإمساك. احتباس البول ضربات القلب، والنعاس. في حالة فرط الجرعة يحدث لدى المريض تنبية شديد وتململ **convulsion** وفقد وعي **unconsciousness** واحتلالات **restlessness**. ويجب استعماله بحذر لدى مرضى القلب والدرب والكبد.
- ويجب عدم استعماله بالمشاركة مع مركبات **MAOI** أو مع مضادات الصرع.

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

#### B- مشتقات دي بنزوسيكلوهيبتادين Dibenzocycloheptadienes



#### نورتريptyلين (Aventyl) (٢)

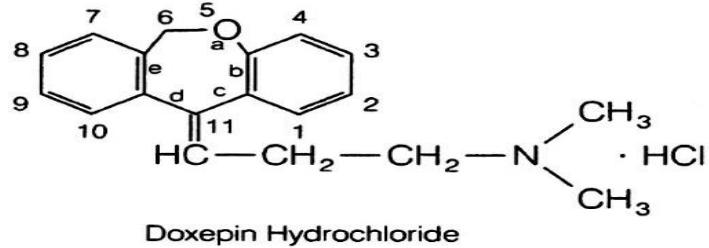
- يستعمل في مواضع استعمال الأميترىتيلين مضاداً للاكتئاب ويتميز عنه بتأثيره المهدئ الضعيف (جذر ميثيل واحد على الآزوت). و يعد من مثبطات استرداد النور أينيفرین الانتقائية **norepinephrine reuptake** (SNERIs) (راجع علاقة البنية - التأثير أعلاه).
- يستعمل في حالات الاكتئاب والاضطرابات النفسية بشكل عام، وفي الاضطرابات المترافق مع سن الإياس لدى النساء ويعطى بمقدار ١٠ - ٣٠ ملغ في اليوم عن طريق الفم. **Menopause**
- يمكن أن يعطى نورتريتيلين (١٠) ملغ بالمشاركة مع هيدروكلوريد الفلوفينازين (مضاد ذهان) (٥,٥٠) ملغ بشكل أقراص لمعالجة القلق الخفيف والمتوسط الشدة المترافق مع الاكتئاب كما في الشكل الصيدلاني **Motival**

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

### ٢. مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات Tricyclic Antidepressants

#### مثبطات استرداد أحاديات الأمين Monoamine Reuptake Inhibitors

##### C-مركبات مضادة للاكتئاب مختلفة: إيزوستيرات الأميتريبتيلين



(١) دوكسيبيين Doxepin

البنية: يمكن اعتبار الدوكسيبيين من أيزوستيرات الأميتريبتيلين حيث تم استبدال ذرة أوكسجين بمجموعة -CH2- في نواة السيكلوهيبتادين حسب مفهوم المجموعات البيوايزوستيرية Bioisosteres المتعادلة فارماكولوجياً.

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

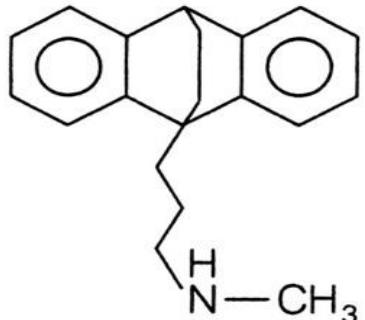
يُستعمل مضاداً للاكتئاب ويتميز بتأثيره المهدئ والمرken ويُعطى في حالة الاكتئاب والقلق بمقدار ٣٠-١٥٠ ملجم للبالغين.

المنشطات النفسية  
PSYCHOANALEPTICS  
II. مضادات الاكتئاب  
NTIDEPRESSANTS

٢. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات  
Tricyclic Antidepressants

مثبطات استرداد أحاديات الأمين  
Monoamine Reuptake Inhibitors  
C-مركبات مضادة للاكتئاب مختلفة: إيزوستيرات الأميتوبتيلين

(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 أوكتadiين Dibenzo-bicyclo-octadiene التي يمكن أن تُرى كالمركبات ثلاثية الحلقات مع حلقة مركبة ذات جسر ايثيلين ethylene-bridged central ring. ومع ذلك ، يتوافق الجزء الحامل للخاصة الدوائية مع ذلك الذي يُعرف بـ pharmacophore.

