

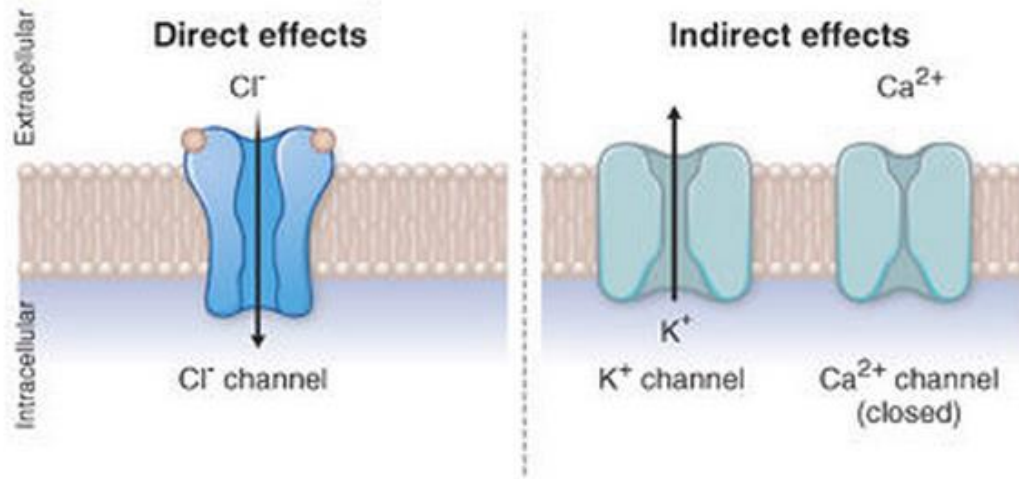
# حالات القلق والمنومات

## Anxiolytics and Hypnotics

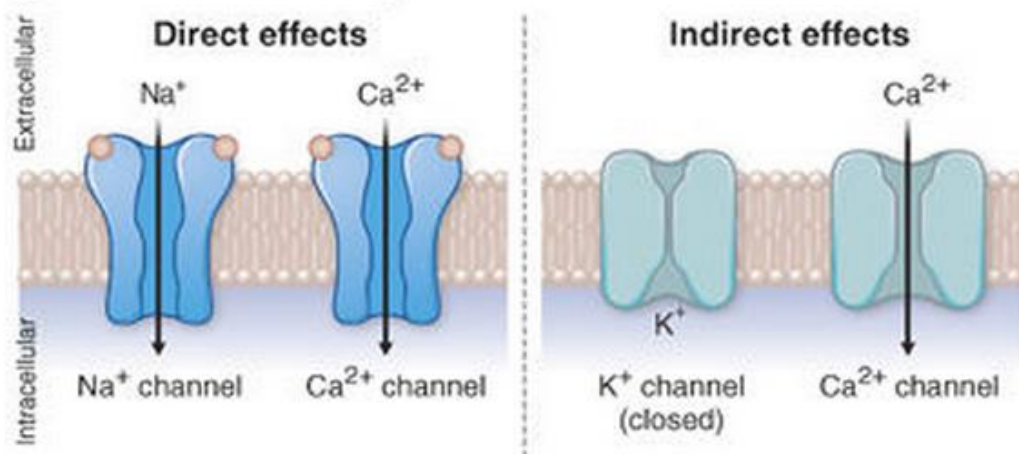


# مقدمة

## A Effects of inhibitory neurotransmitters



## B Effects of excitatory neurotransmitters



➤ تنظم الوسايط العصبية المثبطة (مثل GABA) والمحفزة (مثل الغلوتامات) مجموعة من العمليات السلوكية بما فيها النوم، التعلم، الذاكرة والإحساس بالألم. وتحدث هذه الوسايط تأثيرها من خلال تغييرها لناقلية قناة أو أكثر من القنوات الشاردية:

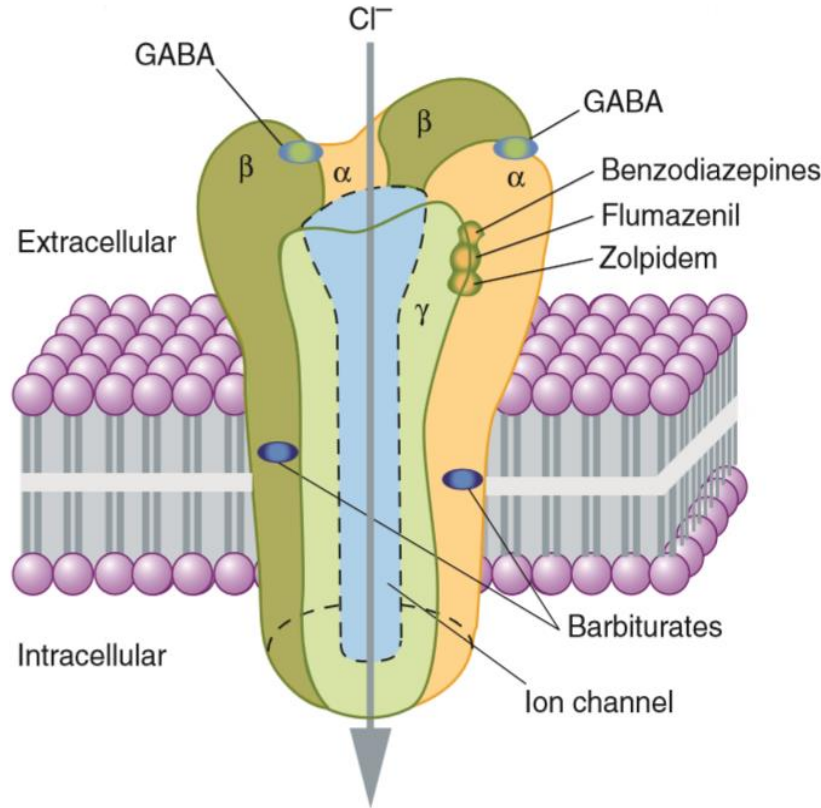
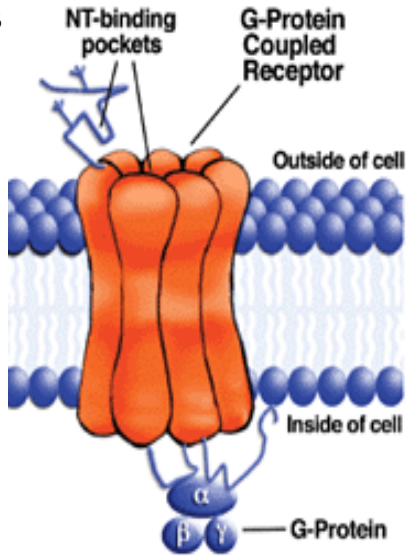
– الوسايط المثبطة يمكن أن تفعل فتح قنوات  $K^+$  لتؤدي إلى تدفقها للخارج Efflux أو فتح قنوات  $Cl^-$  لتؤدي إلى تدفقها للداخل Influx ← فرط استقطاب الغشاء ← تثبيط استثارة الخلية.

– الوسايط المحفزة يمكن أن تفعل فتح قنوات  $Na^+$  مؤدية إلى تدفقها للداخل وبالتالي إلى نزع استقطاب الغشاء أو أن تفعل إغلاق قنوات  $K^+$  (قنوات التسريب) مؤدية إلى إنقاص جريان شوارد  $K^+$  إلى خارج الخلية ← إعطاء استجابة نازعة للإستقطاب محفزة للخلية.

➤ تُعد المركبات الدوائية التي تؤثر على النقل العصبي للـ GABA بما فيها البنزوديازيبينات والباربيتورات ذات أهمية سريرية كبيرة فهي تؤثر على: اليقظة والانتباه، تشكيل الذاكرة، القلق، النوم والتوتر العضلي.

# GABA Receptors المستقبّلات الغابوية

GABA<sub>B</sub>



• هنالك نمطان للمستقبّلات GABA:

– مستقبّلات GABA الشاردية (GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>C</sub>): هي عبارة عن بروتينات غشائية مؤلفة من عدة تحت وحدات وعند ارتباطها بـ GABA تؤدي إلى فتح قناة Cl<sup>-</sup> شاردية داخلية.

– مستقبّلات GABA الإستقلابية (GABA<sub>B</sub>): تنتمي إلى عائلة المستقبّلات المرتبطة بالبروتين G تؤثر على التيارات الشاردية العصبية من خلال الوسطاء الثانويين. ويكون التعبير عن هذه المستقبّلات أقل من GABA<sub>A</sub> خاصة في النخاع الشوكي.

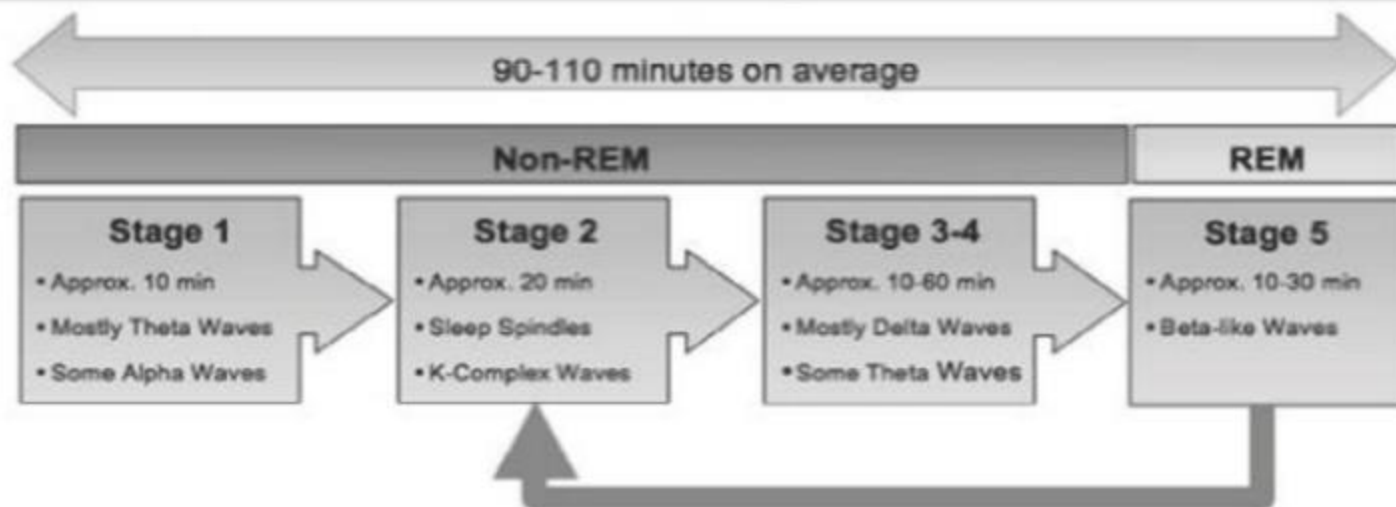
• إنّ أكثر المستقبّلات انتشاراً في CNS هي GABA<sub>A</sub> وهي تنتمي إلى عائلة القنوات الشاردية السريعة المبوّبة بالوسيط العصبي.

