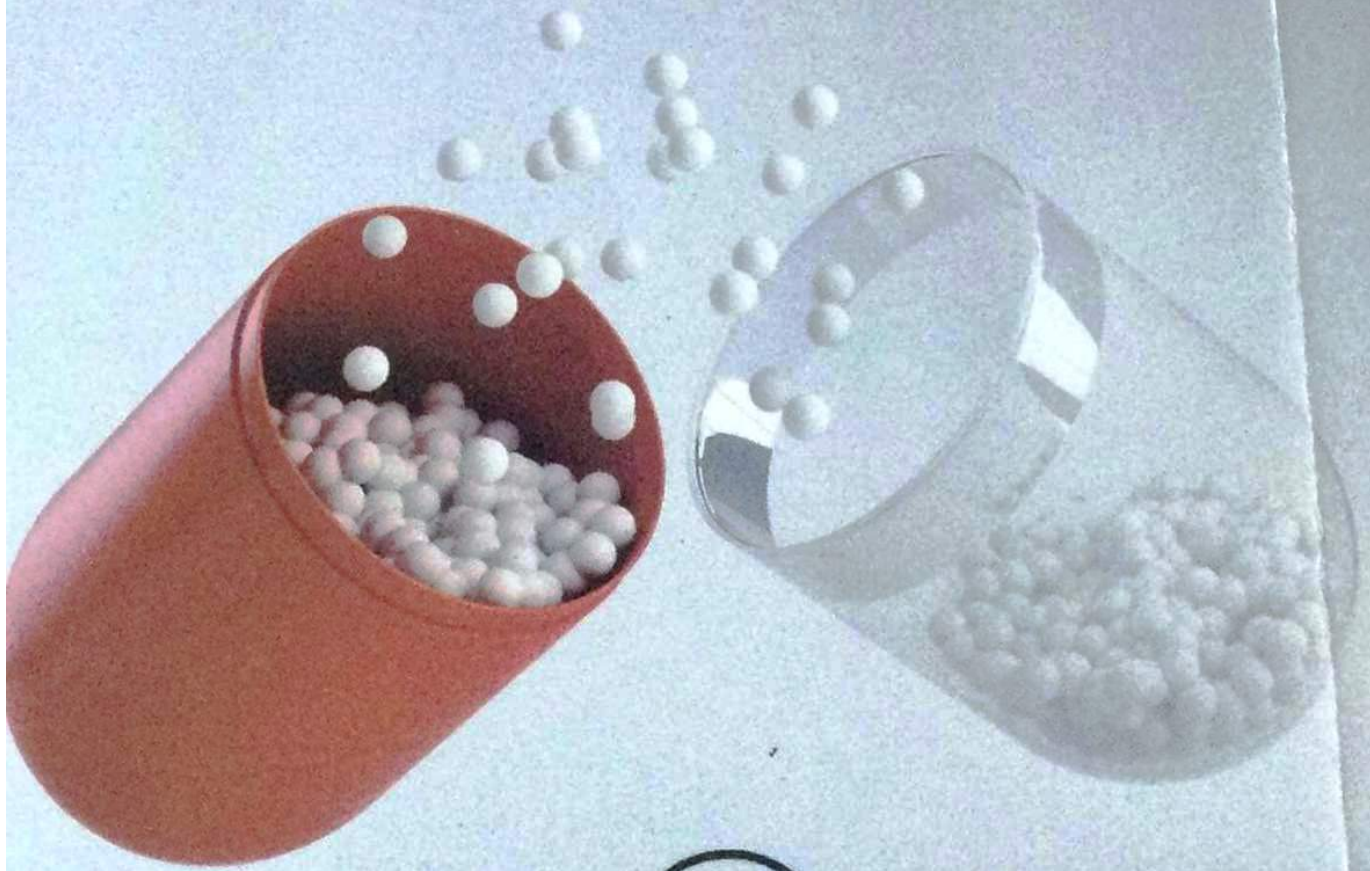


د. فاضلي أحمد

أ.د. بوكرة أغلال فاطمة الزهراء

# علم الأدوية النفسية لصالح طلبة علم النفس العيادي





أ.د. بوكرمة - أغلال فاطمة الزهراء  
د. فاضلي أحمد

علم الأدوية النفسية  
لصالح طلبة علم النفس العيادي

الطبعة الثانية 2018





© دار هومة للطباعة والنشر والتوزيع - الجزائر

- صنف : 4/605

- الإيداع القانوني : 2611/2015

- ردمك : 8-089-03-9931-978-ISBN

يمنع الاقتباس والترجمة والتصوير إلا بإذن من الناشر

[www.editionshouma.com](http://www.editionshouma.com)

email:Info@editionshouma.com



## فهرس المحتويات

09.....	❖ مقدمة.....
13 .....	-1 الفصل الأول : مدخل إلى علم الأدوية النفسية.....
25 .....	-2 الفصل الثاني : تصنيف الأدوية النفسية.....
45 .....	-3 الفصل الثالث : الجهاز العصبي مقر تأثير الدواء.....
69 .....	-4 الفصل الرابع : حركة ودينامية الدواء في الاعضوية....
99 .....	-5 الفصل الخامس : المنومات.....
129 .....	-6 الفصل السادس : مضادات القلق.....
159 .....	-7 الفصل السابع : مضادات الاكتئاب.....
195 .....	-8 الفصل الثامن : مضادات الذهان.....
209 .....	❖ خاتمة.....
211 .....	❖ قائمة المراجع.....



يسعدنا أن نقدم للزملاء الأساتذة والطلبة العاملين في مجال علم النفس هذا الكتاب الذي نعتبره مرجعا مكتبي للأدوية النفسية باللغة العربية فهو بذرة عمل وجهد دام سنوات. ظهرت لنا الفكرة عندما كلفنا بتدريس هذه الوحدة، حيث وجدنا صعوبة كبيرة في العثور على المراجع باللغة العربية منجها، والحصول على مراجع تتناول الموضوع في إطار نفسي لا صيدلاني محض.

حاولنا من خلال محتوى هذا الكتاب التعرض إلى المواضيع الواردة في المناهج التعليمية الجامعية سوى كان ذلك بالنسبة للنظام الكلاسيكي (وحدة سداسية) أو النظام ل. م. د. وهذا حتى يتمكن طلاب قسم علم النفس من الاستعانة به.

هذا الكتاب علاوة على أنه يشكل مرجعا باللغة العربية في مجال علم الأدوية النفسية، فإنه يحتوي على مجموعة من الأدوية المستخدمة في مجال الطب النفسي، في كل مجموعة تعرضنا إلى حركية الدواء وديناميته (تأثيره)، الاستخدامات العلاجية والتأثيرات الجانبية له. كما حاولنا أن نركز على أسلوب عرض واضح ودقيق متفادين بذلك الحشو والتكرار



## مقدمة

أصبح للأخصائي النفسي حاليا دورا مهما في المجال العلاجي فهو يعمل ضمن مؤسسات مختلفة بداية من المستشفيات والمراكز سواء منها في العامة أم الخاصة، حيث يجد نفسه ضمن أعضاء الفريق العلاجي الذي يضم كل من الطبيب والطبيب النفسي وأخصائي العلاج النفسي. فمهمته في هذا الفريق، لا تقل أهمية عن مهام باقي الأعضاء. إذ يساهم في تشخيص المرض وتحديدده، ويسعى وراء معرفة المشاكل التي يمكن للمريض أن يعاني منها، وهذا باستخدام أدوات القياس النفسي لتشخيص الاضطرابات النفسية المختلفة.

كما يقوم الأخصائي النفسي أيضا بتحديد مستوى قاعدي من المعلومات عن المريض وتقييم حالته، ليستخدم ذلك في العملية العلاجية. كما يقوم بعمليات التنبؤ لتحديد احتمالات يمكنها أن تعرض المريض للانتكاسة مرة أخرى. وقد يقوم الأخصائي النفسي في مجال البحث العلمي بدراسة بعض الفئات المرضية، أو دراسة الاعتماد على العقاقير (الإدمان) أو يصمم أدوات تشخيصية جديدة تتميز بدرجات عالية من الصدق والثبات.

وبالرجوع إلى مجال تكوين المختص النفسي، نجده يدرس مادة علم النفس الفسيولوجي التي يتعرف من خلالها على الأساس البيولوجي للسلوك الإنساني من حيث النواحي التشريحية والتفاعلات البيوكيميائية التي تكمن وراء هذا السلوك والوظائف النفسية بشكل عام. ويدرس علم النفس الإكلينيكي الذي يتعرف من خلاله على المظاهر المرضية المختلفة التي تصيب السلوك وتأخذ



شكل مجموعات من الأعراض التي تشكل فئات تشخيصية مختلفة يتم من خلالها تصنيف الأمراض النفسية. كما يدرس علم النفس المرضي الذي يتعرف من خلاله على أسباب الأمراض النفسية بيولوجية كانت، نفسية أو اجتماعية. لكن دراسة السلوك الإنساني في سوائه ومرضه غير كاف بالنسبة للمتكون في علم النفس، فلا بد من دراسة طرق ووسائل العلاج التي يمكنها تخفيف من آلام المريض، ومختلف طرق وأساليب التدخل.

ويتفق الباحثون في مجال العلاج النفسي على أن هناك عدة طرق ووسائل يمكن استعمالها في علاج الحالات النفسية. فمنها العلاج النفسي والعلاج المعرفي والعلاج السلوكي. إلا أن في بعض الحالات، تصبح هذه العلاجات غير مجدية. ما يتطلب تدخل الطبيب للعلاج بالعقاقير النفسية علما أن المختص النفسي في الجزائر غير مؤهل ليصف العقاقير للمريض.

في الواقع، إن محاولة الفهم الكامل لطبيعة السلوك المرضي، أسبابه وطرق علاجه النفسية والسلوكية من طرف الأخصائي النفسي باعتباره يعمل في وسط طبي وعلاجي غير كافية لتلبية متطلبات العصر الذي يكثر فيه الطلب على العقاقير بمختلف أنواعها وتأثيراتها على الفرد. سواء تناولها في حالته السوية، فتركت عليه مجموعة من الآثار التي تغير هذا السلوك وتغير من وظائفه النفسية، أو تناولها بهدف العلاج بغرض التأثير الإيجابي على ما يعانيه من أعراض فتزول ويعود إلى حالته الطبيعية. ما يستلزم من الأخصائي النفسي دراسة علم الأدوية النفسية الذي يتضمن الأسس التي يقوم عليها تأثير العقاقير في السلوك. هذا ما يجعل العلاقة بين



دراسة السلوك ودراسة ما يؤثر فيه من عقاقير علاقة وثيقة تحتم على دارس السلوك (المختص النفسي) أن يتعمق في دراسة هذه العلاقة.

إن الأمر يستوجب دراية واسعة من الأخصائي النفسي وكذا معرفته بالأنواع المختلفة للأدوية وتأثيراتها الفارماكولوجية على السلوك ليتمكن من تقدير الدرجات التي يحصل عليها المريض على الاختبارات المختلفة التي يتأثر أداؤه عليها بما يتناوله من أدوية.

بناء على ما سبق ذكره، يمكننا القول أنه من الضروري أن يتعرف الأخصائي النفسي على أنواع العقاقير المستخدمة في علاج الحالات النفسية والعقلية المختلفة، وعلى المواد الفعالة في هذه العقاقير، وطريقة عملها، وطرق تناولها، والجرعات العلاجية المناسبة لها، والآثار الفارماكولوجية الناتجة عن استخدامها والأعراض الجانبية الناشئة عنها والتي يمكنها أن تكون السبب في الاضطرابات السلوكية، وكذا أعراض التسمم الناتجة عن زيادة جرعاتها. فكل هذه التفاصيل، هي ما يتضمنه علم الأدوية النفسية، ومن ثم يتضح لنا مدى أهمية دراسة هذا العلم.



## الفصل الأول

### مدخل إلى علم الأدوية النفسية

- معنى علم الأدوية النفسية
- مراحل تاريخية لتطوير الأدوية النفسية



يتكون مصطلح السيكوفرمكولوجي Psychopharmacologie من ثلاثة أجزاء الأول سيكو psycho بمعنى نفسي، الثاني فرمكو pharmaco بمعنى أدوية أو طب، والثالث لوجي logie بمعنى علم. وبالتالي السيكوفرمكولوجي، تعني علم الأدوية النفسية. ويقصد به العلم الذي يدرس ويبحث في الأدوية التي لها تأثير على النشاط العصبي المركزي (الدماغ والنخاع الشوكي). أما pharmacologie علم الأدوية، يمثل الفرع العلمي الذي يهتم بمراحل صنع الدواء وكيفية تأثيره، وحركيته على مستوى الفرد مع تحديد شروط استعماله. كما يساهم علم الأدوية في فهم الفسيولوجيا العادية والباثولوجية (المرضية). أما الأدوية النفسية psychotropes، فيقصد بها كل مادة لها القدرة على تغيير نفسية الفرد مع إحداث التغيرات في إدراكه، مزاجه ووعيه...، ذلك لكون مقر تأثير ونشاط هذه الأدوية يوجد بصفة خاصة على مستوى الجهاز العصبي المركزي. ما يجعل علم الأدوية النفسية يهتم بمعرفة آليات النقل العصبي الكيميائي التي تحدث بصفة خاصة على مستوى المشابك العصبية للدماغ. كما يتوقف علم النفس الأدوية على معرفة آلية النواقل العصبية كون تأثير الأدوية النفسية يكون حسب تصنيفها لا تؤثر في نفس المكان، ولا على نفس آليات المشابك (استرجاع الناقل، فعل الإنزيمات...). بمعنى أن لكل دواء نفسي تأثير خاص به.

يتفق المختصون في علم النفس على أن الخبرة الإنسانية من الناحية الانفعالية بشكل عام، تعتمد على أربعة أنواع من المشاعر يمكنها أن تحدث عندما يواجه الفرد موقفاً ما في المحيط الذي يعيش فيه، حيث ينتابه الخوف من الأشياء التي لا يفهمها، والقلق



عند مواجهة أشياء لا يرتاح لها، والاكتئاب عندما يخفق في تحقيق أهدافه، والفرح عندما ينجز طموحاته. ويبين التقدم الفكري والعلمي للإنسان، أن المخ هو المسؤول الأول عن استقبال وترجمة إحساساتنا. سواء كانت لها علاقة بمشاعر اللذة أو بمشاعر الألم اللذان يمثلان خبرات أساسية للإنسان باعتبارهما الخبرات الأولى التي يعيشها منذ ولادته.

ويمكن أن ينتج عن هاتين الخبرتين حالة نفسية تعبر عن صراع داخلي أو راحة نفسية قد تؤدي إلى إحساس معين، أو سلوك معين تعبيراً عنها. ذلك لكون الجهاز العصبي يتضمن مختلف المراكز العصبية التي تستقبل الرسائل الحسية التي لها علاقة وثيقة بالخبرة الإنسانية. حيث يمكن للإنسان طيلة حياته أن يعيش مواقف إيجابية ينتج عنها الشعور بالراحة الذاتية، أو يعيش مواقف سلبية مقلقة ينتج عنها اضطرابات نفسية مؤلمة، ما دفع به إلى البحث عن مواد يمكنه تناولها للتخفيف من حدة الألم أو لتعديل المزاج، أو مواد تخفف من المعاناة اليومية. هذا ما جعل الباحثين يسعون وراء معرفة السبب في إحداث الحالة النفسية، والبحث عن المواد التي يمكنها أن تساعد في التخلص من السلوك الذي يظهر غير سوي، غير أن أدبيات الموضوع توضح أن اكتشاف الأدوية النفسية المتداولة اليوم في المجال الطبي، لم يكن تلقائياً وإنما كانت هناك طرق استعملها الإنسان منذ القديم أدت إلى اكتشاف هذه المركبات.

تمثل الملاحظة أول تقنية بحث استعملها الإنسان في بحثه عن المعرفة في هذا المجال. حيث استعملها للكشف عن خبايا الطبيعة وفوائدها ليستغلها ويستفيد منها، أي استعمل تقنية الملاحظة لكشف



ما يحيط به من كائنات حية نباتية، حيوانية وأملاح معدنية موجودة في الطبيعة يمكنها أن تخدمه وتوفر الراحة له. بما فيها تلك التي تنفعه ويقوم بإعادة تجريبها، أو تلك التي تضره فيحاول الابتعاد عنها. كان الإنسان في العصر القديم، يتعلم بصفة خاصة عن طريق الملاحظة والتجربة، وعن طريق الصواب والخطأ في المواقف التي تعترضه في المحيط الذي يعيش فيه. وكانت سلوكيات الحيوانات بصفة خاصة، تشد ملاحظته باعتبارها كائنات حية تؤثر في البيئة وتتأثر بها، حيث لاحظ في القديم أن لبعض الأعشاب والنباتات تأثيراً في سلوك الحيوان. وتشير مختلف المصادر إلى أن معرفة الإنسان بالآثار الطبية للأعشاب واستخلاص مفعولها من المصادر النباتية في مجال الطب والحالات النفسية تعود إلى آلاف السنين، وكانت هذه المعرفة من منطلق الاكتشاف بالصدفة أو التجربة والخطأ.

## 2. اكتشاف الأدوية النفسية

يبدو أن أول تقنية استعملها الإنسان في البحث عن المعرفة في هذا المجال، هي الملاحظة حيث استعملها للكشف عن خبايا الطبيعة وفوائدها ليستغلها ويستفيد منها، أي استعمل الإنسان الملاحظة لكشف ما يحيط به من كائنات حية نباتية، حيوانية وأملاح معدنية موجودة في الطبيعة لخدمته وتوفير راحته. كان الإنسان في العصر القديم، يتعلم بصفة خاصة عن طريق الملاحظة والتجربة، وعن طريق الصواب والخطأ لما يتناوله في طعامه. كما كانت سلوكيات الحيوانات في محيطه ككائنات حية تشد ملاحظته بصفة خاصة. حيث لاحظ أن لبعض الأعشاب والنباتات تأثيراً في سلوك الحيوان.



تشير مصادر علمية إلى أن قبائل آسيا الاستوائية (Asietropicale) في القديم لاحظوا أن الطيور بعد تحليقها حول شجرة Rauwolfia Serpentina، كانت تسقط بطريقة غريبة توحى بأنه تم تتويها. ما دفع بهذه القبائل إلى تجريب هذه النبتة عدة مرات على الإنسان لملاحظة نتائج مفعولها. ما أدى هذا إلى اكتشاف أن لهذه النبتة تأثير في عقل الإنسان. ما جعل هذه القبائل يستعملونها لغرض تنويم. ولقد شجعت الاكتشافات المختلفة التي تمت في السابق على التجريب والبحث عن المواد العلاجية التي لها القدرة في التأثير في الحالة النفسية أو السلوك الإنساني. كانت المواد الطبيعية بمختلف أشكالها ومصادرها تعطى في المرحلة الأولى إلى الحيوانات مع مراقبة رد فعلها، ثم يتم تسجيل التغيرات التي ستجتم عليها. ففي حالة ما إذا كانت النتائج على الحيوان ايجابية، سيجرب بعد ذلك على الإنسان.

اكتشف بعد ذلك الإنسان، أن للمواد العلاجية عدة مصادر: منها المواد الطبيعية النباتية والحيوانية والمعدنية. وأصبحت مستخلصات المواد المكتشفة في الوقت الحالي تستعمل من طرف الإنسان قصد الوصول إلى مستوى الشعور بالراحة، التوافق والتخفيف من آلام الذات. كما سمح البحث في مجال علم الأدوية النفسية بالكشف على أن هناك عدة مواد علاجية لها تأثيرات مختلفة على الذات: منها ما يحدث التنويم، منها ما يهدئ، منها ما يخفف القلق... ومنها القاتل والسام.



## - مراحل تاريخية في علم الأدوية النفسية

ظهرت النهضة العلمية المعاصرة في بداية القرن التاسع عشر (19)، بعد مرور فترة الحروب التي خلفت ورائها عدد كبير من المصابين بالأمراض العقلية والنفسية. ما زاد الاهتمام أكثر بالأدوية النفسية مع اكتشاف الاتصالات العصبية التي تتم على مستوى المشابك أين تفرغ النواقل العصبية، حيث لوحظ أن بعض المواد الكيماوية لها القدرة على تغيير الوظائف العقلية. فأول تغيير ظهر آنذاك، كان في المجال الطبي الذي تناول عدة أبحاث تخص المواد التي لها القدرة على تخفيف الألم النفسية وخاصة المسكنة منها (sédatifs) التي لها التأثير التثويمي (endormant) لكونها تتوم النشاط العصبي، قصد تخفيف الألم وتهدئة بعض أنواع القلق المصحوب بالهيجان لدى المرضى. لكن في معظم الأحيان، لم تكن هذه المسكنات مرغوب فيها بكثرة بسبب أعراضها النفسية (سلوك الشخص) عندما تؤخذ بكمية كبيرة، حيث كانت تسقط المريض في حالة البلادة (sellinité) والغباوة (hébétude). فهذه الأعراض جعلت من المسكن مادة خطيرة على المريض وأكثر خطورة بالنسبة للمرض.

ويعتبر مورو (1804-1844) Moreau أول الرواد الذين استخدموا العقاقير للتحكم في السلوك الباثولوجي، حيث كان يستخدم مزيجا من الحشيش والقهوة لعلاج الاضطرابات العقلية. وللحصول على مادة فعالة لعلاج الحالات المرضية قام الباحثون باستخلاصها من المواد الطبيعية، ففي سنة 1820 قام رانج Runge باستخلاص مادة الكافيين caffeine من القهوة، أما في سنة 1818 قاما كل من بلاتيه وكافنتن Pelletier et Caventon باستخلاص مادة الستريكنين من شجرة



Strychnos nux-vomi التي تعطي ثمار ذات حبوب تحدث القيء للإنسان. أما في سنة 1885 قام الصيدلاني الصيني ناجاي نجايوشي Nagai Nagayoshi باستخلاص الايفيدرين ephedrine من نبات Ephedra من عائلة Ephedraceae. وفي سنة 1832 تم تصنيع الكلورال هيدرات Chloral Hydrate وهو مركب كيميائي عضوي تم اكتشافه من طرف (1873-1803) Justus Von Liebig حيث استخدم إكلينيكياً كمادة مهدئة ومنومة لمدة تزيد عن القرن. في سنة 1851 استعمل الطبيبين M. Voisin et M. Legrand مادة البرومير Bromure مركب عضوي) لعلاج مرض الصرع. وفي سنة 1864 تم لأول مرة تصنيع حمض الباربيتيوريك l'acide barbiturique الذي له تأثير على الجهاز العصبي المركزي من طرف الطبيب الألماني (1835-1917) Adolf Von Baeyer واشتقت منه بعد ذلك الباربيتيورات التي استخدمت لأول مرة في الطب عام 1905 لعلاج الحالات النفسية كالأرق والقلق، كما استخدمت البربيتيورات كمادة مخدرة في العمليات الجراحية لبعض المرضى.

في سنة 1918 استخدم الطبيب فون جوريج Von. Jaureg لأول مرة العقاقير المستعملة في علاج مرض الملاريا، لعلاج المرحلة الثالثة من مرض الزهري Syphilis وهو أحد الأمراض الجنسية التي كانت منتشرة في ذلك الوقت، إذ كان هذا المرض يصيب الجهاز العصبي وتظهر أعراضه في المرحلة الثالثة والنهائية تكون أعراضاً عقلية، وهذا فتح المجال للاهتمام بالأمراض العقلية. وفي القرن السادس عشر، كان الطبيب جارسيا دي أورتا Garcia De Orta يستخدم دواء له مفعول منوم تم استخلاصه من جذور نبات روالفيا سربنتينا.



في سنة 1931 قام العالمين سين وبوز Sen، Bose باستخدام قلويات (alcaloid) نبات روالفيا لعلاج الحالات العقلية. وفي سنة 1933 قام الطبيب ساكيل Sakel باستخدام العلاج بالإنسولين الذي انتشر كطريقة علاجية therapie في أربعينات القرن الماضي باسم العلاج بغيبوبة الأنسولين.

في سنوات (1948) لوحظ مدى تأثير أملاح الليثيوم lithium sel de التي اكتشفها Johan August Arfwedson سنة 1817، واقترحها لانج Lang 1886 لأول مرة لعلاج حالات الهياج في أعراض مرض الهوس Mania واستفاد المرضى منها استفادة كبيرة، حتى أنها مازالت تستخدم حتى الآن في علاج هذه الأعراض. واستخدمها كاد J. Cade سنة 1949 للوقاية من حدوث نوبات انتكاس لهؤلاء المرضى، ذلك نظرا للخصائص الوقائية التي تتحلى بها أملاح الليثيوم في علاج (Psychose maniaco dépressive) والتي كشف عنها الباحث (Schou). وترجع البدايات الصحيحة لهذا العلم إلى عام 1949 حين أشار الطبيب الاسترالي كاد إلى أثر هذه الأملاح في علاج حالات التهيج التي تصيب مرضى الذهان Psychotic agitation في سنة 1950 قام مخبر روش laboratoire Roche بادخال الكلورديازيبوكسيد la chlordiazépoixide حيز التجربة وتلاها بعد ذلك الكشف عن المنومات والمهدئات.

في سنة 1952 استطاع علماء الكيمياء السويسريين استخلاص

مادة الريزربين Réserpine من الجذور المجففة لشجرة Rauwolfia serpentina، وكانت هذه المادة تستخدم في الأول لعلاج الضغط الدموي، وبالتالي استعملت لعلاج الفصام schizophrénie، حيث شكل هذا الاكتشاف نقطة انطلاق علم الأدوية النفسية. وفي نفس السنة،



Deniker Deniker، (1987-1907) Jean Delay أكتشف الفرنسيان chlorpromazine الذي (1998-1916) المختصان في الأمراض العقلية أن Henri تم اكتشاف مفعولها صدفة من طرف الجراح هنري لبوريت Laborit الذي لاحظ أن الكلوروبرومازين يوفر الراحة الذاتية للمرضى الذين أجرو العملية الجراحية هي مادة لها فعالية مسكنة ومضادة للعصاب فهي تقلل من أعراض الهيجان، القلق والتخيلات عند المصابين بمرض الفصام schizophrénie حيث لوحظ تراجع في الحركة عند المصابين بمرض باركنسون Parkinson بعد تناولهم لل chlorpromazine المشتق من مضادات الحساسية (antihistaminiques) بجرعات كبيرة.

ولقد أدت هذه الاكتشافات إلى تكوين أول عائلة من الأدوية النفسية، أطلق عليها اسم المهدئات العصبية Neuroleptiques ولقد ساعدت هذه الاكتشافات في تأسيس قواعد الاضطرابات العصبية ذات الأصل الكيماوي التي كانت سببا في الحالات الذهانية، كما ساعدت في فهم الميكانيزمات الخاصة بالسكيزوفرنيا حيث أصبحت للمهدئات العصبية أثر كبير في الوسط الطبي للأمراض العقلية.

ونظرا لفعالية هذه المادة في علاج الاضطرابات النفسية، استطاع العلماء استخدامها لتوقيف الجراحة النفسية التي كانت سائدة في القرن التاسع عشر، وتوقيف طريقة العلاج بغيوبة الأنسولين. في سنة 1957 ظهرت مواد دوائية لها تأثير على المزاج الاكتئابى، حيث أكتشف الباحث خان (R. Khun) دواء ثلاثي الحلقات يدعى الاميبرامين Imipramine، وبعد ذلك إكتشف طبيب الأمراض العقلية كلاين Nathan Kline مثبطات أحادي الأمين أو كسيداز IMAO أما في سنة 1960 تم اكتشاف دواء يدعى الكلورديازيبان Chlordiazépine له خواص مضادات القلق والمسكنات لكن بدون أن يؤدي إلى النوم،



حيث نصح باستعماله في العلاج، بدل البرييتوريك Barbiturique الذي كانت له أعراض على صحة المريض.

في سنة 1963 إكتشف الباحث كارلسون (A. Carlson) قدرة الدواء على حصر (Bloquants) المستقبلات الدوبامينرجية récepteurs dopaminergique في سنة 1970، تم إعادة استعمال معدلات المزاج Thymorégulateurs التي اكتشفت سنة (1949) على يد كاد (J. Cade)، ذلك نظرا للخصائص الوقائية التي تتحلّى بها أملاح الليثيوم في علاج (Psychose maniaco dépressive) والتي كشف عنها الباحث (Schou). في سنة 1980 تم تطوير جزيئات دوائية جديدة مضادة للاكتئاب، وتتمثل هذه في مهدئات الأعصاب ومثبطات استرجاع السيروتونين (ISRS inhibiteurs selectifs de la recapture de la serotonine)

ظلت التغيرات البيوكيميائية والفسولوجية للاضطرابات النفسية لسنوات طويلة غير معروفة، وكان استخدام العقاقير في علاج هذه الحالات في بداية الأمر مجرد طريقة تجريبية يتم من خلالها اكتشاف التأثيرات الدوائية لهذه المواد دون التعرف على طبيعة الكيفية التي تعمل بها أو طبيعة الخلل الذي تقوم بإصلاحه. ولكن يكفي القول بأن استخدام هذه العقاقير ساعد على تحرر العديد من المرضى العقليين خارج أسوار المستشفيات العقلية، وسمح لهم بممارسة حياتهم الطبيعة وسط المجتمع.

بات من الواضح أنه كلما زادت الضغوطات الاجتماعية (الصناعية، التكنولوجية والاقتصادية) تزداد الأمراض والاضطرابات النفسية على مستوى أفراد المجتمع، حيث يجعل هذا من البحث عن/ وتناول الأدوية النفسية أمرا ضروريا لعلاج



الاضطرابات النفسية المختلفة، والتي يمكن للفرد المصاب أن يعبر عنها بالسلوك.

ولا شك أن وصف الأدوية النفسية يتطلب معرفة علمية دقيقة للأدوية من طرف الشخص المعالج، ذلك حتى يتسنى له إدراك الفرق بين العلاج الطبي والعلاج النفسي. فبالرغم من اعتبار العلاج الطبي في بعض الأحيان الاختيار الأمثل لعلاج الكثير من الأمراض النفسية بأنواعها، إلا أنه يجب على الفرد المعالج أن يأخذ بعين الاعتبار كذلك العلاجات النفسية، لأن في الكثير من الحالات تكون نتائج العلاج الطبي بجانب العلاج النفسي مشجعة بشكل كبير. فنتيجة تعدد التجارب وتقدم الأبحاث في مجال الأدوية، أدرك المعالجون النفسيون مدى أهمية علاج الأمراض المختلفة بالأدوية خاصة في مجال الأمراض العقلية، لكون هذه الأدوية تساعدهم على تهدئة المريض والتقليل من حدة قلقه وتوتره حتى يتمكن المعالج النفسي من بدء علاجه.

ويتفق جميع المختصين أطباء أم نفسيين في مجال علم الأدوية النفسية على أن وصف الأدوية لعلاج المريض، يتطلب من الفرد المعالج معرفة المبادئ العامة والخاصة بعلم الأدوية النفسية، أي معرفة مراحل تطورها وتصنيفها، مصادرها، أشكالها وصورها المختلفة، طرق تناولها، مقرر وكيفية تأثيرها والمسار الذي تسلكه داخل الجسم وأثر مفعولها على العضوية، منافعها وأضرارها على الإنسان والسلوكيات الناتجة عنها، لأن معرفة هذه المبادئ وهذه الملاحظات هي التي ساعدت الباحثين في تصنيف الأدوية إلى مجموعات حسب تأثيرها، والسلوك الذي ينتج عنها وأعراضها الثانوية وتأثيرها على المراكز العصبية بصفة عامة والنواقل العصبية بصفة خاصة التي تكون مسيرة للسلوك.



**الفصل الثاني**  
**تصنيف الأدوية النفسية**



من خلال الاطلاع على ما كتب في مجال الأدوية النفسية يمكن ملاحظة وجود مجموعة من التصنيفات التي توصل لها المختصون والباحثون في مجال الطب العقلي والصيدلة، وقبل أن نتطرق إلى التصنيفات المختلفة للأدوية النفسية، نتطرق إلى التعريفات المختلفة لها.

### 1- تعريف الأدوية النفسية (psychotropes)

توجد عدة محاولات لتعريف الادوية النفسية التي يطلق عليها باللاتينية اسم psychotropes. ومن هذه التعريفات نذكر ما يلي:

- تعريف العالم دلاي (Delay 1957) الذي يرى أن الأدوية النفسية هي مواد كيميائية ذات مصدر طبيعي أو صناعي، لها فعالية على النفسية، أي لها القدرة على تغيير النشاط العصبي، بدون سبق الأحكام على نمط التغيير.

- التعريف الأنجلو - أمريكي (Anglo- Américain) ركز على التغيير الذي تحدثه هذه الأدوية في نفسية الفرد وسلوكه، فهما يريان أن الأدوية النفسية هي مواد لها القدرة على تغيير الإحساس، والمزاج، والوعي والوظائف النفسية والسلوكية.

- التعريف الطبي، نجده يركز على تأثير هذه الأدوية على المخ، إذ يذهب أصحاب هذا المجال إلى أن الأدوية النفسية، كما هي مواد لها تأثير على الظواهر التي يمكنها أن تعرقل الحياة اليومية: كالقلق، الأرق، الاكتئاب ...



ملاحظة : مهما كان نوع الأدوية النفسية أو النمط الذي تنتمي إليه، فهي أدوية تؤثر بالدرجة الأولى على أعراض الاضطرابات، ولا تؤثر على الأسباب.

## 2- تصنيف الأدوية النفسية

تم تصنيف الأدوية النفسية من طرف العديد من المختصين كل حسب مجاله واهتماماته، حيث قسم هذا التصنيف إلى أربعة أقسام، وهذا وفق مفعولها وهي كالتالي :

- القسم الأول، يأخذ بعين الاعتبار التأثير العيادي للأدوية النفسية.
- القسم الثاني يأخذ بعين الاعتبار النشاط العلاجي لها.
- القسم الثالث: يأخذ بعين الاعتبار قوة الإدمان عليها.
- القسم الرابع يأخذ بعين الاعتبار خطورة الدواء على الذات.

## 1-2- التصنيف حسب التأثير العيادي / classification selon les

effets cliniques

يعتبر العالم لويس لوين (Louis Lewin) أول من اقترح تصنيف الأدوية النفسية سنة 1928، معتمدا في ذلك على تأثيرها العيادي سواء كانت هذه الأدوية، ذات مصدر طبيعي أم ذات تركيب كيميائي، حيث نجده يصنف هذه الأدوية إلى خمس مجموعات وكل مجموعة تتضمن عددا من المواد التي لها تأثير على مخ الإنسان. فهو يرى أن :

- المجموعة الأولى تمثل مجموعة أفوريكا (Euphorika) :
- وتتضمن هذه مجموعة المواد المهدئة (calmante)، ومنها الأفيون (opium)، الكوكا (coca)، والكوكاين (cocaine).



- المجموعة الثانية، وهي تمثل مجموعة (Phantastica) :  
وتتضمن المواد المهلوسة (substance hallucinogène) ومنها الفطر  
المهلوس (champignon hallucinogène) والقنب (canabis).
- المجموعة الثالثة، تمثل مجموعة انبرنتيا (Inebrantia)  
وتتضمن المواد المسكرة مثل الاثير (éther) والكحول (.alcool).
- المجموعة الرابعة، تمثل مجموعة هبنوتيكيا (Hypnotyca)  
وتتضمن المواد المنومة مثل الكلورال (bromure) والبرومير (chloral).
- المجموعة الخامسة، تمثل مجموعة إكسيتتسيا  
(Excitancia) وهي تضم كل المثيرات أو المنبهات النفسية  
(stimulants psychiques) مثل القهوة والشاي...

بهذا مهد لوين Lewin الطريق للتصنيف الموالي، حيث يرجع  
عدم البقاء على التصنيف الأول إلى عدم أخذ الباحث بعين الاعتبار  
الجرعة التي يجب أخذها من جهة، ومن جهة أخرى يرى الباحثون أن  
لوين في التصنيف الأول عين مادة الكوكايين كمادة مهدئة، في  
حين أنهم يرون أنها مادة منشطة، ويمكن أن يرجع هذا الاختلاف  
في الآراء إلى النشاط المخدر لهذه المادة.

في سنة 1950، بدأت نهضة التداوي بالمواد الكيماوية  
(chimiothérapie) التي استعملت لعلاج الأمراض العقلية، وكان العالم  
شاربين CHARPEN أول من استعمل مهدئ عصبي (neuroleptique)  
كيماوي يدعى بكلوربرومازين (chlorpromazine largactil)

وفي سنة 1957 قاما جان ديلي Delay jean (1907-1987)  
المختص في الأمراض العقلية ومساعدته Deniker Pierre (1916-1998)



بإدخال تصنيف جديد للأدوية الكيماوية تم المصادقة عليه سنة 1961 أثناء المؤتمر العالمي الثالث للأمراض العقلية، حيث يسمح هذا التصنيف بالتمييز بين المواد النفسية حسب نشاطها على الجهاز العصبي المركزي (SNC) système nerveux central بناء على ملاحظة تأثير الأدوية النفسية على الجهاز العصبي المركزي، أي أن هذا التصنيف يركز حسب قول الباحث (JANET) على فكرة التقوية العقلية (tonus mentale) التي تتدخل فيها المركبات المستمرة التغيير والتحريك: المزاج، اليقظة. وعلى هذا الأساس، تم تحديد أربعة أصناف من المواد التي تدخل في تركيب الأدوية النفسية وهي كالتالي :

- صنف مواد مهدئة / المهدئات النفسية (Psycholeptiques):

التي تضم المنومات (hypnotiques) المهدئات العصبية (neuroleptiques)، ومضادات القلق (anxiolytiques).

- صنف مواد ترفع من التقوية العقلية / المثيرات للنشاط العقلي (psychoanaleptique): وتضم مثيرات اليقظة (nooanaleptique) ومثيرات أو معدلات المزاج (thymoanaleptiques) ومضادات الاكتئاب (antidépresseurs).

- صنف مواد تخل أو تعيق النشاط العقلي (psychodysleptiques):

وتضم المهلوسات (hallucinogènes) المخدرات (drogues) الكحول (alcool).

- صنف معدل المزاج (thymorégulateurs):

في سنة 1970 اكتشفت منافع وخصائص أملاح الليثيوم (Lithium) وأثرها الوقائي ضد مرض الهوس الاكتئابي (-maniac)



(dépressif)، وبهذا تم التوصل إلى القسم الرابع من تصنيف الأدوية النفسية التي أطلق عليها اسم : قسم معدل المزاج.

## 2-2 - تصنيف الأدوية النفسية حسب نمط النشاط العلاجي لها

يرجع تصنيف الأدوية الخاصة بعلاج الاضطرابات النفسية عن طريق العقاقير، إلى أنواع الاضطرابات النفسية التي يمكن للإنسان أن يشتكي منها أو يصاب بها. في هذه الحالة يعتمد في العلاج على التركيب الكيماوي للدواء نفسه والأثر الذي ينجم عنه، أو الهدف من استعماله. بمعنى أن نتساءل عن مفعول هذه الأدوية : منومة، مسكنة، أو مهدئة، مثبطة، منشطة أو مخلة للنشاط العقلي. فالتصنيف التالي اعتمد على نوعية المفعول التي تنتهي إليه الادوية :

## - المسكنات النفسية / sédatifs psychiques أو مهدئات psycholeptiques

تتضمن المهدئات أو المسكنات النفسية من حيث العلاج أربعة أنماط من النشاطات العلاجية :

### نمط المنومات / hypnotiques

تحدث المنومات حسب تركيبها الكيماوي أو الكمية المستعملة نوم قريب من النوم البيولوجي بدون أي ضغوطات (incoercible)، ومنها المنومات البريتورية التي تنتمي إلى عائلة benzodiazépine التي ظهرت سنة 1970، أما المنومات الغير برييتورية ظهرت سنة 1985 لها نفس تأثير المنومات الأولى، لكن تختلف عنها من حيث التركيب.