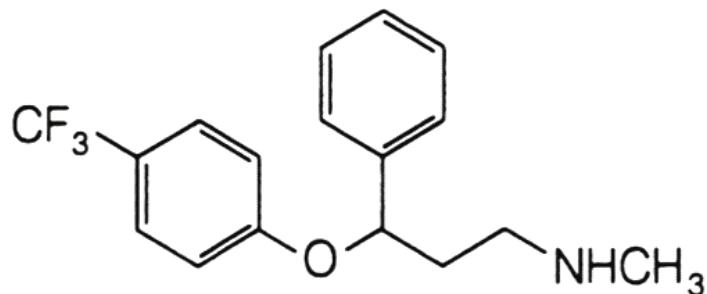
الاستعمال:

- يعد المابروتيلين من مضادات الاكتئاب الانتقائية بتشييط نقل النورأدرينالين (النور أبينيفرين) SNRI.
- وهو من المركبات الفعالة في الاضطرابات النفسية، حيث ينبع (ينشط) الأخلط (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 حقنًا عن طريق الوريد مع المصل الفيزيولوجي.

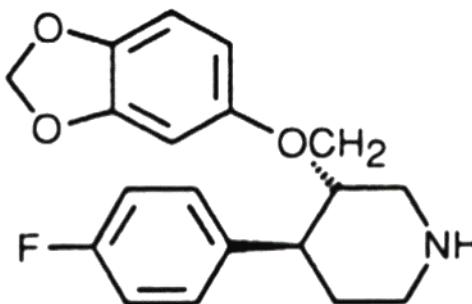
يُحظر استعماله مع مركبات MAOIs ويجب عدم تناول الكحول في أثناء الاستعمال. ولا يعطى في حالة قصور القلب والكلية والكبد.

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

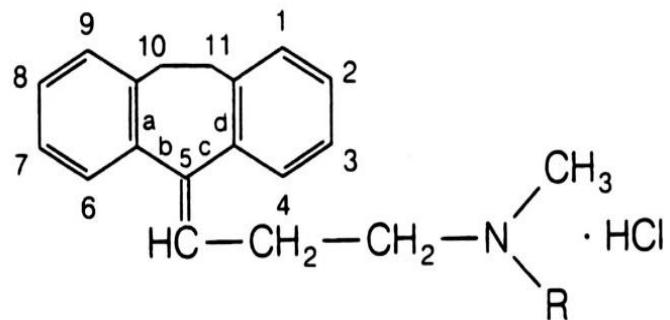
. ٣



Fluoxetine



Paroxetine



Amitriptyline: R = CH<sub>3</sub>

Nortriptyline: R = H

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

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

تختلف بنية مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية عن ثلاثة الحلقات بـ **الحلقة الوسطى** قد **الشطر** ، واحدى الحلقتين قد توضع فراغيا إلى الأمام .

إن التأثير الفارماكولوجي النهائي هو تأثير مجموعة كيميائية مشابهة للتوضع الفراغي لمشتقات البيتا أريل أمين- $\beta$  (arylamine-like grouping) كما هي الحال في ثلاثة الحلقات ، وهذه المركبات تنافس على مقر ارتباط ركيزة بروتين نقل السيروتونين (SERT).

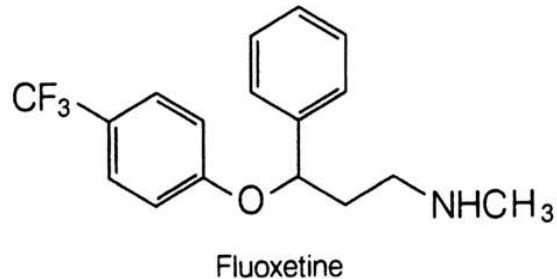
إن العديد مضادات الاكتئاب ثلاثة الحلقات (TCAs) ثنائية الميثيل على ذرة النتروجين هي من مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية ، لكن لأنها تستقلب إلى أحادية الميثيل في الجسم فتصبح انتقائية للنورأدرينالين (النور أبينيفرين) ، مع ذلك ، فالتأثير النهائي هو غير انتقائي non selective.