• وكما هو موضح في الشكل: يتألف المستقبل GABA<sub>A</sub> من تشكيلات متنوعة لتحت الوحدات (α، β، γ) لكن جميع المستقبّلات مؤلفة من 5 تحت وحدات تحيط بـ سم مركزي شاردية إنتقائي للكلور، ينفّث بوجود GABA.

• يرتبط GABA وغيره من الشادات إلى موقعين متوضعين في الأجزاء الخارج خلوية لمعدّد القناة – المستقبل. كما يحوي المستقبل عدداً من مواقع التعديل (Modulatory Sites) حيث ترتبط الربانط الداخلية و/أو الأدوية.

• يحدث تفعيل المستقبل بعد ارتباط جزيئين من GABA كل منهما بأحد موقعي ارتباط الشادات في المستقبل.

# فيزيولوجيا النوم Sleep Physiology

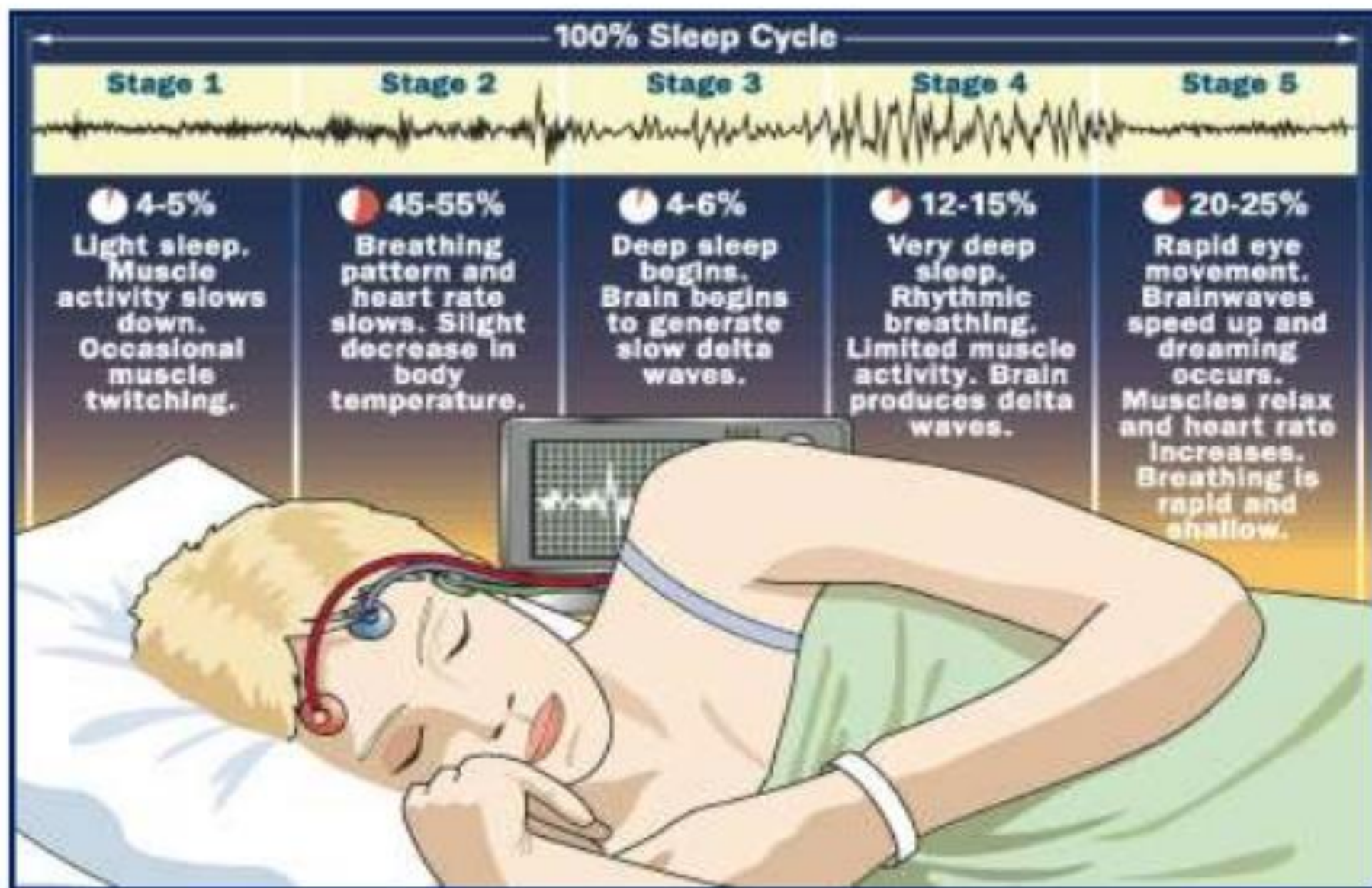


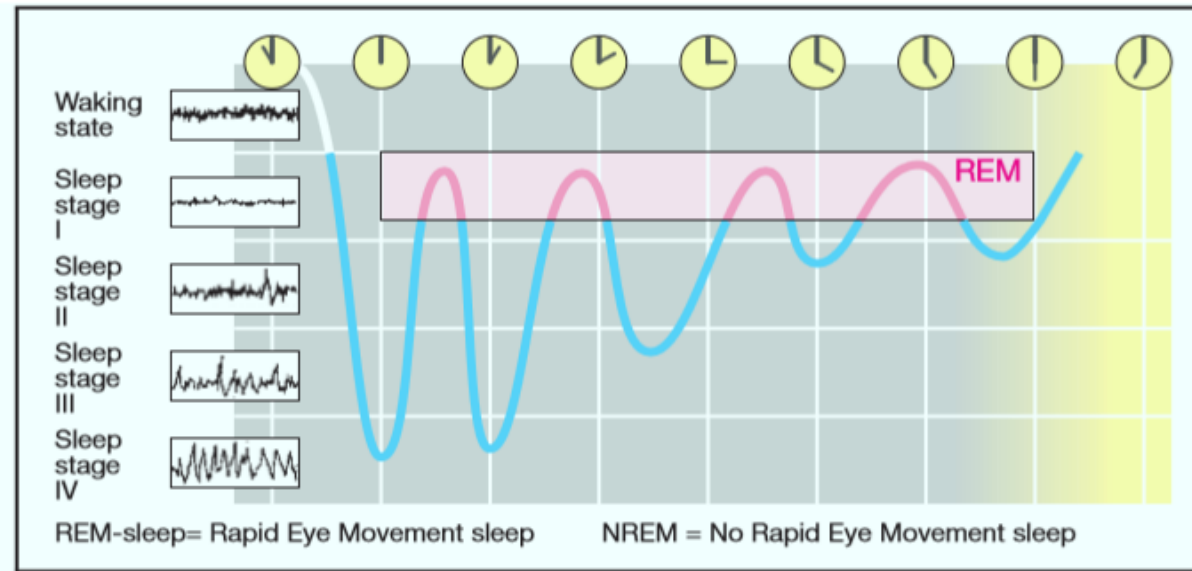
➤ يتكون نوم الليلة الواحدة من 4-5 دورات (مدة كل منها 90-110 دقيقة) وتتألف كل دورة من 5 مراحل:

■ المرحلتان I و II (Stages I, II) يكون فيهما النوم السطحي، مع العلم أن الإنسان يقضي في المرحلة II حوالي 50% من فترة نومه الكلية.

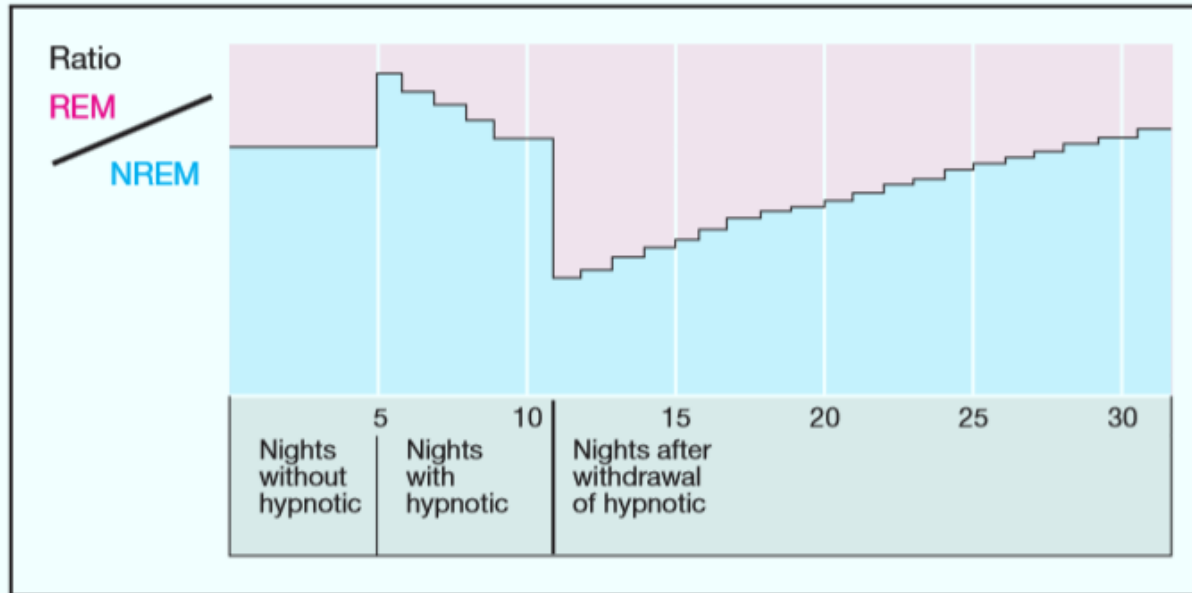
■ ثم المرحلتان III و IV (Stages III, IV) يكون فيهما النوم العميق المريح للجسم والذي يأتي عادة أول الليل (النوم الجيد قبل وحتى منتصف الليل) أما بعد منتصف الليل فيكثر نوم الريم REM. وإذا لم يصل الشخص للمرحلتين III و IV فلن يأخذ كفايته من النوم حتى لو نام لفترة طويلة ← النوم في النهار غير مريح ولا يعوض سهر الليل لأنه لا يصل للعمق المطلوب.

■ المرحلة الخامسة والأخيرة فهي تُسمى نوم الريم أو نوم حركات العين السريعة Rapid Eye Movement Sleep (تلاحظ حركة العينين بكثرة عند الأطفال) وهي المرحلة التي تحدث فيها الأحلام وتسمى أيضاً النوم التناقضي (لأن الشخص نائم لكن مخطط كهربائية الدماغ EEG لديه مشابه لحالة اليقظة مع انحلال كامل في المقوية العضلية).