### - نمط مضادات القلق (anxiolytiques) (tranquillisants) : anxiolytique

تؤثر هذه الأدوية بصفة خاصة على القلق والتوتر الانفعالي، *anxiété et la tension émotionnelle* وأكثر هذه الأدوية استعمالاً،



تتبع إلى عائلة benzodiazépine التي تحتوي على خمس خصائص  
مشتركة: مسكنة sédatrice، مضادة للقلق anxiolytique، ارتخاء  
العضلات myorelaxante، مضادة للتشنج anticonvulsivante،  
ويمكنها أن تفقد الفرد ذاكرته amnésiante، بدرجات مختلفة،  
هذه الأدوية تستعمل بكثرة في الطب العام أو في الأمراض العقلية  
نظرا لفعاليتها في القلق والاضطرابات الانفعالية لكن ليس لها  
مفعول فيما يخص الذهان الوظيفية.

3-1- نمط المهدئات العصبية / neuroleptiques أو مضادات  
الذهان antipsychotiques :

تتميز هذه الأدوية بالنشاط العلاجي القوي في حالات الذهان  
psychoses وفي حالة التشخيصات العصبية (-neuro et extrapyramide  
endocrinienne) وتتمى المهدئات العصبية إلى مختلف العائلات الكيماوية :  
phénothiazine, butyrophénones, thioxanthone.

4-1- نمط معدلات المزاج / thymorégulateurs :

تتميز هذه الأدوية بتأثيرها الوقائي في حالة الهوس الاكتئابي  
(psychose maniacodépressive) وتأثيرها العلاجي المطول في الحالات  
الهوسية (maniaques).

2- مثيرات النشاط العقلي / النفسي / psychoanaleptiques/  
stimulants psychiques

تتميز هذه المجموعة بثلاثة عوامل :

1-2- مضادات الاكتئاب (antidépresseurs) : تتميز هذه  
الأدوية بمفعولها على الحالات الاكتئابية للمزاج، كما تتمى  
مضادات الاكتئاب إلى عدة أقسام من الأدوية الكيماوية :



Imipraminique, IMAO, inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine(IRS).

Inibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

: les stimulants de la vigilance / منشطات اليقظة / 2-2

تعمل منشطات اليقظة عكس المنومات، حيث هناك تأثير لهذه الأدوية على النشاط الثقالي، اليقظة، ضعف الحيوية (asthénie)، ويمكن أن يكون هذا المنشط مصحوبا بالتعود أو الإدمان.

: 2-3 منشطات أخرى :

تتنمي هذه الفئة إلى الأقسام السابقة لكنها أقل خطورة منها. ونذكر على سبيل المثال حمض الأسكوربيك (acide ascorpique).

- مخلات النشاط العقلي / psychodysleptique ou perturbateurs

: de l'activité mentale

بجانب المهلوسات مثل (LSD, chanvre indien, mescaline) التي لها القدرة على إحداث الذهانات الاصطناعية، والقدرة على إحداث السكره مثل (الكحول والإيثير) يمكننا تصنيف المخدرات (الهيروين، الكوكايين)، أو الأدوية مثل morphine, dolosal, palfium, temgisc ضمن المخدرات، حيث يؤدي التعود على هذه المواد إلى الإدمان، ما يجعل منها مواد خطيرة على الذات.

: 2-3 تصنيف الأدوية النفسية حسب تأثيرها على الجهاز العصبي :

في سنة (1991) قام كل من الطبيب الفرنسيين Yves Pelicier و Jean Thuillier المختصين في الأمراض العقلية



والصيدلانية بعصرنة تصنيف Delay et Deniker الأدوية النفسية  
وصنفت من جديد كالتالي:

### - مثبطات الجهاز العصبي المركزي :

دورها تبطئة وظيفة الجهاز العصبي، ولكنها تخلق تبعية  
(dépendance) جسدية، ولها خطر كبير في حالة استخدامها  
بجرعات عالية (تثبيط تنفسي / *dépression respiratoire*). ويضم  
هذا القسم كل من: الكحول، المنومات (*hypnotique*)  
البريبوتورية)، المطمئنتات (البنزوديازيبين) مهدئات الأعصاب، مفقدات  
الألم (*analgésique*) كالـمورفين والمخدرات...

### - منشطات الجهاز العصبي :

تنشط وظائف الجهاز العصبي، وتخلق استخدامها على المدى  
الطويل: التبعية، الاكتئاب الخطر والبرانونيا ويتضمن هذا القسم  
كل من: المثيرات الصفري (القهوة والدخان)، والمثيرات الكبرى  
(الأنفيتامين، الكوكايين، الاكستازي...)

### - مخلات النشاط العقلي :

تخل نشاط الجهاز العصبي وإدراك الواقع ويمكنها على المدى الطويل  
أن تغير من شخصية مستخدميها، يتضمن هذا القسم: القنب الهندي،  
المذيبيات (الإيتير،...)، المخدرات الطيارة، *LSD, la mescaline, la psilocybine*

### 3- تصنيف الأدوية النفسية حسب Peters :

في سنة 1991، قام G.Peters أستاذ الجامعات السويسرية  
بتصنيف الأدوية النفسية إلى أربعة أقسام وهي :

### 1- قسم المنشطات النفسية : تقوم بتسريع نشاط الجهاز العصبي.



2- قسم مخلات النشاط العقلي : تشوش هذه الأدوية على نشاط الجهاز العصبي.

3- قسم المسكنات النفسية : تبطئ نشاط الجهاز العصبي

4- قسم مضادات القلق : تبطئ نشاط الجهاز العصبي بعد مرحلة الاستثارة.

4- تصنيف الأدوية النفسية حسب تأثيرها على الاضطراب النفسي

صنفت الأدوية النفسية ضمن هذا القسم إلى قسمين : أدوية تؤثر على الحالة النفسية ، وأدوية تؤثر على الإضطراب النفسي المرضي.

1- الأدوية النفسية التي تؤثر على الحالة النفسية :

هي أدوية تعمل مباشرة على الخلايا العصبية أي الجهاز العصبي المركزي بصفة خاصة ، وتقسم هذه إلى ثلاثة فئات كالتالي :

1-1- المنبهات / les stimulants :

تمثل هذه الفئة الأدوية التي تؤدي إلى زيادة النشاط العصبي ، أي تخلق حالة مرتبطة عادة باليقظة ، حيث تؤدي الجرعات العالية منها إلى نشاط صرعي واضح.

2-1- المثبطات / les dépressants :

تمثل الأدوية النفسية التي لها القدرة على تقليل النشاط العصبي ، أي تخلق حالة مرتبطة بالهدوء ، والنوم والاسترخاء ، حيث تؤدي الجرعات العالية منها إلى فقدان الوعي.

3-1- المهلوسات / les Hallucinogènes :

يقصد بها الأدوية التي لها القدرة على تشويه عملية الإدراك ، والتفكير ، حيث تؤدي الجرعات الكبيرة منها إلى الاضطرابات الذهانية.



## 2 - الأدوية النفسية التي تؤثر على الاضطراب النفسي

تؤثر معظم هذه الأدوية على الجهاز العصبي بطريقة غير مباشرة لكن مفعولها يكون مباشرا، ويتطلب هذا النوع من الأدوية زمنا معيناً للتكيف الخلايا العصبية مع الدواء، أي حتى تحدث عملية التعديل العصبي (Neuromodulation). وتقسم هذه الأدوية أيضاً إلى ثلاثة فئات حسب الاضطراب المشتكى منه.

### - مضادات القلق / Anxiolytiques :

يمكن استخدام هذا الدواء يوميا لإزالة أعراض الخوف، والقلق التي تصيب الإنسان

### - مضادات الاكتئاب / Antidépresseurs :

يتضمن الأدوية التي تستخدم لعلاج المشاعر السلبية والتي تتراوح بين تعكر المزاج، والاكتئاب المصحوب بالميل الانتحارية.

### - مضادات الذهان / antipsychotiques :

تستخدم هذه الأدوية في علاج الحالات العقلية الشديدة مثل الفصام الذي يجعل صاحبه يفقد علاقته بالواقع ما بنجم عنه سلوك غير عادي.

## ثالثاً - تصنيف الأدوية النفسية حسب قوة الإدمان عليها

في سنة 1971، اقترحت المنظمة العالمية للصحة (OMS) تصنيفاً للأدوية المخدرة التي كانت تستعمل في العلاجات الطبية والنفسية، والتي يمكن للفرد أن يصبح مدمناً عليها، وذلك بالتركيز على قوتها والإدمان عليها (pouvoir addictif) وعلى قدرة تحملها، إلا أن



هذا التصنيف لم تعطى له أهمية، لكونه اعتبر مادة الكوكاين التي هي من أخطر المواد المخدرة من المواد التي لا يمكن للفرد أن يصبح مدمنا عليها نفسيا ولا جسديا.

في سنة 1978 قدم الوزير الفرنسي للمصالح الاجتماعية Monique Pelletier محضرا يتضمن ثلاثة أصناف من المواد التي يمكن أن يصبح الفرد مدمنا عليها وهي :

1- المخدرات ( les stupéfiants )

2- الأدوية النفسية (les psychotropes)

3- الأدوية التي لا تستعمل لغرض التخدير ولا للعلاج (médicaments détournés de leurs usage thérapeutiques).

#### رابعا - تصنيف الأدوية النفسية حسب خطورتها

بالرغم من أن الدواء يعتبر مادة طبيعية أو كيميائية تستعمل للشفاء، إلا أنه يمكن أن يكون مسببا لبعض الأعراض الخطرة التي يمكنها أن تصيب الإنسان بالأذى، أو تؤدي إلى الموت. ولما كانت الأدوية تحتوي في تركيبها الكيماوي على مواد سامة يمكنها أن تتقلب سلبا على تناولها إن لم يحترم التعليمات الطبية، لذلك حرص المختصون في المجال الصيدلاني على إخضاع الأدوية للتنظيم (réglementation) المقنن الخاص بالمواد السامة وعلى هذا الأساس، صنفت الأدوية إلى ثلاثة أقسام بحسب خطورتها، وهذا على النحو التالي :



رمز الجدول	خطورة المواد
(A)	كل المواد العلاجية التي يمكنها أن تصبح سامة، تناول جرعة صغيرة منها تؤدي إلى تسمم قاتل
(B)	كل المواد المخدرة التي تؤدي بمتناولها إلى مرحلة الإدمان عليها
(C)	كل المواد الخطيرة: اللاذعة / كاوية caustique والسامة عند استعمالها بكميات عالية.

### - التسمم بالأدوية / toxicité des médicaments

يمكن للمادة الدوائية أن تكون شافية للعرض الذي يشتكي منه المريض، كما يمكن لنفس الدواء أن يصبح سما قاتلا إذا استعمل بطريقة عشوائية لا تراعى فيها طرق تناول، أما فيما يخص أنواع التسمم بالأدوية فهي عديدة ويكون مصدرها تناول الأدوية المختلفة بطريقة غير سليمة ومن بينها الأدوية النفسية التي يمكنها أن تصبح سما قاتلا بدل دواء شاف. ومن أنواع التسمم نجد:

#### أ- التسمم الحاد / intoxication aigue :

ينتج التسمم المحدث للألم المبرح نتيجة تناول جرعة غير عادية أو كمية سامة من الدواء، ويمكن لهذا التسمم أن يكون:

- تسمم إرادي (volontaire) قصد الانتحار، وفي هذه الحالة تعتبر كل من المنومات والمهدئات من الأدوية الأكثر استعمالا للتسمم.



- تسمم حادّي (accidentelle) يصيب هذا النوع من التسمم في معظم الأحيان الأطفال.

- تسمم عن طريق تناول المفرط للأدوية (iatrogène) يمكن إحداث التسمم نتيجة تناول المفرط للأدوية، نذكر على سبيل المثال لا الحصر تناول 100 ملغ بدل 10 ملغ ويمكن للتسمم في هذه الحالة أن يحدث نتيجة الحساسية للدواء أو نتيجة الخلط بين الأدوية.

ب- التسمم المزمن/intoxication chronique

يعمل التسمم المزمن عكس التسمم الحاد، فهو لا يحتاج إلى عملية الإنعاش لكن يحدث اضطرابات خطيرة كالأضطرابات النفسية التي تحدث نتيجة تناول المفرط لكل من: المسكنات، المهدئات والمسهلات (laxatif) وفي هذه الحالة يتطلب العلاج المتابعة النفسية.

ج- الإدمان على الأدوية / toxicomanie :

يؤدي الإفراط في تناول الأدوية والتعود عليها إلى :

- الشعور بالرغبة في متابعة تناولها لكونها توفر لدى متناولها الشعور بالراحة.

- عدم التفكير في رفع عدد الحبات أو كمية الجرعة.

- لديه تبعية نفسية (dépendance psychique) وليست جسدية (physique).

- الإيذاء لا يمس إلا المدمن.



## - مفهوم الدواء ومصادره / le médicament et son origine

للدواء أو ما يسمى بالعقار عدة تعريفات، حيث نجد التعريف الذي يعتمد على التأثيرات والتغيرات الذي يحدثها الدواء في بناء الجسم أو وظائفه الحيوية أو النفسية ومنها أدوية منشطة، أدوية مثبطة (déprime) أو مهلوسة، كما نجد تعريفات أخرى تعتمد في تعريفها للعقار على طبيعة المادة التي تدخل في تركيبه، أي مادة طبيعية أو مادة كيميائية.

أما فيما يخص التعريف العلمي للعقار المتفق عليه عالمياً، نجده في المادة (L511) من قانون الصحة العمومية والذي مفاده "نعني بالدواء كل مادة أو تركيبة لها خصائص شفاثية (curative) أو وقائية (préventive) خاصة بأمراض الحيوان أو الإنسان، أو هو كل مادة يمكنها أن تعطي أو توصف للإنسان بهدف تشخيص طبي أو تعديل الوظائف الخاصة بالعضوية.

### - المصادر المختلفة للأدوية :

للأدوية ثلاثة مصادر أساسية: المصدر الأول عشبي نباتي وتدعي عملية العلاج أو التداوي بالأعشاب ب (phytothérapie). أما المصدر الثاني للأدوية حيواني وتدعي عملية العلاج أو لتداوي بالأدوية ذات المصدر الحيواني ب (l'opothérapie)، أما المصدر الثالث للدواء فهو كيميائي.

- المصدر العشبي: عند التداوي بالأعشاب يمكن استعمال النبات كله أو جزء منه (أوراق، ثمار أو جذور) إما أنها تستعمل



مباشرة في صورة مستخلص بالغليان (décoction) أو في صورة نقاعة (tisane) أو في صورة مستخلص المواد الفعالة.

- المصدر الحيواني: يتم استخلاص الدواء كالهرمون من أعضاء الحيوانات، يستخلص هرمون الأنسولين من بنكرياس البقر والخنازير، هرمون الكالسيبتون يستخلص من الغدة الدرقية للخنزير أو من سمك السلمون.

- المصل العلاجي (sérum thérapeutique) يستخلص من مصل الحصان بعد التعقيم.

- المضادات الحيوية ومضادات البكتيريا تستخلص من زراعة الكائنات المجهرية مثل الفطر والبكتيريا في الوسط الملائم.

- المصدر الكيماوي : بعض المواد الكيماوية تستخلص من الطبيعة مثل الأملاح، الحديد، الكالسيوم كلورات الصوديوم، برمنجانات البوتاسيوم وهي ذات أهمية في العلاجات النفسية مثل أملاح الليثيوم المسؤولة عن تعديل المزاج.

- أشكال الأدوية وطرائق تناولها

لا شك أن الأدوية توجد في السوق أو عند الصيدلي في عدة صور، وتختلف طرق تناولها حسب الصورة التي يوجد عليها.

1- أشكال الأدوية :

يمكن أن نجد العقار في السوق أو عند الصيدلاني تحت عدة أشكال منها الصلبة، السائلة والغازية:



- الصورة الصلبة : تقدم في شكل أقراص comprimés ، أو  
جزيئات graines ، أو غبرة poudre وهي عبارة عن المادة الخام للدواء.  
- الصورة السائلة: وتشمل جميع أنواع الشراب : الحقن  
ampoules d'injection ou buvable ، الشراب sirop

- الصورة الغازية : تقدم هذه في صورة مادة للاستنشاق  
(Inhalant) ، أو في صورة بخاخة (Spray).

## 2- طرائق تناول الدواء :

توجد ثلاثة طرق أساسية لتناول الأدوية: عن طريق الفم،  
الحقن، أو الشرج :

### 1 - تناول عن طريق الفم / Administration orale :

تعتبر هذه الطريقة أكثر الطرق استعمالاً للحصول على  
التأثيرات المستهدفة من الدواء. ولهذه الطريقة مميزات ومساوئ. فمن  
إيجابيتها نجد الأمان وسهولة التناول، أما سلبيتها فهي تتمثل في بطء  
تأثير الدواء، حيث يستغرق وقت معين بين وقت التناول، ووقت  
الامتصاص من طرف الخلايا والوصول إلى الدورة الدموية التي  
تأخذ بدورها إلى مكان التأثير.

### - تناول عن طريق الحقن / Administration parentérale :

يتم تناول الدواء في هذه الحالة بطريقة ميكانيكية، أي  
يستخدم فيها آلة الحقن seringue ، حيث تكون عملية الحقن إما  
تحت الجلد sous cutanée أو الغشاء المخاطي ; أو تتم في العضلة  
(IM) intramusculaire ، أو في الوريد (IV) intraveineuse . ومن



محاسن هذه الطريقة عدم فقدان العقار لمفعوله، وتكون عملية الامتصاص سريعة ومباشرة حتى ولو كان المريض في غيبوبة. أما فيما يخص سلبيات هذه الطريقة، فهي تتمثل في استلزام إنسان مكون في المجال التمريضي أي له كفاءة الحقن.

- التناول عن طريق الشرج / Administration rectal :

يمتاز النسيج الخلوي المكون للشرج بقوة الامتصاص إلى حد ما، ويتم تناول الدواء عن طريق الشرج عند استحالة تناول الدواء عن طريق الفم أو الحقن خاصة عند الأطفال الذين لا يتحملون طعم الدواء عن طريق الفم أو يخافون من الحقن.



## الفصل الثالث

### الجهاز العصبي مقر تأثير الدواء



يهتم علم النفس الدوائي بدراسة المواد الكيميائية التي لها دور رئيسي في العمليات النفسية ومن أهمها الناقلات العصبية ( neurotransmetteurs ) والمستقبلات (récepteurs). كما يهدف علم النفس الدوائي بصورة خاصة إلى دراسة أثر الأدوية والعقاقير على الجهاز العصبي (باعتباره المقر الرئيسي الذي تحدث فيه الاضطرابات وما السلوك إلا نتيجة) كما يبحث عن الكيفية التي يمكن للعقاقير أن تؤثر في الجهاز العصبي وبالتالي في السلوك البشري. لقد بينت الدراسات العلمية التجريبية الخاصة بالأدوية النفسية، أن مقر تفاعل الأدوية بالدرجة الأولى يوجد على مستوى الجهاز العصبي المركزي، وللأدوية النفسية القدرة على تغيير نفسية الفرد. ذلك بإحداث تغيير في ادراكاته، ومزاجه، ووعيه...، مما يستلزم التطرق إلى الدراسة التشريحية الفسيولوجية للجهاز العصبي، وإلى كيفية نقل الاستثارة والعوامل المسؤولة عن ذلك، بحيث يصبح هذا الجزء مدخلا لحركية ودينامكية الدواء.

### 1- الدراسة التشريحية الفسيولوجية للجهاز العصبي

يتكون الجهاز العصبي المركزي من الدماغ والنخاع الشوكي، حيث يبدأ الجهاز العصبي المركزي بالنخاع الشوكي الذي يربط الأعصاب الصادرة والأعصاب الواردة للجهاز العصبي المحيطي بالمخ أين تتم عمليتي معالجة المعلومات ومراقبة الانجاز. أما الجهاز العصبي المحيطي (périphérique) فيتكون من :

❖ الجهاز العصبي البدني (système nerveux somatique) :

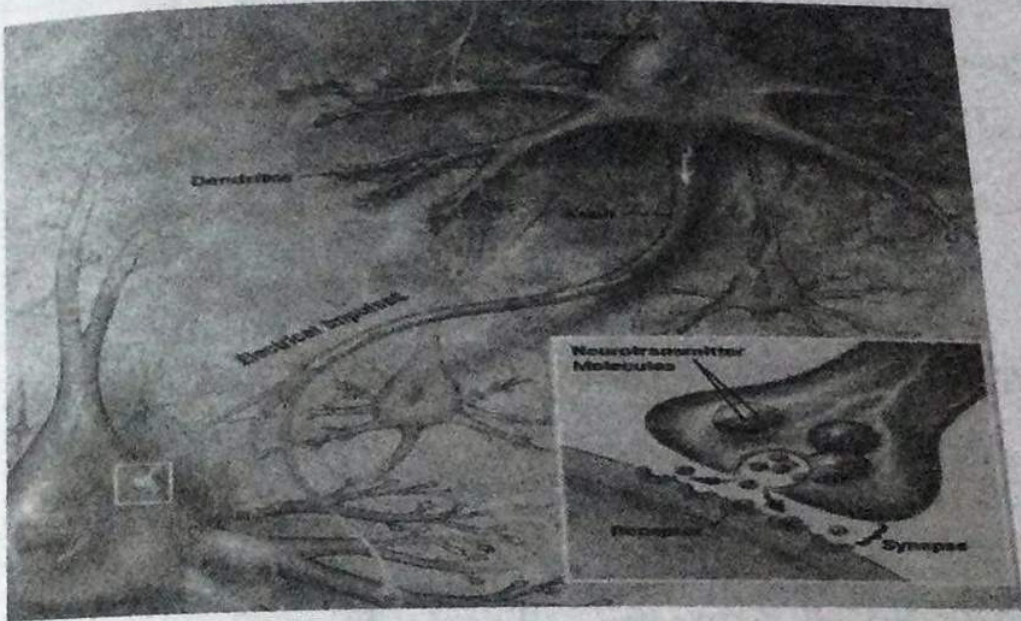
يكون هذا الجهاز مسؤولاً عن العلاقة الموجودة بين العضوية والمحيط الخارجي، أي عن طريقه تصل المثيرات الحسية إلى المخ، ونتيجة لذلك تتم الاستجابة للمثيرات الحسية، وبالتالي الحركة في المحيط.



♦ الجهاز العصبي الإيعاشي (système nerveux végétatif) :  
 يكون هذا الجهاز مسؤولاً عن الوظائف الحيوية الداخلية، أي  
 يساهم في المحافظة على التوازن الداخلي من خلال التنسيق بين  
 الوظائف الحيوية كالهضم، التنفس، الدوران الدموي، الإخراج  
 (الإطراح) والإفرازات الهرمونية.

يتكون الجهاز العصبي من مادة رمادية (matière grise) تتمثل  
 هذه في الأجسام الخلوية والتفرعات الشجرية (dendrites). توجد  
 المادة الرمادية في النخاع الشوكي إلى الداخل، وفي المخ توجد وعلى  
 سطح، حيث تشكل القشرة المخية. أما المادة البيضاء (matière  
 blanche) للجهاز العصبي فهي تتكون من مادة النخاعين (myéline)  
 الغنية بمادة الفوسفوليبيد ذات اللون الأبيض البراق، تحيط المادة  
 البيضاء بالمحاور الاسطوانية للعصبونات لتسريع النقل العصبي،  
 واتحاد المحاور العصبية المنخعة يؤدي إلى تشكيل الألياف العصبية  
 (Nerfs) التي لها قابلية الاتصال مع مجموعات أخرى من العصبونات.

## 2- الوحدة البنائية للجهاز العصبي (العصبون)





## مكونات العصبون ووظائفه

تمثل الخلية العصبية الوحدة الأساسية لتكوين الجهاز العصبي ويطلق عليها اسم العصبون (Neurone). تتكون الخلية العصبية من جسم الخلية (corps cellulaire) الذي يحتوي على نواة الخلية ومكونات أساسية أخرى، ويتفرع عن الجسم الخلوي التفرعات الشجيرية (Dendrites) التي تستقبل الإثارة العصبية من الخلايا العصبية المجاورة وترسلها في اتجاه جسم الخلية. أما الامتداد الطويل للعصبون، يطلق عليه اسم المحور الأسطواناني (Axone) ويتراوح طوله من عدة ميكرونات (خلايا اتصال بالمخ) إلى المتر (الخلايا العصبية الحركية). وفي بعض الخلايا العصبية يكون المحور محاط بمادة النخاعين.

تتقل السيالة العصبية في الاتجاه المعاكس لجسم الخلية. ويكون النقل العصبي في العصبونات المنخعة أسرع منها في العصبونات غير المنخعة. وينتهي المحور بنهايات دقيقة تسمى بالنهايات العصبية (terminaisons nerveuses) هذه النهايات العصبية عادة ما تكون منتفخة في أطرافها وتسمى بعقد التشابك (bouton synaptique) وقد تلامس هذه النهايات العصبية عضلة أو غدة خارج الجهاز المركزي، أو تنتهي قريبا من عصبون آخر داخل الجهاز العصبي المركزي، حيث تسمى منطقة تلامس العصبونات بمنطقة التشابك (synapses). وقد توجد منطقة التشابك هذه ما بين النهايات العصبية وتفرعات عصبون آخر، أو ما بين النهايات العصبية ومحور أسطواناني. حيث يتم في منطقة التشابك نقل الرسالة العصبية من



خلية عصبية إلى خلية عصبية أخرى أو إلى نسيج عضلي أيا كان نوعه، أو إلى غدة.

تصنف العصبونات في الجهاز العصبي حسب الشكل أو الوظيفة أو التركيب، وحسب ما تفرزه من مواد عصبية ناقلة. فالعصبونات التي تنقل السيالة العصبية (الاستثارة) إلى كل من العضلات أو الغدد عادة ما تسمى بالعصبونات الحركية (neurones moteurs)، أو الحركية الإفرازية (Secreto-moteur)، وهي عادة تكون عصبونات صادرة (Efférent)، لكونها تنقل الأوامر الصادرة من الجهاز العصبي المركزي إلى أعضاء الجسم الطرفية: كالعضلات أو الغدد.

أما العصبونات التي تنقل السيالة العصبية من المحيط، أي من الأطراف (المستقبلات الحسية) في اتجاه الجهاز العصبي المركزي، فتسمى بالعصبونات الحسية (Sensoriel) أو العصبونات الواردة (Afférent). وقد تسمى العصبونات بناء على ما تفرزه من ناقل عصبي (neurotransmetteur) أو هرمون ومن هذه الخلايا، نجد ما يلي:

- الخلية العصبية التي تفرز الاستيل كولين: تسمى بالخلية العصبية الكولنرجية (Cholinergique neurone) نسبة إلى للاستيل كولين.

- الخلية العصبية التي تفرز النورأدرينالين: تسمى بالخلية العصبية الأدرينرجية (Adrénergique neurone). وهكذا الجابامنرجية (Gabaminergique) نسبة للجابا (GABA) والدوبامينرجية (Dopaminergique) نسبة للدوبامين (Dopamine)...





- آلية نقل الاستثارة من عصبون لآخر

تنقل الاستثارة العصبية في الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي، إما مباشرة بواسطة تيار كهربائي من خلية إلى أخرى، أو عن طريق إفراز مادة كيميائية تسمى بالناقل العصبي الذي يقوم بتغيير نشاط الخلية العصبية أو النسيج الذي يليها. توجد النواقل العصبية في الجزء المنتفخ للنهايات العصبية للعصبون وهي مخزنة في حويصلات التخزين، حيث تسمى النهايات العصبية التي تحتوي على الناقل العصبي بغشاء ما قبل التشابك (membrane Présynaptique) كما يسمى النسيج الذي سيستقبل الناقل العصبي بالنسيج ما بعد التشابك (membrane post synaptique).

أما فيما يخص إفراز الناقل العصبي من النهايات العصبية، فيتم هذا عند وصول الاستثارة العصبية إلى هذه النهايات أين يتم فتح قنوات الكالسيوم ليتدفق إلى داخل النهايات العصبية، حيث يسبب



دخول الكالسيوم إلى النهايات العصبية عبر قنوات الكالسيوم  
التحام حويصلات التخزين مع الجدار الداخلي لغشاء ما قبل التشابك  
في النهايات العصبية، فينتج عنه إفراز الناقل العصبي في الفراغ  
المشبكي وتسمى هذه العملية بالتفريغ الخلوي (Exocytose).

ويتم بعد ذلك اقتران الناقل العصبي المفرغ بمستقبلات خاصة به  
على مستوى غشاء ما بعد المشبك حيث يؤدي الاقتران بين الناقل العصبي  
والمستقبل إلى تغيير في نفاذية الغشاء ما بعد التشابك لأيونات معينة، وذلك  
بفتح القنوات الأيونية، إما بطريقة مباشرة، عن طريق مستقبلات  
النيوتروب أو بطريقة غير مباشرة، عن طريق مستقبلات ميتابوتروب.

#### 4- النواقل العصبية / les neurotransmetteurs

تعتبر النواقل العصبية مواد عضوية ذات تركيب بروتيني،  
وهي تصنع في الجسم الخلوي للعصبون وتخزن في حويصلات لتتقل  
إلى النهايات العصبية بواسطة الآلية الكهربائية، حيث يتم تفرغها  
بعد ذلك في الفراغ المشبكي أين تقوم إما بالتنشيط أو بالتثبيط،  
ذلك حسب طبيعة الناقل العصبي. يوجد في جسم الإنسان ما يقارب  
60 نوع من النواقل العصبية، وتقسم هذه إلى قسمين: قسم يضم  
الجزئيات الصغيرة الكلاسيكية Neurotransmetteurs classiques،  
وقسم يضم الببتيدات العصبية Neuropeptides.

#### 1- قسم الجزئيات الصغيرة الكلاسيكية

: Neurotransmetteurs classiques

من أهم هذه النواقل العصبية نجد :

○ الأسيتيل كولين acétylcholine.



- السيروتونين Serotonine
- الكاتكولامينات cathécholamines التي تتضمن بدورها :
- الأدرينالين Adrénaline
- النورأدرينالين Noradrénaline
- الدوبامين Dopamine.
- الأحماض الأمينية المثيرة / acides aminés excitateurs :
- الأسبارتات Aspartate.
- الجلوتامات Glutamate ( 50% ) من المشابك للجهاز العصبي المركزي Glutaminergiques.
- الأحماض الأمينية المثبطة acides aminés Inhibiteurs :
- جليسين Glycine
- حمض الجابا GABA ( 4/1 إلى 3/1 ) من المشابك العصبية. Gabaminergiques.
- الهستامين Histamine
- والأدينوزين Adénosine
- حمض ثلاثي الفوسفات ATP
- 2 قسم الببتيدات العصبية Neuropeptides :
- يتكون قسم الببتيدات العصبية من ما يقارب 50 نوع. نجد منها :
- المادة (ب) substance P
- الأنكيفالين Anképhaline



- السوماتوستاتين somatostatine

- الفازوبريسين Vasopressine

- البرولاكتين Prolactine

- الأوكسيتوسين Oxytocine....

ومن الوظائف الأساسية التي تقوم بها النواقل العصبية على مستوى الخلية هي : وظيفة منشطة (excitateur) لزيادة نشاط خلية معينة، أو وظيفة مثبطة (Inhibitrice) تقوم بتثبيط النشاط في خلية معينة. وهذا ما يلخصه الجدول التالي :

- الجدول التالي يمثل أنماط النواقل العصبية، أنواعها ونوع تأثيرها

نمط النواقل العصبية	نوع الناقل العصبي	تأثيره في المشبك
	الأستيلكولين/ acétylcholine	منشط
الأحماض الأمينية Acides aminés	الجابا/ GABA	مثبط
	الجليسين / Glycine	مثبط
	الجلوتامات/ Glutamate	منشط
	الأسبرتات / Aspartate	منشط
الأمين بيوجين Amine biogène	الدوبامين / Dopamine	منشط
	النورأدرينالين Noradrénaline /	منشط
	سيروتونين / Serotonine	منشط
	هستامين / Histamine	منشط



## 5 - كيفية حدوث الاستثارة أو التثبيط

لفهم كيفية حدوث عملية التثبيط أو التثبيط، لا بد من فهم الظواهر الكهربائية التي تحدث عند استثارة أو تثبيط الخلية. حيث يحمل الوسط الداخلي للخلية العصبية في فترة الراحة شحنة كهربائية سالبة بمقدار (- 7) ميلي فولت، وتسمى هذه الشحنة بكمون الغشاء في راحة (potentiel de repos)، وذلك نتيجة لتركيز أيونات الصوديوم ( $Na^+$ ) في السائل البيئي خارج الخلية، وأيونات البوتاسيوم ( $K^+$ ) داخل الخلية العصبية بفعل مضخة الصوديوم النشطة. ما يجعل السطح الخارجي للغشاء سالب الشحنة. في هذه الحالة يقال أن غشاء الخلية العصبية في حالة استقطاب (Polarisation).

عندما يحدث تغيير سريع في الخلية، يزداد فجأة كمون الغشاء الراحي ويرتفع إلى 35 ملي فولت موجبة. في هذه الحالة يصبح غشاء الخلية في حالة زوال استقطاب (Dépolarisation) نتيجة دخول الصوديوم وخروج البوتاسيوم، أي في حالة استثارة وبمثل هذا الفعل تنتقل الاستثارة من جسم الخلية المستهدفة إلى محورها الأسطواناني، ثم إلى النهايات العصبية، حيث يسبب وصول السيالة العصبية إلى النهايات العصبية فتح قنوات الكالسيوم ( $Ca^+$ )، وبالتالي يسبب دخول الكالسيوم إفراز الناقل العصبي من تلك النهايات إلى الفراغ المشبكي. وهكذا تنتقل الاستثارة العصبية من مكان إلى آخر. لا تدوم عملية إزالة الاستقطاب أكثر من 20 جزء من الثانية ليترد الصوديوم من داخل الخلية العصبية عن طريق مضخة الصوديوم النشطة ويعود كمون الغشاء إلى سابق عهده في فترة الراحة، وتسمى هذه العملية باسترجاع الاستقطاب (repolarisation).



## - ملاحظة :

عند حدوث تنبيه للخلية تصل الحويصلات العصبية نتيجة الآلية الكهربائية إلى النهايات العصبية لما قبل المشبك وينتج عن ذلك فتح قنوات أيونات الصوديوم، ما يسمح بدخول الصوديوم إلى الخلية العصبية، بحيث يعادل تدفق أيون الصوديوم (الذي تحمله شحنة موجبة) إلى الداخل جزءا من الشحنة السالبة ويرتفع كميون الغشاء الراحي من (- 70) ميلي فولت إلى (- 59) ميلي فولت، وتسمى الزيادة في الفولتاج بكمون الإثارة للغشاء ما بعد التشابك نتيجة تفرغ النواقل العصبية في الفراغ المشبكي إلى حين وصول قوة هذه الاستثارة إلى عتبة توليد الفعل الكامن.

أما فيما يخص النواقل العصبية المثبطة، فهي تعمل بطريقة معاكسة للناقلات العصبية الاستثارية فعندما يتم اتحاد الناقل العصبي المثبط مع مستقبلات خاصة به، تتغير نفاذية الغشاء ما بعد التشابك تجاه أيونات البوتاسيوم  $K^+$  أو الكلوريد  $Cl^-$ ، وذلك عن طريق فتح القنوات الخاصة بهذه الأيونات، حيث يتدفق أيون البوتاسيوم (الذي يحمل شحنة موجبة) إلى خارج الخلية، ما يؤدي إلى جعل الشحنة داخل الخلية أكثر سالبيه (من - 70 ميلي فولت إلى - 75 ميلي فولت سالبة)، وهذا النقص في الفولتاج يؤدي إلى ما يسمى بكمون التثبيط ما بعد التشابك (potentiel d'inhibition post synaptique PISP)، كما تسمى هذه العملية بفرط الاستقطاب (hyperpolarisation)، أي أن الخلية تصبح أقل استجابة إلى الاستثارة العصبية، لكونها تحتاج في هذه الحالة إلى منبه قوي يستطيع أن يسبب تغيرا كبيرا في الفولتاج لتصل الخلية إلى عتبة الفعل الكامن، ومن ثم يتم تثبيط انتقال السيالة العصبية من مكان إلى آخر.



## 6 - آلية نهاية مفعول الناقل العصبي

ينتهي تأثير الناقل العصبي عند منطقة التشابك بإحدى آليتين رئيسيتين، إما باستقلاب الناقل العصبي بواسطة إنزيم خاص به في الفراغ المشبكي، أو بإعادته مرة أخرى إلى منطقة ما قبل المشبك، أي إلى النهايات العصبية ونذكر على سبيل المثال :

- تتم نهاية مفعول الناقل العصبي مثل الاستيل كولين إما بإستقلابه في الفراغ المشبكي بواسطة إنزيم الكولين أستيراز، أو بواسطة إرجاعه مرة أخرى إلى داخل النهايات العصبية للغشاء ما قبل التشابك بواسطة آلية نشطة معينة، كما يحدث مع النورأدرينالين، وتسمى هذه الآليات بآلية إنهاء التأثير الفسيولوجي (désactivation Physiologique) ومن ثم فإنه من المتوقع أن الأدوية التي تتداخل مع هذه الآليات تسبب تغيير في نشاط الناقل العصبي:

- فتثبيط إنزيم الكولين استارز (Cholinestérase) المسؤول عن تأيض (métabolisme) الأستيل كولين في الفراغ المشبكي، ينتج عنه تقوية إفراز هذا الناقل العصبي على الغشاء ما بعد المشبك، أي يسمح للناقل العصبي الأسيل كولين ببقاء مدة أطول على مستوى منطقة ما بعد التشابك.

- وتثبيط قطب النور أدرينالين بواسطة الأميبرامين (Imipramine)، ينتج عنه إطالة فترة تأثير هذا الناقل العصبي على المستقبلات عند غشاء ما بعد التشابك.

## 7 - تنظيم إفراز الناقل العصبي

توجد آلية خاصة في النهايات العصبية ووظيفتها هي التحكم في تنظيم إفراز الناقل العصبي على مستوى النهايات العصبية، ويتم



التحكم في كمية إفراز الناقل العصبي من النهايات العصبية بواسطة مستقبلات خاصة توجد على غشاء ما قبل التشابك للنهايات العصبية. فتشيط هذه المستقبلات بواسطة الناقل العصبي ينتج عنه إما عملية تثبيط الإفراز العصبي، أو تنشيطه (زيادة إفرازه) في النهايات العصبية. في الغالب ينتج عن تنشيط المستقبلات على مستوى غشاء ما قبل التشابك تثبيط إفراز الناقل العصبي حيث تعرف هذه العملية بعملية التحكم الرجعي (Feedback).

- تنشيط مستقبلات ألفا ( $\alpha$ ) الأدرينرجية التي تعرف بالمستقبلات الذاتية (Autorecepteurs) توجد على غشاء ما قبل التشابك للنهايات العصبية الأدرينرجية ينتج عنه تثبيط إفراز النور أدرينالين من هذه النهايات بمقدار عشرة أضعاف، وتسمى هذه الآلية بآلية التحكم الذاتي (Autorégulation)، وقد يحدث العكس في حالات أخرى.