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

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

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

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

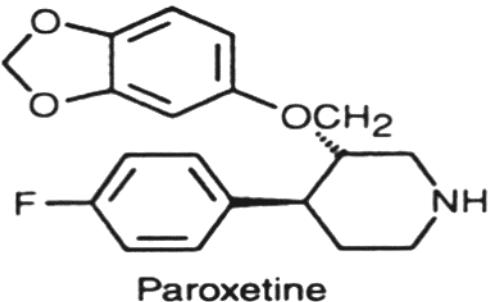


#### (١) فلوکسیتین (Prozac)

- 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 الأصلي لكن أكثر انتقائية لبروتين نقل السيروتونين SERT مقابل بروتين نقل الأدرينالين (النور أيبينفرين) NET.
- يستعمل الفلوکسیتین مضاداً للاكتئاب في معالجة النُّوب الاكتئابية ويعطى بعدها من ٢٠ إلى ٦٠ ملغ/يوم عن طريق الفم، وفي معالجة الاضطراب الوسواسي القهري obsessive-panic واضطرابات الهلع compulsive disorder.
- ويعطى بعدها من 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 بعض الاضطرابات العصبية (أرق، نزق) في بداية المعالجة.

## II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

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



## (٢) باروكسيتين (Seroxat)

يُستخدم الباروكسيتين مُضاداً للاكتئاب في معالجة **النُوب الاكتئافية الوصفية** ويعطى بـمقدار ٢٠ ملغر/يوم عن طريق الفم للبالغين، وفي معالجة **الاضطراب الوسواسي القهري obsessive-compulsive disorder** ، قلق متزافق مع اكتئاب، بـمقدار من ٢٠ إلى ٦٠ ملغر/يوم ويجب أن لا يزيد المقدار عن ٤ ملغر للأشخاص المسنين. ويخفّف المقدار في حالة القصور الكبدي والكلوي.

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

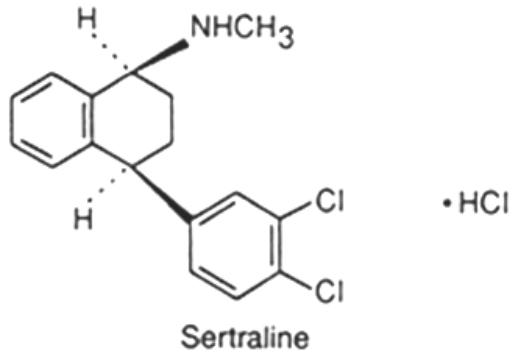
يساهم استعماله بعض الاضطرابات الهضمية (غثيان، قيء، إمساك، وإسهال) وبعض الاضطراب العصبية (نعاس، وَهَن، ثم أرق، وغيرها).

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية ٣.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs).

(٣) السيرتالين (Zoloft) Sertraline

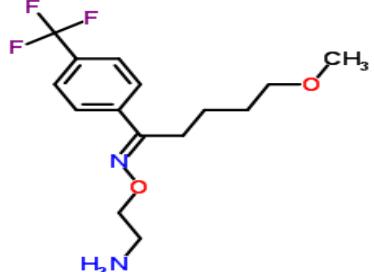


- ١) يستعمل السيرتالين مضاداً للاكتئاب في معالجة النوب الاكتئافية الوصفية وفي الاضطراب الوسواسي القهري obsessive – compulsive disorder مترافق مع اكتئاب.
- ٢) ويعطى بعمر ٥٠ إلى ٢٠٠ ملغ/يوما عن طريق الفم بحسب الحالة للبالغين.
- ٣) لا يعطى للأطفال أقل من عمر ١٥ سنة ولا يُشارك مع مركبات M.A.O.Is، ولا يعطى للحوامل والمرضعات. ويخفف المقدار في حالة القصور الكبدي والكلوي، ويعطى بحذر لدى الذين لديهم سوء امتصاص اللاكتوز والغلوکوز.
- ٤) يسبب استعماله بعض الاضطرابات العصبية (أرق، نَزَق) في بداية المعالجة قد تبرر إنقاص المقدار اليومي، وقد يحدث أحياناً بعض النزف الدموي، وتنتمي المعالجة بإشراف الطبيب.