**A. Succession of different sleep phases during night rest**



**B. Effect of hypnotics on proportion of REM/NREM**

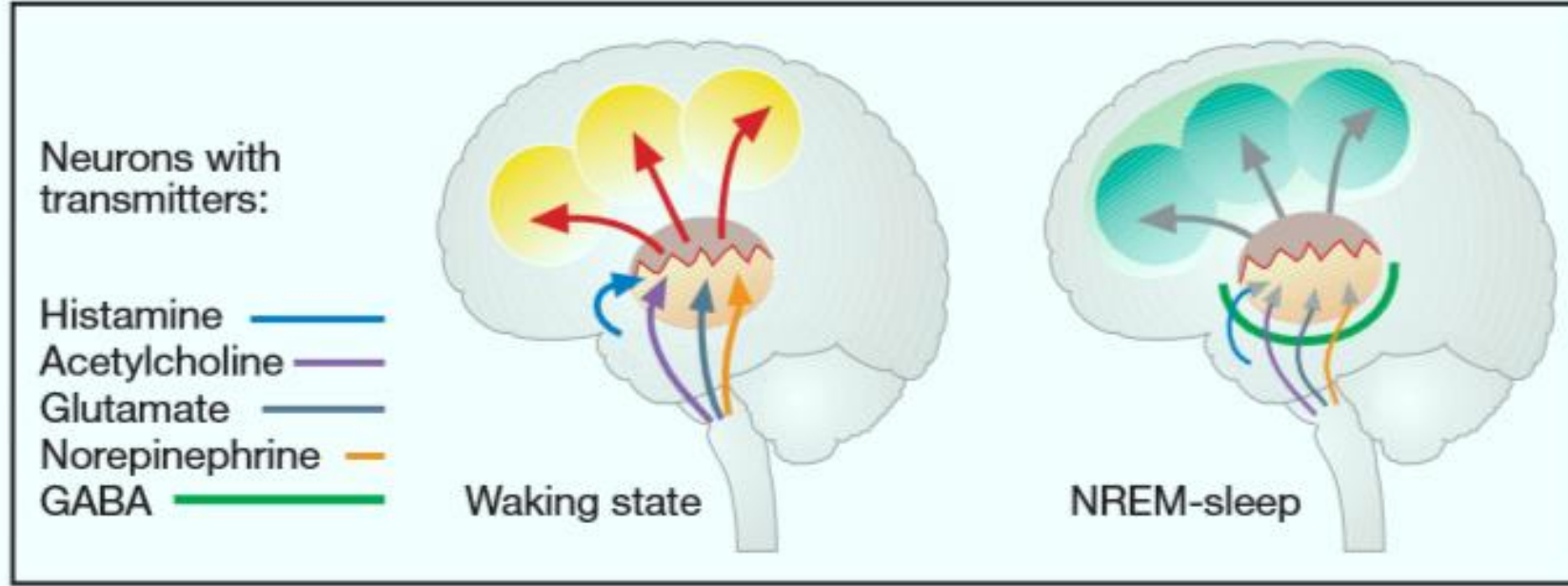
■ يُعتقد أن نوم الـREM هو الذي يساعد الإنسان على تثبيت ما تعلمه خلال النهار لذلك يكثر عند الأطفال. تزداد نسبة نوم الـREM في الدورات الصباحية من النوم. فكلما استيقظ الإنسان باكراً كلما قلَّ نوم الـREM (نقل نسبته في الدورات الأولى ثم تزداد نسبته في دورات النوم الصباحية).

■ هناك تفاوت شخصي بين شخص وآخر خاصة بين من يحبون النوم ومحبي السهر كما أن هناك تفاوت بحسب الأعمار (يحتاج الأطفال للنوم أكثر من الأكبر سناً).

■ إعطاء المنومات: تقلل الأدوية المنومة في البداية نوم الـREM ثم تعود تدريجياً مراحل النوم خلال عدة أيام إلى حالتها الطبيعية رغم استمرار تناول الدواء.

■ إيقاف المنومات: عند إيقافها يصبح نوم الـREM هو الأطول ثم تعود تدريجياً مراحل النوم خلال عدة أسابيع إلى حالتها الطبيعية.

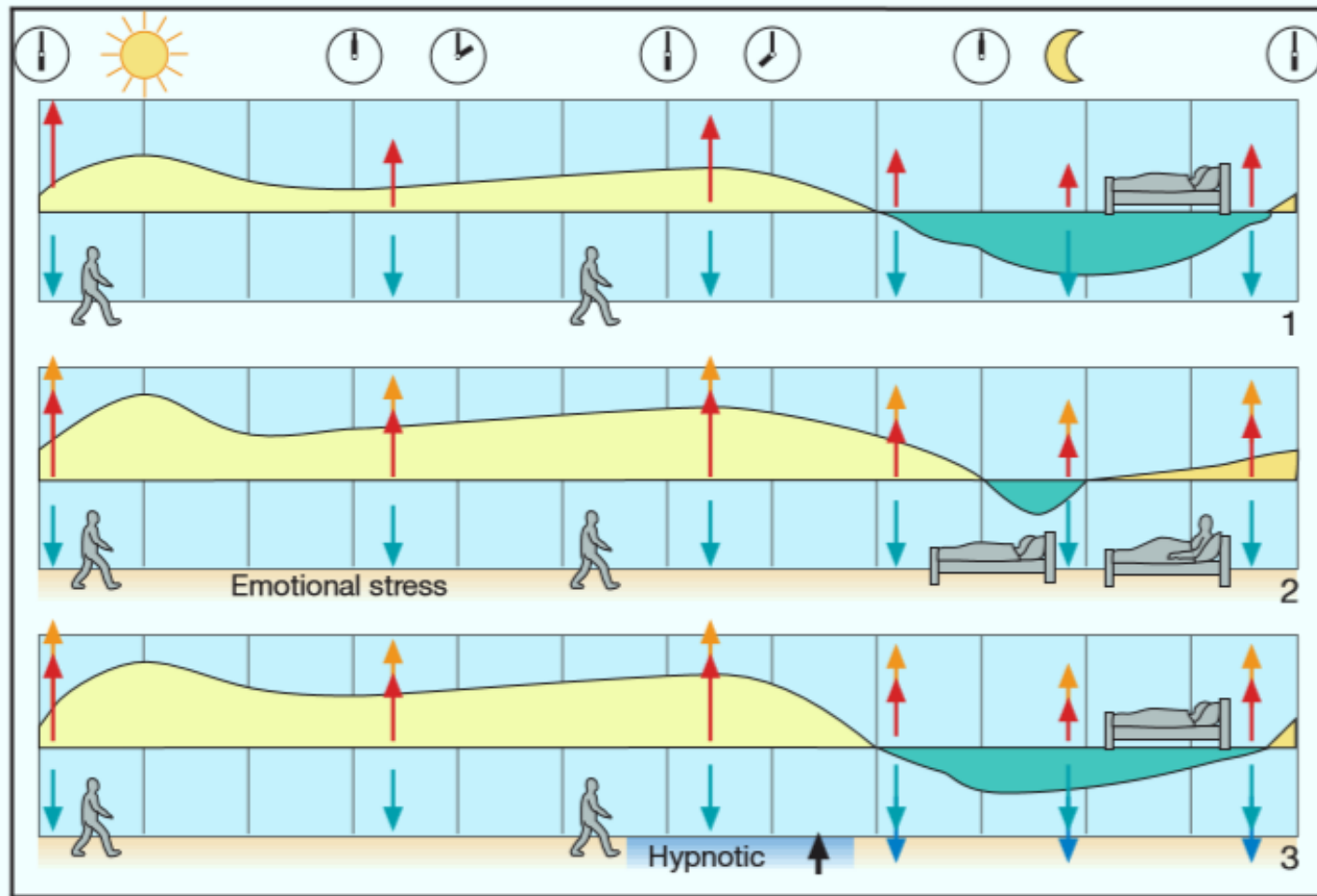
# التبدلات في الوسائط العصبية بين اليقظة والنوم



## A. Transmitters: waking state and sleep

- تشير الدلائل إلى أن كل من العصبونات الهستامينية، الكولينرجية، الغلوتامينية، والأدرينرجية تكون أشد فعالية خلال الإستيقاظ منها خلال مراحل النوم وخاصة NREM-sleep. حيث تعمل من خلال تأثيراتها على تحت الوطاء (الهيپوثلاموس) على تثبيط العصبونات الغابوية أما عند النوم فتنشط العصبونات الغابوية وتمارس تأثيراً مثبطاً على العصبونات السابقة.