- تنشيط المستقبلات في غشاء ما قبل التشابك ينتج عنه زيادة إفراز الناقل العصبي، كما يحدث مع مستقبلات بيتا 2 ( $B_2$ ) الأدرينرجية. إذا بقيت آلية تثبيط إفراز الناقل العصبي من قبل مستقبلات ما قبل التشابك غير معروفة إلى حد اليوم فإن احتمالية تثبيط دخول أيون الكالسيوم (اللازم لإفراز الناقل العصبي) بواسطة التداخل مع البروتين (G) التثبيطي قائمة ومقبولة. ويطلق على هذا النوع من التحكم عادة اسم المؤثر المتجانس، حيث يقوم الناقل العصبي بالتحكم الذاتي في مقدار إفرازه من ناحية. ومن ناحية أخرى قد يكون المؤثر غير متجانس، وفي هذه الحالة يقوم ناقل عصبي آخر بالتحكم في إفراز الناقل العصبي الأول، كما يحدث ما بين كل



من التور أدرينالين والاستيل كولين. فلقد وجد أن كلا منهما يثبط الآخر من نهايته العصبية والمثال المشهور لذلك يحدث في القلب، حيث يقوم الاستيل كولين بتثبيط إفراز النورأدرينالين من النهايات العصبية الأدرينرجية والعكس صحيح.

## 8 - أنظمة الموصلات العصبية وخصائصها

تتكون أنظمة الموصلات العصبية من مجموع الأعصاب والمشابك (منطقة الاتصال العصبي) والنواقل العصبية التي لها تأثير على المستقبلات، فهي عديدة وتصنف حسب الناقل العصبي المرتبط بها ومن أهمها ما يلي :

### 1 - النظام الكولرجيني / Système cholinergique :

تسمى بالخلية العصبية التي تفرز الاستيل كولين بالخلية الكولرجية (Cholinergique neurone). أما النظام الكولرجي، فيتكون من الأعصاب والمشابك التي تستعمل الأستيل كولين كناقل عصبي لها ويتكون الأستيل كولين من :

حمض الكولين + وحمض الخليك ← (بواسطة إنزيم محول) يعطي الأستيل كولين

حيث يكون مصدر الكولين المادة العضوية التي توجد في الخلية العصبية. وبصفة عامة، يعتبر هذا الناقل العصبي من النواقل العصبية المثيرة، خاصة بالنسبة : للأعضاء الحركية، والحسية، الجهاز الذاتي، جدع الدماغ، التلاموس، والهيپوتلاموس. ويوجد لهذا الناقل العصبي نوعان من المستقبلات: مستقبلات مسكارينية Récepteurs muscarinique، ومستقبلات نيكوتينية



Récepteurs nicotinique وعلى مستوى هذه المستقبلات تحدث أنواع مختلفة من التأثيرات :

#### - التأثير الشبه موسكاريني :

ينتج على مستوى المستقبلات المسكارينية التأثير الشبه المسكاريني الذي يؤدي إلى تشبيه الغدد القنوية والعضلات الملساء وإلى تشييط العضلات الملساء للأوعية الدموية، وعضلات القلب. ويمكن توقيف هذه العمليات عن طريق غلق المستقبلات التي تعمل عليها الأستيل كولين، ذلك بتناول العقاقير أو الأدوية التي تعمل كمضاد لعمل هذا الناقل العصبي، ونذكر على سبيل المثال الأتروبين Atropine ما يؤدي إلى ظهور أعراض جانبية.

#### - التأثير الشبه نيكوتيني:

أما فيما يخص التأثير الشبه نيكوتيني، فينتج عنه انقباض العضلات الإرادية، وتشبيه نخاع الغدة الكظرية لإفراز الأدرينالين، كما يعتبر التأثير الشبه نيكوتيني معدل لتأثير الناقل العصبي الأستيل كولين.

#### - الوظائف الكولينية في المخ :

تلعب المشابك الكولينية دورا هاما على مستوى كل من القشرة المخية، والجهاز العصبي الطرفي، حيث نجدها تتدخل في عمليات التعلم، والتذكر، والنشاط العقلي بصفة عامة. فالأدوية التي تستعمل لرفع نشاط الأستيل كولين، تسهل عملية التعلم، والتذكر، والاسترجاع... وكل أدوية تستعمل لهدف منع تكوين الأستيل كولين تؤدي إلى اضطراب الوظائف العقلية. أما على



مستوى الهيبتوتلاموس، تعمل المشابك الكولينية على تنظيم الشرب والشهية للطعام. في الجهاز العصبي الطرفي، يؤدي اضطراب النظام الكوليني إلى ظهور السلوك العدواني، ما يستدعي تناول الأدوية المهدئة. أما على مستوى التكوين الشبكي، يقوم النظام الكوليني بتنظيم عمليات النوم واليقظة، كما نجد منشطات الكولين تعمل على تنشيط أو تثبيط الخلايا الحركية في الجهاز العصبي القرب ودي (Parasympathique) ومن هذه المواد مادة الكولين، والمواد التي لها قابلية تكسير إنزيم الأستيل كولين ما يرفع نسبة الأستيل كولين على مستوى المشابك العصبية. وتعمل مضادات الكولين على منع التأثيرات الفرماكولوجية الأستيل كولين مثل مادة الأتروبين (Atropine) التي تعمل على إغلاق المستقبلات المسكارينية، كما تعمل بعض السموم مثل الكورار على غلق مستقبلات النيكوتين.

#### - أعراض اضطراب النظام الكوليني :

يؤدي اضطراب النظام الكوليني إلى اضطراب وظائف الجهاز العصبي، ونذكر على سبيل المثال في مرحلة الشيخوخة تقل قدرة الخلايا العصبية على تصنيع مادة الأستيل كولين أو تخزينه للحاجة نتيجة شيخوخة هذه الخلايا، ما ينتج عنه تدهور الوظائف العقلية كالذاكرة بصفة خاصة، وقد يفيد في هذه الحالة تناول أدوية منشطة للأستيل كولين. ومن الأعراض أيضا التي تنتج عن اضطرابات النظام الكوليني، نجد المرض المعروف بوهن العضلات ذات الحركة الإرادية الذي ينتج عن تكسير الأستيل كولين نتيجة وجود كمية كبيرة من الإنزيم المحلل له، ما يجعل العضلات لا تتوفر على كمية كافية من الأستيل كولين لتمكن من عملية



الانقباض على النحو المطلوب ما ينصح بتناول أدوية تعمل على  
تكسير الإنزيم المحلل للأستيل كولين.

## 2 - النظام الأميني (الأمين بيوجين)

يتكون النظام الأميني من مجموعتين : المجموعة الأولى تتمثل  
في أمينات الكاينيكول التي تتضمن بدورها النواقل العصبية  
التمثلة في الأدرينالين والنور أدرينالين والدوبامين. أما المجموعة  
الثانية، فتتمثل في أمينات الأندول وهي تتضمن النواقل العصبية  
التمثلة في السيروتونين والهستامين.

### - النظام الدوباميني ودوره :

يعتبر الدوبامين ناقل عصبي ذو أهمية كبرى بالنسبة للجهاز  
العصبي وهو يوجد بصفة خاصة في منطقة (Locus Niger) للدماغ، وهو  
يشق من L-dopa، ويعتبر حلقة وسيطة لتكوين الأدرينالين والنور  
أدرينالين، أما تأثير هذا الناقل فهو مانع بشكل عام. أما نوع  
المستقبلات التي يتم فيها تأثير الدوبامين فهي تتمثل في : (-D1-D2-D3  
D4-D5) ويوجد لكل نوع من أنواع المستقبلات مقر معين في العضوية،  
كما يوجد للدوبامين دور خاص يتم تنفيذه وفق نمط المستقبل الذي  
يتلقاه في منطقة ما بعد المشبك. والجدول التالي يوضح ذلك :



جدول يوضح المستقبلات الدوبامينرجية، مقر توزيعها ودورها

نمط المستقبل	مقر توزيعه في العضوية	الدور المعتقد للناقل العصبي
D1- D5	- الدماغ - منطقة Locus Niger - العَضَلات المساء	- دور استتاري - دور أساسي في حركات الجسم - له دور في مرض (Parkinson)
D2 - D3 - D4	- المخ - الجهاز الدوارني - منطقة ما بعد المشبك	- دور مثبطا - دور في الفصام (schizophrénie)

علم

مثل  
عينية  
عامة  
سببية

ماز  
س  
ر  
ع  
أ

وتبين الدراسات التي أجريت في هذا المجال، أن أي نقص في مادة الدوبامين على مستوى العضوية يمكن أن يكون له دخل في إحداث مرض Parkinson. ولعلاج هذا المرض، يمكن استعمال دواء يسمى Lévodopa إضافة إلى مادة مثبطة لإنزيم *décarboxylase* Dopa، ذلك لمنع عملية استقلاب الدواء قبل وصوله إلى الهدف. أما إفراط في مادة الدوبامين على مستوى العضوية فيكون مرتبطا بمرض الفصام *schizophrénie*، أما فيما يخص الاضطراب الدوبامينرجي (*perturbation Dopaminergique*) أي الاضطراب الذي يحدث على مستوى العصبونات المفرزة للدوبامين فهو مرتبط



بأمراض الاكتئاب الناتجة عن عدم قدرة الفرد على الإحساس بالرضا في المواقف التي تمثل عادة مصدر اللذة (source de plaisir).

أما فيما يخص الوظائف التنظيمية (دوره) لهذا الناقل العصبي (الدوبامين)، نجد أنها في الجزء الأمامي للغدة النخامية، حيث يمنع تكوين هرمون البرولاكتين (هرمون الحليب)، كما ينظم عمليات التعلم والتذكر، والدفاعية، السلوك الانفعالي، والسلوك الجنسي، وتنظيم عمليات النوم، إضافة إلى تنظيم درجة حرارة الجسم. فزيادة الدوبامين في الجسم تؤدي إلى تخفيض درجة حرارة الجسم والعكس صحيح. هذا ما يلاحظ عند الأفراد المصابين بالذهان، عند تناولهم لمضادات الذهان، حيث تؤدي هذه الأدوية إلى تخفيض مادة الدوبامين في الجسم، ما ينتج عنه ارتفاع درجة الحرارة.

### - النظام السيروتوني :

تمثل مادة السيروتونين 2% من الكمية الإجمالية للنواقل العصبية في العضوية، لها دور مهم في الوظائف المخية، وهي تشتق من الحامض الأميني يدعى بـ Tryptophane. يوجد السيروتونين بصفة خاصة في المسارات العصبية: نواة Raphé على مستوى الدماغ المتوسط، القنطرة والبصلة السيسائية. وهذه المسارات السيروتونرجية serotoninergique تلتقي من جديد في: جذع الدماغ، القشرة المخية والنخاع الشوكي، كما يمكن لمادة السيروتونين أن توجد في مناطق أخرى للعضوية: جدار المعدة، حيث يعمل على زيادة نشاطها، الأوعية الدموية ويعمل على انقباضها، وفي الجهاز العصبي المركزي، حيث يعمل على تنظيم الشهية، النوم، الذاكرة، الحرارة...



أما فيما يخص مستقبلات السيروتونين، فهي تبلغ 15 نوع وتتمثل في (5HT1-5HT2-5HT3...5HT15) (تتأثر هذه المستقبلات بمضادات الاكتئاب) وكل نوع من هذه المستقبلات يتفرع إلى (5HT1a - 5HT1b - 5HT1c...) مثال: المستقبل 5HT1a يوجد في الجهاز العصبي المركزي، ويؤدي تنشيطه إلى زيادة تسهيل السلوك الجنسي، انخفاض في ضغط الدم، زيادة الشهية للطعام. كما يوجد لهذا النوع من المستقبلات دورا هاما في الإصابة بالاكتئاب. أما فيما يخص وظائف السيروتونين حسب نوع المستقبل ومقر وجودها فالجدول التالي يلخص ذلك :

جدول يمثل المستقبلات السيروتونية، مقر توأجدها ودورها

نمط المستقبل	مقر توزيعه في العضوية	الدور المعتقد للناقل العصبي
5-HT1	- الدماغ - الأعصاب المعوية	- تثبيط العصبونات - التأثير على السلوك - انقباض العروق الدماغية (vasoconstriction cérébrale)
5-HT2	- الدماغ - القلب - الرئتين - العضلات الملساء - الجهاز الهضمي - الأوعية الدموية Thrombocytes	- استثارت العصبونات - انقباض العروق الدماغية - تأثير على السلوك - إحداث الاكتئاب - إحداث القلق
5-HT3	- الجهاز العصبي	- إحداث الغثيان (Nausée)



اللامبي (systeme limbique)	- الجهاز العصبي المستقل	
استثارت العصبونات	- الجهاز العصبي المركزي	5-HT4
- المعديّة - المعاوية gastro-intestinal	- العضلات الملساء	

كما يوجد للسيروتونين وظائف أخرى مثل : تنظيم الشهية للطعام، التعلم، الذاكرة، تنظيم النوم ودرجة حرارة الجسم، وتنظيم السلوك الجنسي، كما تنظم عمل الغدد الصماء، كما نجد أن المستقبلات 5HT1-5HT2-...5HT7 تلعب دورا هاما في تنظيم العاطفة.

### - أعراض اضطراب النظام السيروتوني :

يؤدي اضطراب النظام السيروتوني إلى التأثير على الحالة النفسية بصفة خاصة، حيث تسبب نقص نسبة السيروتونين حدوث العديد من الاضطرابات النفسية منها : القلق، الاكتئاب، الفصام، اضطرابات في الشهية للغذاء، اضطرابات الأوعية الدموية، وإحداث الصداع النصفي (Migraine).

❖ ملاحظة : لا يمكن للناقل العصبي السيروتونين أن يكسب بعد تفريفه في الفراغ المشبكي، إلا بواسطة إنزيم أحادي الأم أوكسيداز ( MAO / monoamine-oxydase ) على مستوى العصب ما قبل المشبك (neurone présynaptyque).



## - نظام جابا

يعتبر الحمض جابا أمينو بيوتريك (GABA/ Acide Gaba) ناقل عصبي أساسي بالنسبة للجهاز العصبي، (Amino- butyrique) ذلك لكونه يساعد في تنظيم النقل الكهربائي (الآلية الكهربائية) الذي يسمح للخلايا العصبية أن تتصل فيما بينها. وهو ناقل عصبي مشبط، ويشترك في العضوية من الجلوتامات (Glutamate)، أما مصدره الأساسي، فيرجع إنزيم ينتجه الجين (GAD1 (gène). يستعمل المخ الحمض جابا أمينو بيوتريك لتسهيل التهدئة، والسكينة من خلال منع العوامل المنبهة للجلوتامات. لذا يعتبر هذا الناقل العصبي المفتاح لمحاربة الضغوط النفسية (Le Stress).

## - مستقبلات جابا GABA :

فهي عديدة ولكل منها دور خاص بها وهي تتمثل في:

- مستقبل GABA AR وهو عبارة عن مستقبل سريع التأثير بواسطة الناقل العصبي جابا، حيث يؤدي الاتحاد بين الناقل العصبي جابا والمستقبل GABA AR إلى فتح القنوات الأيونية.

- مستقبل GABA BR وهو عبارة عن مستقبل بطيء التأثير لكونه منفصلا عن القنوات الأيونية، ما يجعل حمض جابا ذا تأثير غير مباشر لأنه يحتاج إلى تدخل نوع معين من بروتين (G) الموجود على مستوى الغشاء الخلوي من الجهة الداخلية حتى يتمكن من فتح القنوات الأيونية .

- مستقبل GAP، وهو عبارة عن بروتين يقوم بتشيط إنزيم GTPase.



- مستقبل GBR 1 et GBR 2 عبارة عن مستقبلات ABA

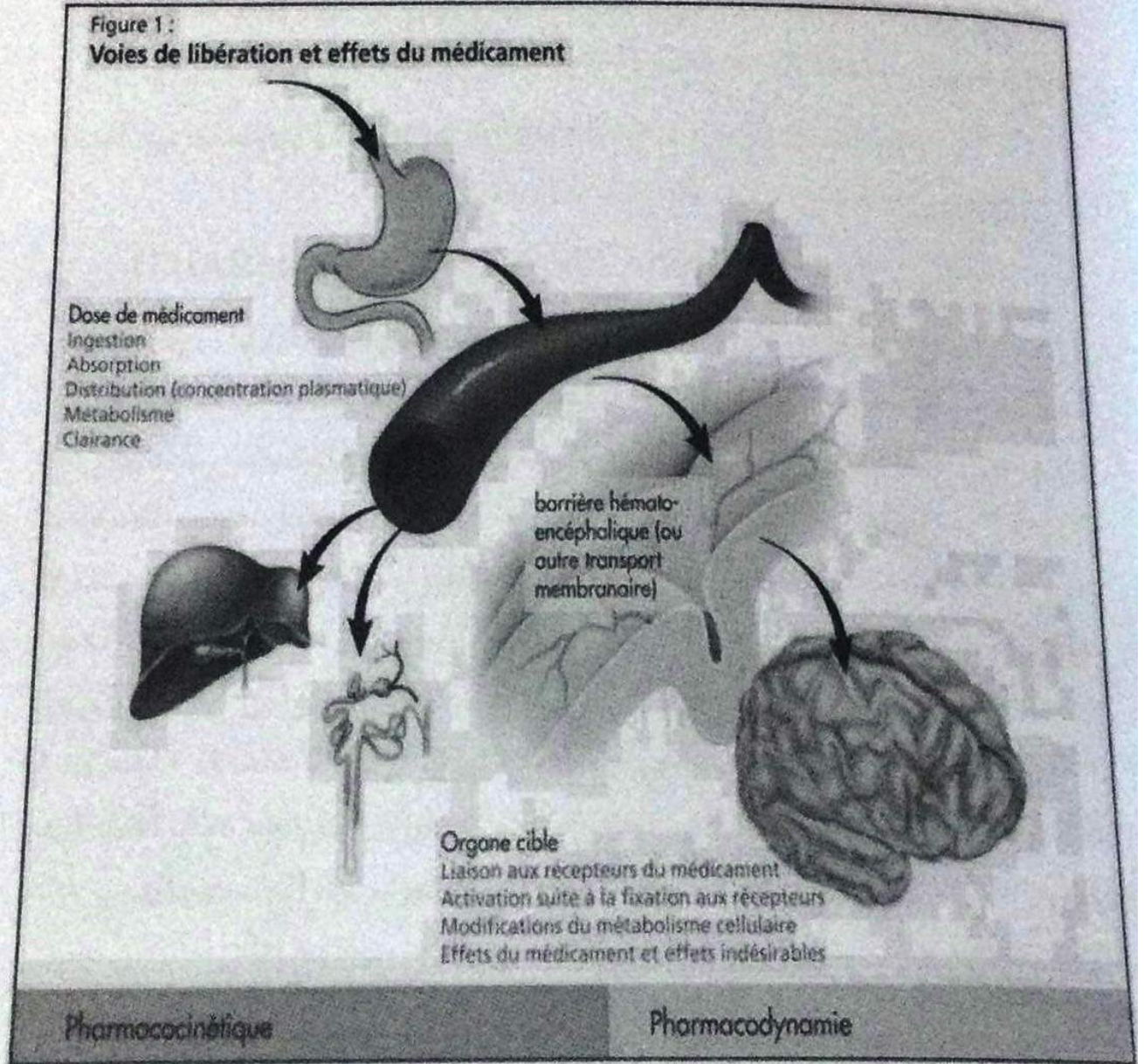
B من نمط 1 و 2.

أما فيما يخص دور جابا فهو كالتالي : يساعد على النوم، يقلل من القلق وله تأثير استرخائي، يدعم الجهاز المناعي الذي أضعفه الضغط النفسي، له تأثير على المزاج بمنع وصول الضغط النفسي والقلق إلى المراكز العصبية الحركية، ذلك عند اتحاده مع أدوية أخرى مثل: Nicotinamide و Inositol يؤدي اضطراب جابا إلى أحداث الفصام ويقوم بتنظيم الاتصال الكهربائي بين الخلايا العصبية.



## الفصل الرابع

### حركية ودينامية الدواء في العضوية





## حركية الدواء (PHARMACO CINETIQUE)

### التأثير الدوائي (Pharmacodynamie)

تستلزم دراسة علم الأدوية النفسية من المختص النفسي معرفة الأسس التي يقوم عليها هذا العلم وخاصة :

- علم حرائك الدواء (Pharmacocinétique) ويقصد به العلم الذي يدرس ما تفعله العضوية بالدواء، أي يدرس كيفية امتصاص، نقل، توزيع، إستقلاب، وطرح الدواء من العضوية.

- علم تأثير الدواء (Pharmacodynamique) ويقصد به العلم الذي يدرس كيفية تأثير الدواء في العضو.

### أولا - حركية الدواء (PHARMACO CINETIQUE)

يقصد بمفهوم حركية الدواء كيفية حركة الدواء في الجسم وما يحدث له بداية من مرحلة تناوله إلى أن يتم التخلص منه، وتتضمن حركية الدواء عمليات مختلفة : الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب (التمثيل الغذائي) والإطراح، وتتوقف كل هذه العمليات على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء التي تسمح له بالمرور عبر خلايا الجسم قصد تحقيق التأثير المرجو، حيث ينتقل الدواء بعد تناوله أو دخوله للجسم بطريقة معينة إلى السوائل الفسيولوجية المتحركة (الدم واللمف) التي تنقله بدورها إلى الأعضاء المستهدفة (ORGANES CIBLES) أين يتم تأثير الدواء قبل طرحه. أما فيما يخص المراحل التي تتضمنها حركية الدواء في الجسم فهي على النحو التالي :

#### 1- مرحلة الامتصاص ( Etape d'absorption )

للحصول على التأثيرات الفعالة للدواء، يجب أن يصل العقار الذي يمكن تناوله بطرائق عدة إلى أنسجة الجسم سواء كانت



هذه سطحية أم عميقة، حيث تتم عملية الامتصاص بمرور الدواء عبر غشاء أو جدران الخلية التي تتكون من مجموعة من الجزيئات العضوية الدهنية التي تحتوي على مادة الفوسفوليبيد (phospholipide)، والبروتينات. ويتميز هذا الجدار بالخاصية الشبه نفوذه (semi perméable) والتي لها دور فرز المواد حسب ذوبانها في الماء أو حسب حجمها، أي تسمح بمرور بعض المواد عبر الأغشية إما إلى داخل الخلية أو خارجها. وفي أغلب الأحيان يتم امتصاص الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم بواسطة خلايا المعى الدقيق لتصل إلى الدورة الدموية العامة، بعد دخولها عبر البواب (veine porte) إلى الكبد أين تحدث له عملية الاستقلاب (métabolisme). أما فيما يخص الأدوية التي توضع تحت اللسان (sublinguale/veine jugulaire) فيتم امتصاصها عبر الغشاء المخاطي للفم وتتجه مباشرة إلى الدورة الدموية العامة، ما يجعلها سريعة المفعول مثلها مثل الأدوية التي تحقن. ما يجعل درجة امتصاص الدواء تتوقف على مجموعة من الخصائص والعوامل. منها ما يتعلق بالدواء ومنها ما يتعلق بالجسم.

## 2- خصائص امتصاص الدواء

نظرا لأهمية عمليتها بالنسبة لعلم الأدوية النفسية نذكرها في النقاط التالية :

### - طريقة تناول الدواء :

توجد عدة طرائق لتناول الدواء ولكل طريقة درجة تأثير على عملية الامتصاص، أما طرائق تناول الدواء فهي : عن طريق الفم، تحت اللسان، الشرج، الحقن، الاستنشاق، موضعي.



### - مساحة الامتصاص :

إضافة إلى سرعة الذوبان التي تختلف حسب شكل الدواء، تتعلق درجة الامتصاص بالمساحة التي ستتم فيها هاته العملية. أي كلما كانت مساحة الامتصاص كبيرة (الأمعاء الدقيقة) كلما كانت درجته كبيرة وكلما كانت مساحة الامتصاص صغيرة (نسيج المستقيم) تكون درجة الامتصاص أقل.

### - الدورة الدموية :

يعتبر الدم الناقل الأساسي للغذاء والأكسجين والمواد الفعالة لخلايا الجسم في سائر أنحاء الجسم، فكلما كان سريان الدم إلى العضو المعني بامتصاص الدواء كبير، كلما زادت النسبة الممتصة من الدواء من قبل العضو والعكس ذلك صحيح.

### - الخواص الفيزيائية والكيمائية للدواء :

تؤثر الصيغة المستحضرة للدواء على الكمية الممتصة، بمعنى أن الدواء الذي يكون قابل للذوبان في الدهون يختلف في سرعة امتصاصه عن ذلك الذي يكون قابل للذوبان في الماء. فالمستحضر المائي أسرع امتصاصا من المستحضر الزيتي أو الصلب وكلما كان تركيز الدواء كبيرا، كلما كانت سرعة الامتصاص والعكس صحيح.

### - كمية الطعام الموجودة في المعدة ونوعيته :

حيث يعمل الطعام على تخفيف الدواء من ناحية، ويعتبر حاجزا فيزيقيا يحول بين العقار وسطح المعدة من جهة أخرى مما يقلل عملية الامتصاص، كما أن الطعام عادة ما يمتص على مستوى المعدة لقراءة الساعتين قبل أن ينتقل إلى الأمعاء، وبالتالي يتأخر استكمال عملية الامتصاص في الأمعاء.



### - صيغة المستحضر الصيدلاني :

يوجد الدواء في الميدان الصيدلاني في عدة صور وأشكال وتراكيب ومستحضرات صيدلانية (الصلب، السائل، الغازي، اللين، الزيتي...) حيث تؤثر هذه التراكيب على الكمية الممتصة من الدواء. فالمستحضر المائي أسرع امتصاصا من المستحضر الزيتي، ودرجة امتصاص الدواء في هيئة صلبة (أقراص) يعتمد على سرعة ذوبان القرص في الأمعاء، كما يؤثر تركيز الدواء في امتصاصه حيث التركيزات العالية من الدواء تسمح بامتصاص سريع والعكس مع التركيزات المنخفضة.

### - الأس الهيدروجيني للوسط الحيوي (درجة حمضية المعدة pH) :

تمتص الأدوية الحمضية الضعيفة بشكل جيد في المعدة بينما تمتص الأدوية القاعدية الضعيفة في الأمعاء، وتعتمد حمضية المعدة على كمية العصارة المعدية (Hcl) وعلى الخصائص الكيماوية للدواء. فالأس الهيدروجيني للوسط الحيوي يؤثر على درجة تأين الدواء في الوسط القاعدي أين يتم تأين الأحماض الضعيفة، أما في الوسط الحامضي، يتم فيه تأين القواعد الضعيفة في حين لا يتم تأين الأحماض الضعيفة، ويستعمل هذا النوع من الدواء للتخلص من بعض الأدوية عند تناول جرعة تكون سامة.

### 3 - مرحلة تنقل الدواء داخل الجسم / Transport

ينتقل العقار بعد تناوله بإحدى الطرق المذكورة إلى الخلايا المستهدفة عن طريق الدم الذي يتكون من عدة مركبات ومن بينها بلازما الدم بصورتين : صورة حرة ويكون فيها الدواء سابحا في



السائل (بلازما الدم) بدون أي ارتباط وتمثل حرية الدواء في السائل الصورة الفعالة للعقار.

أما الصورة الثانية، تتمثل في صورة مرتبطة ويكون فيها الدواء غير حر، حيث يكون ارتباط العقار ببروتين البلازما حتميا لا اختياريا وتلعب بلازما الدم هنا دور المستقبل الثانوي، وفي هذه الحالة يكون الدواء غير فعال، أي في صورة غير نشطة، ذلك في انتظار وصوله إلى المستقبل الرئيسي (العضو المستهدف)، أي يكون مرتبطا بأحد بروتينات بلازما الدم، وحدث الترابط بنسبة عالية مع بروتين بلازما الدم مهم جدا من الناحية الإكلينيكية. إذ يشكل هذا الترابط نوعا من أنواع التداخل الدوائي وعملية الترابط مع بروتين بلازما الدم هي عملية معكوسة، كما يشكل الارتباط حالة تعادل ديناميكي للمركب بالطريقة التالية:

دواء + بروتين البلازما ← (مركب دواء - بروتين) + دواء حر.

الجزء الحر من الدواء هو الذي يتعرض إلى التوزيع والاستقلاب والاطراح، في حين الجزء المرتبط، يبقى مخزنا يقوم بإفراز الدواء ببطء كلما حدث توزيع أو الإستقلاب أو إطراح الجزء الحر من الدواء. ونذكر على سبيل المثال: ترتبط البربيتورات (barbituriques) بجزء الألبومين لبروتينات بلازما الدم فكلما زاد سريان الدم إلى العضو المستهدف بالامتصاص للدواء زادت النسبة الممتصة من الدواء.



#### 4- مرحلة توزيع الدواء في الجسم / distribution :

يصل الدواء بعد امتصاصه إلى مجرى الدورة العامة، ويمكنه أن يدخل في الدورة الدموية العامة بدون أن يمر بعملية الامتصاص كما في حالة الحقن، حيث يتم توزيع الدواء على السائل الخلوي (intracellulaire) والسائل البيني (extracellulaire)، أين يكون مروره من الدم إلى الأنسجة الخلوية سريعاً، ويتحدد توزيع الدواء في الأنسجة والأعضاء بكمية الدم الموجودة فيها، كما يمكن للأنسجة المختلفة أن تخزن الدواء في صورة مادة مرسبة، ما يخفض نسبة الدواء في الدم.

مثال : بعض البريبيتورات ذات المفعول السريع مثل penthiobarbital تختفي من الدورة الدموية العامة بمجرد ترسيبها على مستوى الأنسجة الضامة، ما يفسر تأثيرها السريع.

تقوم المركبات القابلة الذوبان الشديد في الدهون بالترابط مع دهون الجسم وعضلاته، وينتج عن هذا توزيع ظاهري يفوق حجم سوائل الجسم (كما يحدث مع الهالوبيريدول والمورفين holopéridol et la morphine). ومن ناحية أخرى فإن الدواء يمر من البلازما إلى أعضاء الجسم التي تحتوي على أنسجة الجسم الأخرى التي تستقبل تغذية دموية أقل مثل الجلد والأحشاء الداخلية وفي النهاية يصل الدواء إلى دهون الجسم والعضلات المختلفة التي تعمل خزاناً يتم إفراز الدواء منه ببطء.



## - توزيع الدواء إلى الدماغ :

أما فيما يخص وصول الدواء إلى الخلايا المخية ، فيتوقف هذا على الخصائص النوعية لما يسمى بحاجز الدم- الدماغى *barrière hémato-encéphalique* الذي يتكون من الشعيرات الدموية والغشاء العنكبوتي للمخ وما يتبعه ، حيث يعمل هذا التكوين كحاجز بين الدم والسائل الدماغى- الشوكى الذي يوجد بين الأم الجافية التي تغلف عظام الجمجمة من الداخل والأم الحنون التي تغطي سطح المخ ، وتكون خلايا هذا الحاجز مرتبطة فيما بينها ومدعمة بالخلايا الدبقية (*cellule gliales*) لدرجة لا تسمح بمرور سوى المواد القابلة للذوبان في الدهون (بواسطة الانتشار الدهني) دون تلك التي تذوب في الماء ، وتكون الأوعية الدموية المخية المتصلة بالمادة الرمادية المتكونة من الأجسام الخلوية للعصبونات أكثر نفاذية من الأوعية الدموية المخية التي تتصل بالمادة البيضاء المتكونة من محاور العصبونات المنخعة.

## - توزيع الدواء إلى العظام :

تقوم العظام بتخزين بعض الأدوية والمواد السامة مثل الرصاص وبعض المعادن الأخرى، وهي تعمل كمخزن للأدوية ، يتم إفراز المخزون منها إلى أعضاء الجسم الأخرى ببطء مثل تخزين أدوية المضادات الحيوية (التتراسيكلين / *Tetracycline*) ولهذا ، لا ينصح بوصف بعض الأدوية للأطفال ، لأنها يمكن بعد تخزينها في العظام أن تتسرب وتتلف بعض الأعضاء التي لم يكتمل نموها بعد.



## - توزيع الدواء إلى الجنين :

لا شك أن الأم تعتبر المتناول الأول للدواء، ويمكنها أن تشتكي من عدة أعراض تصيبها أثناء الحمل، مما يتطلب مراجعة الطبيب وبالتالي تناول بعض الأدوية، لذا يجب التنبيه إلى أن الجنين هو الآخر يتعرض إلى جميع الأدوية التي تتناولها الأم، حيث تنتقل هذه الأدوية عبر المشيمة، حيث يعتمد تركيز الدواء الذي يصل إلى الجنين على درجة ذوبانه في الدهون، فكلما زادت درجة ذوبانه في الدهون، زادت كمية الدواء التي تصل إلى الجنين في رحم الأم، ووصول الدواء إلى الجنين وهو في المراحل الأولى من نموه، أي الشهور الثلاثة الأولى قد يسبب تشوهات خلقية. لهذا فإنه يستحسن الابتعاد عن الأدوية خلال الشهور الأولى من الحمل.

## 5 - التأييض (الاستقلاب) / Métabolisme

يعرف التأييض أو ما يسمى بالإستقلاب كذلك بالتحويل الحيوي (Biotransformation) وتكمن أهمية الإستقلاب في تحويل الدواء إلى متأييض (métabolite) أكثر تأينا وأكثر ذوبانا في الماء، يستطيع الجسم التخلص منه بسهولة بواسطة الإفراغ. وتتم عملية التأييض بواسطة إنزيمات معينة موجودة أساسا في الكبد كما أنها توجد بقلّة في بعض الأعضاء الأخرى مثل الكلى والجهاز الهضمي والرئتين وكذلك البلازما. ولكن الكبد هو المقر الأساسي الذي يتم فيه إستقلاب الأدوية، حيث تتم العملية في مرحلتين :

## 5-1- المرحلة الأولى للتأييض / (première phase du métabolisme) :

تتمثل المهمة الأساسية لهذه المرحلة في تحويل الدواء إلى مركب ذي مجموعة متفاعلة (groupe réactif)، حيث تقوم هذه المجموعة بالترابط مع جلوكورنييد (في المرحلة الثانية من الأيض)، وذلك لإنتاج



مركب أكثر تأينا وأكثر ذوبانا في الماء. وفي الغالب ينتج عن هذه العملية فقدان فاعلية أو تأثير الدواء. وقد يحدث في بعض الأحيان أن يتحول الدواء من مركب غير فعال إلى مركب فعال دوائيا، كما يحدث مع الكلورال هيدرات (chloral hydrate) الذي يتحول إلى الترايكلوروايثانول. أما فيما يخص عملية الأيض للأدوية في المرحلة الأولى، فهي تتم بواسطة الأكسدة أو الاختزال أو الحلمة :

#### - الأكسدة (Oxydation):

تتم معظم عملية أكسدة الأدوية في البلازما الداخلية الكبدية (Réticulum endoplasmique Hépatique) بواسطة إنزيمات تعرف بإنزيمات الأجسام الصفائرية بالكبد متنوعة أهمها إنزيم السييتوكروم 450 (cytochrome 450) الذي يوجد في عدة أشكال (30- 100 نوع) كل منها مسؤول عن أكسدة مجموعة مختلفة من الأدوية وتشمل الأكسدة كل ما يلي:

#### - نزع مجموعة الألكيل / Desalkilation :

تنزع مجموعة الألكيل من ذرة النيتروجين أو ذرة الأكسجين بالمركب، كما يحدث مع مضاد الاكتئاب الديسبيرامين (Disipramine) والمسكن الفيناسيتين.

#### - الهدرجة / Hydroxylation :

تتم عملية الهدرجة بإضافة مجموعة هيدروكسيل إلى السلسلة الألفاتية (aliphatique) أو السلسلة الأروماتية (aromatique) أي الصورة الحلقية للمركب، كما يحدث ذلك في تأيض الفينوباربتون، والفنيتوين (Phenyton).



- نزع مجموعة الأمين / Désamination :

تنزع مجموعة الأمين من المركب كما يحدث مع الأمفيتامين (Amphétamine).

- الحلمة (الإماهة) / hydrolyse :

لا يمكن لتفاعلات الحلمة (تحلل بالماء) أن تحدث بواسطة إنزيمات الأجسام الصفائرية الموجودة بالكبد، ولكنها تحدث بواسطة إنزيمات معينة أخرى توجد في سوائل أنسجة الجسم المختلفة. تحدث الحلمة للمركبات التي تحتوي على رابطة استيرية (Ester) أو رابطة أميدية (Amide) وذلك حتى يتم تكسير المركب إلى مكوناته، مثل حلمة الاستيل كولين إلى أستيل (acétyle) وكولين (Choline) بواسطة إنزيم استارازكولين (cholinestérase).

- الاختزال / Réduction :

بعض الأدوية يتم تأيضاها بواسطة الاختزال مثل الكلورال هيدرات إلى تراي كلوروايثانول النشط دوائيا وتستخدم تفاعلات الاختزال للأجسام الصفائرية بالكبد.

2-5- تأييض المرحلة الثانية (métabolisme de la deuxième phase)

ترمي عمليات المرحلة الثانية بعد عمليات المرحلة الأولى للتأييض إلى جعل الجزء المتأيض من الدواء يرتبط مع أحد المركبات الموجودة في الجسم حتى يكون المركب الناتج أكثر تأينا وله القدرة على الذوبان في السوائل، ولإتمام ذلك، لا بد من أن يرتبط الدواء مع مجموعة خاصة ليصبح أكثر تأينا وذوبانا في الماء ومن ثم



يمكن التخلص منه عن طريق البول. أما فيما يخص المجموعات،  
نذكر منها ما يلي :

- الترابط مع الجلوكورونيد (Glucoronide) :

يعد الترابط مع الجلوكوكورونيد أهم أنواع الترابط لمعظم الأدوية حيث يحدث ترابط ما بين متأيض الدواء مع جزيء جلوكوكورونيد في الكبد بواسطة إنزيم ترانسفيراز الجلوكورونيل (Glucoronyl Transferase) لينتج عن هذا الترابط مركب ذو ذوبان عالي في الماء يتم إفراغه في البول.

- الترابط مع حامض الأسيتيك (acide Acétique) :

بعض المركبات يتم ترابطها مع حامض الأسيتيك في الكبد بواسطة إنزيم ترانسفيراز الاستيل، فيما يعرف بالأستلة (Acétylation) والمثال المشهور لهذا النوع من الاقتران هو اقتران ال أيزونيازيد (Isoniazide).

- الترابط مع الجليسين (Glycine) :

يتم ترابط أحماض الكريوكسيليك الأرومية (Acide carboxylique Aromatique) مثل حامض الساليسيك مع الجليسين لينتج عن ذلك مركب أكثر تأينا وذوبانا في الماء.

- الترابط مع السلفات (الكبريتات) (Sulfate) :

تترابط معظم الأدوية ذات الطبيعة الستيرويدية (Stéroïdes) مع السلفات.

**ملاحظة :** معظم الأدوية التي تأخذ عن طريق الفم يتم نقلها بعد امتصاصها على مستوى الأمعاء عبر الوريد فوق المساريقي إلى



الكبد أولا ، ثم إلى الدورة الدموية العمومية ، ومنها يتم توزيع الدواء إلى بقية الجسم ، لكن من بين الأدوية التي تتناول عن طريق الفم يتعرض معظمها إلى التأيض في الكبد قبل أن تصل إلى الدورة الدموية العمومية ، وهي تصل إلى مكان التأثير بتركيز قليل وغير فعال في العلاج ، تسمى هذه العملية " بتأيض المرور الأولي " وأحيانا يسمى بتأثير المرور الأولي ، لهذا تعطى هذه الأدوية بجرعات عالية نسبيا عن طريق الفم لضمان وصول كمية كافية منها إلى مكان التأثير وبالتالي توفير العلاج المطلوب ، ويمكن تجنب تأثير المرور الأولي بتناول الدواء إما تحت اللسان ، أو بواسطة الحقن عضليا أو وريديا ، وعندئذ يصل الدواء مباشرة إلى الدورة الدموية العمومية متجنبنا الكبد. ومن الأدوية التي تتعرض إلى تأثير المرور الأولي نجد : الفلوفينازين Fluphenazine والبروبانولول Propanolol.

