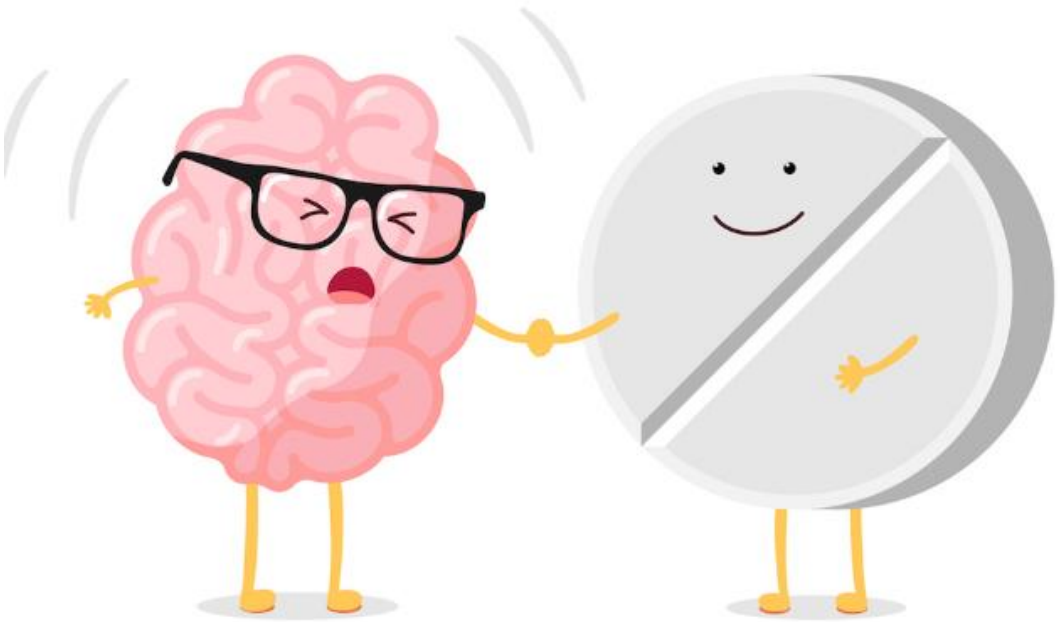
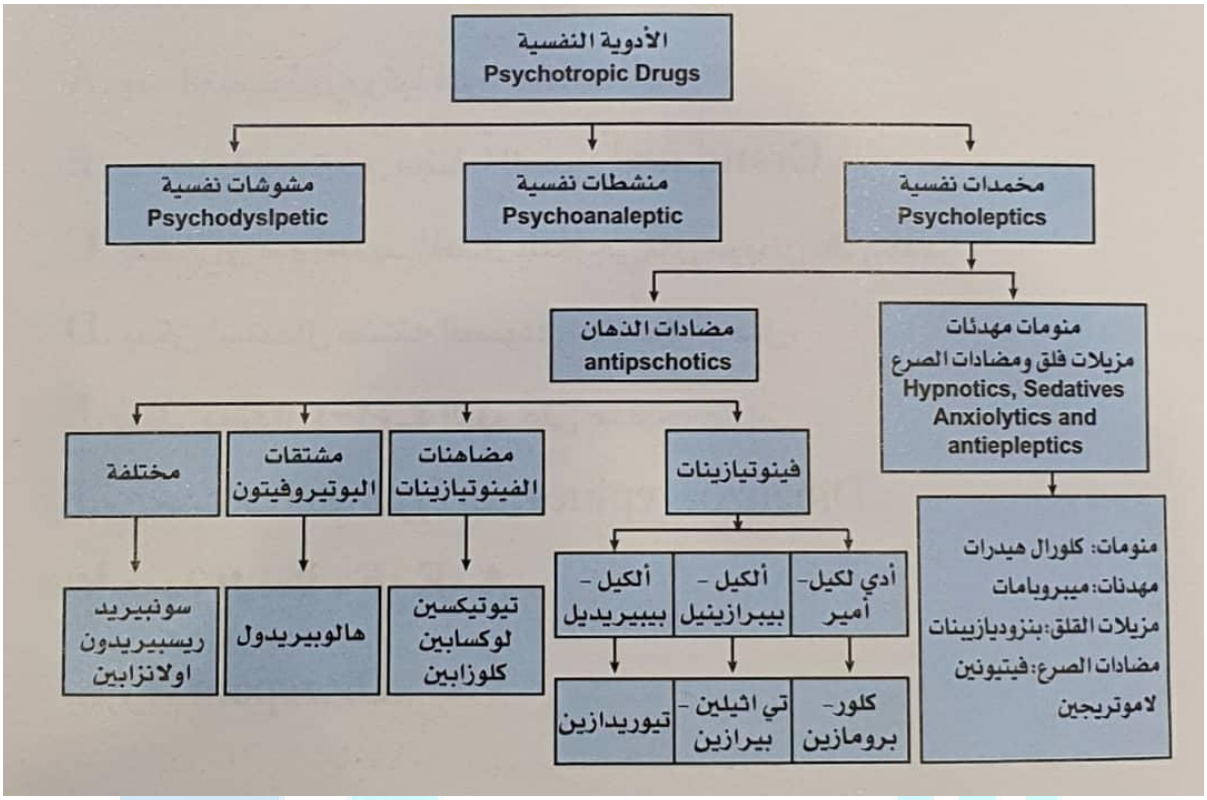
الأدوية النفسية- مخمدات الجهاز العصبي المركزي