# تبدلات النوم-اليقظة في عدة حالات



1. الحالة الطبيعية

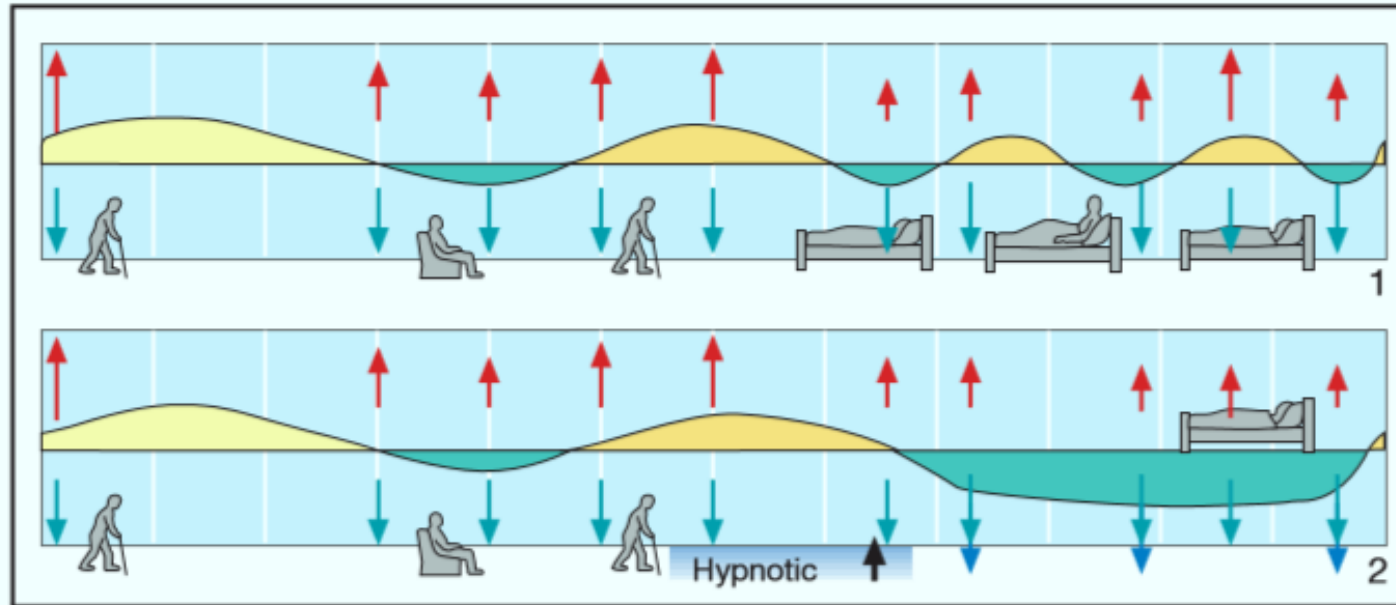
2. الشدة النفسية

3. مع جرعة منوم

B. Wake-sleep pattern, stress, and hypnotic drug action



## تبدلات النوم-اليقظة عند التقدم في العمر



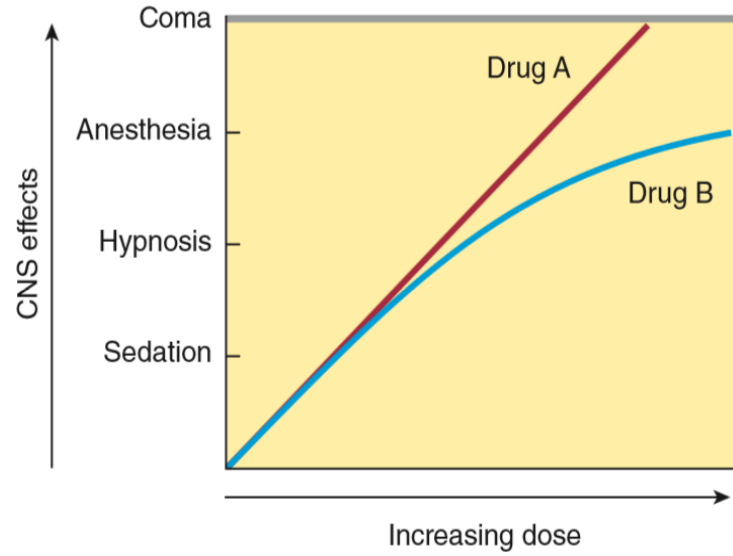
1. الحالة الطبيعية

2. مع جرعة منوم

C. Changes of the arousal reaction in the elderly

- مع تقدم العمر تنخفض العتبة بين التأثيرات المنشطة المؤدية لتفعيل العصبونات المنشطة (استيقاظ) والتأثيرات المثبطة الناتجة عن تنشيط العصبونات الغابوية وبالتالي ينزع الجسم نحو تقصير فترات النوم وزيادة تواترها.

# المهدئات والمنومات Sedatives (Tranquilizers) and Hypnotics



• مراحل التأثير على CNS هي:

تهدئة (تركين) ← تنويم ← تخدير ← سبات

■ المهدئ أو الحال للقلق Sedative or Anxiolytic: هو الدواء الذي يخفف من حالة القلق والإنفعال ويعطي شعوراً بالتهدئة للإنسان.

■ المنوم Hypnotic: هو الدواء الذي يعطي شعوراً بالنعاس ويحفز الوقوع في النوم والمحافظة عليه.

• تصنف المهدئات إلى مهدئات صرفة (الأهم علاجياً) أو مختلطة.

• المهدئات الصرفة:

– مشتقات البنزوديازيبينات

– مشتقات الكاربامات وتعد أقل أهمية واستخداماً من البنزوديازيبينات

• المهدئات المختلطة: وهي مركبات لها تأثيرات مهدئة إلى جانب تأثيراتها الرئيسية التي تُستخدم من أجلها، ومنها

– أدوية قديمة: مثل بعض الخلاصات النباتية، اليانسون، الأفيون، ... الخ

– مضادات الإكتئاب (بعضها فقط وخاصة مركب Amitriptyline والذي يعد مضاد اكتئاب ومهدئ في حين أن هناك مضادات اكتئاب منشطة مثل Clomipramine)

– مضادات الذهان مثل Haloperidol.

– حاصرات  $\beta$  الأدرينرجية من أشهر أدويتها Propranolol حيث أن استخدامها الرئيسي هو خفض ضغط الدم. عندما تعطي لمريض ارتفاع ضغط يعاني من آلام صدرية وتسرع قلب ← نقص حاجة العضلة القلبية للأوكسجين وبطء القلب ← يهدأ المريض.

## مشاكل النوم Sleep Problems

• إن اضطرابات النوم شائعة وغالباً ما تكون ناتجة عن العلاج غير الكافي لحالات طبية كامنة أو مرض نفسي، بمعنى أن الأرق الأولي Primary Insomnia الحقيقي نادر الحدوث.

• في البداية يمكن تجربة إجراءات غير دوائية يمكن أن تكون مفيدة مثل الحماية الغذائية المناسبة وممارسة الرياضة، تجنب المحفزات والمنبهات قبل الخلود إلى النوم، التأكد من توفر بيئة ملائمة ومريحة للنوم، ومحاولة الخلود إلى النوم في وقت منتظم يومياً. لكن في بعض الحالات يحتاج المريض ويجب أن يُعطى له أحد المهدئات - المنومات لفترة محدودة.

• مع الإنتباه إلى أن الإنقطاع المفاجئ عن تناول بعض الأدوية يمكن أن يؤدي إلى أرق معاود Rebound Insomnia.

• يمكن أن تغير البنزوديازيبينات من نسب مراحل النوم المختلفة اعتماداً على الجرعة لكن إلى مدى أقل من الباربيتورات. في حين أنه يقل احتمال أن تسبب المنومات الأحدث مثل *Zolpidem* ، *Zaleplon* و *Eszopiclone* تغييراً في أنماط النوم Sleep Patterns.

• يجب أن يتصف الدواء الذي يتم إنتقاؤه بأن يؤدي إلى النوم بسرعة (سرعة التأثير) ولمدة كافية (مدة التأثير) مع تأثيرات جانبية أصغرية مثل اضطراب المزاج والتثبيط الحركي والعقلي في اليوم التالي.

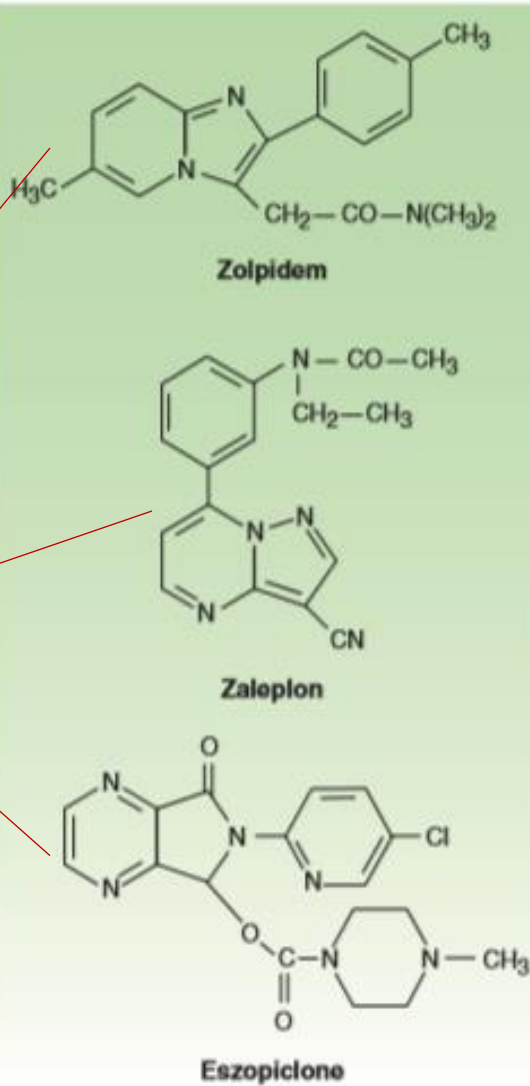
• على الرغم من أن الأدوية الأقدم مثل *Chloral Hydrate* و *Secobarbital* و *Pentobarbital* لا تزال مستخدمة إلا أن *Benzodiazepines* ، *Zolpidem* ، *Zaleplon* أو *Eszopiclone* هي المفضلة عموماً.

• يُعدّ حدوث التركين خلال اليوم Daytime Sedation أمر شائع مع البنزوديازيبينات بطينة الإطراح (مثل *Lorazepam*) ومع التي تتحول حيويّاً إلى مستقلّبات فعالة (مثل *Flurazepam* و *Quazepam*).

• يمكن أن تسبب كل البنزوديازيبينات المستخدمة كمنومات فقدان ذاكرة Amnesia إلى حدّ معيّن.



# علاج مشاكل النوم Treatment of Sleep Problems



• تتمتع المنومات الحديثة *Zolpidem* ، *Zaleplon* و *Eszopiclone* بمستويات من النجاعة مشابهة للبنزوديازيبينات المنومة في تدبير اضطرابات النوم. كما أن لها خصائص سريرية مفضلة مثل

– السرعة في التأثير Rapid Onset of Activity

– معتدلة التثبيط الحركي النفسي Psychomotor في اليوم التالي

– ضعيفة التأثير على الذاكرة (تسببها في النسيان ضعيف) Few Amnestic Effects

• *Zolpidem* (زولبيديم): أحد أكثر المنومات التي يتم وصفها من قبل الأطباء، متوافر على شكل مستحضرات ثنائية الطور Biphasic Release تعطي مستويات مستمرة من الدواء من أجل المحافظة على النوم.

• *Zaleplon* (زاليلون): سريع التأثير وبسبب عمره النصفى القصير فهو يُستخدم في تدبير المرضى الذين يستيقظون في وقت مبكر بالنسبة لدورة النوم Sleep Cycle.

• يتصف كل من *Eszopiclone* و *Zaleplon* عن إعطائها بالجرعات العلاجية بأنها تسبب فقدان ذاكرة أخف ونعاساً أقل في اليوم التالي مما تسببه البنزوديازيبينات و *Zolpidem*.