#### 6 - العوامل المؤثرة في التحولات البيولوجية للدواء

تتأثر عملية الأيض ( الاستقلاب / التمثيل الغذائي ) للدواء بالعديد من العوامل ، بعضها يرجع إلى الدواء ذاته ، وبعضها الآخر يرجع إلى الفرد المتناول للدواء ، ما يتسبب في إحداث اختلافات بين الأفراد فيما يخص التحولات الحيوية للدواء. أما فيما يخص العوامل نلخصها في ما يلي :

#### - عوامل الاختلاف الخلقي أو الوراثي :

تحدد هذه العوامل مدى ما يتوفر لدى الفرد من إنزيمات (المسؤولة عن عملية الأيض) ، وبالتالي قد نجد بعض الأدوية تكون فعالة عند مريض معين وغير فعالة لدى مريض آخر لكونه يفتقر لبعض الأنزيمات الضرورية للتحول البيوكيميائي للدواء



### - عامل التداخل الدوائي:

التداخل بين دوائيين قد يسبب إبطاء أو إسراع عملية التأييض لأي من الدوائيين، ويعرف هذا بالتداخل عند موضع الدواء. وأشهر أنواع التداخل الدوائي عند موضع التأييض يشمل الإنزيمات المسؤولة عن الأكسدة (إنزيمات الصغائرية بالكبد) فهناك من الأدوية ما يسبب زيادة نشاط هذه الإنزيمات، ويؤدي هذا إلى زيادة سرعة تأييض الأدوية، وهناك أدوية تقوم بتثبيط نشاط هذه الإنزيمات فتؤدي إلى تخفيض سرعة تأييض الأدوية.

### - عامل حالة الكبد :

قد يؤثر مرض الكبد في بعض الأحيان على سرعة تأييض الأدوية وخاصة الأدوية التي يتم تأييضها بواسطة المرور الأولي عبر الكبد، حيث أن معظم الجرعة من هذه الأدوية سوف تتجو من تأييض المرور الأولي وتصل إلى الدورة الدموية العمومية، ومن ثم إلى مكان التأثير بجرع عالية مما يؤدي إلى حالة تسمم عالية. ومن ناحية أخرى فإن المرض الكبدي قد يؤثر على درجة ترابط الدواء مع بروتين بلازما الدم، وهذا بدوره يؤثر من ثم على الكمية الحرة من الدواء المتوفرة عند مكان التأثير وهذا بدوره يؤثر على سياق وعملية التأثير العلاجي المتوقع من الدواء.

### - عامل السن :

يؤثر عامل السن مباشرة على عملية التأييض، فسرعة التأييض لدى الأطفال حديثي الولادة تكون بطيئة، حيث يرجع ذلك للإنزيمات المسؤولة عن التأييض التي لم تجهز بالكامل. لهذا، فإننا



نجد دواء مثل الفينوبريبتون له عمر نصفي طويل نسبيا مقارنة بالبالغين. ومن ناحية أخرى فإن نسبة الترابط مع بروتين بلازما الدم لبعض الأدوية تكون منخفضة، وحجم التوزيع الظاهري يكون عاليا، كما يحدث مع الساليسيلات والأميسلين، كما أن سرعة إفراغ الدواء من الجسم وخاصة تلك التي تعتمد في إفراغها على الكلى تكون بطيئة بنسبة تصل إلى 30% من سرعة الإفراغ عند البالغين. لهذا يجب معايرة جرعة الدواء للمواليد حديثي الولادة. ولا يحدث تغير كبير في حركة الدواء عندما يتقدم الإنسان في العمر، ما عدا بعض النقص في درجة الترابط مع بروتين بلازما الدم وسرعة التأيض والإفراغ.

#### . الإفراغ / (Excrétion) :

بعد وصول العقار إلى الدورة الدموية العامة ومن ثم إلى مكان التأثير، في نفس الوقت تبدأ رحلة الإفراغ للدواء في صورته المتأينة أو المترابطة الأكثر ذوبانا في الماء من الجسم عن طريق العديد من الأعضاء : عن طريق الكلى، والقناة الصفراوية، أو الجلد، أو اللعاب، أو حليب الأم، أو البراز، أو طريق الرئتين. وتعد الكلى العضو الأساسي الذي يتحمل مسؤولية إفراغ الأدوية.

تلعب كافة أعضاء الإفراز دورا مهما في مدى خروج الدواء من الجسم، فإذا كان أحد هذه الأعضاء مصابا (الفشل الكبدي أو القصور الكلوي) قد يتسبب ذلك في استمرار بقاء الدواء في الجسم لفترة زمنية غير مرغوب فيها، كما يمكن لبعض العقاقير أن تؤدي إلى إتلاف بعض أعضاء الإخراج، ما يؤدي إلى خفض نسبة الإخراج وبالتالي يمكن إحداث عملية تسمم بالعقار نتيجة ترسبه في الجسم.



7 - أهم العوامل التي تحدد تركيز الدواء في الدم

لا شك أنه حتى يصبح الدواء فعالاً ، فلا بد أن يكون ذا تركيز معين في الدم ، إلا أن تحديد هذا التركيز تتدخل فيه عدة عوامل.

- عامل الخلوص / clearance :

وهو يقيس مقدرة الجسم على التخلص من الدواء ، إما بواسطة التأيض أو الإفراغ.

- عامل حجم التوزيع / volume de distribution :

يقيس هذا العامل المساحة المتوفرة في الجسم لاحتواء الدواء.

- عامل التوفير الحيوي / bio viabilité :

الذي يقيس كمية الدواء التي تصل إلى الدورة الدموية العمومية بعد امتصاصها.

8- تحديد الجرعة العلاجية

تحدد الجرعة العلاجية بناءً على حركة الدواء في الجسم ، لأن التأثير العلاجي للدواء لا يحدث إلا إذا وصل إلى مكان التأثير بتركيز فعال علاجياً ، إضافة إلى إبقاء تركيز الدواء في الدم ثابتة. لهذا ، يجب على الطبيب تحديد جرعة الدواء وتحديد وسيلة وعدد مرات تناوله خلال الأربع والعشرون ساعة. أما فيما يخص أنواع الجرعات ، فهي كالتالي :

- الجرعة الداعمة :

لكي نحافظ على التركيز الثابت للدواء في الدم ، يجب إعطاء الدواء بجرعات تساوي كمية الدواء التي تعرضت للتخلص



(الطرح) من قبل الجسم، بمعنى أن الكمية المتناولة تساوي كمية الدواء المطروحة وتكون الفترة ما بين الجرعات ثابتة.

## 2- الجرعة التحميلية:

تحتاج بعض الحالات إلى تأثير سريع للدواء في الجسم، ولا يأتي هذا التأثير إلا بإعطاء جرعة عالية من الدواء تدعى بالجرعة التحميلية في بداية العلاج. تسبب هذه رفع تركيز الدواء في البلازما إلى حالة التركيز الثابت في أقصر وقت. ويتم بعد ذلك متابعة العلاج بواسطة الجرعة الداعمة.

## ثانيا : علم التأثير الدوائي Pharmacodynamie

علم التأثير الدوائي هو العلم الذي يدرس آلية التأثير الدوائي على الخلية المستهدفة، أي هو الدراسة المفصلة للتفاعل الذي يحدث بين مستقبل (récepteur) الخلية والمادة الفعالة (principe actif) للدواء. ولقد أثبتت العلوم الحديثة في مجال الأدوية، أن معظم الأدوية، لا تأتي بمفعولها الدوائي إلا بعد الترابط مع جزيء بروتيني من أحد مكونات الخلية الحية. وتعتبر نظرية العالم ارلش (Ehrlich) التي اقترحها في القرن التاسع عشر من النظريات الأكثر تفسيراً للتأثير الدوائي، حيث ذهب هذا العالم إلى أنه لا تأثير للدواء (أي لا يصبح فعالاً) إلا بعد ارتباطه، وقد تكون هذه المكونات البروتينية من المكونات الآتية :

### 1. الإنزيمات / (Enzymes) :

هي مركبات بروتينية تقوم بدور تركيب أو تكسير بعض المكونات داخل الخلية. ونذكر على سبيل المثال، دواء الأسبرين



(aspirine) الذي يأتي بمفعوله المضاد للالتهاب، يقوم بتثبيط نشاط الإنزيم المدعو سيكلو أوكسجيناز (Cyclo-Oxygenase) المسؤول عن خلق وسائط الالتهاب (médiateurs inflammatoires).

## 2. البروتينات الناقلة / les protéines de transport :

يقصد بها البروتينات التي توجد ضمن تركيب غشاء الخلية العصبية، وهي مسؤولة عن نقل الجزيئات المعنية، أو ما يسمى بالأيونات (الشوارد) إلى داخل أو خارج الخلية العصبية. ومن هذه البروتينات، نجد المضخات والقنوات :

### - المضخات / pompes :

يوجد عدة أنواع من المضخات على مستوى الغشاء الخلوي ولكل منها تخصص في نقل أملاح (شوارد موجبة أو سالبة) معينة، ومنها مضخات الصوديوم، مضخات البوتاسيوم / كالسيوم...، حيث تكون مضخة الصوديوم النشطة (pompe de Sodium) مسؤولة عن ضخ أيونات الصوديوم خارج الخلية العصبية، يقوم بتثبيط هذه المضخة بعض الأدوية مثل ديجيتالس (Digitalis)، كما يقوم الهيميكولينيوم (Hemicholinum) بتثبيط نقل الكولين إلى النهايات العصبية الكولنرجية، ما يؤدي إلى تثبيط عملية تكوين استيل كولين.

### - القنوات / canaux :

وتمثل المستقبلات جزئي خلوي بروتيني ضخم يوجد إما في جدار الخلية، أو في السيتوبلازم أو في النواة، يكون مولدا بطريقة مباشرة للإشارات الكيميائية ما بين الخلايا وداخل الخلايا. تسمح هذه القنوات بمرور الأيونات من خلالها عبر غشاء الخلية إلى داخلها



وخارجها، بهذا، تصبح القنوات مسؤولة عن كمون العمل أو كمون الراحة للخلية المستهدفة ويوجد لكل أيون قناة معينة. فلأيون الصوديوم قنوات معينة، تسمى قنوات الصوديوم لأنها لا تسمح إلا بمرور أيونات الصوديوم، وكذلك قنوات الكالسيوم، وكذلك بالنسبة لبقية الأيونات. بعض القنوات الأيونية تكون مرتبطة بمستقبل ويتوقف فتح هذه القنوات على استثارة هذه المستقبلات بواسطة دواء معين يسمى بالشاذة (Agoniste)، وينتج عن هذا الاقتران فتح هذه القنوات وتدفق أيون معين من خلالها.

وهناك أدوية لها تأثير مباشر على قنوات الأيونات، من بينها الأدوية التي تعمل مباشرة على قنوات الأيونات: الأدوية المغلقة (الحاصرة/bloquant) لقنوات الكالسيوم، كما تقوم المخدرات الموضعية (anesthésie locale) بمنع فتح قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج، ما يؤدي إلى تثبيط نقل النشاط العصبي عبر الجملة العصبية، كما أنها تثبط النشاط الذاتي لغير الخلايا العصبية مثل الخلايا القلبية.

### 3. المستقبلات / récepteurs :

تمثل المستقبلات جزيء خلوي ضخم يوجد إما في جدار الخلية، في السيتوبلازما، أو في نواة الخلية. فهو الذي يولد بطريقة مباشرة الإشارات الكيمائية ما بين الخلايا وداخلها. يأتي مفعول الدواء العلاجي عن طريق إتحاد الدواء مع مستقبلات معينة. فينتج عن هذا الاتحاد تغيير وظيفة فسيولوجية قائمة إما بمنعها أو بتقويمها.

تشكل الأدوية التي لها قدرة الترابط مع المستقبل ألفة (Affinité). فإذا نتج عن هذا الاتحاد تأثير مشابه للتأثير



الفسولوجي، فيقال أن لهذه الأدوية نشاطا داخلي المنشأ ( activité intrinsèque)، أما الأدوية التي تتمتع بالألفة مع مستقبل معين ولها نشاط ضمني، فتعرف بالشاذات (Agonistes). فمنها الشاذات التي لها القدرة على إحداث الاستجابة القصوى، والشاذات التي يمكن الحصول عليها من النسيج أو العضو عند تناول الجرعة العالية، وتعرف هذه الشاذات بالتامة أو الكاملة. ولهذه الأدوية قوة تأثير عالية. وهناك أدوية لا تسبب الاستجابة القصوى للنسيج أو العضو مهما زاد تركيزها، فهذه الأدوية، يكون لها نجاعة أو مرورا ذاتيا وتعرف بالشاذة الجزئية (agoniste Partiel)، لأنها تخفف من إحداث الاستجابة القصوى.

أما الأدوية التي تتحد مع المستقبل ولا ينتج عن إتحادها إي فعل، أي تمنع وقوع فعل فسيولوجي قائم (مثل تقلص الأمعاء) نتيجة شاذة داخلية في الجسم أو شاذة خارجية، فهي تعرف بالضواد ولها نجاعة أو مردودا يساوي الصفر، لأنها تمنع تأثير الشاذة الخارجية أو الداخلية في الجسم، وبصفة عامة تختلف الاستجابة التي يحدثها أي دواء في الجسم بناء على عدة عوامل من أهمها:

- التركيز الذي يصل به الدواء إلى المكان الذي توجد به المستقبلات.

- نوع المستقبلات وتوزيعها في الجسم، فإذا كانت هذه المستقبلات موزعة في جميع مساحة الجسم وأعضائه، فإنه من المتوقع أن لا يكون للدواء تأثير مميز على عضو معين، ومن المتوقع أيضا أن يكون تأثيره السام موزعا على كل الجسم.



#### 4 - السمات الجزئية لألية التأثير الدوائي :

بعد ما تعرفنا على كيفية تأثير الدواء على المستقبلات وعلاقة الجرعة بالاستجابة، سنتعرض فيما يلي إلى تأثير الأدوية على مستوى الخلية وإلى ما يحدث بعد استثارة المستقبل من قبل الشاذة.

يعرف اتحاد الدواء بالمستقبل، بعملية الاقتران (processus d'accouplement)، بحيث ينتج عن هذا الترابط تغير في شكل المستقبل. ما يسبب استثارة آليات الإشارة (mécanisme de signalisation) التي تقوم بدورها باستثارة آليات التحويل (transfert) التي تسبب تغيرات معينة في مكونات الخلية، ما يؤدي إلى الاستجابة الدوائية. بمعنى أنه حتى يتم تأثير الدواء على خلايا العضوية، لا بد من أن يقترن هذا الدواء بالمستقبل القابل الارتباط به.

يوجد أربعة أنواع من المستقبلات لها قابلية الارتباط مع مواد أخرى، واستثارة أي من هذه المستقبلات بعد الارتباط، يسبب سلسلة من التفاعلات المميزة. أما الأنواع فهي كالتالي:

#### 5 - المستقبلات ذات الارتباط المباشر مع قنوات الأيونات:

تدعى هذه المستقبلات باليونوتروب (Ionotropes)، لها قابلية الاتحاد مع النواقل العصبية التي تعمل على فتحها، حيث يسمح الاقتران بتسريع النشاط العصبي على مستوى الجملة العصبية وبالضبط على مستوى المشابك، حيث يمثل الناقل العصبي (Neurotransmetteur) الوسيط الذي يقوم بزيادة نفاذية الغشاء ما بعد المشبك لأيونات معينة عند فتح القنوات الأيونية، مما يؤدي إما إلى تنشيط أو تثبيط غشاء ما بعد المشبك للجزء المستهدف الذي قد يكون عصباً أو عضلة أو غدة.



ونذكر على سبيل المثال : توجد المستقبلات النيكوتينية على العضلة المخططة ، واستثارة هذه المستقبلات يتم عن طريق الناقل العصبي الأسيل كولين ، حيث ينتج عن تلك العملية فتح قنوات الصوديوم ويتدفق الصوديوم إلى داخل الخلية مسببا إزالة استقطابها (Dépolarisation) ، أي استثارتها ونجد أيضا الحامض جابا- أمينوبيوتيرك (acide GABA- Aminobutric) يقوم باستثارة مستقبلات خاصة به ويسبب فتح قنوات الكلوريد ، ومن ثم يتدفق أيون الكلوريد إلى داخل الخلية مسببا إفراطا في استقطابها (Hyperpolarisation) ، أي تثبيط التنشيط فيها ولا يأخذ هذا النوع من التأثير أكثر من أجزاء من الثانية لكي يحدث ، ولا يدوم أكثر من أجزاء من الثانية كذلك.

#### 5-1- مستقبلات مقترنة بالبروتين (G) :

تدعى هذه المستقبلات بالميتابوتروب (Métabotropes) وهي ذات تأثير بطيء ، تكون هذه المستقبلات منفصلة عن القنوات الأيونية التي لا يمكنها أن تفتح إلا بتدخل نوع معين من بروتين (G) الذي يكون مقترنا من الجهة الداخلية للخلية بالمستقبل الموجود على مستوى الغشاء الخلوي ، أي يتم فتح القنوات الأيونية بواسطة نظام الرسول (messenger) وباستعمال البروتين (G) والأدنيلاسيكلات (Adénicyclate) . وهذا النوع من المستقبلات له قابلية لتنظيم نشاطه عن طريق التثبيط والاستثارة ، أي يمكنه أن تكون مستقبلات مثبطة أو مثيرة ، وهذا حسب نوع البروتين الذي تقترن به ، ونذكر على سبيل المثال : يكون لكل من النواقل العصبية الجلوتامات والجليسين تأثير مثبط في حالة اقترانهم بالبروتين (GI) على مستوى



العشاء الخلوي، لكن في حالة ما إذا اقترن بالبروتين (GS) يصبح لهاذين النواقل العصبية فعالية استثارية.

يوجد البروتين (G) من الجهة الداخلية لغشاء الخلية، وفي سيتوبلازم الخلية وهو يتحرك بحرية ما بين المستقبلات المتوفرة على غشاء الخلية. يتكون هذا البروتين من ثلاث وحدات: وحدة ألفا ( $\alpha$ ) وحدة بيتا (B)، ووحدة جاما (Y). ولقد أثبتت الأبحاث، أن هناك أنواع مختلفة من بروتينات (G) في الجسم يخالف بعضها عن البعض في شكل وحدة ألفا ووظيفتها.

يعمل البروتين (G) كوسيط تنظيمي ما بين مستقبلات قنوات الأيونات أو الإنزيمات الخلوية. وتعمل كثير من النواقل العصبية مثل: الأستيل كولين، والنواردرينالين، والدوبامين وكذلك بعض الهرمونات على مستوى مستقبلات ذات ترابط مباشر مع بروتين (G)، ذلك لكونه يمتاز بقدرة الترابط مع نيوكليوتيد الجوانين (nucléotide Guanine)، مثل ثلاثي فسفات الجوانوزين (Guanosine - triphosphate- GTP)، وثنائي فسفات الجوانوزين (Guanosine Diphosphate-GDP). ونجد أنواع منها:

- البروتين (G) الاستثاري الذي يقوم بتنشيط الرسول الثاني

- البروتين (G) التثبيطي الذي يقوم بتثبيط تكوين الرسول الثاني.

- البروتين (G) له القدرة على فتح قنوات البوتاسيوم بغشاء الخلية

أما تنشيط البروتين (G) يتم عند استثارة المستقبل الخاص المترابط معه من قبل الشاذة. وعند عدم وجود نشاط في الخلية، تكون الوحدات الثلاثة لبروتين (G) موحدة، حيث يكون ثنائي فوسفات الجوانوزين (GDP) متحدا مع وحدة ألفا، ولما تتحد الشاذة



بالمستقبل، يصبح للمستقبل ألفة عالية للبروتين (ج) وفي هذه اللحظة يتم التبادل، حيث يدخل (GTP) مكان (GDP) ويتم بعدها انفصال وحدة ألفا بما تحتويه من ثلاثي فوسفات الجوانوزين والتي تعد الهيئة النشطة للبروتين (G) حيث تنتشر هذه عبر الغشاء إلى مكان التأثير لتلتحم معه، وينتج عن ذلك إما تنشيط إنزيم معين مسؤول عن خلق الرسول الثاني، أو تأثير على نشاط قنوات أيونات معينة، ويسبب هذا تأثيرا دوائيا يعتمد في نوعيته وكميته على نوع المستقبل الذي قامت الشاذة باستثارته في البداية. أما إزالة النشاط (désactivation) للمركب النشط ألفا - (GTP) فيتم عن طريق التحام وحدة ألفا بوحدة بيتا وجاما، وبذلك تنتهي الدورة ليرجع مركب البروتين (G) إلى ما كان عليه في حالة الراحة (زوال الاستقطاب) ويعد هذا النوع من نقل الاستثارة مهما جدا لوظيفة الجسم، إن استثارة مستقبل واحد عن طريق جزيء واحد من دواء معين، يسبب تضخيم الاستجابة وتنوعها.

## 5-2- الرسول الأول والرسول الثاني :

سميت الشاذة المتمثلة في الناقلات العصبية أو الهرمونات التي تستثير المستقبل الذي يوجد إما في جدار الخلية، أو في سيتوبلازم الخلية، أو في نواة الخلية بالوسيط الأول أو الرسول الأول (premier messenger). أما الرسول الثاني (Second messenger) أو ما يسمى بالوسيط الثاني، فهو يوجد داخل الخلية ويسبب عدة تغيرات بداخلها، حيث يقوم البروتين (G) بتنشيط إنزيمات معينة على مستوى غشاء الخلية، أين يتم تخليق الرسول الثاني الذي ينتج عن ذلك التأثير الدوائي. أما فيما يخص وظائف الرسول الثاني فهي كالتالي :



1- تكوين أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي 3.5mono adenosinephosphate cyclique

2- تكوين مشتقات فوسفات الاينوزيتول (dérivé de l' inositol phosphate)

3- تكوين أحادي فوسفات الجوزانين الحلقي (monoguanosine phosphate)

- مستقبلات كيناز التيريزوزين / récepteurs Tyrosyne kinase

آلية عمل هذا النوع من الترابط غير معروفة بالكامل، كما أنها أكثر تعقيدا في بعض الوجوه ويقوم بالعمل بهذا النوع من الآليات كل من الأنسولين (insuline) والهرمونات المنظمة للنمو.

### 3-5- المستقبلات الخلوية :

يوجد نوعين من المستقبلات الخلوية، فمنها من يكون على مستوى السيتوبلازم وأخرى تكون على مستوى نواة الخلية. وفي حالة وجود المستقبل في السيتوبلازم، يتم نقل المركب المكون من المستقبل وجزيء الدواء إلى داخل نواة الخلية مثل المستقبلات الخاصة بالجلوكوكورتيكويد (Glucocorticoïdes). وفي حالة وجود المستقبل على النواة مثل المستقبلات الخاصة ب الأستروجين (Estrogène) لا بد أن يكون الدواء ذا ذوبان عال في الدهون لكي يتمكن من النفاذ عبر الغشاء ليصل إلى المستقبلات الخاصة به داخل الخلية والأمثلة على ذلك الستيرويدات (Stéroïdes) والهرمونات الجنسية، وهرمونات الغدة الدرقية.

أما المستقبل الموجود في النواة فإنه يتحد مع الشاذة فينتج عن هذا الاتحاد عملية نسخ بعض الجينات (transcription) المسؤولة عن



خلق بعض البروتينات وينتج عن هذا تأثيرات مختلفة تعتمد على نوعية الجينات المنسوخة. وبالرغم من أن نسخ الجينات يحدث في دقائق فإن التأثير الدوائي لهذه الأدوية، لا يظهر إلا بعد فترة من الزمن (ساعات) وهذا دليل على أن خلق البروتين هو المسؤول النهائي عن التأثير. كما أننا نتوقع أن يبقى التأثير ما دام البروتين المخلق موجودا حيث يعتمد التأثير على ما تم تخليقه من بروتينات، ما يجعل التأثير فعالا حتى بعد اختفاء الدواء من الجسم.

#### 6- تنظيم نشاط المستقبلات

يوجد عدة أنواع من تنظيم نشاط المستقبل. ففي حالة ارتباط الضادة بالمستقل لفترة طويلة، يتفاعل الجسم إزاء هذا التضاد المستمر بزيادة عدد المستقبلات المتوفرة وبزيادة حساسيتها إلى الشاذة، ذلك محاولة من الجسم التخفيض من تأثير الضادة، وتعرف عملية زيادة عدد المستقبلات في علم الأدوية بالتنظيم السامي (régulation supérieure). في حالة زيادة حساسية المستقبلات تجاه الشاذة يحدث تفاعل يسمى بفرط الحساسية (hyper sensibilité). ونذكر على سبيل المثال: ينتج عن استخدام البروبرونول لفترة طويلة زيادة عدد مستقبلات بيتا، وكذلك زيادة حساسيتها للنورأدرينالين الذي يعمل كشاذة عند هذه المستقبلات.

في حالة تعرض المستقبل للاستثارة بواسطة الشاذة لفترة طويلة من الزمن، ينتج عنه نقص عدد المستقبلات الموجودة على الغشاء وتعرف هذه العملية بالتنظيم إلى أدنى (régulation basse) كما تعرف عملية نقص حساسية هذه المستقبلات تجاه الشاذة بتدني الحساسية (Subsensitive) مثل السالبيوتامول. ويوجد نوع آخر من



التنظيم فنجد أن الاستجابة الدوائية تنقص بعد فترة من التعاطي المستمر ويحدث نقص في مقدار الاستجابة التي تحدثها جرعة معينة ويعرف هذا النوع من التفاعل في علم الأدوية بالتحمل (الإطاقة) (tolérance)، أي أن الجسم أصبح قادرا على تحمل جرعة أعلى من الدواء ويعني تحمل بمعناه المبسط (نقص الاستجابة الدوائية لنفس الجرعة من الدواء) و التحمل أنواعا منها :

- التحمل السريع : يحدث هذا بعد تناول جرعات متعددة من الدواء ويعرف بإسراع التمنيع (Tachyphylaxies)، كما يحدث مع الأدوية السمببائية ذات التأثير غير المباشر مثل التيرامين (tyramine).

- التحمل المزمن : يظهر بعد تناول الدواء لفترة من الزمن، مثل ما يحدث مع مجموعة الباربيتورات (barbiturates).

- التحمل عند موضع التأثير والتحمل التأثري (tolérance pharmacodynamique) وهو الذي يحدث نتيجة التغيير في عدد المستقبلات أو حساسيتها وكذلك يرمز إليه ب التحمل المركزي (Central tolerance) لنشؤته داخل الجهاز العصبي المركزي.

- التحمل الحرائكي (tolérance pharmacocinétique) : يحدث نتيجة سرعة تأييض الدواء في الجسم فلا يصل إلى مكان التأثير بالتركيز اللازم لكي يحدث عنه فعل. وزيادة سرعة تأييض الدواء في التحمل الحرائكي ناتجة عن زيادة تخليق الإنزيمات المسؤولة عن تأييض الدواء في الجسم بواسطة الدواء نفسه، وتسمى هذه العملية بالتحريض الإنزيمي (induction enzymatique) وقد يسبب الدواء تحملا تأثريا فقط، أو قد يسبب تحملا تأثريا وتحملا حرائكيا و عادة ما ينتج عن هذه الأدوية التي تسبب التحمل التأثري ظاهرة ما يسمى بالاعتماد أو



التعمود (Dépendance) لأن الجسم قد قام بتغيرات أساسية في أحد مكوناته (كزيادة أو نقص عدد المستقبلات أو حساسية هذه المستقبلات) في هذه الحالة يعتبر الجسم الدواء مكوناً أساسياً من مكوناته يتفاعل معه. وغالباً ما تكون استثارته عند سحب هذا الدواء فيما يعرف بمتلازمة الانتزاع أو الامتناع.

#### 7- إنزيمات استقلاب الأدوية النفسية (Les cytochromes)

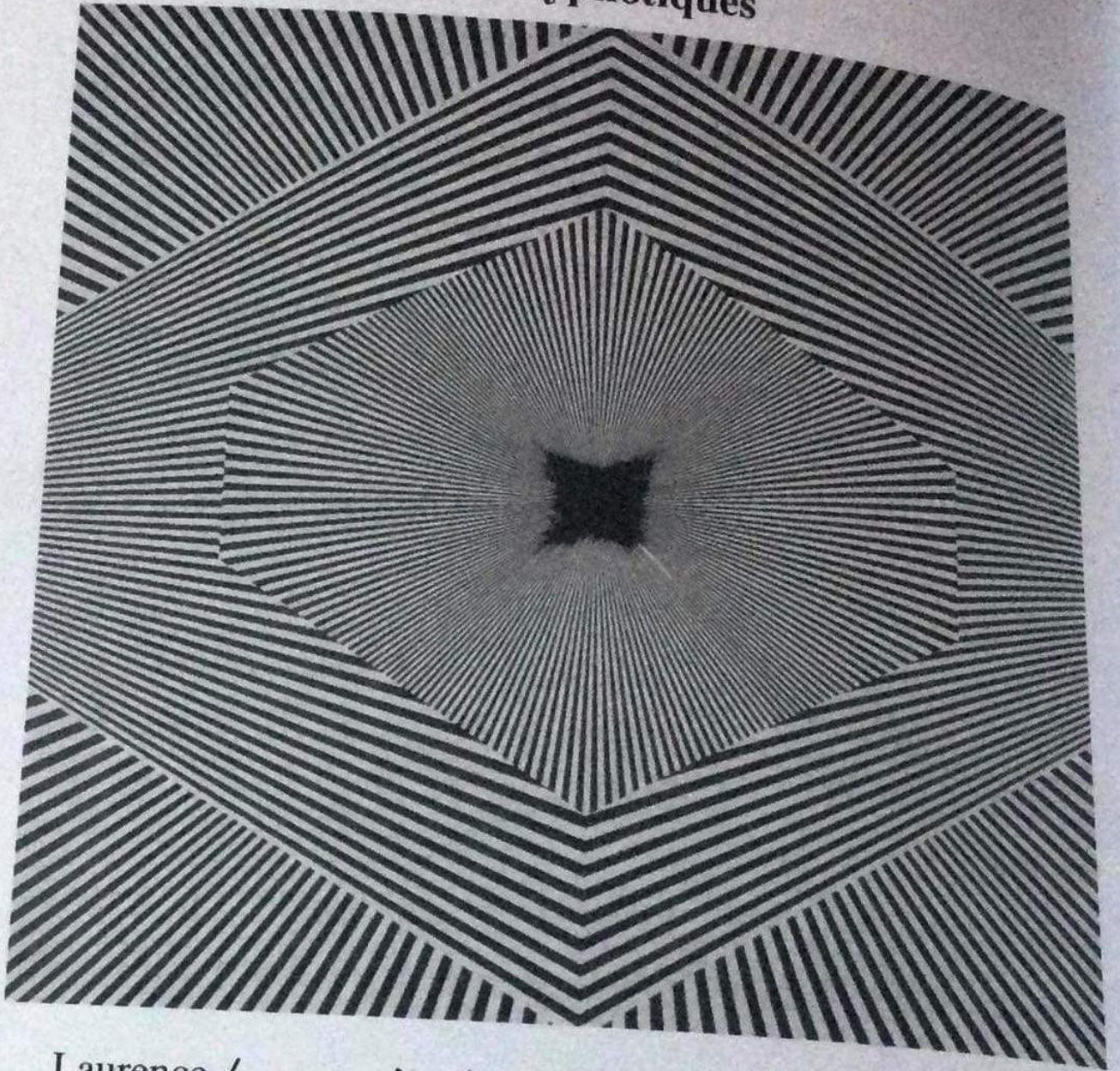
حتى يطرح الدواء عن طريق البول يجب أن يكون قابل الذوبان (hydrosoluble) في الماء. لهذا عدد من الأدوية المحبة للدهن (lipophiles) يطرأ لها عملية استقلاب التي تحولها إلى مواد قابلة للذوبان في الماء يطلق عليها المستقلبات métabolites، يتم الاستقلاب في الكبد بواسطة إنزيمات يطلق عليها اسم السيتوكروم P-450 cytochromes، الذي يرمز له بـ (CYP-450).

هي مجموعة من عائلات الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب العديد من الأدوية، ومعظم الأدوية النفسية. يوجد حوالي 27 عائلة من هذه الإنزيمات يكون الـ CYP-450 عائلة من الإنزيمات لكن 12 منها فقط لها قابلية استقلاب الدواء عند الإنسان وستة أنواع منها فقط: 1A2, 3A4, les CYP-450 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 تتدخل كلياً في عملية الاستقلاب ويمكن للاستقلاب في الكبد أن يتطلب تدخل عدة سيتوكرومات.



# الفصل الخامس : المنومات

## Les hypnotiques



وسيلة من وسائل التويم للبروفيسور لورونس بورس / Laurence  
Powers



لا شك أن أي اضطراب في النوم العادي يتطلب من صاحبه البحث عن وسيلة ليقضي عليه، وبالتالي من الوسائل الأولى التي يمكنه أن يستعين بها في استرجاع النوم العادي هي المنومات التي تدخل ضمن الأدوية النفسية. فقبل أن نتعرض إلى المنومات التي تدخل ضمن الأدوية النفسية وتعتبر مادة لها القدرة على إحداث النوم، لا بد أن نتعرض في البداية إلى النوم واضطراباته حتى يكون القارئ في الصورة ويفهم دواعي تناول هذه الأدوية النفسية.

### أولاً - النوم العادي

حتى نتمكن من فهم عملية النوم ومراحله واضطراباته، قام العديد من العلماء باستخدام تسجيلات بيانية تسمح لهم بمعرفة نشاط كل من : القشرة المخية، القوام العضلي وحركة العين بالطريقة التالية :

- تم تسجيل نشاط القشرة المخية بواسطة (EEG/électroencéphalogramme) بوضع منفذ كهربائي *électrodes* على فروه الرأس.

- القوام العضلي يتم تسجيله بواسطة (EMG/électromyogramme) ذلك بوضع المنفذ الكهربائي على مستوى الذقن

- حركة العيون يتم تسجيلها بواسطة (EOG/électrooculogramme) ذلك بوضع المنفذات الكهربائية على طرفي العيون.



## ◆ التسجيلات الخاصة بحالة اليقظة :

فيما يخص التسجيلات المختلفة التي تم الحصول عليها في الحالات الثلاثة لليقظة، فهي كالتالي :

- تسجيل EEG : نشاط القشرة المخية يكون سريع والبولتية (voltage) منخفضة

- تسجيل EMG : قوام عضلي (tonus musculaire) مهم.

- تسجيل EOG : نشاط محيطي.

### 1- مراحل النوم العادي (النوم الفسيولوجي) :

يعتبر النوم الفسيولوجي ظاهرة غير متجانسة تتضمن نوعين من النوم: النوم الطويل أو ما يسمى بالعميق (sommeil lent/ SL) والنوم المتقطع (sommeil paradoxal/ SP).

في الحالات العادية، يتم تنظيم النوم أثناء الليل في دورات، حيث تتضمن كل دورة فترتين أساسيتين: دورة النوم العميق وبتبعها دورة النوم المتقطع.

- تظهر دورة النوم العميق حسب المتوسط 100 دقيقة بعد النعاس (endormissement) وتكون هذه مسبوقة بعدة مراحل من النوم العميق.

- عند الإنسان البالغ يتراوح عدد الدورات بين 4-6 وتدوم كل دورة حوالي 90 دقيقة. أما المدة الكلية للنوم بجميع الدورات، فهي تتراوح بين 500 دقيقة زائد أو ناقص 250 دقيقة.



- يمثل النوم العميق (SL) عند الشباب البالغ 80 % من المدة الكلية للنوم: المرحلة الأولى من النوم تمثل 15 %، المرحلة الثانية 40 %، أما المرحلة الثالثة والرابعة من النوم تمثل 25%، أما النوم المتقطع (SP) يشغل 20% من المدة الزمنية الخاصة بالنوم الكلي.

- يحدث النوم العميق (يتم فيه ترميم الخلايا) في المراحل الثالثة والرابعة من الدورة ويكون سائدا في الجزء الأول من الليل، وأقل عمقا في الجزء الثاني منه، أما النوم المتقطع يكون أطول في نهاية الليل.

### 1-1- الفرق بين النوم العميق والنوم المتقطع :

وتبين نتائج التجارب أن هناك اختلاف بين النوم العميق والنوم المتقطع من حيث تظاهرات التسجيل المخي، والتظاهرات البدنية، الإنعاشية والمخية حيث أن :

- النوم العميق (SL) : يتم النوم العميق خلال أربعة مراحل ترتب بالتدرج حسب درجة النعاس التي تتاب الفرد، فبالنسبة للمرحلة الثالثة والرابعة، يصل النوم العميق لدى الفرد إلى أقصاه. أما فيما يخص مميزاته، فهي كالتالي :

- يبين التسجيل عن طريق (EEG) أن نشاط القشرة المخية يتميز بموجات بطيئة بالتدرج من المرحلة الأولى إلى الرابعة، أما الفولتاج فيكون مرتفعا.

- يبين تسجيل القوام العضلي عن طريق (EMG) أن هناك ارتخاء عضلي متدرج



- يبين تسجيل حركة الأعين عن طريق (EOG) أن هناك حركة بطيئة في البداية تم يتجه نحو الزوال.

- النوم المتقطع (SP) :

يتمثل النوم المتقطع حسب نظرية جوفي Jouviet في الحالة التي من خلالها ينقطع الفرد عن كل المؤثرات الخارجية للمحيط، وتكمن أهمية النوم المتقطع في نضج الاتصالات العصبية الضرورية لحياة الإنسان ، حيث يعبر الحلم في هذه الحالة عن إعادة البرمجة وتوظيف الاتصالات العصبية القليلة النشاط خارج النوم المتقطع. أما فيما يخص مميزات النوم المقطع ، فهي كالتالي :

- يبين التسجيل (EEG) أن النشاط المخي سريع يشبه نوعا ما النشاط المخي الخاص باليقظة

- يبين التسجيل (EMG) أن القوام العضلي ملفى

- يبين التسجيل (EOG) أن حركة الأعين نشطة وسريعة.

2-1- دراسة مقارنة بين النوم العميق والمتقطع وفق التسجيلات :

يستغرق النوم العميق الذي يمر بالمراحل الأربعة انطلاقا من لحظة النعاس (endormissement) ليصل إلى المرحلة الرابعة من 60 إلى 90 دقيقة ، وتظهر بعد ذلك فترات قصيرة من النوم المتقطع التي تدوم 20 دقيقة تقريبا.