Psychotropic Drugs- CNS Depressants

كيمياء صيدلية (٢)



Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy



تشترك هذه الأدوية في آلية تأثير واحدة على الأقل هي تحوير إيجابي لمستقبلات حمض غاما أمينوبوتيريك Yaminobutyric acid (GABA) المعقدة والتي تقود إلى تخفيف الاستثارة العصبية.

تصنف حسب مجموعتين رئيسيتين: تشمل الأولى المنومات والمهدئات ومزيلات القلق ومضادات الصرع وتشمل الثانية مضادات الذهان

المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع

Hypnotics, Tranquilizers (sedatives), Anxiolytics and Antiepileptics

الاستطباب الرئيسي للأدوية المزيلة للقلق هو معالجة اضطرابات الشعور بالقلق الخفيف والمتوسط الشدة، مثل نوبات الهلع panic attacks والرهاب الاجتماعي social phobia واضطراب الوسواس القهري obsessive compulsive disorder أما الشعور بالقلق الشديد فتدعى أدويته بمضادات الذهان Antipsychotics.

تشتمل المنومات والمهدئات ومزيلات القلق ومضادات الصرع على الزمر الكيميائية التالية:

تشمل المنومات، المهدئات، مزيلات القلق ومضادات الصرع على الزمر الكيميائية التالية:

- البروميدات Bromides
- أملاح الليثيوم Lithiume salts

- الأغوال Alcohols
- الألدهيدات Aldehydes ومشتقاتها (الكلورال Chloral هيدرات ومشتقاته)
- السلفونال ومشتقاته Sulfonal and derivatives
- الأوريثانات (كاربامات الأغوال) Urethans (Carbamate of alcohols)
- اليوريئيدات (البوليدات) Ureides
- الباربيتوريات Barbiturics
- مشتقات الهيدانتوئين ومشابهاته البينوية Hydanotoines
- مشتقات البيبيريدين دي أون Piperidindions
- مشتقات نواة الكينازولون Quinazolonics
- مشتقات نواة الازيبين والبنزوديازيبين Azpines and Benzodiazepines

i. أملاح الليثيوم

تستعمل أملاح الليثيوم لمعالجة الهوس الحاد (غالبا مع دواء مضاد للذهان) للتحكم بالمرض مباشرة وتستعمل كأدوية وقائية لمنع حدوث عودة نوبة الهوس ثنائي القطب وتستعمل أيضاً في حالة الاكتئاب أحادي القطب الحاد الرجعة. إن أحد تأثيرات أملاح الليثيوم التي يمكن أن تستديم هو زيادة تخليق السيروتونين قبل المشبك.

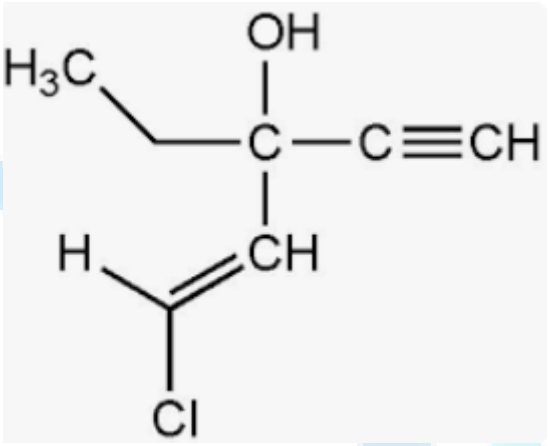
ii. الأغوال

الإيتانول مهدئ ومنوم ولكن له مخاطر عديدة فلا يوصف كدواء إلاّ نادراً.