## II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية . ٣

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs).



(٤) فلوفوكسامين (Faverin)

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

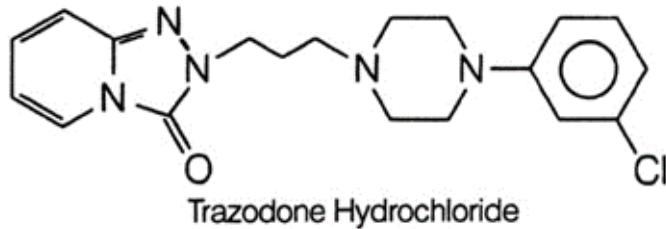
- يستعمل على نحو رئيسي لمعالجة اضطراب الوسواس القهري – obsessive-compulsive disorder (OCD) وأيضا لمعالجة الاكتئاب الشديد واضطرابات القلق مثل نوبات الهلع واضطراب الكرب التالى للرضح – anxiety disorders post-traumatic stress disorder
- يسبب استعماله، كما هي الحال لكل مثبّطات استرداد السيروتونين الانتقائية، تأثيرات جانبية هضمية وعصبية وقلبية وجنسية بنسبة ١٠ - ١٠٪ من المرضى .
- يعطى بعقار ٥٠ - ٣٠٠ ملغ يوميا حسب إرشادات الطبيب.

## II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

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

### ٥-HT2A Antagonist

هيدروكلوريد الترازودون Trazodone Hydrochloride



يملك الترازودون خواصاً مضادة للاكتئاب ومضادة للقلق معاً من خلال تشبيط استرداد السيروتونين و  
مناهضة مستقبلات السيروتونين 5-HT2A.

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

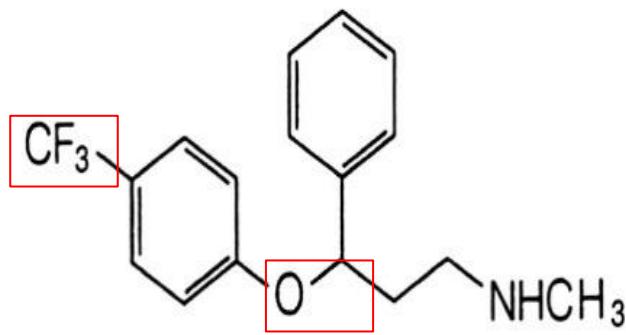
## II. مُضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٥. مُثبطات استرداد النور أَپينيفرين (النورأدرينالين) الانتقائية.

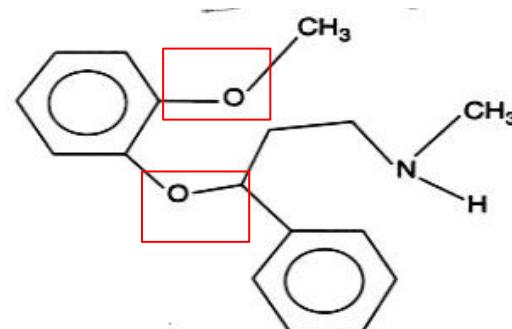
### Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNERIs )

إن دراسة آلية تأثير الفلوكسيتين ( Prozac) فتحت الطريق إلى دراسة مُثبطات استرداد النور أَپينيفرين (النورأدرينالين) الانتقائية: إذ أن تحريك المتبادل على الحلقة العطرية من الموق  
بара إلى الموضع اورثو في بنية الفلوكسيتين (ومشابهاته) انتج مُثبطات استرداد النور أَپينيفرين  
(النورأدرينالين) الانتقائية (SNERIs):

وهن



Fluoxetine



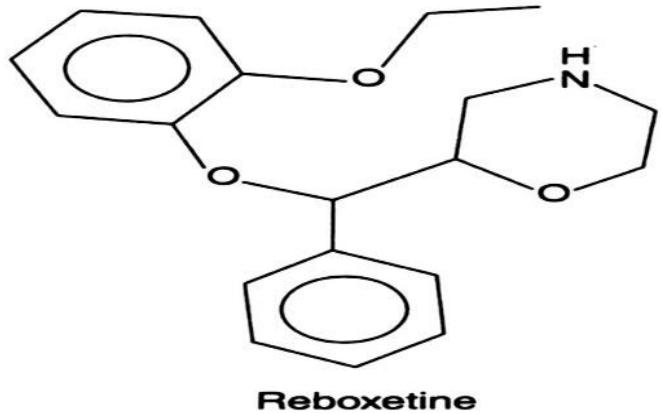
Nisoxetine

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

٥. مُثبّطات استرداد النور أينيفرِين (النورأدرينالين) الانتقائية.

### Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNERIs )

ريبووكسيتين (Edronax )Reboxetine



تكمّن الفعالية في المصاوغ SS والمركب التجاري هو المصاوغ SS و RR، وفعاليته تفوق تلك التي للفلوكسيتين في معالجة الاكتئاب الوخيم ، وهو مسوق في أوروبا .

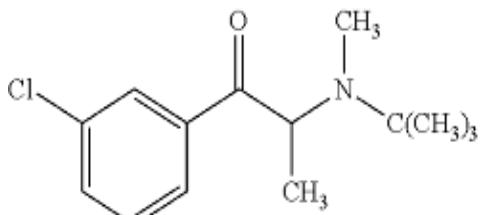
تعدّ المركبات ثلاثية الحلقات الديس ايرامين desipramine والنورتريptyلين nortriptyline والمركب رباعي الحلقات المابروتيلين maprotiline مُثبّطات استرداد النور أينيفرِين (النورأدرينالين) الانتقائية (وجود ميثيل واحد على آزوت السلسة الأمينية).

وتسبّب التأثيرات الثانوية التي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات جهة التأثير المضاد للفعل الكوليني sedation والمضاد للهيستامين (التهدئة) لكن أقل من تلك التي تحمل جذري ميثيل على آزوت السلسة الأمينية.

تعدّ مُثبّطات استرداد النور أينيفرِين (النورأدرينالين) الانتقائية من مضادات الاكتئاب الفعالة سريريا.

يُستعمل ريبوكسيتين بمقدار ٢ - ٨ ملغ يومياً فموياً ، ويزداد المقدار بعد ٣ أسابيع حسب إرشادات الطبيب ، علماً بـ تأثيره يبدأ بعد ١٤ يوماً من إعطائه .

## بوبروبيون (Wellbutrin) Bupropion



BUPROPION

تُعد آلية تأثير بوبروبيون **معقدة** وتكمن في حفظ استرداد الدوبامين **dopamine transporter** بطريق ناقل الدوبامين ، لكن التأثير المضاد للأكتئاب الإجمالي نورأدريناليني المفعول **noradrenergic** يمكن القول أن مستقلبه **metabolite** الهيدروكسي بوبروبيون يسهم في التأثير الإجمالي.

يُستخدم مضادا للأكتئاب بـ مقدار ١٠٠ ملغ يوميا ثم بعد ٣ أيام يزداد المقدار بالتدريج حتى ٤٥٠ ملغ حسب الحالة المرضية وحسب إرشادات الطبيب.

## II. مضادات الاكتئاب NTIDEPRESSANTS

### ٦. مضادات اكتئاب متنوعة Miscellaneous Antidepressants

مثبطات استرداد السيروتونين- النورادرينالين (SNRIs).