جدول مقارنة بين تسجيلات النوم العميق والنوم المتقطع

النوم المتقطع/SP	النوم العميق SL/	التظاهرات/manifestations
<p>يظهر النشاط من النمط ألفا معطل التزامن، مع أمواج ذات تردد سريع وقلبية (القوة المحركة الكهربائية).</p>	<p>يمكن ملاحظة أربعة مراحل متتالية بالنوم العميق:</p> <p>1 - مرحلة النعاس</p> <p>2 - غياب النشاطات المعطلة التزامن من نمط ألفا.</p> <p>3 - ظهور أمواج أوسع وبطيئة من نمط بيتا.</p> <p>4 - أمواج بطيئة من نمط تيتا.</p>	<p>التسجيل المخي EEG</p>
<p>- ارتخاء التقوية العضلية.</p> <p>- حركة مقلة العين فجائية وسريعة.</p>	<p>- التقوية العضلية والنشاط العضلي محافظ عليهما على مستوى العضلات،</p>	<p>التسجيل البدني somatiques</p>



	ومقللة العين ثابتة.	
الترددات القلبية والتنفسية تكونا سريعة.	الترددات القلبية والتنفسية تكون بطيئة.	التسجيل الإعاشي Végétatives
الفرد الذي يستيقظ أثناء هذه المرحلة من النوم يصف منامه بصور يبرز فيها الجانب الوجداني (العاطفي) المرحلة التي لها علاقة بالحلم Période onirique du sommeil	في حالة ما استيقظ الفرد أثناء أحد مراحل النوم العميق، سيدعي أنه يفكر والوصف الذي يعطيه عن التفكير يفتقر للصور.	التسجيل العقلي Mentales
في جدع الدماغ Locus cereulus	أنويه الراية المتوسط Raphé médian	مقر الأحداث في الجهاز العصبي المركزي
حوالي 20 دقيقة.	من 60 - 90 دقيقة بعد لحظة النعاس.	المدة الزمنية لكل مرحلة



يشير كل من الباحثان مروزي وموجان (Maruzzi et Magoun) إلى أن المادة المنشطة الشبكية (substance activatrice réticule/S.A.R) للمخ المتوسط تعمل على إبقاء القشرة المخية في حالة يقظة، حيث يتم ذلك نتيجة استثارة المادة المنشطة الشبكية الشكل بواسطة الرسائل الآتية من المسارات الحساسة (sensitives). أما الحالة العفوية التي يتوقف فيها إرسال الرسائل الحسية للقشرة المخية، تعتبر "حالة نوم"

فحسب هذه الفرضية، يعتبر النوم ظاهرة منفعة

(passif) تظهر عندما تتعدم استثارة المادة المنشطة الشبكية الشكل.

ولقد أصبح النوم حالياً يعتبر ناتجا للتأثيرات النشطة التي تنجم عن البنيات المخية المحدثّة أو المنتجة للنوم (structures hypnogènes) والتي لها فعل مثبط للمادة النشطة الشبكية الشكل، حيث يصطحب استثارة منطقة راي في المتوسطة (Raphé median) على مستوى جذع الدماغ ظهور النوم العميق (SL)، فتخريب هذه المنطقة يؤدي إلى الأرق لأنها (serotonergique)، أي هذه المناطق مسؤولة عن إفراز مادة السيروتونين المسؤولة عن إحداث النعاس. وتعتبر منطقة (locus cereuleus) التي توجد هي الأخرى على مستوى جذع الدماغ (منطقة غنية بإنزيم MAO و NAD) منطقة لها علاقة بالنوم المتقطع (SP). فنشاط الإنزيمات المثبطة IMAO تمنع حدوث النوم المتقطع.

ونستنتج من هذا أن المراكز المسؤولة عن النوم الفسيولوجي توجد أصلاً على مستوى جذع الدماغ وهي تتمثل في منطقة راي في



المتوسطة (Raphé médian) بالنسبة للنوم العميق، وفي منطقة (locus cereuleus) بالنسبة للنوم المتقطع. أما فيما يخص إحداث النوم فهو يتم بطريقتين: إما بتثبيط المادة المنشطة الشبكية الشكل، أو باستشارة النظام المسؤول عن إحداث النوم (système hypnogène).

## 2 - أنواع اضطرابات النوم واليقظة عند البالغ :

من الاضطرابات التي يمكنها أن تصيب الإنسان البالغ فيما يخص النوم نجد ما يلي : حالة الأرق (insomnie) وحالة قلة النوم (Hyposomnie) وحالة الإفراط في النوم (hypersomnie) و يمكن تعريف الأرق على أنه تأخر في ظهور عملية النعاس 45 دقيقة بعد الاسترخاء في الفراش كما يمكن تعريفه على أنه صعوبة بقاء الفرد نائما لمدة طويلة، بمعنى أن يستيقظ الفرد أكثر من ستة مرات في الليلة الواحدة، أو أن تكون مدة النوم أقل من ست ساعات في الليلة الواحدة، طيلة أربعة ليالي في الأسبوع، أما في يخص أنواع الأرق، فهي كالتالي :

### 1-2- أنواع الأرق :

#### 1 - أرق النعاس / insomnie d'endormissement :

يوجد هذا النمط من الاضطراب عند الأفراد الذين يشتكون من حالة القلق، أو الإنهاك الجسدي. يمكن معالجته بواسطة منوم ذو فعالية سريعة أثناء النهار.

#### 2- أرق منتصف الليل / insomnie du milieu de la nuit :

يتميز هذا النوع من الأرق بالاستيقاظ في الليل ويصعب على صاحبه الرجوع إلى النوم



3- أرق نهاية الليل / insomnie de fin de nuit :

يتفق هذا النوع من الأرق مع النهوض قبل الأوان، ويمكن أن يكون إشارة لحالة الاكتئاب.

4- أرق مرحلي (انفعالي) / insomnie transitoire (réactionnelles) :

يمكن انتساب هذا النوع من الأرق لأسباب خارجية.

5- الأرق المزمن / insomnie chronique :

يمكن أن يكون له عدة مصادر منها:

❖ العوامل النفسية الفسيولوجية (psychophysiologique)

❖ عوامل الأمراض العقلية (psychiatrique)

❖ عوامل عضوية : الجنون، مرض الباركنسون، الاضطرابات

الغددية، انقطاع التنفس أثناء النوم (Apnée du sommeil)

❖ العوامل المحددة طبييا (Iatrogène) : الفطام عن بعض

المخدرات : البنزوديازيبين، البريتورات، الكوكايين، الكحول.

2-2 - النوم القهري / Hypersomnie :

❖ النوم القهري الفسيولوجي Hypersomnie physiologique :

يسببه انخفاض مادة الهيبيوكريتين hypocretine المسؤول عن اليقظة وينتج عنه النوم لمدة طويلة في اليوم الواحد.

❖ النوم القهري الذاتي العلة: Hypersomnie Idiopathique، أي لا

ينتج عن أسباب مرضية أخرى. ويتميز هذا النوع من الاضطراب بمدة نوم أكثر من 15 ساعة وتكون مصحوبة بفترات طويلة من اليقظة.



❖ الناركولبسي Narcolepsie : عبارة عن حالة مرضية، تتميز بنوبات نوم عميق قصيرة أثناء النهار ويكون سببها بصفة خاصة الضغط النفسي والانفعال.

## ثانيا- المنومات

يطلق اسم المنوم على كل مادة لها القدرة على إحداث النوم أو الإبقاء عليه، كل المنومات لها نشاط مثبط على الجهاز العصبي المركزي، وتعتبر المنومات أدوية نفسية مثبطة لليقظة (vigilance) قصد معالجة حالة الأرق (insomnie). وتتضمن المنومات مجموعتين متميزتين كيميائياً: منومات برييتورية ومنومات غير برييتورية

### 1 - مجموعة المنومات البرييتورية/hypnotiques barbituriques:

عادة يتم تصنيف البرييتورات المنومة حسب الزمن الذي يدوم فيه مفعول الدواء، وفي هذه الحالة نتكلم عن التصنيف العيادي ونجد من هذه التصنيفات ما يلي :

❖ مركبات يستغرق مفعولها زمن قصير للغاية مثل الثيوبنتون Thiopenton يدوم مفعوله نصف ساعة.

❖ مركبات يستغرق مفعولها مدة قصيرة مثل : السيكلوبرييتال ما بين 3-6 ساعات.

❖ مركبات يكون مفعولها متوسط المدى مثل: النيموبتال، والومييتال ما بين 6-8 ساعات.

❖ مركبات يكون مفعولها طويل المدى مثل اللومينال ما بين 10-12 ساعة.



## 1-1- تصنيف المواد البريبيتورية الأساسية / principaux barbituriques

يمكن تصنيفها إلى مجموعتين :

❖ تصنيف كيميائي: يتم هذا التصنيف حسب التركيبة الكيميائية ومنها : حامض البريتوريك (acide barbiturique)، فير ونال، تيوبريتوريك (théobarbiturique).

❖ تصنيف عيادي : يعتمد فيه على زمن مفعول المواد، والزمن الطويل هو الذي يدوم من 8 ساعات الى 12 ساعة، والزمن المتوسط هو الذي يدوم من 4 ساعات الى 8 ساعات. ويضم الاموبريتال والمنبوتال، أما الزمن القصير فيتراوح بين ساعة الى 4 ساعات وعقاره هو السيكوبريتال (secobarbital) والمنوم الذي يدوم تأثيره من نصف ساعة مثل البنوتال.

لقد تم استخلاص 2500 مركب من البريتورات ولكن يستخدم منها 50 مركب فقط، فهي تمثل المجموعة الأكثر تجانسا وأكثر خطورة، لهذا ينبغي أن يكون استعمالها محدود للغاية. أما المواد البريبيتورية المنومة فهي توجد في صورتين :

❖ الصورة الأولى ذات وظيفة كيتونية غير قابلة للذوبان في الماء.

❖ الصورة الثانية تحتوي على الهيدروجين المشكل لأملح الصوديوم القابلة للذوبان في الماء وهذه الصورة هي التي تستعمل عن طريق الحقن.

ولقد تم تصنيفها إلى نوعين من البريتورات منها :

1 - المنومة.

2 - المخدرة (تستخدم عن طريق الحقن الوريدي (IV)).



## 2-1- مشتقات البريبتورات المنومة :

❖ الهيدرات كورال Hydrate Chloral الذي يدخل تغيير بسيط على النوم المتقطع وله أعراض ثانوية قليلة، ولا تجعل النوم يطول حتى ليوم الغد ويستعمل خاصة عند الأطفال.

❖ مشتقات الكينازولون quinazolone : الميتاكلون méthaqualone (Mandrax)، والميكلوكالون (Nurabène) و(dormalone) ترفع فعالية هذه المشتقات عند اشتراكها بمضادات الحساسية، أو مهدئات الأعصاب أو الكحول ويمكن لدواء ال Mandrax أن يحدث الهلوسة والذهان الفصامي psychose schizophréniques.

### جدول يوضح مشتقات البريبتورات المنومة

التسمية العامة	التسمية التجارية	زمن النوم بالساعات
barbital بريبتال	فيرونال veronal	12-10
فينوبريبتال phénobarbital	جاردينال Luminal / Gardénal/	12-10
بيتوبريبتال butobarbital	صونريل soneryl	8-6
أموبريبتال amobarbital	أونوكتال eunoctal	8-6
فينل - بيتال vinyl - Bital	أوبتانوكس optanox	8-6
هبتابريبتال Heptabarbital	ميدومين medomine	6-3
بنتوبريبتال (أملاح الصوديوم) pentobarbital	نمبوتال Nembutal	6-3
سيكوبريبتال Secobarbital	إيمينوكتال باسيفال immenocctal pasifal	6-3



### 3-1 - مشتقات البريبتورات المخدرة :

يوجد نوعين من المنومات البريبتورية المخدرة حسب الصورة التي توجد عليها في الميدان الطبي، تلك التي تؤخذ عن طريق الحقن والتي تؤخذ عن بطرق أخرى.

♦ المشتقات البريبتورية المخدرة التي تؤخذ بطرق مختلفة.

وهي عديدة وتستخدم في مجالات طبية مختلفة، والجدول التالي يلخص ذلك :

جدول أهم مركبات المنومات المخدرة  
(Drogues hypnotique)

الاسم العلمي	الاسم التجاري	خصائص علاجية متميزة
(Phénobarbitone)	(Gardinal <sup>R</sup> ) (Luminal <sup>R</sup> )	- يعتبر من العقاقير التي تم تصنيعها عام 1913 وما زالت تستعمل إلى اليوم في علاج الأرق والصرع، وهي من المركبات طويلة الأمد في مفعولها (16-24) ساعة.
(Quinal barbitone)	(Seconal.Na <sup>R</sup> ) (Quinalspan) <sup>R</sup>	- من مركبات قصيرة التأثير في الجسم تستعمل في حالات الأرق البسيط والقلق..
(Thall barbitone sodium)	(Kemithal <sup>R</sup> Sodium)	- من المركبات قصيرة البقاء في الجسم، وتستعمل في التخدير أثناء العمليات جراحية.
(Phenyl methyl	(Rotonal <sup>R</sup> )	- يستعمل في علاج



barbituric acid)		الصرع، وله خواص منومة معتدلة.
(Pentobarbitone sodium)	(Nembutal <sup>R</sup> )	- يستعمل في التخدير، حالات الصرع، عند الولادة.
(Neal barbitone)	(Censedal <sup>R</sup> ) (Nevental <sup>R</sup> )	- مركب متوسط البقاء في الجسم ويستعمل كمهدئ في حالات القلق والتوتر.
(Methyl phenobarbitone)	(Prominal <sup>R</sup> )	- يستعمل في علاج حالات الصرع.
(Metharbitone)	(Metharbital <sup>R</sup> )	- يستعمل في علاج حالات الصرع الكبير والصرع الصغير.
(Hexobarbitone and Hexobarbitone sodium)	(Evidorm <sup>R</sup> ) (Cyclonal <sup>R</sup> )	- يستعمل في التخدير أثناء العمليات، وأحيانا كمنوم وفي حالات الصرع.
(Heptabarbitone)	(Medomin <sup>R</sup> )	- يستعمل كمهدئ وكمنوم.
(Cyclobarbitone)	(Phanodorm <sup>R</sup> )	- يستعمل لعلاج القلق والتوتر والأرق.
(Butobarbitone)	(Soneryl <sup>R</sup> )	- يستعمل في علاج القلق والتهيج والأرق.
(Barbitone)	(Veronal <sup>R</sup> ) (Hypnogen <sup>R</sup> )	أول مركب تم تصنيعه من الباربيتورات، واستعمل في الطب عام 1903 وهو منوم بطيء المفعول وأقل سمية.



Amylobarbitone sodium)	Sodium/myral <sup>R</sup>	- هو مركب سريع في إحداث النعاس والنوم، ويستعمل في جرعه الصغيرة كمهدئ.
(Methohexitone Na)= (Methohexital)	(Brietal Sodium <sup>R</sup> )	- يستعمل في التخدير أثناء العمليات الجراحية.
(Thiopentone sodium)=Thiopental sodium)	(Intraval Sodium <sup>R</sup> )	- يستعمل بكثرة في التخدير أثناء العمليات الجراحية.
(Meprobamate)	(Equanil <sup>R</sup> ) (Mepavlon <sup>R</sup> ) (Millown <sup>R</sup> )	ستعمل كمهدئ خفيف للقلق، والشد العضلي. وكمنوم، ويؤدي إلى الإدمان بسرعة ويحذر من وصفه في الوقت الحاضر.

#### ◆ مشتقات البريبورتورات المخدرة (الحقن) :

جدول يوضح البريبورتورات المخدرة العامة (عن طريق الحقن)

الاسم التجاري	التسمية العامة
نسدونال (Nesdonal). بنتوتال، (Pentothal) بنتيويبتال الصودي (penthiobarbital sodique)	الثيوبنتال thiopental
كميترال Kemitral	ثيالباربيتال thialbarbital
تيركونال thirconal	ميتتورال methitural



#### 4-1- فعاليات المنومات البرييتورية على الجهاز العصبي المركزي :

يمكن أن تكون للمنومات الباربييتورية عدة فعاليات على الجهاز العصبي المركزي باعتباره المسير الرئيسي للعمليات الحيوية والسلوكية لدى الفرد ، ومن هذه الفعاليات نجد :

#### 1 - فعالية منومة / Action hypnotique :

بينت الأبحاث المختلفة أن القدرة على إحداث النوم القريب من النوم الفسيولوجي بواسطة المنومات الباربييتورية تتوقف على عدد من العوامل وهي كالتالي :

❖ البنية الكيماوية للبرييتوريك ، حيث لوحظ أن هناك مواد ذات مفعول طويل المدى ، متوسط المدى ، ومواد ذات مفعول قصير المدى.

❖ الجرعات التي يصفها الطبيب ، حيث يمكن لهذه الجرعة أن تكون ذات فعالية مسكنة ، منومة ، مخدرة أو تحدث حالة الغيبوبة.

❖ الاستعمال المتكرر للبرييتورات المنومة ، يؤدي إلى تطوير عملية تحمل أعراض النوم.

❖ الحساسية الخاصة للفرد : يمكن أن يكون للمنوم فعالية تشبيه في حالة تناول الطفل جرعات صغيرة من الدواء.

❖ حالة الفرد : يمكن أن يصاب الشخص الذي يشتكي من قلة النوم نتيجة سبب خارجي (الألم) بنوع من التشويش العقلي (confusion mentale) الذي يشبه حالة السكر (الهلوسة) نتيجة تناوله لجرعات المنوم.



2 - فعالية مخدرة / Action anésthésique :

❖ للبرييتورات مثل التيوبنتال، تيبالبرييتال ومتهيتورال فعل التخدير، وهي تستعمل لتخدير الشخص أثناء العمليات الجراحية، كما يمكن لهذا المفعول أن يحدث حالة الغيبوبة.

3 - فعالية مسكنة للألم / Action analgésique :

❖ يمكن للجرعات الصغيرة أن ترفع من ردود الأفعال الخاصة بالمشيرات المؤلمة (Effet hyperalgésique)

❖ تمنع الآلام الحادة إحداث النوم بواسطة البرييتورات.

4 - فعالية مضادة للتشنج / Action anticonvulsivante :

❖ يمكن استعمال النومات البرييتورية لمعالجة التشنج العضلي.

1-5- دواعي استعمال الأدوية البرييتورية :

توصف البرييتورات في العديد من المجالات الطبية والنفسية والأمراض العقلية لعلاج الأمراض والاضطرابات التي يمكن تلخيصها في ما يلي :

❖ علاج حالات القلق، حيث ينصح باستعمال جرعات بسيطة ونادرا ما توصف البرييتورات، نظرا لظهور مشتقات البانزوديازبين التي تعتبر أقل خطورة على الإنسان.

❖ تستعمل هذه الأدوية للتخدير في العمليات الجراحية عن طريق الحقن حيث تؤثر هذه الأدوية على نظام التنويم.

❖ تستعمل في حالات الصرع، حيث تستعمل هذه الأدوية إما في صورة

أقراص لاستمرار العلاج أو عن طريق الحقن إذا كان الصرع مستمرا.



❖ تستعمل البرييتورات لعلاج فقدان الذاكرة الهستيرى، الشلل الهستيرى.

### 1-6- الأعراف الجانبية للمشتقات البرييتورية :

من الأعراف الجانبية التي نتجت عن تناول مشتقات البرييتورات ما يلي :

❖ الإصابة بالتسمم الحاد.

❖ خطورة التبعية للمنومات

❖ اختفاء مرحلة النوم المتقطع

❖ رؤية كوابيس أثناء النوم، وخطورة الإصابة بالصرع نتيجة التوقف المفاجئ.

❖ الانخفاض السريع للتأثير بالنوم، ما يستدعي من المشتكى رفع الجرعات.

ونظرا لهذه الأعراف المختلفة، تم التخلي عنها في معظم الدول المتقدمة

### 2 - البنزوديازيبين منومات غير برييتورية les benzodiazépines :

أدت المخاطر الملاحظة التي نتجت عن استعمال الباربييتورات إلى البحث عن منومات أخرى تكون أقل خطورة منها على الإنسان، حيث تعتبر المنومات غير البرييتورية مواد أقل خطورة من المواد البرييتورية نظرا لاحتوائها على جرعات فعالة وجرعات سامة بعيدة كل البعد عن تلك التي توجد في البرييتورات. ولقد تم اكتشاف



مصادر أخرى غير حمض الباربيتوريك لتصنيع المنومات. ومن أهمها عائلة البنزوديازيبين benzodiazépine

- عائلة البنزوديازيبين (Benzodiazépine) : أول دواء مشتق

من هذه العائلة ظهر تحت تسمية فلورازيبام Flurazéпам، سنة 1970. أما في سنة 1980 ظهرت مشتقات البنزوديازيبين قصيرة المفعول مثل Triazolam، ومتوسطة المفعول مثل Témazéпам

- عائلة (cyclopyrrolone) وعائلة (imidazopiridine) : ظهرتا

في الميدان سنة 1990 وهي عائلتين جديدتين من المنومات، تشبه البنزوجيزيبين من الناحية الفرماكولوجية لكن تحملها أحسن.

- عائلة الفينووثيازيبين (Phénothiazine): prométhazine صنع

منه شراب Sirop (Phénergan) الفينرجان الذي يعتبر دواء مضاد للحساسية ويستعمل كمسكن ومنوم في طب الأطفال، أما Alimémazine فصنع منه شراب التيرالين théralène الذي يستعمل كمسكن ومنوم عند الأطفال.

تشكل البنزودياوبين Benzodiazépine كمنومات قسم من الأدوية النفسية التي تمتاز بخصائص مضادة للقلق، منومة، ومضادة للتشنج، مرخية للعضلات، مضادة للصرع في حالة تناولها بجرعات صغيرة تصبح مسكنات، أما في حالة تناولها بجرعات أكبر تصبح منومات، ما يجعل البنزوديازيبين يمتاز بخصائص فرماكولوجية تشبه تلك التي تمتاز بها مضادات القلق.



جدول يوضح مختلف العائلات للمنومات

اسم الدواء العالمي والتجاري	نصف - الحياة الدواء في الجسم	صورة الدواء في الميدان
عائلة البنزوديازيبين Benzodiazépine طويلة المفعول		
Nitrazépan MOGADON	23 heures	20cp à 5 mg
Estazolam NUCTALON	17 heures	20cp à 2 mg
Flunitrazépan ROHYPNOL	19 heures	20cp à 1 mg
عائلة البنزوديازيبين Benzodiazépine متوسطة المفعول		
Loprazolam HAVLANE	8 heures	20cp à 1 mg
Lormétazépan NOCTAMIDE	10 heures	20cp à 1 mg
Témazépan NORMISON	8 - 10 heures	20capsules à 10 mg
عائلة البنزوديازيبين Benzodiazépine قصيرة المفعول		
Triazolam HALICION	3 heures	7 cp à 125 micro /g



CYCLOPYRROLONES		
Zopiclone IMOVANE	5 à 7 heures	20 ou 5 cp à 7.5 mg
IMIDAZOPYRIDINES		
Zolpidem STILNOX IVADAL	2 à 3 heures	20 ou 7 cp à 10 mg

## 1-2- مفعول مشتقات البنزوديازيبين المنومة :

يوجد العديد من الأدوية النفسية التي تحتوي على مشتقات البنزوديازيبين وقد يفوق عددها 12 نوعا وتختلف هذه المشتقات من حيث مدة مفعولها أو نصف العمر، وهي تنقسم حسب ذلك إلى :

### 1- مشتقات البنزوديازيبين قصيرة المفعول :

هي التي يكون نصف العمر يتراوح بين 3-7 ساعات كدواء HALCION الهلسيون المشتق من Triazolam نصف عمره 3 ساعات والذي يؤخذ بجرعة 0.125 ملغ. STILNOX المشتق من Zolpidem نصف عمره 2-3 ساعة ويؤخذ بجرعة 10 ملغ.

### 2- مشتقات البنزوديازيبين متوسطة المفعول :

يتراوح نصف العمر في هذه الفئة بين 8-10 ساعة، ومن هذه الأدوية : الهافلان HAVLANE المشتق من Ioprozolam يوبروزولام بجرعة 1 ملغ النورمسيون NORMISON المشتق من التيمازيبام



Temazepam بجرعة 10-20 ملغ والنوكتامين NOCTAMINE المشتق  
من اليومتازيبام Ioemétazépam.

بجرعة 1-2 ملغ.

### 3- مشتقات البنزوديازيبين طويلة المفعول :

يبلغ نصف العمر فيها 12-30 ساعة ويتميز هذا النوع من الأدوية  
بقلة عدد مرات تناولها لطول المدة الذي يستمر فيها التأثير ومنها :  
النوكتالون NUCTALONE المشتق من استازولام Estazépam بجرعة  
2 ملغ، الموجادون MOGADON المشتق من النيترازيبام Nitrazépam  
بجرعة 5 ملغ نصف العمر 20 ساعة والرهيinol ROHYNOL المشتق من  
الفلونيتروزيبام Flunitrozépam بجرعة 1 ملغ ونصف عمره 20-30 ساعة.

تستعمل هذه المنومات غير البرييتورية كمهدئات، حيث  
يمكن لمفعولها أن يقصر من زمن النعاس إذا أخذت قبل موعد النوم،  
نذكر على سبيل المثال 40 ملغ من النيترازيبام nitrazépam تحدث  
النعاس فقط.

### 2-2- مشتقات أخرى من البنزودياوبين :

جدول يوضح مشتقات أخرى من البنزوديازيبين

الاسم العلمي	الاسم التجاري
ألبرازولام Alprazolam	كزاناكس Xanax
ديازيبام diazépam	فاليوم Valium
كلورازيبات Clorazépat	ترانكسان Tranxène
لورازيبام lorazépam	تيمستا Temesta



نوبريوم Nobrium	ميدازپام médazépam
أتاراكس Atarax	أوكزازيبام oxazépam
ريفوتريل Rivotril	كلونازيبام Clonazépam
ليبريوم Librium	كلور - ديازيبوكسيد - Chlore - diazépoxide
ليزانكسية Lysanxia	برازيبام prazépam
الكسوميل Lexomil	برومازيبام bromazépam

### 2-3- حركية البنزوديازيبين :

يتم امتصاص البنزوديازيبين المنوم والذي تم تناوله عن طريق الفم بنسبة 80% إلى 95% ، بشكل سريع حيث تتراوح سرعة الامتصاص بين 30-90 دقيقة ماعدا اللوبرازولام الذي يستغرق 120-240 دقيقة. يمكن أن يؤدي استقلاب البنزوديازيبين المنوم في الكبد إلى إنتاج مواد غير نشطة ، أو إنتاج مستقبلات نشطة كما يحدث مع النورفلونترازيبام. أما فيما يخص نصف حياة الدواء للإطراح ، فيجب أن تكون أقل من 10 ساعات ، لذا يكون تناول العقاقير قصيرة المفعول عدة مرات في اليوم ، في حين يكون تناول العقاقير طويلة المفعول مرة أو مرتين في اليوم. أما فيما يخص عملية الاطراح ، فمعظمها يتم عن طريق التبول.

### 2-3-1 حركية بعض مشتقات البنزوديازيبين حسب مدة المفعول :

❖ الأدوية القصيرة المفعول ، مثل Halicion, Stilnox, Imovane يكون تأثيرها سريع جدا ، ويتراوح نصف حياتها بين 3-7 ساعات. الديازيبام والفالسيوم يمتصان بسرعة من طرف الأغشية مما يرفع تركيزهما في الخلايا بعد ساعة واحدة. نصف حياة الفالسيوم في



الجسم تدوم 32 ساعة ويستمر مفعولها أكثر من 65 ساعة لحين يتخلص منه الجسم عن طريق الاطراح. مما يدفع بالأفراد إلى القبول عليها بكثرة وبالتالي سوء استعمالها ويتم طرحها عن طريق البول.

♦ الأدوية المتوسطة المفعول مثل : Havlane, Normisson  
Noctamide يكون تأثيرها أقل سرعة، ويتراوح نصف حياتها بين 8-10 ساعات، ويتم طرحها عن طريق البول. دواء الأتاراكس بشكل بطيء نسبيا وقد يتطلب ذلك زمن قدره ثلاثة ساعات.

#### 2-4- تأثير (دينامكية) البنزوديازيبين :

يؤثر البنزوديازيبين المنوم على نشاط بعض عصبونات الجهاز العصبي المركزي التي تكون حساسة لتثبيط الناقل العصبي جابا، حيث يتصل الابنزوديازيبين بمستقبلات البنزوديازيبين (GABA A) على مستوى القنوات الأيونية ما يؤدي بعد التعرف عليه إلى فتح قناة الكلور حتى يعبر من خلالها الكلور، ما يحدث زيادة الاستقطاب للخلية المستهدفة (GABA A) عبارة عن جريئة الجلوكوبروتين للغشاء الخلوي يتكون من 4 تحت وحدات : ألفا، بيتا، جاما ودلتا، وهذا المستقبل حساس لشاذة موسكيمول

أما المستقبل (GABA B) يتحد مع الشاذة باكلوفين، يكون هذا المستقبل مرتبطا بالبروتين GO أو Gi (عبارة عن بروتينات رابطة وGTP) يمكن للبروتين GO أن يرتبط بقناة الكالسيوم  $Ca^{++}$ ، أو قناة البوتاسيوم  $K^{+}$ .

في حالة ارتباطها بقناة الكالسيوم ينتج انخفاض في تيار الكالسيوم، وبالتالي تنخفض نسبة تفريغ النواقل العصبية على



مستوى النهايات العصبية، في حالة ارتباطها بقنوات البوتاسيوم تزداد الموصلة الكهربائية conductance لأيونات البوتاسيوم وبالتالي يحدث زيادة في الاستقطاب في العصبونات ما بعد المشبك.

#### - ملاحظة :

- تنتشر مقرات المستقبل GABA A في القشرة المخية ، أنوية التلاموس، الطبقة الحبيبية للمخيخ ويوجد معظمها في العصبونات ما بعد المشبك، تنشيط هذه المستقبلات يكون مسؤولاً عن النشاط المثبط لما بعد المشبك.

- أما مقرات المستقبل GABA B فتوجد في الطبقات الأولى والثانية من القشرة المخية، في التلاموس، الطبقة الجزئية للمخيخ والقرن الظاهر للنخاع الشوكي. عندما تكون هذه المستقبلات في ما قبل المشبك على مستوى النهايات العصبية يؤثر عليهم الناقل العصبي جابا، ذلك لخفض نسبة تفرغ النواقل العصبية في الفراغ المشبكي (النورأدرينالين، الجلوتامات، الدوبامين والسيروتونين...) الموجودة في النهايات العصبية.

#### 5-2- دواعي استخدام المنومات (البنزوديازيبين) :

- لمشتقات البنزوديازيبين تأثير منوم جيد، فهي ترفع من مدة النوم الكاملة بالرغم من تقليص المرحلة الثالثة والرابعة من النوم العميق، كما يمكنها أن تقلص من النوم المتقطع أما زوال تأثير المنومات فيتم على المدى المتوسط أو المدى الطويل.

- تستعمل المنومات لعلاج: اضطرابات النوم، القلق والحصر، الأرق، كما يستعمل كمقدمة للتخدير العام الذي يسبق العمليات الجراحية.



- تستعمل المنومات والمسكنات للتقليل من حدة الاكتئاب في النهار بجرعات صغيرة، ولإحداث النوم تستعمل هذه الأدوية بالليل في جرعات كبيرة، وتكون هذه الأدوية ضرورية خاصة في الحالات التالية:

❖ لمساعدة الفرد على تجاوز موقف مؤلم مصحوب بالاكتئاب مؤقتا ( في حالة فقدان شخص).

❖ في حالة القلق المزمن الذي له علاقة بالمرض المصاب به أو بالمحيط والهدف منها، استرجاع حالة النوم الكافية بالاستعمال المؤقت للمنومات

❖ في نطاق الأمراض النفسية، يفضل اختيار مادة غير بارييتورية عندما يكون العلاج المنوم لابد منه.

## 2-6- التأثيرات الدوائية :

من التأثيرات التي تلاحظ عند تناول المنومات: محدثة للنوم، مثبطة للتنفس، تقلل من القوام العضلي، كما يكون لها دور المسكن، المنوم، المهدئ، مضاد للتشنج العضلي...

## 2-7- الآثار الجانبية :

❖ التعود عليها / accoutumance :

ويمكن إرجاع التعود على المنومات إلى تكييف الجهاز العصبي المركزي للتأثيرات المنومة الخاصة بالباربييتوريك (المورفين) نتيجة قلة المستقبلات الحساسة. ففي العادة، يتطلب النقص في أعراض النوم رفع الجرعات، قصد إبقاء التركيز النسيجي نشطا،



حيث يتم تنشيط استقلاب هذه الخلايا نتيجة الإدخال الإنزيمي (induction enzymatique) ما يفسر عمل البريبتوريك.

♦ حالة التبعية / dépendance :

يمكن أن تكون التبعية نفسية نتيجة التداوي الذاتي، كما يمكن أن تكون هذه الحالة مصطحبة بظهور تغيرات لدى الشخص مثل: الخلل الذي يصيب الذاكرة والأحكام، الحساسية، الخلط في الأفكار...، كما يمكن للتبعية أن تكون جسمية حسب الجرعات وينجم عنها أعراض مثل: حالات الاكتئاب في معظم الأوقات، الارتجاف، الدوخة، تشوش في الرؤية، القيء، الأرق والتشنجات عند المصابين بالصرع.

2-8- عواقب تعاطي المنومات :

النسيان : المتمثل في اضطراب الذاكرة القصيرة والطويلة المدى، يتمثل اضطراب الذاكرة القصيرة المدى في استحالة تذكر معلومات جديدة حتى وإن تعلق الأمر بإعادة تذكر ثلاثة أشياء في خمس دقائق بعد ذكرها، أما اضطراب الذاكرة طويلة المدى فيتمثل استحالة تذكر معلومات شخصية ماضية مثل مكان الولادة، المهنة الممارسة، أسماء رؤساء سابقين، تواريخ هامة. وإضافة إلى هذا توجد عواقب أخرى تنتج عن تعاطي المنومات منها :

♦ انحطاط فسيولوجي مع اضطرابات هضمية، التهاب الكبد، نحافة وهزال.

♦ اضطرابات عصبية مختلفة: سقوط متوتر، فقدان الوعي لمدة قصيرة أو طويلة.



♦ اضطرابات دماغية: تناسق حركي، أتاكسيا، دوار، فوضى في الكلام، شلل في البصر.

♦ تباطؤ واضطرابات الوظائف العقلية: يمكن أن تتمثل في لوحة عيادية تشبه حالات شبه الشلل العام، قد تكون مصحوبة بحالة من المرح، أو حالات جنونية.

## 9-2- أعراض الفطام عن تعاطي المنومات والمسكنات :

بعد الانقطاع الكلي أو الجزئي أو الخفض من كمية المنومات والمسكنات، بعد تناولها لمدة طويلة (عدة أسابيع أو أكثر) على الأقل تظهر بعض الأعراض وهي:

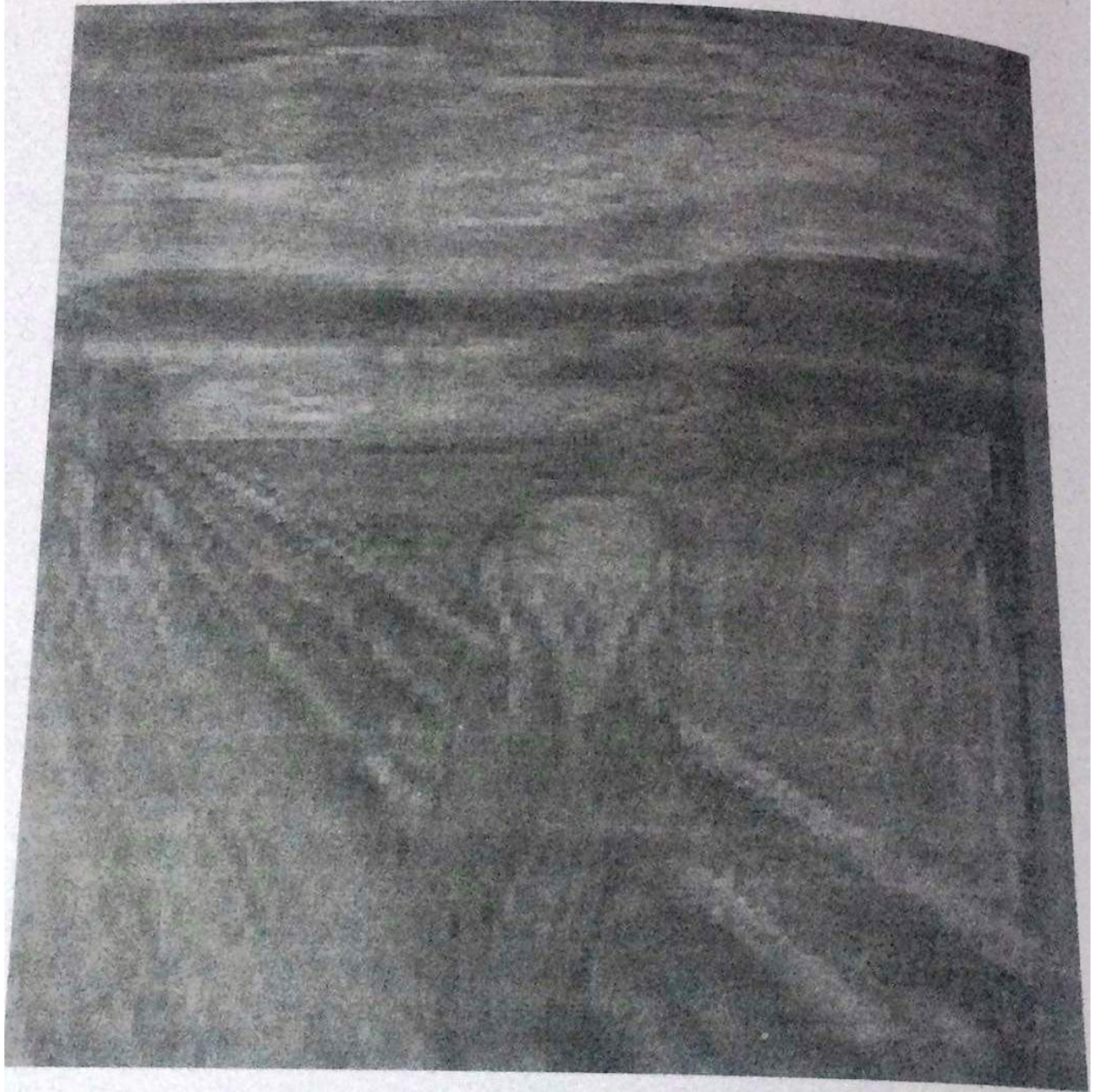
- انحطاط وضعف عضلي.
- علامات عصبية نباتية مثل سرعة نبضات القلب، غزارة العرق.
- قلق وارتعاش واضح وشامل لليدين.
- أرق، غثيان أو قيء.
- هلوسات أو تهيوءات بصرية أو سمعية أو لمسية عابرة.
- هيجان نفسي حركي وحتى نوبات صرع من نوع النوبة الكبرى.



## الفصل السادس

Les anxiolytiques / مضادات القلق

(المطمئنان، المسكنات، المهدئات)



- الصرخة لـ إدوارد مونك / Edward Munch (1893)



لا شك أنه يوجد فرق بين القلق الطبيعي المرغوب فيه كقلق يساعد الإنسان في الحفاظ على الذات من مخاطر المحيط التي يمكنها أن تصيبه والقلق النفسي (المرضي) الذي يحتاج إلى تدخل الأطباء والمعالجين النفسيين. ويحتل القلق النفسي المرتبة الأولى في الاضطرابات النفسية ونسبته تزداد في جميع المجتمعات سواء كانت غنية أم فقيرة.

### 1- أسباب القلق النفسي

- أسباب ديناميكية تنتج عن : الأفكار المكبوتة، والنزعات، والفرائز
- أسباب سلوكية باعتبار القلق سلوكاً مكتسباً نتيجة التجاوب الشرطي.
- أسباب معرفية مرتبطة بالأفكار اللاعقلانية وكذا المعتقدات الخاطئة.
- أسباب حيوية تتعلق بثلاثة نواقل عصبية تلعب دوراً هاماً في القلق النفسي : النورابينفرين (Norepinephrine)، والسيروتونين (Sérotonine)، والجابا (GABA).
- أسباباً وراثية : أثبتت الدراسات وجود عوامل وراثية واضحة في القلق النفسي ولا سيما في مرض الفزع *crise de Panique*.