مشابهات البنزوديازيبينات

# القلق Anxiety

- يمكن أن تأخذ الإستجابات النفسية والسلوكية والفيزيولوجية التي تميز القلق عدة أشكال. نموذجياً، يترافق التنبه النفسي تقلق مع ترقب وانتباه زائد Enhanced Vigilance، توتر حركي وفرط نشاط ذاتي Autonomic Hyperactivity. وبناءً على التظاهرات النفسية والجسدية للقلق فالدواء المركزن أو المهدئ يؤثر على التظاهرات الجسدية للقلق أما الدواء الحال للقلق فهو يؤثر على التظاهرات النفسية لكنها يُطلق عليها اصطلاحياً المهدئات أو حالات القلق.
- غالباً ما يكون القلق ثانوياً أي ناتجاً عن سبب أو أسباب أخرى مثل:

– حالات مَرَضِيَّة عضوية (مثلاً: احتشاء عضلة قلبية حاد، قرحات هضمية) تتطلب بحدّ ذاتها علاجاً نوعياً.  
– مواقف معيّنة (Situational Anxiety) يجب التعامل معها من وقتٍ لآخر مثل الخوف من الإجراءات السنوية أو الطبية ومرض أحد أفراد العائلة أو غيره من مسببات الشدة النفسية. وعلى الرغم من هذا النمط من القلق يتوقّف عادةً بانتهاء الموقف إلا أن استخدام حالات القلق يمكن أن يكون مفيداً في بعض الحالات. كما أن استخدام هذه الأدوية كعلاج تحضيرى سابق للجراحة أو بعض الإجراءات الطبية غير المريحة يكون في كثير من الأحيان منطقياً ومفيداً.

• بالإضافة إلى ذلك، فإن القلق الزائد عن الحد وغير المنطقي حول ظروف الحياة والذي يُسمى اضطراب القلق المعمّم Generalized Anxiety Disorder (GAD) واضطرابات الهلع Panic Disorders يمكن أن تُعالج بحالات القلق بالترافق أحياناً مع العلاج النفسي Psychotherapy.

• لا يزال استخدام البنزوديازيبينات شائعاً في تدبير حالات القلق الحاد وللسيطرة السريعة على نوبات الهلع. كما أنها تُستخدم (لكن أقل شيوعاً) في التدبير طويل الأمد لـ GAD واضطرابات الهلع.

• يُستخدم Alprazolam في علاج اضطرابات الهلع وبعض أنواع الرهاب Phobia حيث يُبدي إنتقائية تجاه هذه الحالات أكثر من باقي البنزوديازيبينات.



## علاج حالات القلق Treatment of Anxiety States

• يستند اختيار البنزوديازيبين المناسب لعلاج القلق على عدة مبادئ فارماكولوجية أساسية:

- السرعة في التأثير
- أن يكون مشعره العلاجي مرتفع نسبياً مع إمكانية استخدام *Flumazenil* لعلاج الجرعة الزائدة منه
- تداخلاته الدوائية قليلة اعتماداً على تحفيزه للأنزيمات الكبدية
- تأثيراته أصغرية على الوظائف القلبية الوعائية أو الذاتية

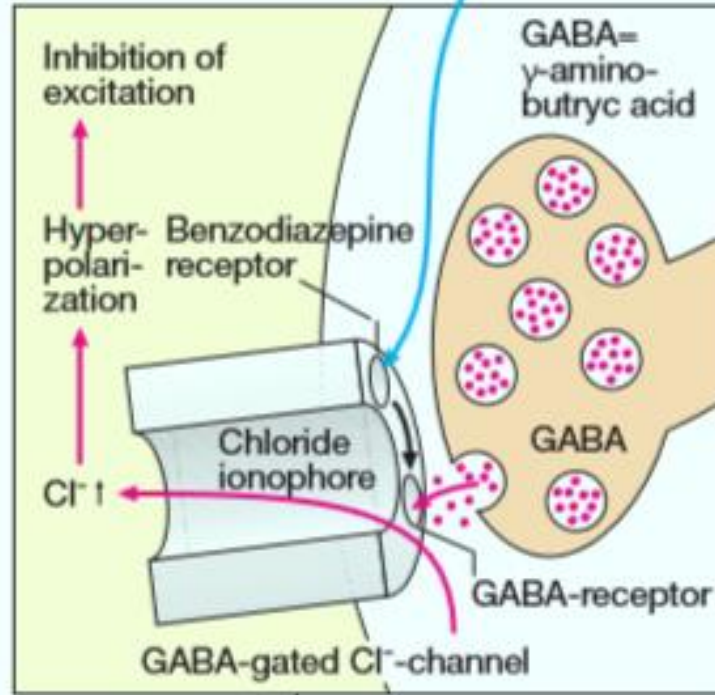
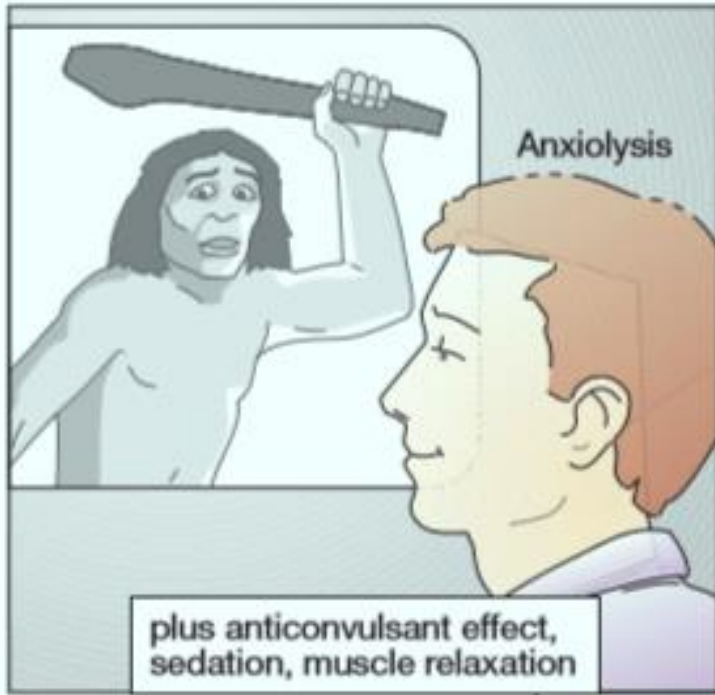
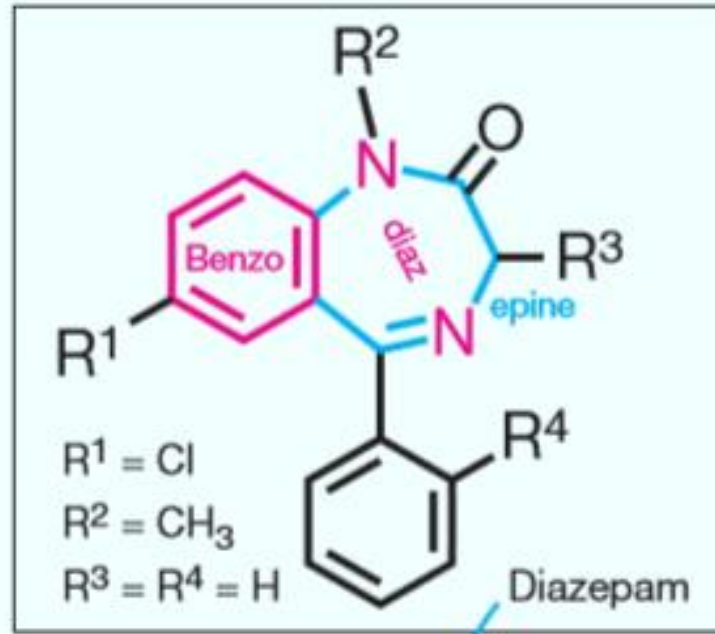
• مساوي البنزوديازيبينات: خطورة الإعتدال على الدواء *Drug Dependence*، تثبيط وظائف CNS، تبدي تثبيطاً إضافياً للـ CNS عند إعطائها مع غيرها من الأدوية أو مع الإيتانول. يجب تنبيه المريض إلى هذه الناحية لتجنب أداء أي مهام تتطلب تنبهاً عقلياً وتوافقاً حركياً.

• يمكن أن يتم استخدام مضادات الإكتئاب الحديثة مثل *SSRIs* و *SNRIs* في علاج *GAD* وأنماط معينة من الرهاب. مع العلم بأنها بطيئة التأثير وبالتالي فإن فعاليتها أصغرية في حالات القلق الحاد.

• يجب استخدام المهدئات وحالات القلق بحذر شديد للتقليل قدر الإمكان من تأثيراتها الجانبية. حيث يجب ألا تسبب الجرعة المعطاة أي خلل في الوظائف العقلية أو الحركية خلال ساعات اليقظة. يمكن لبعض المرضى أن يتحملوا الدواء بشكل أفضل إذا تم إعطاء معظم الجرعة اليومية عند وقت النوم مع جرعات أصغر خلال اليوم.

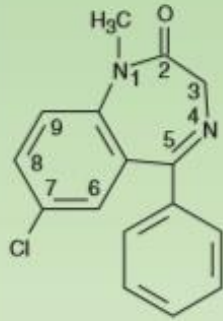
• يجب إعطاء هذه الأدوية لفترات قصيرة لأنه لم يتم السماح باستخدامها في العلاج طويل الأمد (أي شهرين أو أكثر).

• يجب تجنب مشاركة الأدوية الحالة للقلق كما يجب تنبيه المرضى الذين يتناولون المهدئات حول مخاطر تناول الكحول أو الإستخدام المتزامن للأدوية التي تُعطى بدون وصفة (*Over-the-Counter (OTC)* الحاوية على مضادات هيستامينية أو كولينية).

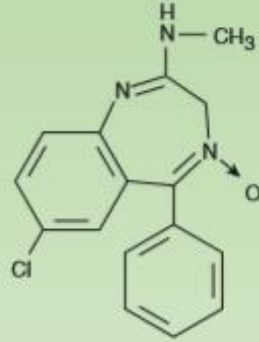


# البنزوديازيبينات Benzodiazepines

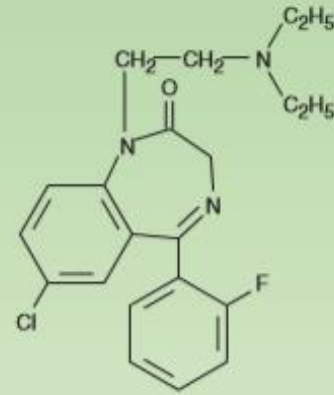
• أهمها المركبات في الشكل المجاور، ويعتبر *Diazepam* (القاليوم) المركب الأساسي في هذه المجموعة حيث أنه يملك جميع التأثيرات الأساسية للبنزوديازيبينات. يمتاز مركب *Alprazolam* عن بقية البنزوديازيبينات بأن له تأثيراً مضاداً للخوف ومضاداً للإكتئاب.