#### فينلافاكسين Venlafaxine

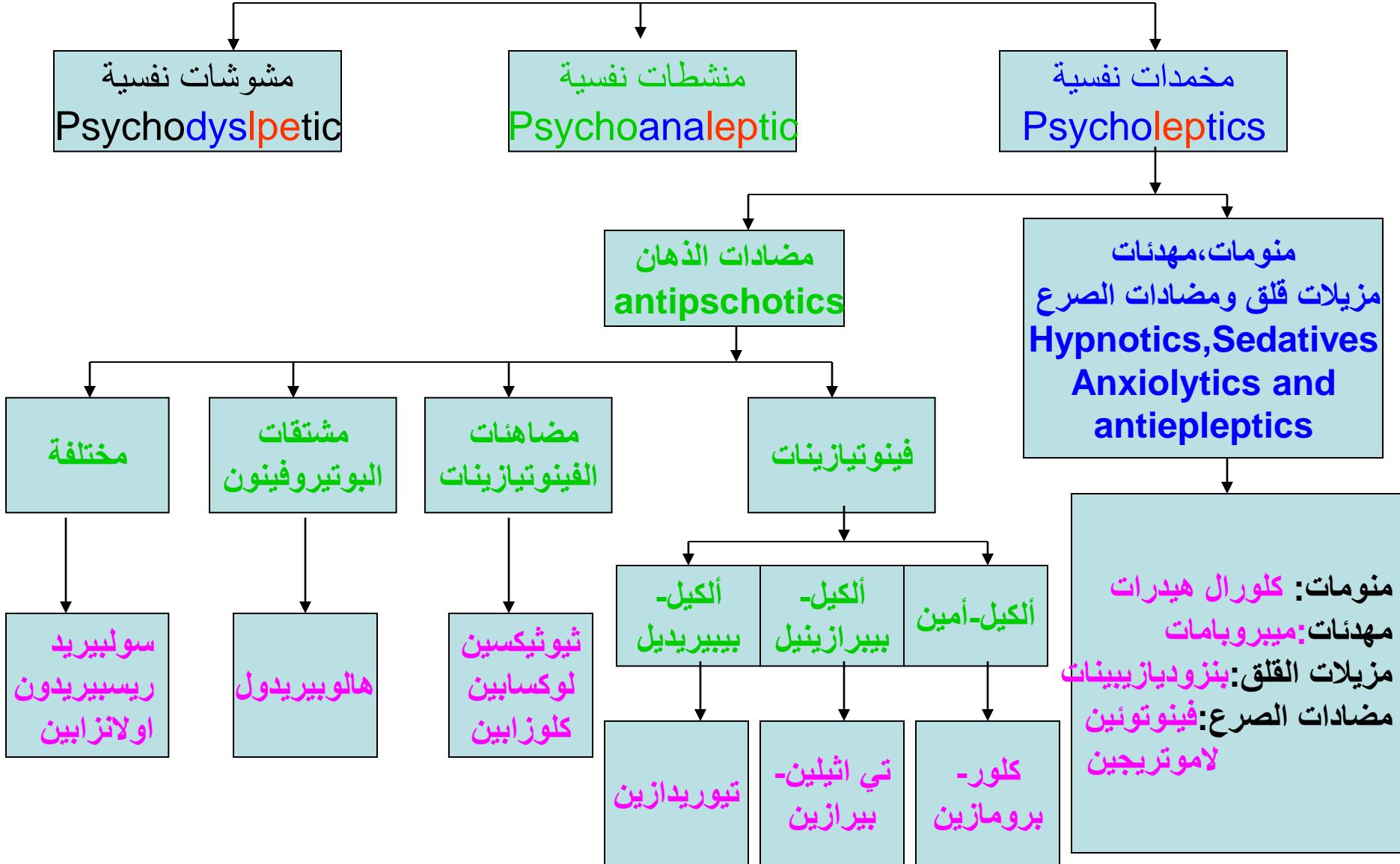
- فينلافاكسين Venlafaxine: يعد فينلافاكسين أول دواء من صنف جديد من مضادات الاكتئاب، **مثبطات استرداد السيروتونين- النورادرينالين**

#### 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 (نورايببي نفرين)** ، آلية مشتركة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات . وكان يؤمن أن ذلك يؤدي إلى أدوية لها نفس نجاعة ثلاثية الحلقات في الحالات الأكثر وخامة لكن من دون التأثيرات المضادة للموسكارين **antimuscarinic** (تشبه تأثيرات الاتروپين ) ، أو القلبية ، أو التأثيرات السامة للأدوية الأقدم .

- ألقت الدلائل الارشادية للاكتئاب (NICE, 2009) الضوء على مقدرة التحمل الضعيفة نسبياً وتزايد اختطرات السمية بالمقارنة مع **SSRIs** . وهذا ، لا يوصف فينلافاكسين كخيار معالجة **١٢٨ من الخط الأول لمرضى الاكتئاب ذوي الاكتئاب المعتدل أو الوخيم** .

# الأدوية النفسية Psychotropic Drugs



# الأدوية النفسية Psychotropic Drugs