### 1-1- أعراض القلق النفسي :

- الشعور بالعصبية أو التحفز والخوف وعدم الإحساس بالراحة .
- خفقان القلب، رعشة اليدين، آلام الصدر وبرودة الأطراف واضطرابات المعدة...



- تشويش التفكير والتركيز مما يكون له مردود سلبي على التحصيل الدراسي أو العملي.

## 1-2- أنواع القلق النفسي :

تقصد بأنواع القلق النفسي كل الاضطرابات التي تتدرج تحت هذا المسمى، حيث يتميز كل اضطراب ببعض الخصائص المميزة له. ومن هذه الأنواع ما يلي :

- الخوف البسيط Simple phobie

- رهاب الخلاء Agora phobie

- الخوف الاجتماعي phobie Sociale

- الوسواس القهري Obsessive compulsive disorder

- قلق الكوارث Post traumatic stress disorder

- حالات القلق الحاد Acute stress

- القلق العام Generalized anxiety disorder

- القلق الناتج عن الأمراض العضوية Organic anxiety

- القلق الناتج عن استخدام الأدوية Anxiété related to medicine

- القلق النفسي المصاحب للاكتئاب Anxiété - Depression

- الفزع / crise de Panique

يتمثل الفزع في نوبات من الخوف والقلق الشديد الذي يكون مصحوبا بأعراض جسمية تحدث فجأة، ويصل أقصاها خلال عشرة دقائق، ومن الأعراض التي تظهر على الشخص : خفقان القلب،



والعرق، والرعدة، وصعوبة التنفس، والإحساس بالاختناق وألم الصدر، والغثيان واضطراب الهضم والإحساس بالدوخة والصداع.

### - الخوف الاجتماعي / Phobie sociale

يقصد به الخوف الشديد والمستمر في المواقف الاجتماعية، حيث يحدث لدى الشخص الارتباك والشعور بالإحراج أمام الآخرين، أو عند مقابلة شخص مسؤول، أو عند الأكل والشرب أمام الآخرين، أو عند العرض أمام زملاء. فكلما كان الشعور بمراقبة الآخر كبيراً، كلما زاد تركيز الخوف ويصحب الخوف أعراض جسدية كالخفقان وسرعة التنفس وجفاف الفم ورعدة الأطراف.

### - القلق النفسي العام / anxiété générale :

غالباً ما يصيب الأعمار الأولى من الشباب ولكنه يحدث لجميع الأعمار. يعرف على أنه التوتر وانشغال البال لأحداث عديدة لأغلب اليوم ولمدة لا تقل عن ستة أشهر ويكون مصحوباً بأعراض جسدية، كآلام العضلات، والشعور بعدم الطمأنينة، وعدم الاستقرار وبضعف التركيز واضطراب النوم، والشعور بالإعياء وهذه الأحاسيس كثيراً ما تؤثر على حياة المريض الأسرية والاجتماعية والعملية.

يمكن لحالة القلق أن تتأزم في حدته نتيجة المواقف المعاشة. مما يتطلب تناول العقاقير: مضادات القلق، المطمئنتات، المسكنات والمهدئات.

### 2- مضادات القلق (المطمئنتات، المسكنات والمهدئات)

تعتبر كل من المسكنات Sédatifs أو ما يسمى بالمهدئات Calmants أو المطمئنتات (المركنات) Tranquilisant محركات نفسية



مهدة يتمثل فعلها السريري المهيم بالجرعات العادية في خفض التوتر الانفعالي. تستخدم على نطاق واسع في معالجة الحالات القلقية، واضطرابات الطبع (عدم الاستقرار، وقابلية التهيج) واضطرابات النوم. وعادة ما يتم التمييز بين الآثار العيادية للمركبات، الفعل المضاد للقلق البحث، والفعل المهدئ.

في الواقع، الطبيعة الدقيقة للتغيرات الحيوية التي تنجم عن هذه الأدوية لا تزال غير معروفة. والفعالية العلاجية لمضادات القلق تختلف من عقار لآخر. تسمى الأدوية المضادة للقلق في بعض الأحيان بالمطمئنتات الصغرى (Tranquilisants mineurs)، ذلك لكونها تسبب الهدوء وتزيل القلق دون أن تسبب النعاس إذا ما استخدمت بجرعات صغيرة. أما العقاقير كالباربيتورات والتي تسمى بالمنومات، هي أيضا تزيل القلق، لكنها تؤدي إلى النوم العميق حتى لو أخذت بجرعات صغيرة.

وقد يبدو لبعض مضادات القلق تأثير مهدئ ومحدود، وبعضها الآخر يؤثر بصورة خاصة بفعل وهمي (placebo) لوجود فعالية مضاد للقلق نوعي ومعزول لا يزال مثيرا للجدل. ومن السهل أن نميز المطمئنتات من الأدوية النفسية المحركة الأخرى، ذلك وفقا للمعايير السريرية. بهذا، تختلف المطمئنتات عن المهدئات العصبية (المطمئنتات الكبرى وفق المصطلح الانجلوساكسوني)، لأن فعاليتها العلاجية غير كافية لخفض القلق الذهني عندما تستخدم بمفردها. كما يمكن تمييزها عن المواد المنشطة للمزاج، لأن هذه لا تؤثر على الأعراض الاكتئابية بالتحديد. وبصفة عامة، يستخدم مصطلح المطمئنتات Tranquillisants أو المهدئات الصغرى أو مضادات القلق



anxiolytiques للإشارة إلى الاستخدامات الشائعة لبعض الأدوية التي

يمكن تقسيمها حسب تأثيراتها إلى ثلاثة أنواع :

أ- المهدئات أو المسكنات Sédatives : هي مجموعة الأدوية المستخدمة لتهدئة كل من المخ والجسم، وعادة ما توصف للأفراد الذين يعانون من القلق.

ب - المنومات hypnotiques : وتستخدم هذه لإحداث النوم وعادة ما يطلق عليها أقراص النوم.

ج - مضادات القلق Anxiolytiques : تستخدم هذه الأدوية لعلاج حالات القلق.

### 3- مضادات القلق / Anxiolytiques

تستخدم هذه الأدوية لعلاج حالات القلق، حيث يندرج تحت مضادات القلق العديد من الأدوية التي ما زال بعضها يستخدم حتى الآن، بينما توقف استخدام البعض الآخر من مضادات القلق، نظرا لاكتشاف الآثار السلبية له على مستعمليه.

من حيث التصنيف، نجد أن مضادات القلق تقسم حسب المصدر الذي تتشقق منه :

- مشتقات البريتورات (Barbituriques) - مشتقات الكربامات (carbamates)

- مشتقات البنزوديازيبين (benzodiazépine) - مشتقات أدوية حديثة أخرى



## 1- مضادات القلق / مشتقات الباريتيورات

تم اكتشاف حمض الباريتيوريك acid Babbituric عام 1864 علي يد العالم الألماني اودلف فون باير Adolphe Von Bayer الذي استخرجه من حمض المالونيك A. malonic واليوريا urée. أما تسمية العقار بالبريتيورات، يرجع إلى مصادفة يوم اكتشاف المركب بالعيد السنوي الجديد للقديسة باربرا st Barbara. لذا أطلق عليه اسم الباريتيورات. توجد قصة أخرى غير مؤكدة تقول بان تسمية المادة ترجع إلى امرأة تدعى "باربرا" كانت تعمل مساعدته في احدي الحانات ولعبت دورا في اختيار التسمية. استخدمت الباريتيورات في الطب لأول مرة في بداية القرن العشرين (1903) في صورة أقراص حيث استمر استخدامها لأكثر من نصف قرن في علاج اضطرابات النوم. لكن مع مرور الزمن ظهرت أخطارها : التسمم، استخدامها في الانتحار أو التعود عليها...

### 1-1- تصنيف البريتيورات

تم تصنيف الباريتيورات حسب زمن مفعولها إلى أربع فئات :

- برييتورات قصيرة المفعول للغاية : Action ultra courte :

يظهر مفعولها خلال 30 ثانية ويستمر لمدة 30 دقيقة مثال : ثيوبنتال الصوديوم sodium Theopental الذي يستخدم في عملية التخدير على مستوى الوريد.

- برييتورات قصيرة المفعول courte action : يدوم مفعولها

ساعتين تقريبا ومن امثالها : سيكونال seconal وعادة ما تستخدم للحث أو التحريض induction علي النوم.



- برييتورات متوسطة المفعول intermédiaire : يدوم مفعولها ما بين 3 و5 ساعات وعادة ما تستخدم كمنومات ومنها النيمبوتال Nembutal.

- برييتورات طويلة المفعول action longue : يستمر مفعولها أكثر من 8 ساعات مثل الفينوباريبيتال phénobarbital فعالة في التويم والتسكين وتستخدم بجرعات منخفضة كمضادات لصرع.

### 2-1- حركية البرييتورات

تنتشر الباربييتورات في الأمعاء بعد امتصاصها ثم تنقل بواسطة الدم إلى معظم أنحاء الجسم وإن كانت تتركز أكثر في المخ. عادة ما يتم تمثيلها غذائيا في الكبد أين يتم تحويلها إلى مشتقات بسيطة وبالتالي يتم طرحها عن طريق البول أو البراز.

### 3-1- ديناميكية البرييتورات

تحتاج الباربييتورات في عملها إلى مستقبلات الجابا بنفس طريقة احتياج البنزوديازيبين، وتأثيرها تأثير مانع يعود إلى أنها تشبه عمل موصل الجابا أو تعمل على تنشيطه. فهو موصل مانع يعمل في كافة الجهاز العصبي مما يساعد على إزالة القلق وإحداث النوم.

### 4-1- دواعي استخدام البرييتورات

تستخدم الباربييتورات في العديد من المجالات الطبية يمكن تلخيصها فيما يلي:

- علاج حالات القلق باستخدام جرعات بسيطة.

- عمليات التخدير العام anesthésie générale قبل إجراء

العمليات الجراحية



- علاج حالات الصرع *épilepsie*.

- علاج حالات فقدان الذاكرة، الهستيرى والشلل الهستيرى وذلك عن طريق ما يسمى بالتفريغ النفسى *abréaction* يتم ذلك عن طريق الحقن البطيء بالوريد.

### 5-1- الأعراض الجانبية للبريبيوتورات

- تقلل الباربيتيوتورات بشكل عام من نشاط المخ ما يضعف قدرة التركيز والانتباه وكذا قدرة الحكم الصائب على الأمور.

- ضعف التأزر البصرى الحركى نتيجة ضعف حدة الإبصار والمهارات الحركية

- اختلال فى الوظيفة السمعية

- صعوبة التنفس والدوران الدموى. ما يقلل من عمل عضلة القلب وانخفاض ضغط الدم.

- فى حالة التسمم الحاد عند زيادة جرعة من المشتقات يحدث انخفاض شديد فى ضغط الدم ووظائف التنفس، وعمل الكليتين بالإضافة إلى الترنح *ataxie* (اختلال التوازن)، ثقل اللسان النعاس الشديد، وقد يؤدي التسمم بها إلى الوفاة.

- كما أنها تنقص من فترة النوم الذى تحدث فيه الأحلام.

- من أخطر المشاكل التى تسببها الباربيتيوتورات، سهولة التعود عليها وربما كان هذا هو السبب الرئيسى الذى أدى إلى توقف استخدامها فى حالات الصرع، وعمليات التخدير فى الجراحة.



## 2 - مضادات القلق / مشتقات البنزوديازيبين

### Benzodiazépines

تعد مضادات القلق من نوع البنزوديازيبين من أكثر الأدوية استخداما في المجال الاكلينيكي. منذ أكثر من 50 سنة (1960)، كبديل للبريبثورات. ووصفت هذه الأدوية في بداية الأمر بالمهدئات وبعد سنوات من ظهورها تبين انه يمكن استخدامها كمنومات، وعادة ما يتم وصفها من طرف الطبيب للأفراد الذين يعانون من ضغوط الحياة اليومية والقلق. يوجد العديد من العقاقير التي تحتوي مشتقات البنزوديازيبين، وقد يصل عددها إلى أكثر من 15 نوعا.

### 1- تصنيف البنزوديازيبين

تختلف هذه المشتقات من حيث مدة مفعولها أو نصف عمرها حيث تم تصنيفها وفق ذلك إلى :

- البنزوديازيبين قصيرة المفعول : كون نصف العمر فيها اقل من 8 ساعات ويتميز العقار بسرعة ظهور تأثيره، وسرعة تخلص الجسم منه وبالتالي قلة حدوث الآثار التراكمية له. ولكنها في نفس الوقت تتطلب تناولها بشكل متكرر، ما قد يساعد في التعود عليه. التوقف المفاجئ عن تناوله يؤدي إلى حدوث حالة شديدة من الأرق (الأرق المرتد). كما يتسبب العقار في اضطرابات الذاكرة. من مشتقاته : الهالسيون، والكزاناكس xanax والاتي فان ativan.

- البنزوديازيبين متوسط المفعول : ويتراوح نصف العمر في هذه الفئة بين 6-8 ساعات ومن امثلتها : الفريزيوم وليسكوتانيل.



- البنتروديازيبين طويلة المفعول : ويبلغ نصف العمر فيها أكثر من 100 ساعة وتتميز هذه العقاقير بقلّة عدد مرات تناولها لطول المدة التي يستمر فيها تأثيراتها. كما تتميز بقلّة الأعراض الانسحابية عند التوقف. ومن عيوبها تراكم تأثيرها، حيث تمتد آثارها إلى ساعات النهار وهو ما يسمى بالأعراض الممتدة ومن أمثلة العقار: الفاليوم Valium.

### جدول يوضح مشتقات البنزوديازيبين

الرقم	الاسم العلمي	الاسم التجاري	الفئة
1	البرازولام alprazolam	كزاناكس xanax	قصيرة المدى
2	لورازيبام lorazepam	اتيفان atifan	قصيرة المدى
3	ترايزولام triazolam	هاليسون halicon	قصيرة المدى
4	اوكسازيبام oxazepam	سيريباكس serepax	قصيرة المدى
5	نيترازيبام nitrazepam	موطادون mogadon	قصيرة المدى
6	فلونيترازيبام flunitrazepam	روهيبنول rohypnol	قصيرة المدى
7	كلوبازام clobazem	فريزيوم frisium	متوسطة المدى
8	تيمازيبام timazepam	نورميزون normizon	متوسطة المدى
9	لوربينازيبام lorbinazepam	لوراميت loramit	متوسطة المدى



متوسطة المدى	ليكسو تاينكل lycsotanil	برومازيبام bromazepam	10
طويلة المدى	ريفوتريل rivotril	كلونازيبام clonazepam	11
طويلة المدى	فاليوم valium	ريازيبام riazepam	12
طويلة المدى	ترازكسين traxine	كلورازيبين chlorzepam	13
طويلة المدى	ليبريوم librium	كلور ديزايد chlordizeide	14
طويلة المدى		فلورازيبام florazepam	15
طويلة المدى		برازيبام prazepam	16
طويلة المدى		كوازيبام quazepam	17

## 2- حركية مشتقات البنزوديازيبين

يتم امتصاص بعض مشتقات البنزوديازيبين بشكل بطيء نسبيا قد يستغرق حوالي 3 ساعات (في حالة تناول دواء ليبريوم (Liberium)). بينما يتم امتصاص بعض الأدوية النفسية الأخرى الطويلة المفعول كالفاليوم (Valium) بسرعة. حيث يرتفع تركيزه في الجسم بعد ساعة واحدة. أما نصف حياة الفاليوم في الجسم فهي طويلة ويمكنها أن تدوم 32 ساعة. ويمكن للأدوية الطويلة المفعول أن تتحول إلى نواتج غذائية نشطة يجعل تأثيرها يستمر لقراءة 65 ساعة إلى أن يتم التخلص منه نهائيا. أما فترة تأثير العقار في الجسم، فهي تعتمد على نصف حياته. فكلما قصرت هذه الفترة كلما كان التخلص من العقار سريعا، فعندما يكون العقار قصير المفعول يتم تناوله أكثر من مرة أو مرتين في اليوم.



### 3 - ديناميكية مشتقات البنزوديازيبين

تعمل المطمئنتات بشكل عام كمواد مثبطة ( تبطئ من عمل المخ ) ويعتمد هذا التثبيط في شدته علي جرعات الدواء المستخدم. أي كلما زادت الجرعة، زادت درجة التثبيط ومن ثم يقل نشاط المخ. أما من الناحية الفارماكولوجية، تؤثر مشتقات البنزوديازيبين على مستقبلات البنزوديازيبين. فهي تحتاج مثلها مثل البريبتورات إلى وجود مستقبلات الجابا. خاصة مستقبلات (GABA1) التي تكون منتشرة بوفرة بالقرب من مستقبلات البنزوديازيبين في مناطق القشرة المخية والحبل الشوكي، حيث تكون لمشتقات البنزوديازيبين قابلية عالية للارتباط بهذه المستقبلات. وكما هو معروف، فإن موصل الجابا ذو تأثير مانع ومثبط للجهاز العصبي، وينشط هذا الموصل بفعل تأثير البنزوديازيبين ومن ثم تقل هذه المشتقات من نشاط اللوزة، مما يقلل من شدة الانفعالات.

### 4 - دواعي الاستخدام لمشتقات البنزوديازيبين

بشكل عام، تستخدم مشتقات البنزوديازيبين في علاج حالات القلق (العقاقير طويلة المفعول) والأرق (العقاقير قصيرة المفعول) بالإضافة إلى العديد من مجالات الاستخدام الأخرى التي يتح معها نوع العقار ويمكن إيجاز دواعي الاستخدام فيما يلي:

- علاج مشكلات النوم ( الأرق / insomnie).

- علاج حالات اقلق.

- حالات المخاوف والهلع.

- حالات عصاب ما بعد الصدمة.



- حالات اضطراب الوسواس القهري خاصة تلك المصحوبة بالقلق.
  - حالات الاكتئاب المصحوبة بالقلق *anxiété dépressive*.
  - علاج بعض حالات الصرع.
  - علاج صعوبات بعض حالات ارتفاع ضغط الدم.
- ومن دواعي استخدام هذه الأدوية حسب تأثيراتها الدوائية، نذكر منها ما يلي :

- إحداث دفع سريع في النوم.

- مضادة للتشنجات.

- مثبطة للتنفس.

- خافضة لضغط الدم.

## 5 - الآثار الجانبية لمشتقات البنزوديازيبين

يمكن إيجاز هذه الآثار الجانبية فيما يلي :

- تشويش الوعي واضطراب التعرف على الزمان والمكان خاصة لدى كبار السن.

- ضعف النشاط العضلي.

- صعوبة التنفس خاصة بعد الحقن الوريدي.

- ترفع من فرصة ظهور النشاط العدواني في بعض الحالات.

- اضطرابات هضمية وصداع.

- الاعتماد والإدمان النفسي والعضوي.

- ضعف القدرة الجنسية.



## 6- أنواع البنزوديازيبين وجرعاتها العلاجية

### - البرازولام / alprazolam

عقار من مشتقات البنزوديازيبين قصيرة المفعول، جديد نسبياً، يمتاز عن النوع القديم بفعالته في علاج الدرجات المنخفضة من الاكتئاب، بالإضافة إلى فعالته في علاج القلق وخاصة حالات المخاوف والهلع. يوجد تجارياً في صورة أقراص باسم xanax بقوة 0.25, 0.50, 1 ملم وله نفس التأثيرات والآثار الجانبية ودواعي الاستخدام المعروفة كأحد مشتقات البنزوديازيبين.

### - لورازيبام / lorazepam

معروف تجارياً باسم اتيفان ativan وهو من المشتقات القصيرة المفعول. ويوجد في صورة أقراص بقوة 1, 2 ملم. يعطي مفعوله بعد ساعتين من تناوله تقريباً، لا يتراكم في الدم ويستخدم في علاج نفس الحالات التي يستخدم فيها معظم مشتقات البنزوديازيبين.

### - نيترازيبام nitrazepam

معروف تجارياً باسم موجادون mogadon، يوجد في صورة أقراص، كبسولات، أو شراب بقوة 5, 10 ملم وهو من العقاقير قصيرة المفعول، حيث يستمر مفعوله 8 ساعات ويحدث النوم خلال 20-30 دقيقة ويستخدم بشكل أساسي في علاج الأرق لفترة مؤقتة وبجرعة تتراوح بين 6-10 ملم في اليوم وكذلك في حالات الهلوسة وأعراضه الجانبية مؤقتة. يجب إيقاف العلاج فوراً عند ظهور أعراض من قبيل: التقلص العضلي، الهلوسات، والرعشات.



## - ترايازولام triazolam

يعرف تجاريا باسم هاليسون halcion وهو من الفئة قصيرة المدى ويستخدم بشكل أساسي في علاج الأرق، ولا ينصح باستخدامه لأكثر من 2-3 أسابيع. يوجد في صورة أقراص 0.125، 0.25 ملم وتتراوح جرعته اليومية بين 0.125-0.250 ملم. أما أعراضه الجانبية فتشمل: الدوخة، عدم التآزر، والصداع الخفيف وقد تحدث نوبات أرق شديدة بعد توقف استعماله.

## - كلوبازام clobazam

من العقاقير متوسطة المدى ويعرف تجاريا باسم فريزيوم frizium. ويوجد في صورة أقراص بقوة 10 ملم ويستخدم كمضاد للقلق والصرع.

## - تيمازيبام Temazepam

من العقاقير المتوسطة المفعول ويمتد تأثيرها ما بين 8-15 ساعة، ويعرف تجاريا باسم نورمیزون Normison أو ريسطوريل Restoril، أقراص بقوة 10، 20 ملم، أو كبسولات باسم ليفانوكسول Levanoxol بقوة 5، 10 ملم، وتتراوح جرعته ما بين 15-30 في اليوم. تشمل أعراضه الجانبية الدوخة، الصداع والغثيان.

## - لورميتازيبام Lorametazepam

يعرف باسم لورا ميت علي هيئة كبسولات بقوة 0.5، 1، 2 ملم، أو باسم نوكتاميد علي هيئة اقراص بقوة 1 ملم، متوسطة المفعول و تتراوح مدة مفعوله 10 ساعات تقريبا.



## - برومازيپام Bromazepam

يعرف تجاريا باسم ليكسوتانيل lexotanil أو كالميبام Calmibam، وهي أقراص بقوة 1.5، 3، 6 ملم، تتراوح جرعته اليومية بين 6-20 ملم وهو من النوع المتوسط المفعول.

## - كلور ديازيبوكسايد Chlordiazepoxide

من فئة العقاقير طويلة المفعول ويعرف باسم ليبريوم librium، أو ليبراكس librax، أقراص بقوة 5، 10 ملم. أما دواعي استخدامه فتشمل بشكل أساسي حالات القلق، والمخاوف أو الرهاب. بالنسبة للآثار الجانبية له: فتشمل النعاس، الدوخة، وقلّة النشاط العضلي وعادة ما تكون أعراض مؤقتة تختفي مع استمرار العلاج.

## - ديازيبام Diazepam

من فئة العقاقير طويلة المفعول ويعرف باسم فالسيوم Valium، أو ستيسوليد Stesolid، أو نوريل Neuril، أقراص بقوة 10-15 ملم، له أثر فعال على الجهاز الطريف في المسؤول عن الانفعالات، كما انه مثبت للسلوك العدوانى ومساعد على النوم. تتضمن دواعي استخدامه حالات القلق بصفة عامة، القلق المصاحب للوسواس القهري، حالات الصداع النفسى. ومن مشاكله، سرعة الاعتماد عليه نتيجة تراكمه في الدم لكونه من مشتقات طويلة المفعول.

## - فلونيترازيبام Flunitrazepam

معروف تجاريا باسم روهيبثول Rohypnol أقراص بقوة 2 ملم، ويستخدم في علاج التشنجات نظرا لتأثيره الباسط للعضلات،



وكمنوم لامتياز به بإحداث النوم بسرعة ولمدة طويلة. ومن أهم مشكلاته الاعتماد والإدمان ولهذا السبب تم سحبه من السوق.

### - كلونازيبام Clonazepam

معروف تجاريا باسم ريفوتريل Rivotril، أو كلونيبين Klonopin، أقراص بقوة 0.125, 0.250, 0.5, 1, 2 ملم، وشراب بقوة 2 ملم ويمتاز بمفعوله الطويل. يستعمل بشكل أساسي في علاج بعض حالات الهلع والقلق، والآلام العصبية. من أعراضه الجانبية: تثبط الجهاز العصبي، زيادة اللعاب، الدوخة، ارتخاء العضلات، وتثبط الجهاز التنفسي.

### - عقار ايزتازولام Estazolam

معروف تجاريا باسم بروسوم Prosom ويستخدم بشكل أساسي كمنوم، كما يمنع الاستيقاظ ويوجد على صورة أقراص بقوة 1.2 ملم، تتراوح جرعته اليومية بين 1-2 ملم تعطي قبل النوم مباشرة، ويستمر مفعوله ما بين 10-12 ساعة. ينصح بعدم استخدامه لفترة طويلة نظرا لما يسببه من الاعتماد الجسمي والنفسي.

### 7- احتياطات استخدام البنزوديازيبين بشكل عام

- تستخدم هذه العقاقير بشكل عام لفترة بسيطة ومؤقتة قد لا تتعدى 3 أيام في معظم حالات الأرق، خوفا من إساءة الاستخدام من قبل المريض، ما يتسبب في التعود عليه.

- يؤدي الاستخدام الطويل إلى ظاهرة التعود أو الإدمان.

ويأخذ التعود شكلين :



أ- التعود النفسي : يشعر الفرد انه بحاجة إلى الدواء حتى يقوم بعمله بشكل جيد. خاصة إذا كانت الخبرة الأولى مع الدواء (يعطي الشعور بالراحة).

ب- التعود الجسدي : يحدث هذا عندما يعتاد الجسم على العقار، وتبدأ الحاجة إليه لإعادة التوازن واستمراره.

- ملاحظة : بشكل عام، يميل الأفراد الذين يعتادون على العلاج، لجعل العقار محور حياتهم اليومية، بل ويقضون فترات لا بأس بها في التفكير في كيفية الحصول عليه. إذا نقص العلاج لديهم زاد تفكيرهم في التخطيط للحصول على كمية أخرى حتى قبل أن ينتهي العلاج.

#### 8 - مضادات القلق المشتقة من الكاربامات (carbamates)

كانت هذه الأدوية تستخدم في أول الأمر كمضادات للقلق، إلا أن تم الاستغناء عنها نتيجة سوء استخدامها من جهة، ومن جهة أخرى لوحظ أن العدد الكبير من مستخدميها أصبحوا معتمدين عليها. ومن أمثلة مشتقات الكاربامات نجد :

الاسم العلمي	الاسم التجاري
Nebroamate	Equanil
Febarmate	Atrium
oxyfénamate -	Listica

#### - ملاحظة :

إن استعمال الجرعة العلاجية المحددة من البريتورات والبنزوديازيبين، مازال يدور حوله الخلاف والجدل بين الباحثين.



والرأي السائد هو أن التعود يحدث لدى بعض الأفراد إذا استمروا في تناول هذه المركبات حوالي 4 أشهر فأكثر. ما دفع إلى البحث عن مركبات جديدة ومحدودة الأعراض الجانبية. فنتج عن ذلك ظهور بعض العقاقير الحديثة : عقار البوسبيرون (Buspirone) الذي ثبتت فعاليته في علاج القلق (Anxiété) والوسواس القهري العصابي، وليس لهذا الدواء عيوب في إحداث النعاس أو الإدمان، أو التفاعل مع الكحوليات، لكنه لا يؤثر في حالات القلق الحاد، والصرع، والتهيج الذهاني... لازالت مركبات البنزوديازيبين تستعمل للعلاج الأول سريع في فعله ومضمون في عواقبه، كما يوجد أمن في الجرعات العالية. أما العقاقير الحديثة الأخرى، فهي تتمثل في الزوبكلون (Zopiclone)، الزولبيديم (Zolpidem) ظهرت مؤخرا كمنومات (Hypnotics).

#### 4 - مشتقات الأدوية الحديثة

ظهرت مؤخرا عدة أدوية نفسية مضادة للقلق، وهي لا تنتمي لمجموعة الباربيتورات، ولا لمجموعة البنزوديازيبين وإنما هي أدوية مشتقة من مصادر أخرى غير تلك المذكورة، نذكر منها :

#### 1 - البوسبيرون Buspirone

مقارنة مع البنزوديازيبين هو دواء مضاد للقلق العام، وهو مشتق من الزاسبيرون Azaspiron. يوجد في صورة أقراص مغلقة فردية : 5 - 10 ملغ، أو مغلقة ثلاثية 15-30 ملغ. يبدأ العلاج بـ 5 ملغ عن طريق الفم 3 مرات يوميا، أو بـ 7.5 ملغ مرتين يوميا. وهو عقار أكثر تأثيرا في أعراض الغضب والعداء (hostilité) وأقل تأثيرا على الأعراض الجسمية، تظهر الاستفادة منه عند تناول الجرعة العليا



30 ملم في اليوم. نصف عمرها قصير 2-11 ساعة لذا يوصف بتناول ثلاثة جرعات في اليوم. يستغرق الدواء أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع حتى يحصل على الاستجابة الإكلينيكية الكاملة. أما المستقبلات النشطة، فهي تمتلك نصف عمر أطول.

### - حركية عقار البوسبيرون

يتم امتصاص هذا الدواء بعد تناوله من طرف القناة الهضمية ولا يتأثر بالطعام، يصل الدواء إلى تركيز عال في بلازما الدم خلال 60-90 دقيقة. يتم استقلابه في الكبد، حيث يتم بواسطة أكسدة مجموعة الألكيل التي هي أقل قوة لكنها موجودة بتركيز مرتفع، يفرز من الكلى ويتم طرحه عن طريق البول.

### - ديناميكية عقار البوسبيرون

يعمل هذا الدواء كشاذة أو شاذة جزئية لمستقبلات السيروتونين من نوع (5HT1) وهو مثبط لعملية استثارة العصبون السيروتوني (5HT) ومستقبلات السيروتونين في قرن آمون (الدماغ). كما يمتلك نشاطا على مستوى مستقبلات الدوبامين (D2) وهو يمتلك خاصية الشاذة والضادة في نفس الوقت. وربما يؤدي إلى انخفاض معدل الاستثارة للأعصاب الدوبامينية في منطقة الجهاز الحافى (Mésolymbique). ولا يوجد لها تأثير خارج الجهاز العصبي.

### - دواعي استخدام البوسبيرون

- 1- أقل خطورة من البنزوديازيبين
- 2- أكثر تأثيرا في أعراض الغضب والقلق



- 3- تأثير متساوي على الأعراض النفسية للقلق
- 4- أقل تأثيراً على الأعراض الجسمية
- 5- استخدام طويل المدى، ويستخدم بأمان عند كبار السن.
- 6- نقص حدوث الأعراض الانسحابية عند التوقف
- 7- يستخدم في علاج فرط الحركة، نقص الانتباه، تخفيض السلوك العدواني والاندفاعية عند الأطفال.

### - الأعراض الجانبية للبوبسيرون

الأعراض الجانبية الأكثر شيوعاً تتمثل في الصداع، الغثيان، الدوخة، نادراً الأرق. يستخدم العقار بحذر لدى المصابين بأمراض الكبد، والكلية، والحوامل والمرضعات.

### - ملاحظة :

يملك البوبسيرون فاعلية مماثلة للبنزوديازيبين في علاج القلق لدى الأشخاص الذين لم يتناولوا هذا الأخير، ويمكن أن يرجع هذا إلى غياب التأثير المباشر والخفيف للبنزوديازيبين المهدئ والمرخي للعضلات.

### 2- الزوبيكلون Zopiclone

يوجد تحت التسمية التجارية هيبنور (Hypnor) وهو مشتق من السيكلوبارولون. Cyclopyrrolon.

### - حركية عقار الزوبيكلون

يمتص بسرعة في القناة الهضمية بعد تناوله بالفم، يحصل على المستوى الأعلى للدواء في بلازما الدم، بعد 60 دقيقة من التناول. أما العمر النصفى للدواء، يدوم 4-6 ساعات.



## - دينامكية عقار الزوبيكلون

يعمل على مستوى مستقبلات جابا، ولكن في أماكن بعيدة عن البنزوديازيبين.

## - الأعراض الجانبية لعقار الزوبيكلون

الإحساس بالمرارة، جفاف الحلق، الخمول، الشعور بالغثيان والصداع. الفشل الكبدى عند كبار السن.

## 3- زوليبيدم / Zolpidem

الدواء التجارى يوجد تحت تسمية (Sodium-stilnok) وهو مشتق من (imidazopyridine) يستخدم كمنوم في علاج الأرق، يفضل عن البنزوديازيبين لسرعة تأثيره وغياب ارتخاء العضلات. لا يوجد ارتداد في النوم المصحوب بحركة العين السريعة ولا ارتداد للأرق بعد التوقف. يوجد العقار في صورة أقراص 5-10 ملغ، الجرعة المعتادة لعلاج الأرق هي جرعة مفردة 10 ملغ وهي أقصى جرعة ممكنة في اليوم.

## - حركية عقار زوليبيدم

يمتص العقار بسرعة في القناة الهضمية، لا يمكن أن يرتفع تركيزه في الدم إلا بعد 2-3 ساعات من تناول. يتراوح نصف عمر العقار بين 2-3 ساعات، يتم استقلابه في الكبد وليس له مستقبل فعال.

## - دينامكية عقار زوليبيدم

يؤثر العقار في مستقبلات جابا أ (GABAA) التي لها نفس تركيب البنزوديازيبين، وله ألفة مع مستقبلات البنزوديازيبين 1 (BZ1)



أكثر من مستقبلات البنزوديازيبين 2 (BZ2) فهو عقار أكثر انتقائية لمستقبلات الابينزوديازيبين المركزية. لذا لا ينتج عنه تأثير مرخي للعضلات ولا مضاد للتشنجات.

### - الأعراض الجانبية لعقار زولبيدم

الدوخة، والغثيان والنعاس، عكر المزاج. أما تحمل العقار، فهو يحدث عند 1 % فقط ويوجد له أعراض انسحابية أيضا كما في البنزوديازيبين.

### 5- العقاقير ذات الفعل المطمئن

هي مهدئات عامة ومضادات الاكتئاب من النمط المهدئ. وهي أيضا مهدئات عصبية ذات الفعل المرحل. تتصف هذه العقاقير بآثار مضادة للقلق عندما تستخدم بجرعات بسيطة عموما.

### 1- المهدئات العامة / المضادة للقلق

عقار مضاد للقلق يستخدم بجرعات بسيطة موزعة على مدار اليوم. من هذه العقاقير نجد بعض الخلاصات النباتية كخلاصة الفاردين (valériane) التي يستخرج منها عطر مشهور، و خلاصة زهرة الآلام (passiflore)، والكحول، والمنومات، ومضادات الهيستامين، ومركبات البرومور والأفيون.

### 2- مضادات الاكتئاب ذات الفعل المطمئن

هناك العديد من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، تتصف بالإضافة لفعالها المنشط للمزاج بآثار مضادة للقلق. ومن أكثر المستحضرات من مضادات الاكتئاب الشائعة نجد :



الاسم التجاري	الاسم العلمي
Surmentil	trimipramine
Laroxyl	amitriptiline
Altilev	nortriptiline
Novéril	dipenzépine
Insidon	opipramol
Sinquan	doxépine

### 3- المهدئات العصبية ذات الفعل المطمئن

هي من مشتقات عقار الفينوثيرازين (phénothiazine) ذات الفعل المركن (المطمئن) ومنها عدة أنواع نذكر منها :

الاسم التجاري	الاسم العلمي
Sergétyl	etymémazine
Plégicil	acepromazine -2
Nozinan	levomépromazine-
Moditen	Phuphénazine
Melleril	thioridazine
Théraléne	alimémazine
Phenergan	pramethzine



#### 4- المهدئات العصبية ذات الفعل المضاد للقلق

هي أدوية صنعت لتهدئة الأعصاب، من مزاياها، أن لها قابلية تخفيض قلق النهار، وتعالج زيادة التأجج لدى المريض. ونذكر منها :

الاسم العلمي	الاسم التجاري
holopéridol	Sernase
pimozide	Orap
dogmatil	Sulpirid
flupentixol	Emergil

#### - حاصرات بيتا / beta- bloquants

يعود استخدام هذا الصنف من الأدوية في الحالات القلقة، إلى أطباء الأمراض العقلية الذين لاحظوا الهدوء النفسي الذي يشعر به المصابون بالآفات التاجية الخاضعين للمعالجة بهذه الأدوية. أما آثارها غير المرغوبة تتمثل في : المشاكل القلبية بصورة خاصة، الأمر الذي يبرر استخدامها بحذر وتحت رقابة طبية وبجرعات عالية (تجريبية). يمكن لهذه الأدوية أن تؤدي إلى حالات اكتئاب أو هلاوس.

كما تستخدم حاصرات بيتا كمضادات لمعالجة الربو، القرحة المعدية، والعضجية، والآفات الشريانية. ومن حاصرات بيتا نجد ما يلي : (تستخدم في معالجة القلق، العدوانية، حالات الفصام وحالات الهوس).

الاسم العلمي	الاسم التجاري
propranolol	avlocardyl
clonidine	catapressan



6- السلوك العام للعلاج بمضادات القلق (المركبات /  
(tranquillisants)

سواء وصفت المركبات لوحدها أو بمشاركة المنومات، فإنها تشكل معالجة كيميائية اختيارية لحالات القلق المعممة ومختلف حالات الهياج. في حالات الاكتئاب، والتناذرات الذهانية الحادة والمزمنة يعتبر استخدام المركبات ذو قيمة بالمشاركة مع مضادات الاكتئاب : في حالة الاكتئاب القلبي. وكذلك مع المهدئات العصبية في حالة الذهان. أما طبيعة المكون tranquillisants، جرعاته اليومية وطريقة تناوله ترجع إلى نوع الأعراض وشدتها وإلى قابلية التأثير الفردية. أما الجرعات العالية، أو الاستخدام عن طريق الحقن، يحتفظ بها للحالات الاسعافية لتأثيرها المهدئ السريع :

- كالهجمات فوق العادة من القلق.

- حالات الهياج القلبي.

- الذهانات العضوية (بصورة خاصة الهذيان الارتعاشي الناجم عن الفطام الكحولي).

- الذهانات الوظيفية.

- حالات الاكتئاب أو الهذيان.

- القلق العصابي (nervose d'angoisse) يتطلب جرعات معتدلة أو متوسطة تعطى عن طريق الفم لخفض التوتر النفسي والتظاهرات الجسدية للقلق.



## - الآثار غير المرغوبة للمركبات

تتصف المركبات tranquillisants الفعالة بفعل مهدئ لما تؤخذ بجرعات كبيرة. يبرر هذا بعض الاحتياطات الخاص بالاستعمال، لذا ينبغي أن نتجنب الجرعات العالية والمتزايدة التي يطالب بها بعض المرضى الذين يميلون غالباً للوصف الذاتي لهذه الأدوية. في الواقع تتجم الآثار غير المرغوبة للمركبات بصورة خاصة عن فعلها المهدئ الذي يؤدي إلى :

- انخفاض مستوى اليقظة، مع نعاس نهاري، صعوبات في الانتباه والتركيز، وتباطؤ نفس-حركي.

- أثر مرخي للعضلات، وهن في الساقين والإحساس بالسكر، لذا ينبغي إخبار المريض بزيادة التأثير المحتمل لمضادات القلق عند مشاركتها بالمنومات، أو المهدئات العصبية، أو بصورة خاصة الكحول. ذلك لكون الأثر المهدئ الحاصل عندئذ يكون بخطورة بالغة عند القيام بالنشاطات التي تتطلب مستوى عال من اليقظة.