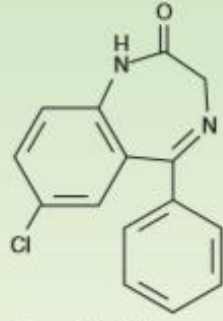
Diazepam



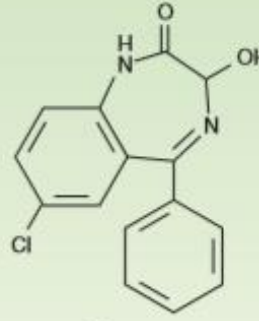
Chlordiazepoxide



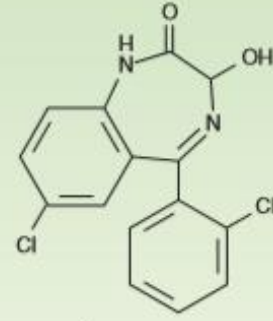
Flurazepam



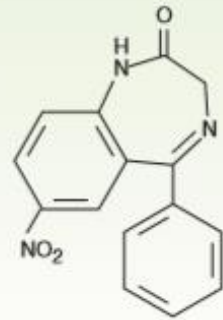
Desmethyldiazepam



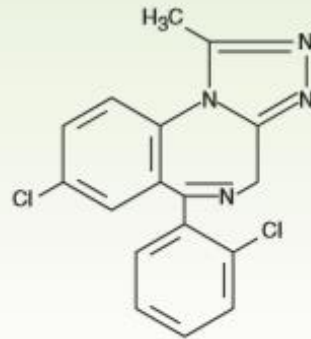
Oxazepam



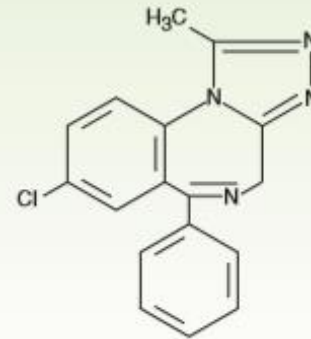
Lorazepam



Nitrazepam



Triazolam



Alprazolam



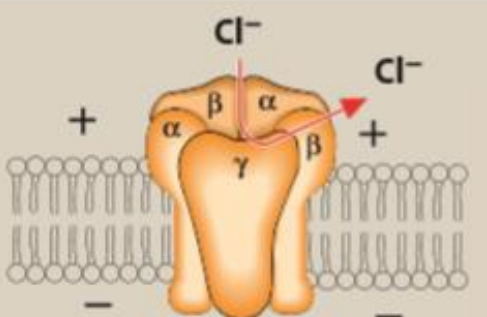
## البنزوديازيبينات Benzodiazepines

- البنزوديازيبينات مركبات عالية الألفة وعالية الإنتقائية ترتبط بموقع وحيد على مستقبلات  $GABA_A$ .
- آلية التأثير: تعمل كمعدلات تفارغية إيجابية Positive Allosteric Modulators للمستقبل  $GABA_A$  أي أنها لا تفعل المستقبل إلا بوجود الوسيط العصبي GABA مؤدية إلى زيادة عدد المرات التي تُفتح فيها قناة  $Cl^-$  بتراكيز منخفضة من GABA ← ازدياد تدفق شوارد  $Cl^-$  ← فرط استقطاب الغشاء ← انخفاض الإستثارية العصبونية.
- تتمتع البنزوديازيبينات بنجاعة  $E_{max}$  محدودة وهذا ما يفسر انخفاض احتمال الوصول إلى فرط جرعة مميت Fetal Overdose عند استخدامها. ومع ذلك فعند إعطائها مع غيرها من المهدئات - المنومات تتناقص حدود أمانها.
- أهم تطبيقاتها السريرية:
  - حالات قلق Anxiolytics
  - مهدئات (مركنات) Sedatives/Tranquilizers
  - منومات Hypnotics
  - مضادات اختلاج أو مضادات صرع Anticonvulsants or Antiepileptics
  - مرخيات عضلية Muscle Relaxants
- يجب أن يكون إعطاؤها متقطّعاً Intermittent وليس متواصلًا بسبب احتمال حصول تحمل Tolerance، إعتقاد Dependence و إدمان Addiction على هذه الأدوية.
- تُعد البنزوديازيبينات كافية كمهدئات في الإجراءات القصيرة غير المريحة المترافقة مع ألم حاد أصغري مثل التنظير .Endoscopy.

# آلية تأثير Benzodiazepenes

**A Receptor empty (no agonists)**

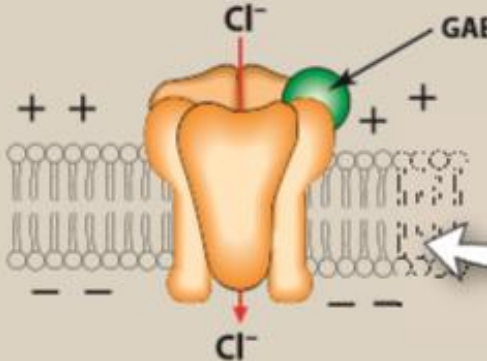
يكون المستقبل غير فعال عند عدم ارتباط الغابا وقنوات الكلور مغلقة



Empty receptor is inactive, and the coupled chloride channel is closed.

**B Receptor binding GABA**

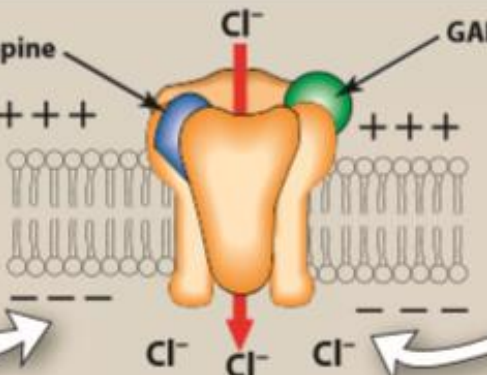
ارتباط الغابا بمستقبله يسبب فتح قنوات الكلور محدثاً فرط استقطاب في الخلية



Binding of GABA causes the chloride ion channel to open, leading to hyperpolarization of the cell.

**C Receptor binding GABA and benzodiazepine**

يزداد ارتباط الغابا بمستقبله بارتباط البنزوديازيبين مسبباً دخول أكبر لشوارد الكلور



Binding of GABA is enhanced by benzodiazepine, resulting in a greater entry of chloride ion.

Entry of  $\text{Cl}^-$  hyperpolarizes the cell, making it more difficult to depolarize, and therefore reduces neural excitability.

# البنزوديازيبينات Benzodiazepines

Alprazolam و Diazepam يُستخدمان للتخفيف من القلق الشديد المزمن والقلق المترافق مع بعض أشكال الإكتئاب والفصام.

Midazolam يُستخدم عادةً كحال للقلق ومهدئ سريع التأثير وقصير الأمد وخاصةً في المداخلات الحادة مثل التحضير للإجراءات والعمليات الشديدة.

Triazolam ، Temazepam ، Flurazepam ، Estazolam تُعطى هذه البنزوديازيبينات لعلاج الأرق Insomnia حيث أنها تسهل الوقوع في النوم + تطيل فترة النوم الكليّة + تغير من نسب مراحل النوم المختلفة حيث أنها تطيل المرحلة II من النوم (التي تشكل حوالي نصف زمن النوم) في حين أنها تُقصر فترة نوم الريم REM (المتميزة بأحلام متكررة) ونوم الموجة البطيئة (أعمق مستويات النوم). لكن الإستعمال المديد لهذه الأدوية يؤدي إلى تناقص هذه التأثيرات بسبب حدوث التحمل.

تختلف البنزوديازيبينات في سرعة ومدة تأثيرها وميلها لإحداث أرق معاود عند السحب:

Flurazepam ديازيبين طويل الأمد يسهل الوقوع في النوم واستمراره كما أنه يطيل مدة النوم وعلى الرغم من أنه لا يؤدي إلى حدوث أرق معاود إلا أن عمره النصفى الطويل (حوالي 74 ساعة) وتراكم مستقلباته الفعالة يمكن أن يؤدي إلى تهدئة خلال اليوم Daytime Sedation.

Triazolam ديازيبين سريع التأثير يُنقص أيضاً من الزمن اللازم للوقوع في النوم، يُفضل إعطاؤه بشكل متقطع وليس مزمن لتقليل نسبة حدوث الأرق المعاود بعد إيقاف الدواء.

Diazepam يُستخدم لتخفيف التشنجات العضلية التي تسببها الأذية الفيزيائية بالإضافة إلى التشنج العضلي المترافق مع الإضطرابات التنكسية العضلية العصبية.

## DURATION OF ACTION OF BENZODIAZEPINES

### Long-acting



Clorazepate  
Chlordiazepoxide  
Diazepam  
Flurazepam  
Quazepam

### Intermediate-acting



10-20 Hours

Alprazolam  
Estazolam  
Lorazepam  
Temazepam

### Short-acting



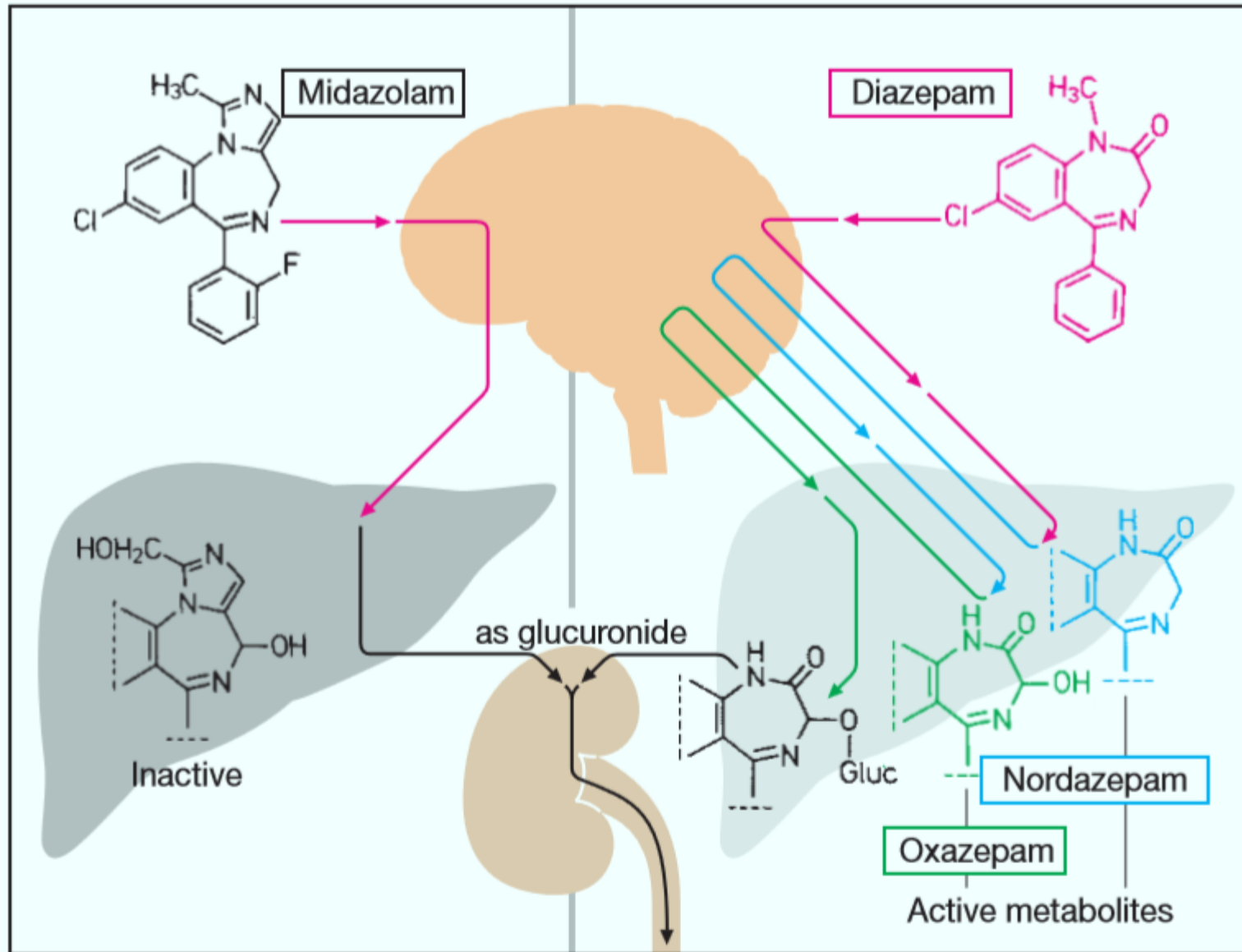
3-8 Hours

Oxazepam  
Triazolam

## الحرانك الدوائية واستقلاب البنزوديازيبينات

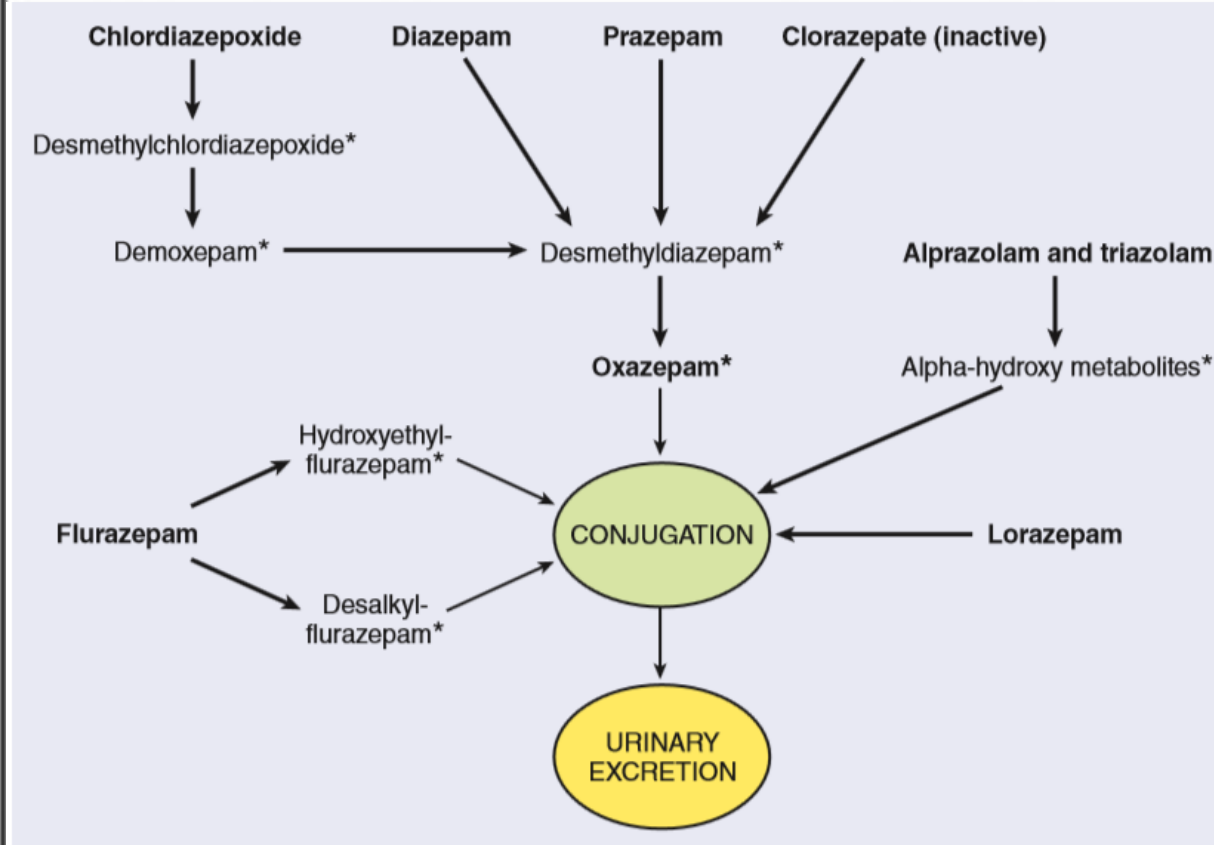
- يمكن إعطاء النزوديازيبينات فموياً *p.o.*، وردياً *IV*، عضلياً *IM* أو عبر الأغشية المخاطية *Transmucosal*.
- البنزوديازيبينات منحلة في الدم ← امتصاصها سريع وتام.
- تُستقلب بأنزيمات P450 الكبدية وخاصةً *CYP3A4* ثم تُطرح عن طريق البول على شكل مستقلبات غلوكورونية أو مؤكسدة ← المرضى الذين يعانون من مشاكل كبدية بمن فيهم الكبار في السن والأطفال يمكن أن يخضعوا إلى تأثيرات طويلة الأمد بعد إعطاء البنزوديازيبينات.
- بما أن جميع البنزوديازيبينات تؤثر على نفس المستقبل فيتم الاختيار فيما بينها بناء على سرعة التأثير والاستجابة، عدد مرات الإعطاء، وفترة التأثير، والتي تعكس الاختلاف في الحرانك الدوائية لهذه المركبات.
- تستقلب العديد من البنزوديازيبينات إلى مستقلبات فعالة علاجياً، والتي بدورها قد تستقلب إلى مركبات فعالة، حيث يتوجب أخذ ذلك بعين الاعتبار لأن ذلك يزيد العمر النصفى للمركب المعطى.
- كمثال على ذلك، الـ *Diazepam* والميدازولام *Midazolam*:
  1. يُستقلب *Midazolam* في الكبد بهذركسلة (إضافة *OH*) زمرة المتيل على حلقة الإيميدازول لينتج مركب غير فعال يخضع لإضافة حمض الغلوكورونيك ثم يطرح كلياً.
  2. أما بالنسبة لـ *Diazepam* فإنه يستقلب كبدياً بنزع مجموعة المتيل من حلقة الـ *diazepam* فينتج مركب يدعى نوردازيبام *Nordazepam* (يملك فعالية علاجية)، والذي يُستقلب بدوره كبدياً بهذركسلة الحلقة فينتج مركب أوكسازيبام *Oxazepam* (أيضاً يملك فعالية علاجية)، والذي يخضع بدوره لإضافة حمض الغلوكورونيك ليصبح عندها غير فعال ثم يطرح كلياً.
- ← وهكذا يكون العمر النصفى للـ *Diazepam* أكبر بكثير من مركب *Midazolam*.

# التحول الحيوي واستقلاب البنزوديازيبينات



A. Biotransformation of benzodiazepines

# استقلاب البنزوديازيبينات



(الشكل للاطلاع)

## مراحل الاستقلاب:

- يوضح الشكل كيف أن أغلب الديازيبينات تخضع لعدة نواتج استقلاب والتي يكون أغلبها فعالاً قبل أن تصل للمستقلب النهائي غير الفعال والذي يكون ناتجاً عن ضم حمض الغلوكورونيك يتبعه الإطراح الكلوي.
- إن استقلاب بعض المشتقات البنزوديازيبينية إلى مشتقات فعالة يزيد من العمر النصفى للمركب.

## التأثيرات الجانبية للبنزوديازيبينات

- تُعد البنزوديازيبينات آمنة نسبياً لأن نجاتها  $E_{max}$  محدودة في تعديلها لمستقبلات  $GABA_A$ .
- نادراً ما تسبب الجرعات العالية من البنزوديازيبينات الموت إلا إذا أعطيت مع أدوية أخرى مثبطة للـ CNS والمسكنات الأفيونية أو مضادات الإكتئاب TCAs.
- يؤدي الإعطاء المتزامن للإيتانول مع البنزوديازيبينات إلى تعزيز التأثير المثبط للـ CNS بسبب تآزر التأثير Synergism على مستقبلات  $GABA_A$  ولأن الإيتانول يثبط النمط CYP3A4 للأنزيمات الكبدية وهذا يلاحظ عند تناول الإيتانول بسرعة مما يؤدي إلى التقليل من استقلاب البنزوديازيبينات.
- بما أن لبعض هذه المركبات تأثير مرخي للعضلات ← عدم توازن في الحركة (خطير لدى المسنين خوفاً من الوقوع وكسر عنق الفخذ بسبب ترقق العظام).
- يمكن أن تؤدي إلى تركيز طويل الأمد خاصة عند استعمال الأدوية ذات نصف العمر المديد.
- يؤدي الإستخدام المزمن للبنزوديازيبينات إلى حدوث التحمل الذي يتمثل بتناقص في نجاعة كل من البنزوديازيبينات والباربيتورات. كما أن التوقف المفاجئ بعد إعطائها المزمن يمكن أن يسبب متلازمة سحب تتميز بالتشوش والقلق والهياج والأرق.
- التعلق النفسي: أي الحاجة الدائمة للدواء خاصة الأدوية ذات نصف العمر المديد حيث يعتقد المريض أنه بحاجة لجرعة جديدة للحصول على التأثير المطلوب رغم عدم حاجته لها.
- **ملاحظة هامة:** يمكن أن يتم عكس تأثيرات فرط جرعة البنزوديازيبين باستخدام حاصر بنزوديازيبيني *Flumazenil* (تأثيره السريري أصغري عند إعطائه لوحده)، يقوم بمعاكسة تأثيرات الشادات البنزوديازيبينية بالتنافس على الارتباط بمواقع البنزوديازيبين شديدة الألفة على مستقبلات  $GABA_A$ . مع العلم، بأن *Flumazenil* لا يحصر تأثيرات الباربيتورات والإيتانول.

## الباربيتورات Barbiturates

• تؤثر الباربيتورات على CNS في عدة مواقع تتضمن النخاع الشوكي وجذع الدماغ والدماغ. حيث يؤدي تحفيزها للنقل الغاباوي في جذع الدماغ إلى التهدئة وفقدان الذاكرة وفقدان الوعي. أما على مستوى العصبونات الحركية في النخاع الشوكي فتحفيزها يؤدي إلى ترخية العضلات وتثبيط المنعكسات.