- أما الآثار العكسية للمركبات، فهي نادرة. فهي تلاحظ عند استعمال البنزوديازيبين لدى بعض الشخصيات من النمط الهستيرى الرهابي، الوسواسي أو الوهمي المرضي، التي تتهم غالباً الأدوية بإحداث العديد من الإزعاجات.

- في حالة نوبة القلق الحادة، وحالات الهياج القلبي، تتم المعالجة بمضادات القلق بمفردها أو بمشاركة منوم عن طريق الحقن لضرورة الاسعاف. ويبقى الموقف النفسي العلاجي للطبيب عند وصف العلاج هو الأساس. فالإصغاء للمريض ومساعدته على التعبير عن قلقه يشجعان على التهدئة الانفعالية.



## الفصل السابع

### مضادات الاكتئاب Les antidépresseurs



La dépression



تعرف حالة الاكتئاب أو ما يسمى بالإعياء النفسي أو الهمود النفسي بأنها مزيج من الشعور بالكآبة والحزن والإحباط واليأس مع اضطراب في المزاج والشعور بالذنب أو الإثم، يترافق ذلك مع الأرق وفقدان الشهية للطعام والصداع والإمساك وعسر الهضم. يشمل الاكتئاب مجموعة من الاضطرابات النفسية، منها حالة خفيفة يمكنها أن تتسبب في المزاج الهابط لكن لا يمكنه أن يمنع سير الحياة الطبيعية، ومنها حالة عنيفة يمكنها أن تؤدي إلى التفكير في الانتحار والتوقف عن الرغبة في الحياة

### 1. أسباب الاكتئاب :

يوجد للاكتئاب أربعة أسباب كبرى وهي كالتالي :

- أسباب نفسية عاطفية: ضعف الإيمان بالقدر، عدم الرضا، شدة الخجل، تحطيم المعنويات، الخوف من المستقبل... الصدمة النفسية الناجمة عن الإخفاق وال فشل والإحباط أو عن الإصابة بالأمراض المزمنة مثل السرطان أو الداء السكري

- أسباب سلوكية من ذات الشخص : العجز، كيفية التعامل مع التجارب السيئة، كتم التجربة قلة النوم، الفشل، شدة الغضب، العزلة، الحزن الشديد، الاهتمام المفرط بملاحظات الناس.

- أسباب جسدية : الغذاء الفقير، فقدان اللياقة البدنية، تعاطي المخدرات، عدم التوازن في الموصلات العصبية، نقص نشاط الغدة الدرقية.

- أسباب اجتماعية: أحداث الطفولة، الترهيب في التربية، مشاكل الأولياء، انفصال الوالدين، الأحداث المأساوية (اعتداء جنسي، موت أحد الأقارب...).



## 2 - أعراض الاكتئاب :

تختلف أعراض الاكتئاب باختلاف مراحل العمر :

- عند الأطفال : الشكاوى الجسدية، كثر الحركة، اضطراب القلق، فقدان الثقة بالنفس، الرهاب (الخوف المرضي)...
- عند المراهقين : تناول المخدرات، السلوك المضاد للمجتمع، ازدياد الحركة، مشكلات الدراسة، الانحراف الجنسي، إهمال المظهر الخارجي، الشعور بالفراغ...
- عند كبار السن : اضطرابات الذاكرة والقدرات العقلية، فقدان الإدراك بالزمان والمكان، الخوف الكاذب، تبدل الأحاسيس وقلة التركيز...

## 3 أنواع الاكتئاب :

يوجد للاكتئاب أنواع متعددة، ترتبط بالخصائص الشخصية والظروف النفسية والاجتماعية، والتنشئة والرعاية الأسرية والمجتمعية، ومدى تحمل الفرد لتلك الأحداث والمشكلات التي يتعرض لها.

### 1 - الاكتئاب العصابي :

يكون استجابة لحادثة محزنة يمكن تحديدها والتعرف عليها بالفعل، وفي هذا النوع من الاكتئاب يحدث المصاب عن نوع من اليأس والقنوط، يتناسب طردياً مع الحادثة أو الواقعة التي خيبت رجاءه أو فجعته، ويستمر هذا اليأس والحزن والانقباض فترة أطول من الفترة المعتادة، أي أن الإنسان السوي لو تعرض لمثل هذه الحادثة أو الواقعة لاستجاب لها بدرجة أقل من الانفعال والحزن.



## 2 - الاكتئاب الذهاني :

هو شكل متطرف من أشكال الاكتئاب يرتبط بحالة نفسية داخلية لا شعورية، والمصاب لا يدرك السبب الحقيقي لحزنه ولمشاعر التماسية التي تغمره الأمر الذي يضعف قدرة المقاومة والتحليل المنطقي لديه، ويسهل استسلامه للأوهام والهذات التي يتركز معظمها على تهويل مشاعر الخيبة وتوهم المرض واتهام الذات بالآثام والخطايا والدعوة إلى القصاص الذاتي.

## 3- الهوس الاكتئابي :

إن المريض يواجه حدوثه أول مرة حين يكون في العشرينات أو السنوات المبكرة من الثلاثينيات من عمره، وتتكون الأعراض الاكتئابية من شعور منتشر بالكسل أو الجمود والقصور الذاتي، وأفكار توهمية خادعة، وزيادة مشاعر الذنب والإثم، بالإضافة إلى إدانة الذات وبطء عام في التفكير والحركة. حيث يتعرض المريض لنوبات تتردد بين نوبات الاكتئاب ونوبات الهوس، وهي الحالة النفسية المعاكسة للاكتئاب، حيث تظهر لدى المصاب مظاهر الفرح المفرط والغبطة الشديدة والفعالية الزائدة وكأنه يكاد يطير من الفرح.

## 4- اكتئاب سن اليأس :

يظهر في سن متأخرة ويكثر عند النساء عن الرجال وأنه لا داعي لتفرقة عن الاضطرابات الاكتئابية ويظهر المرض في النساء بين سن 45-55 والرجال من سن 55-65 تتم فيه التغيرات العقلية والجسمية المصاحبة لسن اليأس. يظهر عند الرجال ضمور الغدد التناسلية والذي يكون أكثر وضوحاً في النساء لانقطاع الطمث.



## مضادات الاكتئاب (Les antidépresseurs)

تمثل مضادات الاكتئاب، أدوية تستعمل لعلاج المزاج الاكتئابي. بدأ تطوير هذه الأدوية لأول مرة سنة 1950. في بداية 1951 توصل جمع من الباحثين في مجال الأدوية المتكونة من كلاين وكالي وكران (Kline, Calley, Crane) إلى صنع عقار الابرونيازيد (l'Iproniazide) لعلاج مرض الدرن (القصور)، وهو عقار أكثر تشبيهاً لأكسدة أحادي الأمين (MOAIS) لعلاج الاكتئاب، ف لوحظ أنه يؤدي إلى السرور. في عام 1957، كان أول عقار استعمل من طرف كهان (Kuhn) لعلاج بعض أنواع الاكتئاب هو عقار الاميبرامين (l'Imipramine)، عبارة عن مركب يختلف عن الفينوتيازين وهذا لأن الكبريت يستبدل بالإتيلين. توالى الأبحاث بعد ذلك، وفي سنة 1977 قدم عقار فلو كستين ما أدى إلى تكوين مجموعة مضادات الاكتئاب. لقد أصبح اسم مضادات الاكتئاب يطلق بصفة عامة على مجموعة من العقاقير التي تستخدم لعلاج حالات الاكتئاب الشديد، والمرض العقلي الحاد.

### 1. آليات إحداث الاكتئاب





## كيفية تأثير مضادات الاكتئاب على مستوى المشابك .

في النشاط العصبي العادي، تتصل الخلايا العصبية فيما بينها بواسطة المشابك، أين يتم تبادل المعلومات بين الخلايا العصبية عن طريق الجزيئات الكيماوية التي يطلق عليها اسم النواقل العصبية (neurotransmetteurs) التي تم اكتشاف 40 نوعا منها. كل ناقل عصبي مختص في مجال معين (النوم، الأكل، النشاط الجسمي، الفريزة الجنسية...). لكن في بعض الأحيان يحدث خلا في هذا النشاط الكيماوي. ما يؤدي إلى إحداث حالة نفسية ومزاجية نتيجة الاكتئاب الذي يرجعه الباحثون إلى نقص في تركيز الأمينات الدماغية (Amines Cérébrales) واستقلاباتها.، حيث تتمثل في : النورأدرينالين، السيروتونين، والتيرامين، والاكتابامين. أما آليات إحداث حالة الاكتئاب ترجع إلى :

- نقص في تركيز النور أدرينالين (adrénaline) ومستقبلاته : مثل 3

- ميثوكسي، 4- هيدروكسي فنيل غليكول في الدم والبول.

- نقص في مستوى السيروتونين (Sérotonine) ومستقبله :

5- هيدروكسي إندول أسيتيك أمين H.I. A.A- 5 في البول.

- نقص في تركيز الأمينات الأخرى : التيرامين Tyramine،

والاكتابامين Octapamine...

## 2. تصنيف مضادات الاكتئاب

لقد تم اكتشاف حوالي 30 نوع من مضادات الاكتئاب. أما

من حيث التصنيف، نجد 4 أنواع :

- مثبطات الأنزيم المؤكسد الأحادي الأمين الانتقائي

(IMAOs) وغير الانتقائي (IMAO)



- مضادات الاكثاب ثلاثية ورباعية الحلقات (ATC)

- مثبطات إعادة أخذ السيروتونين الانتقائية (ISRSs)

- مثبطات إعادة أخذ السيروتونين والنورادرينالين. (ISRS)،

- مثبطات إعادة أخذ النورادرينالين (IRSNa)

أولا / مثبطات مونو أمينو أوكسيداز (IMAO)

مثبطات الإنزيم المؤكسد الأحادي الأمين (IMAO) عبارة عن أدوية عالية التأثير كمضاد الاكثاب، ونادرا ما يوصف هذا النوع من الأدوية في الوقت الحاضر بسبب الاحتياطات الغذائية التي تتبع لتجنب أزمة ارتفاع ضغط الدم الناتج عن الترامين (عند وصف مضادات الاكثاب مثبطة أكسدة أحادي الأمين يعطى الطبيب قائمة بالأطعمة التي يجب أن تجنّبها) طبيعيا، توجد مثبطات الإنزيم المؤكسد الأحادي الأمين في الكبد، الكلية، الرقبة والرئة والغدد الصماء والمخ...

في حالة الاكثاب، تتدخل أدوية مثبطات أكسدة أحادي الأمين (IMAO) على مستوى المشابك العصبية لتثبيط انحلال الأمينات الحيوية مثل السيروتونين، والنورابنيزين، والدوبامين يحدث باليتين وهما: آلية إعادة امتصاص الموصلات العصبية في ما قبل المشبك خلال جزيئات ناقلة خاصة، تقوم هذه بنزع الأمين (désamination) من الميتاكوندرية بواسطة الإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية. وآلية مثبطات أكسدة أحادي الأمين التي تعتبر عامة مساوية في الفاعلية لمضادات الاكثاب ثلاثية الحلقات ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين. تعمل مثبطات أكسدة أحادي الأمين في الجهاز العصبي المركزي، في الجهاز العصبي السمبثاوي بالضبط (Sympathomimétiques) في الكبد وفي القناة الهضمية، بحيث يؤيض مؤكسد أحادي الأمين من النوع (أ)



MAO.A النورابينفرين، السيروتونين، الدوبامين والتيرامين. أما مؤكسد أحادي الأمين النوع (ب) MAO. B يؤيض الدوبامين والتيرامين. أما فيما يخص الأدوية المثبطة لأوكسدة أحادي الأمين المتوفرة حاليا هي أربعة :

1 - مثبطات غير انتقائية وغير عكوسة :

الأشكال الصيدلانية	الجرعة الدوائية	الاسم التجاري	إسم الدواء
أقراص 25 ملغ و 50 ملغ.	100-25 ملغ/يوم مقسمة على ثلاث جرعات.	®Marsilid	إيبرونيازيد Iproniazide
أقراص 10 ملغ	20-10 ملغ/يوم مقسمة على عدة جرعات، والجرعة القصوى 30 ملغ	®Marplan	إيزوكاربوكسازيد Isocarboxazide
أقراص 15 ملغ.	45- ملغ/يوم والجرعة القصوى 75 ملغ/يوم.	®Nardil	فينلزين Phenelzine
	20-40 ملغ /يوم	®Parnate	ترانيل سبرومين



2. مثبطات انتقائية للإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية من

نوع (ب) (IMAOB) :

نوع العلاج	الاسم التجاري	إسم الدواء
لعلاج الشلل الرعاش	®Deprenyl (Humoryl®)	سليجين Selegiline Toloxarone
لعلاج الزهيمر	®Cyclopropylamine	سيكلوبروبيلامين
	® Moclamine	Moclobémide

3 - مثبطات خاصة للإنزيم المؤكسد للأمينات الأحادية النوع

(أ) (IMAOA) العكوسة :

نوع العلاج	اسم الدواء	
لعلاج اضطراب ثنائي القطب سريع الدوران	®Clorgyline	كلورجيلين

4 - مثبطات إنزيم مؤكسد لأمينات أحادية ذات الطابع

العكوس الحديثة (IMARS) :

الموكليبيمايد أوروركس Aurorex ، بفلوكستاتين

Befloxatine ، تتراندول Tetrindole بيراميدال Pyramidal.



## 1. دينامية مثبطات إنزيم مونو أمينو أوكسيداز (IMAO)

تساعد مضادات الاكتئاب أيضا في علاج الاضطرابات الأخرى، التي تشمل الألم المزمن، واضطرابات القلق، واضطراب الوسواس القهري. فيما يخص عمل مضادات الاكتئاب على تنظيم جهاز النقل العصبي للدماغ فهي كالتالي : تنقل المواد الكيميائية المعروفة باسم الناقلات العصبية (neurotransmetteurs)، الرسائل من خلية عصبية إلى أخرى داخل الدماغ. تلتصق هذه المواد الكيميائية ببعض الجزيئات الخاصة في الخلايا العصبية المعروفة باسم المستقبلات في حالتها إرسال واستقبال الرسائل. يوجد الإنزيم المؤكسد لأمينات أحادية داخل الخلية على الجدار الخارجي للميتوكوندريّة الذي يحل بروتوبلازم (حشوة) الأمينات الأحادية. ويشمل : السيروتونين النورابينيفرين والدوبامين والابينفرين والتيرامين. أما فيما يخص آلية التأثير تقوم هذه الأدوية بتثبيط نشاط إنزيم مونو أمينو أوكسيداز (M.A.O) في مستوى الخلايا العصبية وينجم عن ذلك تثبيط استقلاب الأمينات الدماغية، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى النورأدرينالين، والتيرامين، والسيروتونين، والتريبتامين ...

### - على مستوى الجهاز القلبي الوعائي

بعد تحرر كل من الدوبامين، النورأدرينالين والسيروتونين في المشبك العصبي وقيامها بعملها يعاد التقاط الجزء الأكبر منها من طرف ما قبل المشبك. أما الجزء الباقي يمكن استقلابه بعدة طرق، نذكر على سبيل المثال: تقوم مركبات I.M.A.O بتثبيط إنزيم M.A.O مؤدية إلى حدوث ارتفاع في مستوى الوسائط المستقلبة مثل:



الدوبامين، النورأدرينالين والسيروتونين لكونها تمتلك تأثيرا حلالا للودي (sympathique). يؤدي ارتفاع النور أدرينالين إلى تثبيط إنزيم M.A.O، ما يؤدي في الوقت نفسه وبآلية التلقيم الراجع السلبي إلى تثبيط إنزيم التيروسين هيدروكسيلازما يؤدي إلى تحويل مجرى استقلاب التيروسين إلى الترامين. كما يؤدي ال M.A.O المثبط إلى ارتفاع نسبة التيرامين وتحويل مجرى استقلابه، لتشكيل مركب الاكتاباميل بوجود إنزيم أوكسيداز. يرتبط الاكتاباميل مع المستقبلات الأدرينرجية لمنع ارتباط النور أدرينالين بها، ما يؤدي إلى إحداث توسع في الأوعية الإكليلية وفي الأوعية المحيطية، مؤديا بذلك إلى انخفاض الضغط عند ازدياد مركب الأكتاباميل بنسبة كبيرة.

### - على مستوى الميكروزومات الكبدية :

تبدي مثبطات مونو أمينو أوكسيداز M.A.O.I تأثيرات مثبطة لأنزيمات الأكسدة في ميكروزومات الكبد، مؤدية بذلك إلى تراكم الأدوية والوسائط المستقبلية بواسطة M.A.O.

### 2 - حركية مثبطات مونو أمينو أوكسيداز (IMAO):

تمتص مثبطات مونو أمينو أوكسيداز بسهولة في الأمعاء وتتوزع بشكل جيد. وتستقلب مركبات الهيدرازين بنفس الطريقة ومنها : الإيزونيازيد الذي يستقلب عن طريق الأستلة (acétylation) بواسطة أنزيم أستيل ترانسفيراز (acétyle transférase) حيث يخضع هذا الاستقلاب للعوامل الوراثية والجينات.

### . التداخلات الدوائية :

على مستوى الجسم، تزيد الIMAO مستوى الناقلات والأمينات الحيوية (السيروتونين، النورأدرينالين، والدوبامين)، لهذا



يجب ألا يستخدم مع الادوية التي لها نفس التأثير. لأن تداخل مضاد الاكتئاب مع مركبات أخرى يؤدي إلى أعراض ضارة بالنسبة للذي يتناولها. فتداخل ال-IMAO مع :

- 1- البريبتورات أو الكحول يؤدي إلى تدعيم التأثير المنوم.
- 2- الامفيتامين يؤدي إلى تثبيط استقلاب الأمفيتامين وتثبيط تحوله إلى باراهيدروكسي أمفيتامين التي تؤدي إلى وصول الأمفيتامين للدماغ بتركيز عالٍ جداً وزيادة تأثيره المنبه للدماغ.
- 3- مقلدات الودي والأغذية أو الأشربة الغنية بالتيرامي، تسبب نوبات حادة من ارتفاع الضغط الشرياني
- 4- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تؤدي إلى هبوط ضغط شرياني، ارتفاع درجة الحرارة، اختلاج عضلي
- 5- كاربامازيبين تسبب ارتفاع درجة الحرارة، هذيان، اختلاجات عضلية.

### . التفاعلات الجانبية :

تحدث مشبطات إنزيم مونو أمينو أوكسيداز (IMAO) عدة تأثيرات جانبية نذكر منها :

- تأثيرات مضادات الفعل الكوليرجيني (anticholinergiques) الانقباض، جفاف الفم، الرؤية المشوشة.
- تأثيرات الجهاز القلبي الوعائي: هبوط ضغط انتصابي، ضربات القلب، ضغط الدم المرتفع المحدثة بالتيرامين.
- اضطرابات جنسية : نقص الليبدو، عسر قذف منوي.



- اضطرابات الوزن، الحساسية الجلدية، تشوش الاحساس (التمل)، تقلص ارتجاع في عضلي.

- التأثير الجانبي لاستعمال الموكلوبيمابد: الدوخة، الغثيان، الارق.

#### 4 - الاستعمالات السريرية لمثبطات مونو أمينو أوكسيداز (IMAO)

تحتل مثبطات إنزيم مونو أمينو أوكسيداز في الاستعمالات السريرية المرتبة الأخيرة لمعالجة الاكتئاب، يرجع ذلك إلى تأثيراتها الجانبية الكثيرة.

- يرجع استعمال مثبطات إنزيم مونو أمينو أوكسيداز في حالة فشل المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية، وغير النموذجية أو مثبطات عودة التقاط السيروتونين النوعية S.S.R.I

- يشترط عند المعالجة أن يبدأ العلاج بالجرعات الصغيرة ثم تزداد الجرعة تدريجياً حتى نصل إلى الجرعة العلاجية الفعالة في حالة الاضطرار للتوقف عن هذه المركبات، يشترط أن لا يكون قطع المعالجة فجائياً، بل يجب أن يكون تدريجياً بتخفيض الجرعة كل 4-5 أيام.

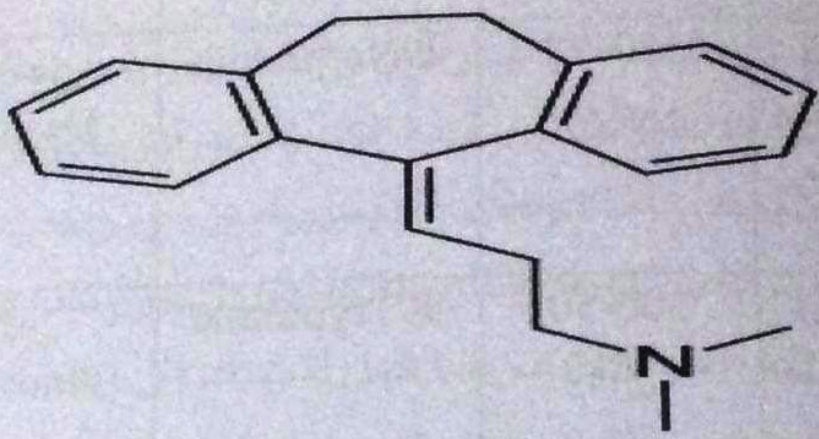
#### ثانياً - المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية

##### Les antidépresseurs tricycliques typiques

تمثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مجموعة من الأدوية كانت تستعمل منذ 1900 في علاج الاكتئاب يتوقف عمل هذه الأدوية على زيادة نسبة الأمينات الحيوية مثل النورادرينالين



والسيروتونين في الفراغ المشبكي، كما تحصر مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التقاط النورايبينفرين والسيروتونين إلى داخل العصبون. تعتبر مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أكثر شيوعاً وأكثر سلامة من مثبطات إنزيم مونو أمينو أوكسيداز (MAO). سميت بثلاثية الحلقة لكونها تتكون من حلقتين سداسيتين بينهما حلقة سباعية وتضم المركبات التالية:



- التركيب الكيميائي لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

الأشكال الصيدلانية	الجرعة الدوائية	الاسم التجاري	إسم الدواء
أقراص 10 ملغ - 15 ملغ. حبات 25 ملغ/مل	150-75 ملغ/يوم	.® Tofranil	إيميبرامين Imipramine
أقراص 10 ملغ - 25 ملغ. حبات 25	150-75 ملغ/يوم. كما يعطى أيضا 25	.® Anafranil	كلوميبرامين Clomipramine



ملغ/مل	ملغ I.M وفي الحالات الإسعافية I.V ثم ننتقل للعلاج الفموي		
أقراص 25 ملغ. حبيبات 25 ملغ/مل	300-50 ملغ/يوم	®Sormontil	تري ميبرامين Trimipramine
أقراص 10 ملغ - 25 ملغ. حبيبات 25 ملغ/مل.	150-75 ملغ/يوم	®Norpramin	ديسيبرامين Desipramine
أقراص : 10 ملغ - 25 ملغ. شراب: 5-10 ملغ/5 مل حبيبات 10 ملغ/مل	300-50 ملغ	®Tryptinole	أميتريبتلين Amitryptiline
أقراص: 10 ملغ - 25 ملغ.	100-20 ملغ/يوم	® Aventyl	نورتريبتلين Nortryptiline
أقراص 5- ملغ 10-15	60-15 ملغ/يوم	®Concordin	بروتريبتلين Protryptiline
أقراص: 15- ملغ 30	60-15 ملغ/يوم، وكحد أقصى 200	® Ludiomil	مابروتريبتلين Maprotryptiline



أقراص: 10 ملغ - 25 ملغ - 50 ملغ.	ملغ/يوم 150-75 ملغ.	®Sinequan	دوكسي بين Doxepine
أقراص: 50 ملغ	300-50 ملغ/يوم.	®Insidone	أوبي برامول Opipramole

### - دينامية المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية :

- تثبط مركبات الإمبرامين والكلوإمبيرامين والأميتريبتلين، وبدرجة أقل مركب نورتربتلين عودة التقاط النورأدرينالين والسيروتونين من الفراغ المشبكي. أما مركب الديسيبرامين، ومركب البروتربتلين فيثبطان عودة التقاط النورأدرينالين فقط دون السيروتونين يؤدي تثبيط إعادة التقاط النورأدرينالين من ما قبل المشبك إلى زيادة النورأدرينالين في الفراغ المشبكي. كما يؤدي تثبيط إعادة التقاط السيروتونين في الدماغ وبصفة خاصة في مستوى اللوزية في الجهاز اللمبي ( système limbique) المسؤول عن الانفعالات والفرح والحزن... إلى زيادة تركيز السيروتونين في تلك المناطق. كما- تؤدي زيادة الأمينات الدماغية مثل النورأدرينالين - السيروتونين إلى تعديل المزاج وإزالة الشعور بالحزن واليأس أو الميل للانتحار.

### - حركية المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية:

تمتص المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية بسرعة عن طريق الأمعاء وتصل للتركيز الأعظمي خلال ساعة. تكون نسبة ارتباطها مع البروتينات 92% وهي تتوزع بشكل جيد في مختلف أنسجة الجسم.



أما فيما يخص الاستقلاب، فهي تستقلب في الكبد بفعل الأنزيمات الميكروزومية، ويشمل ذلك التفاعلات التالية : استقلاب الإيمبيرامين إلى ديسبيرامين. وكذلك الأمر بالنسبة إلى الأميتريبتلين والدوكسيبين. تتشكل أما الإماهة فتتشكل نتيجة مركبات قابلة الانحلال في الماء وترتبط بحمض الغلوكورونيك مثال : الإيمبيرامين يتميه إلى هيدروكسي إيمبيرامين، وديسبيرامين يتميه إلى هيدروكسي ديسبيرامين. أما أنصاف أعمار المركبات ثلاثية لحلقات النموذجية فهي كالتالي :

اسم المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية	نصف العمر
أميتريبتلين	40-100 ساعة
إيمبيرامين	6-20 ساعة
نورتريبتلين	15-95 ساعة
يسبيرامين	8-28 ساعة

تطرح المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية ببطء (خلال 72 ساعة) عن طريق البول بمعدل 70% من الجرعة المعطاة ماعدا مركب دوكسيبين الذي يطرح حوالي 60% خلال 24 ساعة.

. التداخلات الدوائية مع المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية:

لا شك أن تداخل مضادات الاكتئاب المتمثلة في المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية مع مركبات أخرى يؤدي إلى أعراض



ضارة بالنسبة للذي يتناولها. فتدخل المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية مع:

- 1- I.M.A.O يحدث انخفاض في الضغط الدموي الشرياني، ارتفاع درجة الحرارة، ارتجاف الأعضاء، واضطراب عقلي...
- 2- مقلدات الودي يحدث زيادة التأثيرات الودية، بسبب تثبيط عملية عودة التقاط النور أدرينالين.
- 3- مثبطات الجهاز العصبي المركزي، مثل المورفين والكحول والباربيتورات يحدث زيادة التأثير المثبط للمركز العصبي المركزي.

4- مقلدات النظير الودي يخفف من تأثيراتها.

.التفاعلات الجانبية لمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية :

تؤثر المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي محدثة تفاعلات جانبية كالتالي :

1- التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي SNC

. تعاكس تأثير التريمورين، والأوكسي تريمورين التي تعمل على إحداث حالة الباركنسونية الكاذبة تجريبياً. كما تثبط ارتكاس اليقظة المحدث بفعل الأستيلكولين، أو الأريكولين والإيزيرين من مقلدات نظير الودي مثبطات الكولين استراز. كما لها تأثير مضاد للاختلاج العضلي المحدث بفعل الصدمة الكهربائية أو المحدث بتأثير البنتلين تترازول-و. تبدي تأثيراً مدعماً لفعل الأمفيتامين



وتظهر حالة النمطية وهي : اهتزاز الرأس بشكل مثلث يقوم بها الجرذ أو الفأر عند حقنه بالأمفيتامين مترافقاً مع هذه المركبات.

## 2- التأثيرات على الجهاز العصبي المحيطي

- تحدث الجرعات الخفيفة ارتفاعاً في الضغط الشرياني. ترفع تأثيرات الأدرينالين والنور أدرينالين المحيطية، وتنبه الأعصاب الودية.  
- تأثيرات أتروبيينية : تحدث جفاف الفم، الإمساك، توسيع حدقة العين، احتباس البول وتشوش الرؤية.

- تأثيرات قلبية وعائية: هبوط ضغط انتصابي ( Hypotension Orthostatique)، تسرع قلب انعكاسي.

- تأثيرات عصبية عضلية تضم : وهن عضلي، أرق، ارتجاف الأطراف، تعب عام، صداع، تعرق، خفقان قلب، ارتفاع الحرارة.

- تحدث هذه المركبات يرقاناً ركودياً، تورماً للخصيتين، ضخامة أثناء عند الذكور والإناث ضخامة وثر الحليب عند الإناث...

- التأثيرات الجانبية (السمية) عند تناول هذه المركبات

بجرعات عالية ( أكثر من 1غ ) بقصد الانتحار.

- سمية قلبية : اضطراب النظم والنقل الأذيني البطيني للقلب،

تسارع القلب، هبوط شديد في الضغط الشرياني.

- سمية عصبية : هذيان، هلاوس بصرية، اختلاجات عضلية

شبيهة بالصرع.

- أتروبيينية : زرق حاد (ارتفاع ضغط داخل البيت الأمامي

للعين)، جفاف الفم، التهاب اللسان، شلل الأمعاء، توسع الحدقة،

واحتباس بول.



- الاستعمالات السريرية لمركبات ثلاثية الحلقة النموذجية

تستخدم المركبات الثلاثية الحلقة النموذجية في حالات الاكتئاب، عدم الاتزان العاطفي حالات التشاؤم والسوداوية، حالات الهذيان المبطن بالكآبة، العصاب الوسواسي المبطن بالكآبة، الميل للانتحار. في معالجة السلس البولي عند الأطفال ذي المنشأ النفسي.

ثالثاً - مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات غير النموذجية

Les antidépresseurs tricycliques atypiques

تمثل مضادات الاكتئابية ثلاثية الحلقة غير النموذجية مجموعة من المواد غير المتجانسة من حيث البنية فهي ليست مثبطات أنزيم أحادي الأمين IMAO ولا مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TRICYCLIQUES، فهذه المركبات مثبطة لإعادة امتصاص السيروتونين وضادة السيروتونين، كما أنها لا تتميز بالخصائص الصيدلانية الكلاسيكية لثلاثية الحلقة. وتشمل هذه المجموعة أربعة مركبات وهي كالتالي :

جدول يوضح مجموعة مركبات ثلاثية الحلقة غير النموذجية

إسم المركب	الاسم التجاري	الجرعة الدوائية
البوبروبيون Bupropione :	®Welbutrin ®Zyban	200-300 ملغ يومياً. نبدأ بجرعة 100 ملغ والجرعة القصوى 450 ملغ/يوم.
الترازودون Trazodone	®Trazolan	150-200 ملغ يومياً. نبدأ بجرعة 50 ملغ والجرعة القصوى 600 ملغ/يوم



300-400 ملغ، نبدأ بجرعة 100 ملغ والجرعة القصوى 600 ملغ.	® Serzon	النيفازودون Nifazodone
15-30 ملغ ويفضل إعطائها مساءً.	® Norval	الميانسرين Mianserine
نبدأ بـ 60 ملغ، والجرعة القصوى 200 ملغ.		

. مميزات وخصائص المركبات ثلاثية الحلقات غير النموذجية

### 1 - مركب الترازودون Trazodone :

يستعمل الترازودون في علاج اضطراب الاكتئاب، كيميائياً يتصل هذا المركب بالنيفازودون وهو مشتق من تراي أزلوبيريدين الذي يشارك مركب ترايازلو الحلقي مع البرازولام والبنزوديازيبين مع التأثير المضاد للاكتئاب.

#### . دينامية الدواء :

مثبط انتقائي نسبي لإعادة امتصاص السيروتونين، يمتلك بعض نشاط السيروتونين بعد المشبك، تناول الترازودون لفترة طويلة يقلل عدد مستقبلات السيروتونين بعد المشبك من نوع (5HT<sub>2A</sub>) وبيتا الأدرينرجية.

#### . حركية الدواء :

يمتص الترازودون بسهولة من القناة الهضمية، بعد ساعة أو ساعتين من تناول الدواء يصل الدواء إلى المستوى الأعلى في الدم، يتم استقلابه في الكبد و85% من المستقبلات تفرز في البول.



## التفاعلات الجانبية :

من بين هذه التفاعلات نجد: التهدئة، انخفاض ضغط الدم، الدوخة، الصداع، الغثيان، جفاف الحلق بسبب إغلاق الفم الأدرينرجية. في حالة فرط الجرعة الأعراض الظاهرة: انتصاب القضيب لفترة طويلة، فقدان التنسيق العضلي، القيء والحمول.

التداخل الدوائية مع الترازودون :

إن تداخل مركب الترازودون مع :

الأدوية المثبطة للجهاز العصبي والكحول يؤدي إلى تأثيرها.

الفلوكسيتين يؤدي إلى زيادة تركيزه.

مضادات ارتفاع ضغط الدم يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم.

2. مركب النيفازودون Nifazodone :

للفلنيزودون تأثيرات مركنة ومسكنة على الجهاز العصبي المركزي، حيث يملك تأثيراً للاكتئاب ومضاد للقلق، ولا يحدث تأثيرات أتروبيينية ولا اختلاجات عضلية. أما فيما يخص التأثيرات القلبية الوعائية : يبدي النيفازودون تأثيراً خافضاً للضغط الشرياني ويسبب زيادة في الوزن.

دينامية الدواء :

مركب مثبط لامتصاص السيروتونين وأكثر ضعفا لإعادة امتصاص النورايبينفرين، يعمل كمضاد لمستقبلات السيروتونين من النوع (5HT<sub>2A</sub>) يعتقد أنه من خلال هذه العملية يعالج القلق والاكتئاب. يؤدي مثبط امتصاص السيروتونين إلى زيادته في الفراغ المشبكي وغلق



مستقبلاته. ينشط النيفازودون انتقائياً مستقبلات السيروتونين من النوع (5HT<sub>2A</sub>) الذي يعطي تأثيراً إضافياً مضاداً للاكتئاب والقلق. لا يوجد نشاط مباشر ذو معنى على مستقبلات ألفا<sub>2</sub> وبيتا أدرينرجية، وكولينرجية، والدوبامينرجية ومستقبلات البنزوديازيبين.

#### - حركية الدواء :

يمتص المركب بسرعة وكاملاً من القناة الهضمية، العمر النصفى للدواء يدوم 2-3 ساعات. يتم الحصول على مستوى الثبات للنيفازودون ومستقبلاته النشطة (هيدروكسي نيفازودون) خلال 4 إلى 5 أيام من وقت تناول الدواء.

#### - التفاعلات الجانبية :

من بين التأثيرات الجانبية نجد: الصداع، جفاف الحلق، النعاس، الغثيان، الدوخة، الإمساك، الأرق، اهتزاز الرؤية، خلل قليل في الوظيفة الجنسية، زيادة الوزن، انخفاض في ضغط الدم إحداث فشل في الكبد.

#### - التداخل الدوائي مع النيفازودون :

تداخل مركب النيفازودون مع :

- الهالوبريدول يؤدي إلى تبطئته ورفع مستواه

- الليثيوم يعمل على اشتداد تأثيراته الجانبية.

- الديجوكسين يبطئ استقلابه



### 3. مركب البوبروبيون Bupropione :

له تأثير مماثل لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ومثبطات إعادة امتصاص السيروتونين فهو يعمل على زيادة النورأدرينالين والدوبامين، لعلاج حالات الاكتئاب المبطن بالتوتر والقلق والتلملل واضطراب النوم. فهو مركب لا يحدث تأثيرات منومة أو أتروبينية ولا زيادة في الوزن.

#### - دينامية الدواء :

إن آلية عمل هذا المركب كمضاد للاكتئاب غير معروفة. في البداية كان يعتقد أن مركب البوبروبيون يعمل خلال غلق إعادة امتصاص الدوبامين، إلا أن تركيزه في الجهاز العصبي المركزي على الأرجح غير كافٍ ليؤدي إلى تثبيط إعادة امتصاص الدوبامين ذو معنى. لكن هناك بعض المعلومات تدل على أن البوبروبيون يبذل تأثيره كمضاد للاكتئاب بواسطة زيادة الفاعلية الوظيفية للنظم النورأدرينية.

#### - حركية الدواء :

يمتص الدواء جيدا في القناة الهضمية، حيث يصل إلى التركيز الأعلى في بلازما الدم خلال ساعتين من تناول عن طريق الفم، متوسط العمر 12 ساعة، يستقلب في الكبد وي طرح عن طريق الكلى بنسبة 90%، تمتلك المستقلبات نصف عمر أطول، لهذا تأخذ حتى 10 أيام لتصل إلى مستوى الثبات.

#### - التفاعلات الجانبية :

- التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا : الصداع، الأرق، شكاوي في الجهاز الهضمي والتنفسي، الغثيان وسرعة الاستثارة.



- الأعراض الذهنية : يصاحب في بعض الأحيان بالهلاوس والهذيان، بسبب تقوية التأثير على الناقل العصبي الدوباميني.

- انخفاض ضغط الدم الموضعي، زيادة الوزن، الدوخة أثناء النهار، التأثير المضاد للفعل الكولرجيني، في بعض الأحيان لوحظ جفاف الحلق، الإمساك والتشنجات.

- التداخل الدوائي مع البوبروبيون :

تداخل مركب البوبروبيون مع:

- مثبطات الإنزيم المؤكسد الأمينات الأحادية يحدث أزمة

ارتفاع ضغط الدم

- شادة الدوبامين مثل البارلوديل والامنتادين والليفودوبا بالتزامن

يحدث الهذيان والأعراض الذهانية والحركات الشاذة أثناء النشاط.

- الفلوكسيتين قليل الحالات سجلت الهلع والهذيان، أو التشنجات

- مع الليثيوم ربما يسجل تسمم بالجهاز العصبي المركزي

مشملا على التشنجات

- الكريمازيبين ربما يخفض تركيز البوبروبيون في بلازما الدم

5- الميانسرين Mianserine :

فهو مركب لا يحدث تأثيرات أتروبيينية أو اضطراب في نظم

القلب. لكنه يسبب التركين والتسكين والميل للنوم ويمكن

استخدامه عند مرضى الزرق (glaucome) أو ضخامة البروستاتة.



## . دينامية الدواء

يعمل مركب الميانسرين على رفع تركيز النوأدرينالين لا بتثبيطه، وإنما بالعمل على إفرازه في الفراغ المشبكي، ذلك بتثبيط مستقبلات  $H_2$  في ما قبل المشبك. كما يقوم بتأثيرات مضادة للهستامين  $H_1$ .

## . الحرائك الدوائية :

يمتص بشكل جيد عن طريق الأمعاء ويبلغ نصف عمره البيولوجي عند البالغين  $t = 10 \frac{1}{2}$  ساعات أما عند المسنين فهو حوالي  $t = 30 \frac{1}{2}$  ساعة لذلك يجب إنقاص الجرعة عند المسنين. يستقلب في الكبد ويتحول إلى : دي ميثيل ميانسرين، و-8-هيدروكسي ميانسرين.

## . التأثيرات الجانبية :

من التأثيرات الجانبية نجد : الغثيان، القيء، الميل للنعاس والشعور بالتعب العام، الدوخة الصداع، الأرق، وأحياناً جفاف الفم، وتصلب القضيب عند الذكور.