• آلية التأثير: تعمل على زيادة إستجابة المستقبل  $GABA_A$  العظمى للـ  $GABA$  (أيضاً لا تفعل المستقبل إلا بوجود الوسيط العصبي  $GABA$ ) من خلال زيادة الزمن الذي تبقى فيه قناة  $Cl^-$  مفتوحة ← تدفق أكبر لشوارد  $Cl^-$  عبر كل قناة مفعلة ← فرط استقطاب الغشاء ← انخفاض الإستثارية العصبونية.

• مع العلم أن فعل الباربيتورات المعزز للـ  $GABA$  < فعل البنزوديازيبينات المعزز للـ  $GABA$ .

• أهم تطبيقاتها السريرية: (لقد حلت البنزوديازيبينات مكان الباربيتورات في كثير من التطبيقات السريرية لأنها أكثر أماناً وأقل تسبباً في حدوث التحمل، أعراض سحبها أقل وتأثيرها أخف على الأنزيمات الكبدية المستقبلة للأدوية). وأهم استخداماتها الآن هي:

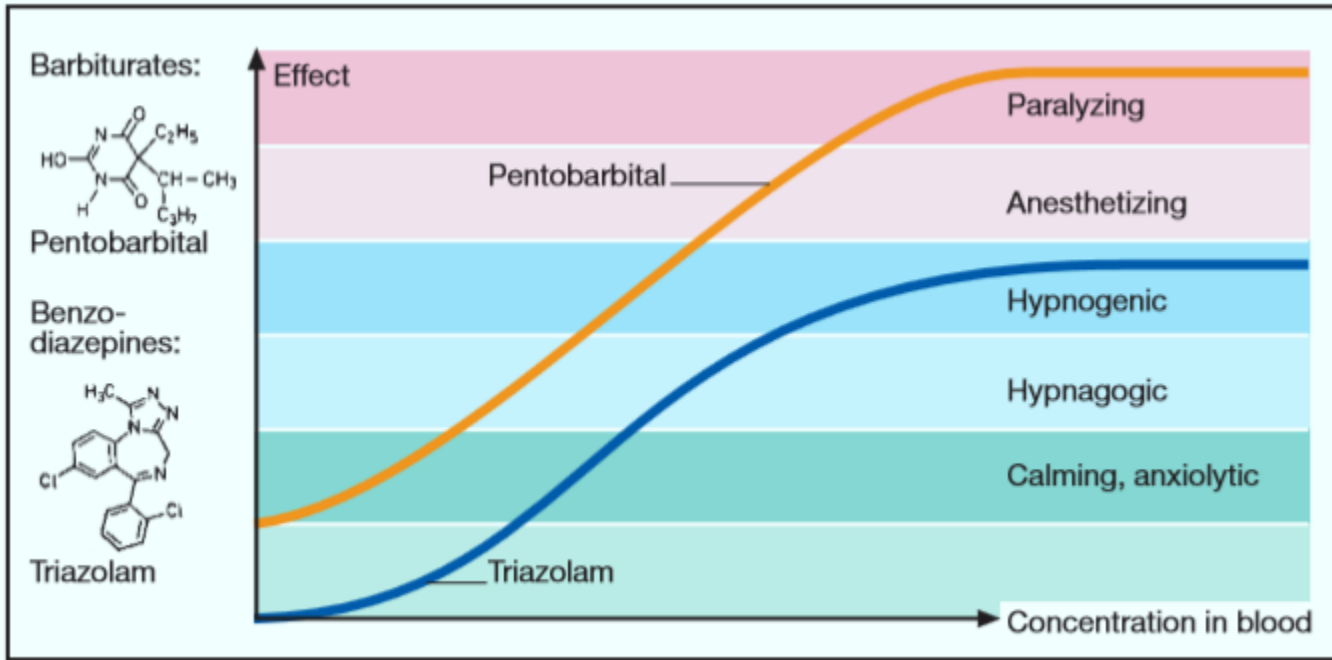
– إحداث التخدير العام General Anesthesia Induction

– مضادات اختلاج أو مضادات صرع Anticonvulsants or Antiepileptics

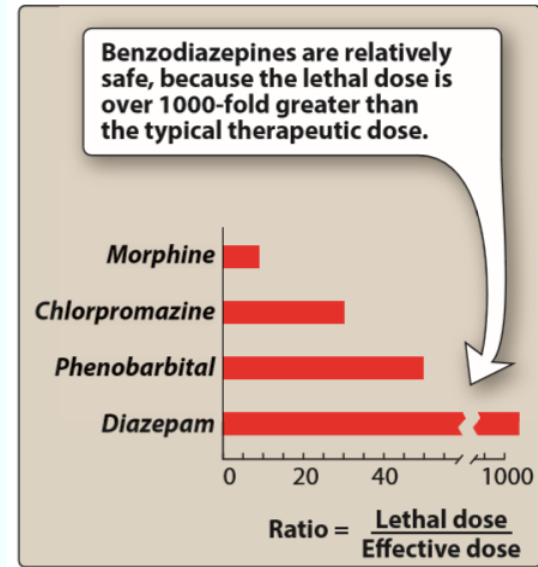
• مشعرها العلاجي منخفض (بسبب تعدد مواقع التأثير + انخفاض الإنتقائية + نجاعتها عالية في تعزيز تفعيل  $GABA_A$ ). يمكن للجرعات العالية أن تؤدي إلى تثبيط CNS (على عكس البنزوديازيبينات).

• يؤدي استخدامها المتكرر والمطول إلى حدوث التحمل والإعتماد الفيزيولوجي الذي يؤدي بدوره إلى حدوث متلازمة سحب الدواء (رعشات، قلق، أرق، إستثارة CNS)، إذا لم تعالج بشكل صحيح قد تؤدي إلى حدوث نوبات وتوقف القلب.





**C. Concentration dependence of barbiturate and benzodiazepine effects**



- اعتماداً على تراكيزها في البلازما، يؤدي إعطاء الباربيتورات والبنزوديازيبينات إلى حدوث التهدئة والتركين. بجرعات أكبر تتسبب كلا الزمرتين بإحداث أو بالتحريض على حدوث النوم (تأثير منوم).
- على عكس الباربيتورات، لا تملك البنزوديازيبينات الفموية تأثيراً مخدراً لعدم تثبيطها الفعالية الدماغية كما أنها لا تحدث تثبيطاً تنفسياً، ولا يترافق إعطاؤها مع تأثيرات ذاتية (ضغط الدم، نتاج القلب، حرارة الجسم). كما أن المشعر العلاجي لـ البنزوديازيبينات أكبر بكثير (على الأقل 10x) منه لـ الباربيتورات.



Potential for addiction



Drowsiness



Nausea



Vertigo

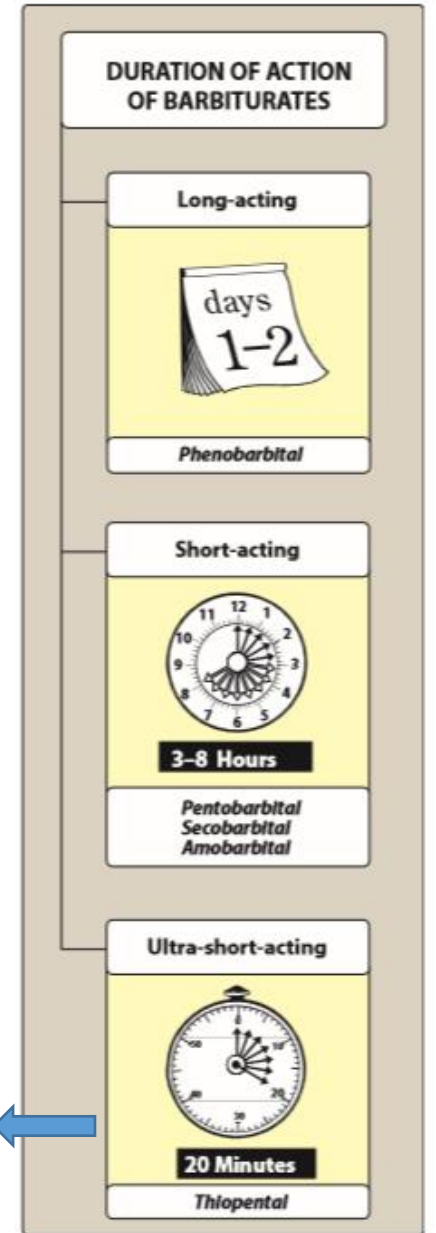


Tremors



Enzyme induction

التأثيرات الجانبية :  
تعتمد على الجرعة والفترة الزمنية:  
الاعتماد، نعاس، غثيان، دوار، رعاش، تحفيز لأنزيمات الكبد



حقنا ورديا، كمخدر فترة تأثيره قصيرة

Figure 9.9  
Adverse effects of barbiturates.

Figure 9.8  
Barbiturates classified according to their durations of action.

## ملاحظات عن الأدوية المنومة

- ✓ يجب ألا تعطى الأدوية المنومة لأكثر من 4 أسابيع بسبب احتمال تطور الإعتياد ويتم إيقاف الدواء بشكل تدريجي خلال 2-3 أسابيع.
- ✓ لم تعد تستخدم الباربيتورات كمنومات بسبب آثارها الجانبية وخطورة إساءة استعمالها وإحداثها للإدمان أو استعمالها بقصد الإنتحار (إن إطراح الباربيتورات كلوي، ويتم إطراح المتأينة منها بشكل جيد أما غير المتأينة فيعاد امتصاصها لذلك في حال التسمم بالباربيتورات نحاول جعلها متأينة عن طريق قلونة البول باستخدام مادة مقلونة مثل  $\text{NaHCO}_3$  وبالتالي نزيد إطراحها).
- ✓ يجب الإنتباه إلى أن بعض مضادات الهيستامين (H1-Antagonists) التي تصرف بدون وصفة طبية (OTC) تسبب النعاس والنوم كأثر جانبي للدواء. وفي نفس الوقت هناك مضادات هيستامين تُستخدم في علاج بعض حالات الأرق مثل *Diphenhydramine* و *Doxylamine*.

## أهم الإستخدامات السريرية للمهدّئات والمنوّمات

1. التخفيف من القلق Anxiety.
2. في حالات الأرق Insomnia.
3. من أجل التهدئة وإفقاد الذاكرة Amnesia قبل وخلال العمليات الجراحية.
4. لعلاج الصرع وحالات النوب.
5. كأحد مكونات التخدير المتوازن Balanced Anesthesia (تُعطى وريدياً).
6. للسيطرة على متلازمات سحب Withdrawal Syndromes الإيتانول وغيره من المهدّئات أو المنوّمات.
7. لترخية العضلات Muscle Relaxation في اضطرابات عضلية عصبية معينة.
8. كأدوات مساعدة في التشخيص أو من أجل علاج بعض الحالات النفسية Psychiatry.



القلق ..

لا يمنع ألم الغد

{ ولكنه يسرق \*  
متعة اليوم.