## . التداخلات الدوائية :

تداخل مركب الميانسرين مع المركبات المورفينية، أو الباربيتورات، أو البنزوديازيبينات أو الكحول أو خافضات الضغط الشرياني، يؤدي إلى زيادة التأثيرات الدوائية للدواء الثاني.



## رابعاً - المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين

### Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs)

تعتبر المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين (ISRSs) مركبات دوائية تشبه ثلاثية الحلقة المضادة للاكتئاب، من حيث التركيب والآثار الجانبية. تستعمل في الخط الأول لعلاج الاكتئاب والوسواس القهري واضطراب الهلع، إضافة إلى العديد من الاضطرابات الأخرى. فهي مركبات غير منومة ولا مركنة، ولا تتضمن تأثيرات أتروبيينية. تقوم بتخفيض الضغط ولا تسبب تشييطاً للعضلة القلبية عدا مركب الفيلافاكسين Venlafaxine الذي يسبب ارتفاعاً طفيفاً في الضغط الشرياني. لا تحدث الاختلاجات العضلية عدا مركب الفلوكسيتين Flouxetine . ولا تسبب زيادة الوزن. تتضمن المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين خمس مركبات أساسية وهي :

إسم المركب	الاسم التجاري	الجرعة الدوائية	الأشكال الصيدلانية
الفلوكسيتين Flouxetine	Prozac® flouzac®	نبدأ بـ 5 ملغ وكحد أقصى 80 ملغ والجرعة المتوسطة 20- 40 ملغ	أقراص 20 ملغ.
فلوفوكسامين	Luvox®	نبدأ بـ 50 ملغ	أقراص 50 ملغ



100 ملغ -	وكحد أقصى 300 ملغ والجرعة المتوسطة 100- 200 ملغ.	Faverin®	Fluvoxamine
أقراص 20 ملغ 30-ملغ	نبدأ بـ 10 ملغ وكحد أقصى 50 ملغ والجرعة المتوسطة 20- 40 ملغ. أقراص 20 ملغ - 30 ملغ.	Paxil® seroxat®	باروك سيتين Paroxetine
	نبدأ بـ 25 ملغ والجرعة القصى 375 ملغ والجرعة المتوسطة 75- 225 ملغ.	Effixon®	فينلافاكسين Venlafaxine
أقراص 50 ملغ 100 ملغ -	نبدأ بـ 50 ملغ والحد الأقصى 200 ملغ. والجرعة المتوسطة 100- 150 ملغ.	Zoloft® lustral®	- سيرترالين Sertraline

. دينامية (ISRSs) :



- تمتلك المثبطات الانتقائية لعودة التقاط السيروتونين نشاطا لمنع امتصاص السيروتونين دون منع إعادة امتصاص النورابينيفرين والدوبامين.

- في التأثير الإكلينيكي المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين تمنع 70 إلى 80 % من ناقلات السيروتونين ما يؤدي إلى رفع نسبته في الفراغ المشبكي ويجعله ينشط 14 مستقبل للسيروتونين.

- تعمل المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين على تثبيط عودة التقاط السيروتونين 5-HT خاصة 5-HT1A، 5-HT1D من قبل غشاء ما قبل المشبك، ما عدا مركب الفينيلافاكسين الذي يثبط عودة التقاط السيروتونين، والنورأدرينالين.

- المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين مجردة من الأنشطة الشاذة (Agonistes) والأنشطة الضادة (Antagonistes) على أي مستقبلات للناقلات العصبية.

- الحرائك الدوائية لـ (ISRSs) :

- تمتص مجموعة المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين من طرف الجهاز الهضمي مباشرة بعد تناولها عن طريق الفم، ويصل أعلى تركيز لها في بلازما الدم خلال 4-7 ساعات من تناولها.

- حتى يصبح المركب ذو فعالية يجب أن يكون بتركيزات علاجية فعالة، يجب أن يكون :

السيرترالين 25-50 نانوغرام /مل بلازما، الباروكسيتين 30-100 نانوغرام /مل بلازما، والفلوكسيتين 100-300 نانوغرام / مل بلازما.



جدول يوضح حرائك المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين

اسم المركب	الزمن للوصول إلى قمة التركيز بالساعة	نصف عمر للمركب	نصف العمر الاستقلاب	زمن حالة الثبات بالساعة	نسبة الترابط مع بروتين بلازما الدم
فلوكسيتين	7-6	6-4 أيام	16-4 يوم	35-27	95
فلوفوكسامين	7-3	15 ساعة	-	8-5	70
باروكسيتين	6-5	21 ساعة	-	10-5	95
سيرترالين	5،4 - 5،7	26 ساعة	1،4-26 ساعة	8	95

- يتم استقلاب مجموعة (ISRSs) في الكبد، حيث يستقلب كل من

مركب الفلوكسيتين والباروكسيتين في الكبد بواسطة CYP2D6.

- يتم الاستقلاب بنزع جذر المثل، حيث يستقلب الفلوكسيتين إلى

نورفلوكسيتين، والسيرترالين إلى نورسيراتالين. كما يستقلب مركب

الفلوفوكسامين بالأستلة. أما نصف العمر البيولوجي للسيراتالين =  $\frac{1}{2} t$

70-60 ساعة. ومستقلبه نورسيراتالين =  $\frac{1}{2} t = 150 - 200$  ساعة. أما

حجم التوزيع الدوائي لمركب الفلوفوكسامين هو حوالي 25 لتر/كغ.

نسبة الارتباط مع بروتينات البلازما هي حوالي 8%.



## - التفاعلات الجانبية :

تؤدي التفاعلات الجانبية لمثبطات عودة التقاط السيروتونين الانتقائية إلى تأثيرات عدة :

التأثيرات الهضمية، التأثيرات العصبية، الصداع، على الدم

1- التأثيرات الهضمية : تمتلك مركبات السيترالين والفلوكسامين، الفلوكستين والباروكستين نسبة مرتفعة من التأثيرات الجانبية على القناة الهضمية، ومن الأعراض الجانبية : الإسهال، الغثيان، فقدان الشهية، القيء وسوء الهضم، الدوار الميل للنوم، التوتر، القلق وآلام البطنية.

2- تأثيرات زيادة الوزن : يعتبر الباروكستين أكثر المضادات الانتقائية لالتقاط السيروتونين الذي يكون مصاحبا لزيادة الوزن، وهو مركب يمتلك نشاط مضاد للفعل الكولرجيني.

3- تأثيرات الصداع : يحتمل أن مركب الفلوكستين يتسبب في الصداع، في حين المثبطات الأخرى تستعمل في الوقاية من الصداع النصفي والصداع التوترى عند معظم الأشخاص.

4- تأثيرات الجهاز العصبي المركزي : يعتبر الفلوكستين أكثر المثبطات الانتقائية لإعادة السيروتونين الذي يسبب حالة القلق خاصة في الأسابيع الأولى، كما يتسبب في الأرق. ويسبب كل من السيترالين والفلوفوكسامين يسبب الأرق والنعاس. أما البروكستين والسيتالوبرام يسببان كثرة النوم.

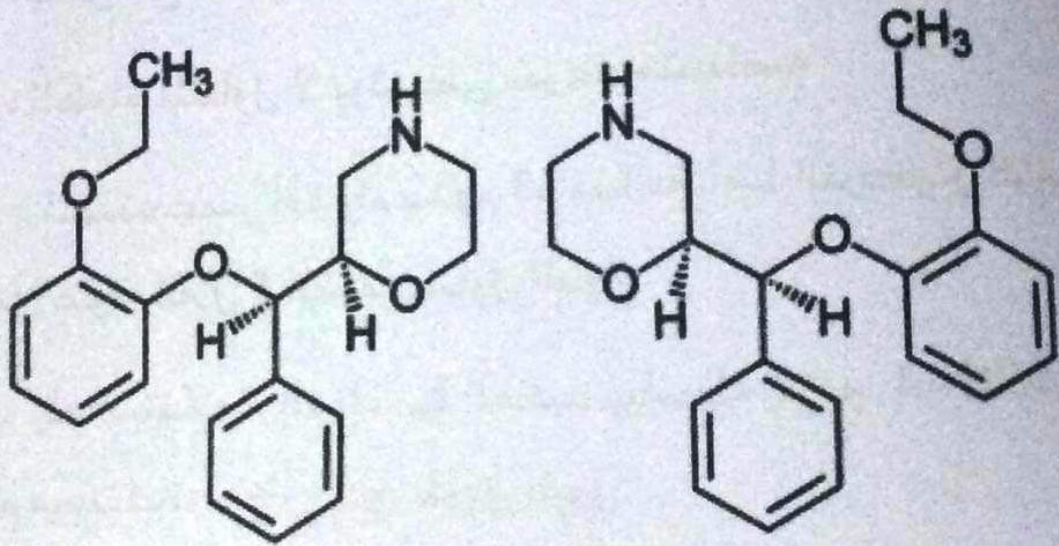


5 . تأثيرات على الدم : تؤثر المثبطات الانتقائية لالتقاط السيروتونين في وظائف الصفائح الدموية.

خامسا / مثبطات إعادة التقاط السيروتونين والنورأدرينالين (IRSNa)

تقوم مضادات الاكتئاب (IRSNa) بتهيئة إعادة التقاط بعض النواقل العصبية مثل السيروتونين والنورأدرينالين مما يؤدي إلى رفع تركيزهما. توصف هذه الادوية في علاج اضطراب الاكتئاب الذي يتميز بكثافة معتدلة أو شديدة ويستعمل أيضا في الوقاية من الانتكاس نتيجة اضطرابات الاكتئاب المتكرر.

يمثل المركب الريبوكستين Reboxetine ( فيسترا Vestra ) مضادا للاكتئاب حديث وفعال انتقائي لإعادة امتصاص النورأدرينالين ، لكنه قليل التأثير على إعادة امتصاص السيروتونين. لذا يمكن استعماله مع ال SSRI.



- التركيب الكيميائي للريبوكستين



## - دينامية Reboxetine :

- يمتلك الريبوكسيتين ألفة منخفضة مع المستقبلات المسكارينية، والكولنرجية.

- مثبط انتقائي لإعادة امتصاص النوأدرينالين، وكذا قليل التثبيط لإعادة امتصاص أحادية الأمين: السيروتونين والدوبامين. هو إذا مركب عالي الانتقاء وقليل التأثير في استقلاب السيروتونين.

- لا يتفاعل مع مستقبلات ألفا 1 و2 الأدرينرجية، والسيروتونينية، الدوبامينية والهستامينية.

## - حركية الدواء :

- يمتص الدواء من القناة الهضمية

- يصل إلى مستواه الأعلى في بلازما الدم خلال ساعتين

- الطعام المتناول لا يؤثر على سرعة امتصاصه

- نصف عمر الدواء يدوم 13 ساعة. أما التركيز الثابت،

فنهصل عليه خلال 5 أيام من تناول الدواء.

- يتم استقلاب الدواء في الكبد بواسطة إنزيم cyp4503A4،

ومعظم مستقبلاته تطرح عن طريق البول.

## - التفاعلات الجانبية :

الآثار الجانبية الأكثر شيوعا عند استعمال الريبوكسيتين :

تردد البول، الصداع، الإمساك احتقان الأنف، الدوخة والأرق،



جفاف الحلق، نقص الرغبة الجنسية، ارتفاع ضغط الدم وتسرع القلب، التعرق المفرط.

- التداخلات الدوائية

لا يجوز تداخل هذا الدواء مع

- أملاح الليثيوم - تريبتوفان

- M.A.O.I مثل فلززين - الكحول - مسكنات الألم

المورفينية - باربيتورات

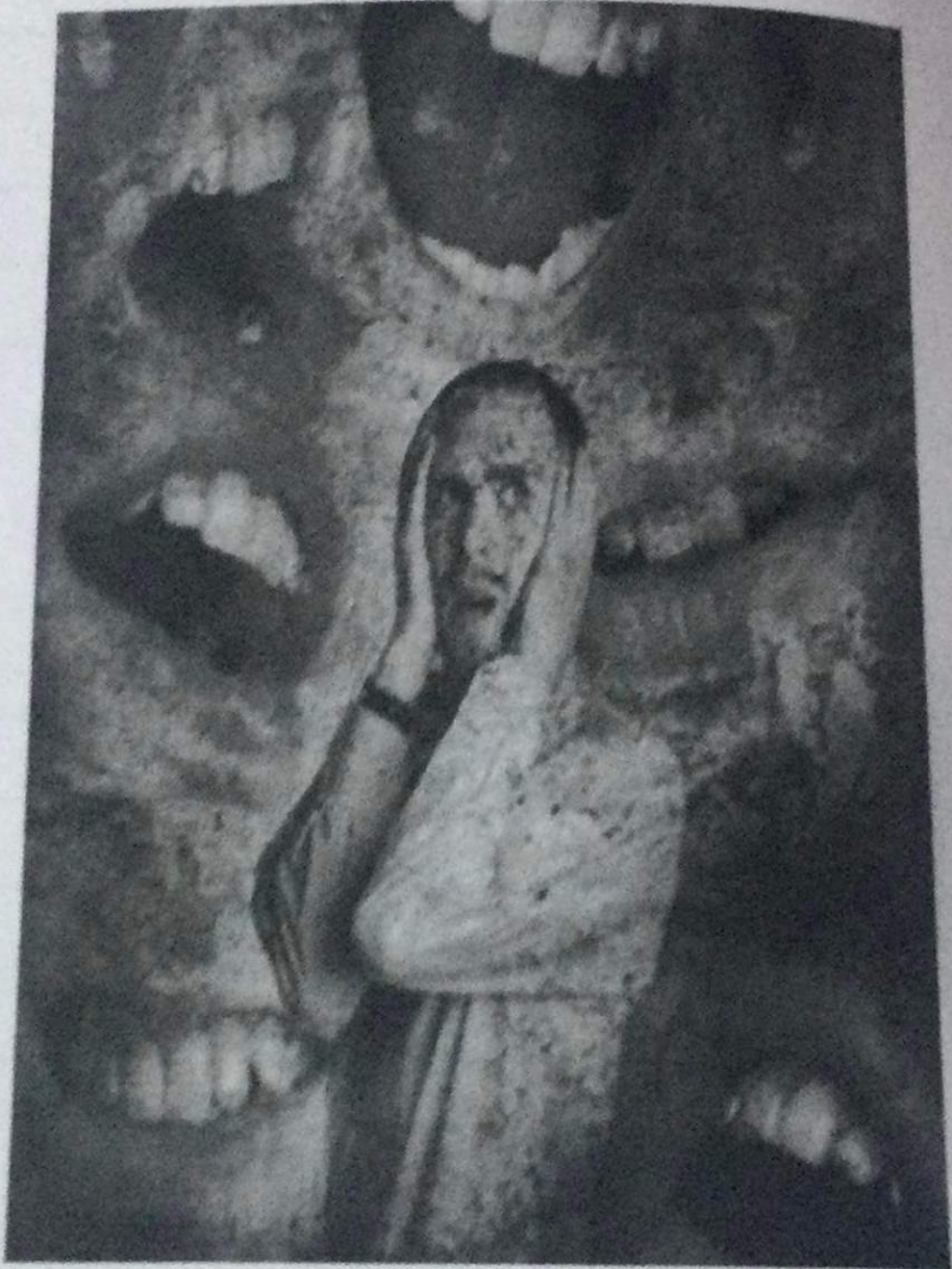
- أدوية الصرع.



الفصل الثامن

مضادات الذهان

Les antipsychotiques





الذهانات اضطرابات شديدة نتيجة حالات شاذة من التصور والتفكير. تؤدي بصاحبها إلى تعطيل إدراكه واستيعابه وذاكرته وعجزه عن رعاية نفسه. فالذهاني يعيش في دنيا خاصة به وتتناقص صلته بالعالم الواقعي. وللذهان عرضان : العرض الاول يتمثل في الأوهام وهي قناعات زائفة للمريض بتصوير أن يوجد من يتآمر عليه. أما العرض الثاني فيتمثل في الهلاوس وهي أشكال من التصور أو الإدراك الزائف لا أساس له ، وذلك من قبيل سماع أو رؤية أشياء غير موجودة في الواقع. كما يصيب الشخصية والسلوك بالتفكك والاضطراب، لذا يمنع المصاب بالذهان ان تكون له علاقة بالآخرين، فهو لا يعي أنه مريض. ويعد الفصام شكلاً من أشكال الاضطرابات الذهانية.

### مضادات الذهان

(Les antipsychotiques / Neuroleptiques)

بدأ استخدام الأدوية المضادة للذهان منذ الخمسينات عندما تم اكتشاف دواء ال chlorpromazine في فرنسا. وتم بعد ذلك استعمال دواء réserpine المستخلص من نبات رووالفيا لكن كان لهذا الدواء الكثير من الأعراض الجانبية ومنها إحداث الاكتئاب. فعند التعرف على الأدوية النفسية المستعملة في علاج الذهان نجد مصطلحين مستعملين في هذا المجال وهما : مصطلح Antipsychotiques وهو يشير إلى مجموعة من الأدوية التي لها استخدامات أخرى بالإضافة إلى تأثيرها المضاد للذهان. فهي تستخدم



في علاج بعض حالات القىء، وقبل إجراء العمليات الجراحية وعلاج بعض الاضطرابات الحركية. أما المصطلح الثاني هو Neuroleptiques وهي الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي وتحدث فيه بعض الاضطرابات. ويطلق هذا المصطلح على الأدوية المضادة للذهان لأنها تؤثر على الجهاز العصبي - الحركي بشكل كبير.

ويتفق المختصون على أنه لا يمكن معالجة الذهان إلا داخل مستشفى الامراض النفسية والعصبية. وفي الحالات المبكرة فإن الامل بالتحسن كبير، إلا أن النكسات محتمله وفي حال تأخر العلاج فالتدهور والنكسات هي النتيجة، إذ أن الذهان يتلف المخ، وتعتبر الذهانات الفصامية والهدائية أكثر أنواع الذهانات النفسية مقاومة للعلاج. فالعلاج يختلف بحسب نوع الدُّهان. فتناول الأدوية يكون من أجل ضبط الأعراض وتخفيفها إضافةً إلى المعالجة النفسية الكلامية.

### 1- تأثير الدواء

تعمل كل الأدوية المضادة للذهان على تثبيط مستقبلات D2 في مسارات الدوبامين في المخ. ويعني هذا أن الدوبامين الذي يتم إفرازه في المشابك يصبح له تأثير أقل. ويرتبط الإفراط في الدوبامين بالمسار الميزولمبي *mésolymbique* بحالات الإصابة بالذهان. وفي هذه الحالة يساعد تثبيط مستقبلات الدوبامين على مستوى ما بعد المشابك في التحكم بمرض الذهان. ولا تستهدف مضادات الذهان التقليدية المستقبلات الموجودة في هذا المسار على وجه التحديد دون



غيره. فهي أيضاً تثبط مستقبلات الدوبامين في المسار القشري المتوسطي (الميزوكورتيكال) وفي المسار الأحدوبي القمعي وكذا في المسار السوداوي المخطط. إلا أنه يعتقد أن تثبيط مستقبلات D2 في المسارات الأخرى يسبب بعض الآثار الجانبية والتي يمكن أن تحدثها مضادات الذهان التقليدية. ولقد صنفت مضادات الذهان التقليدية بشكل عام من حيث مستوى قوتها الذي يتراوح ما بين منخفض وعال. ويقصد بالقوة قدرة الدواء على الارتباط بمستقبلات الدوبامين.

كما يوجد لمضادات الذهان غير التقليدية تأثير مثبط مماثل على مستقبلات D2. إن بعضاً منها يثبط أيضاً بشكل كلي أو جزئي مستقبلات السيروتونين (وعلى وجه التحديد مستقبلات HT2AC5 و HT1A 5). وذلك بدءاً من دواء الريسبريدون الذي يعمل بقوة على مستقبلات السيروتونين، وانتهاءً بدواء الأميسووبرايد، الذي ليس له أي تأثير سيروتونيني. وربما يعزى إلى التأثيرات الإضافية لهذه الأدوية على مستقبلات السيروتونين السبب وراء كون بعضها مفيداً في تحسين "الأعراض السلبية" لمرض الشيزوفرينيا.

## 2 - الأدوية المضادة للذهان

تتقسم الأدوية المضادة للذهان حسب التركيب الكيميائي إلى عائلتين أساسيتين وهما: الفينوثيازين والبيوتيروفينون وكل عائلة تتضمن عدد من الأدوية.



الاسم التجاري للدواء	اسم الدواء	اسم العائلة
Nozinan	Lénomépromazine	phénothiazine -1
Largactif	Chlorpromazine	
Melleuil	Thioridazine	
Moditen Modicate	Fluphénazine	
Haldol	Halopéridol	butyrophénones -2
Droleptan	Dropridol	

- دواء الكلوروبرومازين chlorpromazine (largactif).

هو من أقدم الأدوية المستخدمة في علاج الذهان، إذ اكتشف عام 1952 وبدأ استخدامه عام 1963 وينتمي إلى مجموعة الفينوثيازين، ويعرف تحت العديد من الأسماء : promacid, neurazine largatif, sparine ويوجد منها صور عديدة كالأقراص (10، 25، 50، 100ملغ) والحقن العضلي والنقط gouttes والتحميلات الشرجية suppositoires. تستخدم هذه المجموعة من الأدوية في الحالات المصحوبة بالهياج وكثرة الحركة الشديدة. ويستخدم هذا الدواء في الفصام الحاد والمزمن واضطرابات السلوك في حالات



التخلف العقلي. كما يستخدم في الطب العام كمضاد للقيء. له خواص مضادة للادرينالين وهذا ما يسبب خفض ضغط الدم كما له تأثير مضاد للكولين الذي يتسبب في جفاف الحلق وزغلة الرؤية.

- دواء ثيوردازين thiordazine

دواء مزيل للقلق الذهاني، يعرف بالاسم التجاري melleril، يوجد في شكل أقراص (200، 30 ملغ) وتتراوح الجرعة اليومية منه بين 100-800 ملغ وهو من أكثر الأنواع سلامة في الاستعمال نظرا لقلة الأعراض الجانبية الناشئة عنه. ويستخدم في حالات الهياج وكثرة الحركة أيضا وإن كان تأثيره ضعيفا في الحالات المصحوبة بالهلاوس.

- دواء سوليريدي : sulphiride

يستخدم بجرعات تتراوح بين 50-200 ملغ ويوجد على هيئة أقراص 200 ملغ وكبسولات 50 ملغ ويتميز هذا الدواء بتأثيره المضاد للهلاوس والهداءات وله تأثير مضاد للاكتئاب كما أن تأثيره المهدئ، ضعيف إذا ما قورن بالأنواع الأخرى ويمكن استخدامه في حالات اضطراب المعدة وقرحتها أيضا.

- دواء ليفونيمومازين lévonémomazine

يستخدم تحت اسم nazinan وهو محلول يستعمل بجرعات (20-25 ملغ) وعادة إما يعطى دواء largactif أو nazinan إذ يعطى في الحالات النهائية المصحوبة بالهياج وكثرة الحركة تعطى في البداية جرعات بسيطة وقد ترتفع الى 400 ملغ في اليوم.



### - دواء هالوبيردول halopéridol

يستخدم تحت اسم Haldol (Salinace)، ويوجد على شكل أقراص (1، 5-5 ملغ) ويستخدم في علاج الذهان بشكل عام والهوس بشكل خاص، فهو مضاد للهلاوس والبهذاء وأعراض التفكك، له تأثير فعال في السيطرة على الهياج والتوتر الشديد، كما أن له العديد من الاستخدامات الأخرى مثل الإفراط الحركي عند الأطفال واللزمات الحركية... الخ. وتتراوح الجرعة اليومية بين 6-12 ملغ وأكثر أعراضه الجانبية حركية ومع ذلك يستخدم مع كبار السن لأنه أقل تأثير على ضغط الدم.

### - دواء فلوفينازين Fluphenazine

يستخدم تجارياً تحت اسم Modecate (25 ملغ) وهو من الأدوية المضادة للذهان وفي صورة سائل زيتي يتم حقنه عضلياً يتم استعماله في الحالات التي تتطلب علاج طويل، وفي الحالات التي تضمن فيها استمرار المريض في العلاج أو يرفض تناول الدواء عن طريق الفم. ولهذا الدواء مفعول التشييط النفسي والسلوكي للمريض.

### 3- الامتصاص والتمثيل

يتم امتصاص الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم بواسطة المعدة ويصل أقصى تأثير لها بعد 2-4 ساعات. أما الأدوية التي تؤخذ عن طريق الحقن العضلي فهي أسرع امتصاص ويظهر تأثيرها خلال 15-30 دقيقة، وتصل إلى أقصى تأثيرها بعد 30-60 دقيقة. ويتم



تمثل هذه الأدوية في الكبد ويصل نصف حياة معظمها بين 12-24 ساعة وهي قابلة للذوبان في الدهون ولذلك تستطيع أن تمر حاجز الدم - المخ وتصل بتركيز عال إلى أماكن تأثيرها في المخ. أما الأدوية طويلة المفعول مثل (Modecate) والتي تكون في صورة زيتية تقلل من معدل امتصاصها وبالتالي فهي تطيل في مدة تأثيرها ويتراوح في نصف الحياة بين 7-10 أيام وقد تصل إلى أسبوعين.

#### 4- الأعراض الجانبية لمضادات الذهان

إن مضادات الذهان كغيرها من الأدوية لها عدد من الآثار الجانبية. يوجد احتمال أن استخدام مضادات الفصام لفترة طويلة هو المسبب للأعراض نظراً لزيادة عدد مستقبلات الدوبامين وزيادة نشاطه وزيادة حساسية مستقبلاته. ومن هذه الأعراض :

#### - أعراض الجهاز العصبي

- أعراض الرعشة الخفيفة باليدين والشد العضلي Rigidité
- تقلص حاد في العضلات خاصة الرقبة والفك والعين مع التواء الرقبة إلى الأمام أو الخلف.
- عدم الاستقرار الحركي وهي عدم استقرار المريض في مكان واحد فيظل في حركة دائمة.
- اضطراب الحركات المتأخرة تظهر بعد سنوات من العلاج ويظهر عند 20% من المرضى خاصة الإناث تأخذ أشكال: المضغ المتكرر دون الحاجة إلى ذلك، حركات لا إرادية في الفم ومص



الشفاه، حركات لا إرادية في اللسان والخددين. لهذا يستعمل دواء Artan المصحح.

- اضطراب النوم بحيث يحدث أرق زائد يختفي خلال الأيام الأولى من العلاج.

- التشنجات: بعض الأدوية تزيد من حدوث التشنجات وهذه الأدوية ممنوعة لمرضى الصرع

### - الأعراض الجانبية العصبية والعضلية

أعراض الشلل الرعاش "مرض باركينسون Parkison" يتصف هذا المرض ببطء الحركة ورعشة وتصلب بالجسم ويعتبر ببطء أو انعدام الحركة هي أول هذه الأعراض أما الارتعاش فيكون في صورة حركة التسبيح وتتصف بكونها منتظمة إيقاعياً تزيد عند الراحة... أما التصلب أو التخشب فيظهر أكثر في الأطراف مثل الذراعين والساقين.

### - شد وتوتر مفاجئ في العضلات

هي شد في العضلات قد يكون مستمرا أو مؤقتا أو يأخذ المريض أوضاعا غير طبيعية نتيجة ذلك الشد العضلي، ويحدث غالباً في عضلات الرأس والرقبة والظهر ويكون مصحوباً بألم شديد وتصلب في العضلات وقد يحدث أيضاً في عضلات الذراعين والساقين. ويحدث في عضلات الوجه خاصة عضلات المضغ (التي تستخدم في مضغ الطعام) مما ينتج عنه شد عضلي وتعلق العين



لأعلى وللخارج قليلاً وهى مؤلمة وفيها لا يستطيع المريض تحريك عينه  
وإذا حاول ينتج عنه ألم شديد.

### - بطء الحركة أو انعدامها

قد تكون أهم وأخطر الأعراض الجانبية السلوكية وفيها لا  
يقوم المريض بأى حركة من تلقاء نفسه ولا يتكلم من تلقاء نفسه،  
وقد يأخذ أوضاعاً غير طبيعية لفترات طويلة، كما أنه يجد صعوبة  
في بدء أى نشاط أو حتى عاداته الطبيعية خلال اليوم. تتراوح شدة  
الأعراض من مجرد بطء أو انعدام حركة الساعدين عند المشى  
وضيق الخطوة إلى بطء الكلام وصعوبة في القيام بالأنشطة اليومية  
العادية وقد تتطور إلى فقدان الاهتمام بالعمل ثم كل شئ.

### - التملل الحركي

لا يوجد تعريف عالمي متفق عليه للتملل الحركي لأنه في  
الغالب عرض يصفه المريض وليس للطبيب دور كبير في تشخيصه  
وهو شعور بعدم الراحة المستمر، غالباً ما يصفه المريض بعبارات  
مثل: لا أستطيع الجلوس لفترة طويلة، لا أشعر بالراحة في أى وضع،  
يضطر فيه المريض إلى القيام والجلوس المتكرر، الذهاب والمجيئ  
المتكرر، التملل في الوقفة بمعنى تبديل الوقوف على القدمين. وقد  
يلاحظ على هؤلاء المرضى عدم الاستقرار في الجلسة حتى يجلس  
المريض وقتاً قصيراً غير مستقر يهز رجليه ولا يستطيع الإبقاء على أى  
وضع أكثر من دقائق معدودة.



## - الاعراض الجنسية

تقلل الادوية من الرغبة الجنسية وتقلل وتضعف الانتصاب وتحدث اضطرابات جنسية أخرى عند السيدات.. والجدير بالذكر أن اللوكسابين لم تسجل له أية أعراض جانبية على الناحية الجنسية.

### - أعراض الجهاز العصبي الذاتي

- جفاف الحلق - زغلة الرؤية - الغثيان والإمساك
- صعوبة البول - فقدان القدرة على القذف في الجماع.
- انخفاض ضغط الدم - الدوخة - اضطراب دقات القلب ونوبات إغماء.

### - أعراض الجهاز الغدي

تؤثر الأدوية على الهيبوثلاموس الذي يؤثر بدوره على الغدة النخامية - لذلك تظهر الأعراض التالية:

- انقطاع الطمث أو اضطراب الدورة الشهرية.
- تورم الثديين وإفراز اللبن منهما (زيادة هرمون البرولاكتين).
- زيادة الوزن بسبب تأثير مراكز تنظيم الشهية للطعام في الهيبوثلاموس.

- حساسية الأدوية المضادة للذهان : تظهر عدة أعراض:

- الصفراء (hepatite)

- حمرة الجلد

- نقص كرات الدم البيضاء

- الطفح الجلدي



- أعراض نفسية
- ظهور أعراض الاكتئاب
- زيادة القلق في بعض الحالات.
- تشوش شديد في الوعي
- زيادة الأعراض النهائية
- التجوال الليلي somnanbulisme
- أرق أحلام مزعجة
- زيادة أمراض الفصام
- اضطراب النشاط النفسي الحركي.
- متلازمة "توريت" الأجلة

وهي نوع من الاضطراب السلوكي والحركي غير معروفة السبب يحدث في الطفولة يتصف بوجود لازمة صوتية أو حركية مزمنة متكررة. تكرار الكلام المسموع، تكرار الحركة (تقليد مستمر)... وقد أثبتت بعض الدراسات أن متلازمة "توريت" الأجلة تحدث نتيجة عدم التوازن بين زيادة نشاط الدوبامين ونقص نشاط الأستيل كولين، وأثبتت الدراسات أن الهالدول له دور كبير في علاج هذه المتلازمة ومن الملاحظ أن الأدوية التي تستخدم في علاج هذه المتلازمة هي نفسها تلك الأدوية التي تسببها إذا استخدمت لفترة طويلة.

### - أعراض ذهانية آجلة

يقصد بها الأعراض الذهانية (الضلالات والهلاوس) المصاحبة للتوقف عن العلاج بمضادات الذهان أو الناتجة عن تقليل الجرعة



الدوائية ذلك نتيجة زيادة حساسية مستقبلات الدوبامين بعد الاستخدام الطويل للمضادات التي تسبب إغلاق هذه المستقبلات لفترة طويلة. تحدث هذه الأعراض بعد 4-9 أسابيع على الأقل من الاستخدام المنتظم لمضادات الذهان وتحدث معها بعض الأعراض الأخرى نتيجة زيادة حساسية مستقبلات الدوبامين مثل اضطراب الحركة الآجل يكون معها ارتفاع في نسبة البرولاكتين وهو هرمون يفرز من الغدة النخامية يؤدي إلى اضطرابات جنسية.

### - متلازمة مضادات الذهان الخبيثة

وتتميز بارتفاع الحرارة، تصلب العضلات، تغير حالة الوعي "انخفاضه"، إسراع ضربات القلب، ارتفاع ضغط الدم والعرق الشديد ودائماً يحدث تصلب العضلات قبل ارتفاع درجة الحرارة وقد يفقد المريض الوعي وقد يصاب بغيوبة وقد لا يستطيع التحكم في البول أو البراز.



## خاتمة

حاولنا في هذا الكتاب التعرض لعلم الأدوية النفسية بشكل مبسط وسلس، مع ميل واضح للاقتصار على المعلومات الدقيقة التي تهتم الطالب في علم النفس. لذلك تفادينا الحشو والاطناب والدخول في تفاصيل تبعد الأخصائي في علم النفس عن وظيفته الأساسية والتي تتجسد من خلال معرفته بأنواع الأدوية النفسية المختلفة الموصوفة في علاج الاضطرابات النفسية والعقلية على حد سواء وكذا تأثيراتها وأعراضها الجانبية، وهذا حتى يبنى خطته العلاجية ومتابعاته للحالات مرفقا بمختلف التصورات والمناحي العلاجية السليمة، مبتعدا في ذلك عن متابعة السقم دوائيا، متأرجحا بين دوره ودور العاملين معه في ذات القطاع.

لذلك حاولنا أن نفرد فصولا متميزة تخدم بعضها بعضا، علها تمكن القارئ من بسط مفهوم واسع ودقيق لعلم الأدوية النفسية. راجين أن يجد كل الطلاب ومختلف القراء ضالتهم في هذا الكتاب.



## قائمة المراجع

- رضا رشدي، (2006) ، المرجع الدوائي في الطب النفسي، مكتبة أنجلو المصرية، مصر.
- جمعية الطب النفسي الأمريكي، (2004) (DSM-IV-TR) مرجع سريع الى المعايير التشخيصية من الدليل التشخيصي والإحصائي المعدل للأمراض العقلية، ترجمة تيسير حسون، دمشق.
- فايز قنطار، مصطفى بصل، (2003)، علم النفس الصيدلاني، الطبعة الثانية، منشورات جامعة دمشق، سوريا.
- فيصل محمد خير الزراد (2000)، الأمراض النفسية - جسدية، أمراض العصر، الطبعة الأولى، دار النفائس، بيروت، لبنان.
- مطيع رثيف سليمان، (2005) الامراض النفسية المعاصرة، دار النفائس، بيروت، لبنان.
- Baudrant.M, Olie.J.P, (2001), La prise en charge médicamenteuse de la dépression, Revue Actual. Pharm.
- Brust. J. C, (2007), aspects neurologiques de l'addiction, traduit par Céline Gras, éd.Elsevier Masson.
- Chaleon. J, (1985), pharmacie, 4émé édition, Maloine editeur, paris.



- Cohen.Y, (1981), Abrégé de pharmacologie. Éd Masson, Paris.
- Denis.R, Senon. J-L, Tournier.N, (2006), Médicaments en psychiatrie, Rueil-Malmaison, Lamarre, Paris.
- Dertrant.G et Katzung, (1998), pharmacologie fondamentale clinique, rousselet edition ESTEM, Paris.
- Desclin. J, (2006),La schizophrénie.Ce que les familles et les proches des malades devraient savoir, [www.mens-sana.be](http://www.mens-sana.be), consulté le 11/11/2013.
- Edwards.D, Pellizzoni.C, DeBreuel.HP, Berardi.A, magnésium de Castelli, Frigerio.E, Poggesi.I, Rocchetti.M, Dubini.A, Strolin Benedetti. M, (1995), Pharmacocinétique de reboxetine dans les volontaires en bonne santé. Choisissez les doses, les linéarités orales et la protéine de plasma liant. Biopharmaceutics et disposition de drogue
- Fleishaker JC (2000). Pharmacocinétique clinique de reboxetine, un inhibiteur sélectif de reuptake de nopépinéphrine pour le traitement des patients présentant la dépression. Pharmacocinétique clinique.
- Ginest.D, (1997), guide de bon usage des psychotropes, éd Doin, Paris.
- Girand. C, (1999), tables d'utilisation des médicament éd Masson, paris.



- Healy.D, (2009), Les médicaments psychiatriques démystifiés, éd.Elsevier Masson, Paris.
- Hugues.F.C,(1980), les grandes classe médicamenteuses, éd, Bordas,paris.
- Médicaments psychotropes et les cytochromes.  
<http://www.lucire.com> consulté le 11/11/2011.
- Monnet.F.P, (2004), Dépression et facteurs protéiques de l'adaptation cellulaire : implication des traitements antidépresseurs.- Ann. Méd.Psychol.
- Olie J.P, El Omari.F, Spadone.C, Lépine.J.P, (2002), Résultats d'une enquête sur l'usage des antidépresseurs en population générale.
- Olive, 1982. Pharmacologie, cours de médecine, 3ème edition, puf, Alger.
- Pelissolo Antoine, (2005), Bien se soigner avec les médicaments psy : antidépresseurs, tranquillisants, somnifères, Paris, Éd. Odile Jacob.
- Pelissolo. Antoine, (2001), Des troubles anxieux à la dépression, Éd. Phase, Paris.
- Philippe Pignarre, (2001), Comment la dépression est devenue une épidémie, La Découverte, Paris.



- Pignarre.P, (2006), Les malheurs des psys : psychotropes et médicalisation du social, éd. La Découverte, Paris.
- Rouillon. F, (2000), guide pratique de psychiatrie, MMI édition, Créteil, Paris.
- Senon.J.L, Richard.D, (1997), les tranquillisants et les hypnotiques. première édition. Puf. Paris.
- Spadone.C, (1997), les médicaments psychotrope, Ed, Dominos Flammarion, Paris.
- Stahl.S. M, (2002) Psychopharmacologie essentielle,ed Flammarion, Paris.
- Weiss J, SM De Dormann, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyanvash N, Haefeli N, (2003), Inhibition de P-glycoprotéine par de plus nouveaux antidépresseur, Journal de la pharmacologie et de la thérapeutique expérimentale.
- Wienkers.L.C, Allievi. C, Hauer.MJ, Wynaldam.A, (1999). Métabolisme du cytochrome, P450-Mediated des différents énantiomères de l'agent Reboxetine d'antidépresseur dans les microsomes humains de foie ». Métabolisme et disposition de drogue.



طبع بمطبعة دار هومه - الجزائر 2018

34، حي لبرويار - بوزريعة - الجزائر

الهاتف: 021.94.19.36 / 021.94.41.19

الفاكس: 021.79.91.84 / 021.94.17.75

[www.editionshouma.com](http://www.editionshouma.com)

email : [Info@editionshouma.com](mailto:Info@editionshouma.com)





دار  
شوما

للطباعة والنشر والتوزيع  
34 حي البرويار - بوزريعة - الجزائر

للناشر: 023 19 13 54  
للطباعة: 023 19 13 56  
023 19 13 57 023 19 13 58

4/605

[www.editionshouma.com](http://www.editionshouma.com)

[e-mail:info@editionshouma.com](mailto:info@editionshouma.com)

السعر: 520 دج

ردمك: ISBN: 978-9931038900



789931 038900