من أجل الحصول على زيادة الفعالية المخمدة للجهاز العصبي المركزي انطلاقاً من الإيثانول يجب أن يتوفر في بنية الغول الكيميائية الآتي:

- ✓ زيادة عدد ذرات الكربون حتى ٧ أو ٨
- ✓ زيادة تفرعات السلسة الكربونية
- ✓ إدخال روابط غير مشبعة أو ذرات هالوجينية في السلسلة الكربونية
- ✓ استخدام اغوال ثانوية أو ثالثية
- ✓ تحويل الوظيفة الهيدروكسيلية الغولية إلى مجموعة الكربامويل ومن هنا برزت سلسلة الأوريثانات أو كربامات الأغوال.

إيثكلوررفينول Ethchlorvynol

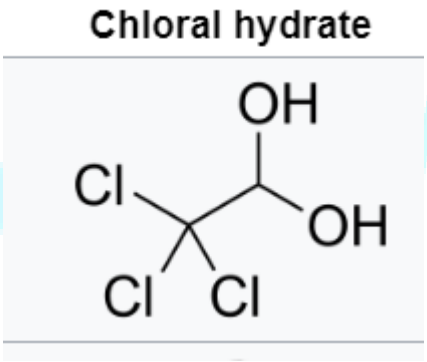


مهدئ ومنوم متوسط الشدة مع زمن بدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة (العمر النصفي ٥-٦ ساعات).

iii. الألدهيدات ومشتقاتها

بعض الألدهيدات أدوية منومة والألدهيد قيد الاستعمال هو:

- الكلورال هيدرات الذي يعتقد أنه يؤثر من خلال مستقبله الفعال trichlorethanol

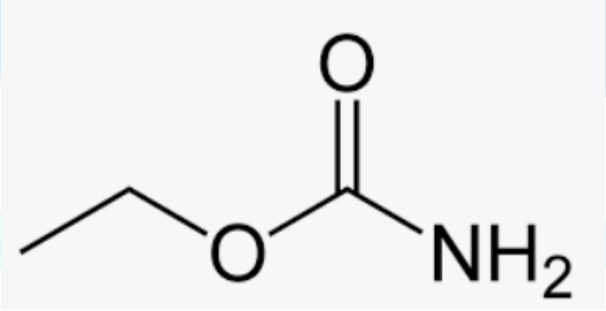


- الاسيت ألدهيد
- البارالدهيد

iv. الأوريثانات (كاربامات الأغوال)

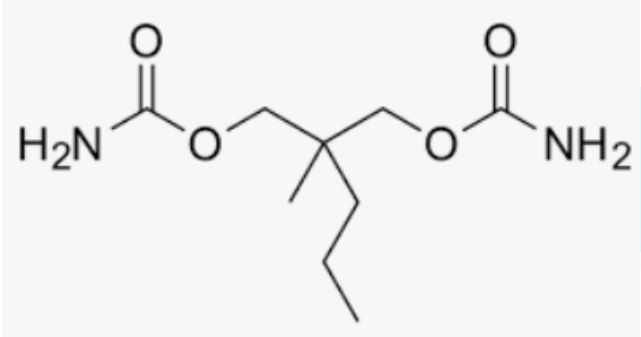
هي اســترات لحمض الكاربامیك وتدعى أيضــا كاربامات الاغوال نســبة للاغوال المشــتق منها. لايوجد حمض الكاربامیك في حالة حرة إنما بشكل كربامات الأمونيا.

١. **الأوريثان Urethann**



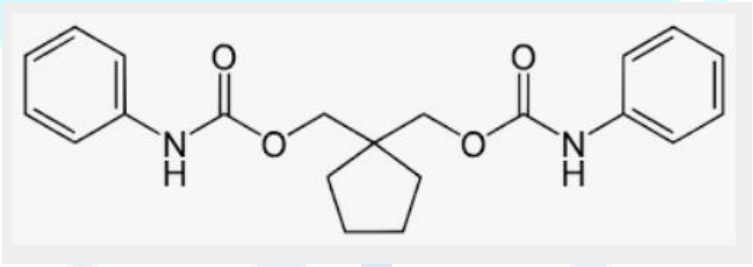
يتمتع الأوريثان بخواص منومة ولكن ألغي استخدامه لأنه يسبب نقص كريات بيض ويستخدم حاليا في بعض حالات ابيضاض الدم.

٢. **ميبروبامات Meprobamate**



مهدئ ومنوم في حالات القلق والاضطرابات العصبية النفسية، مرخي للعضلات الهيليكية مركزياً فيستخدم في الشد العضلي والتواء الكاحل.

٣. **سيكلاربامات Cyclarbamate**

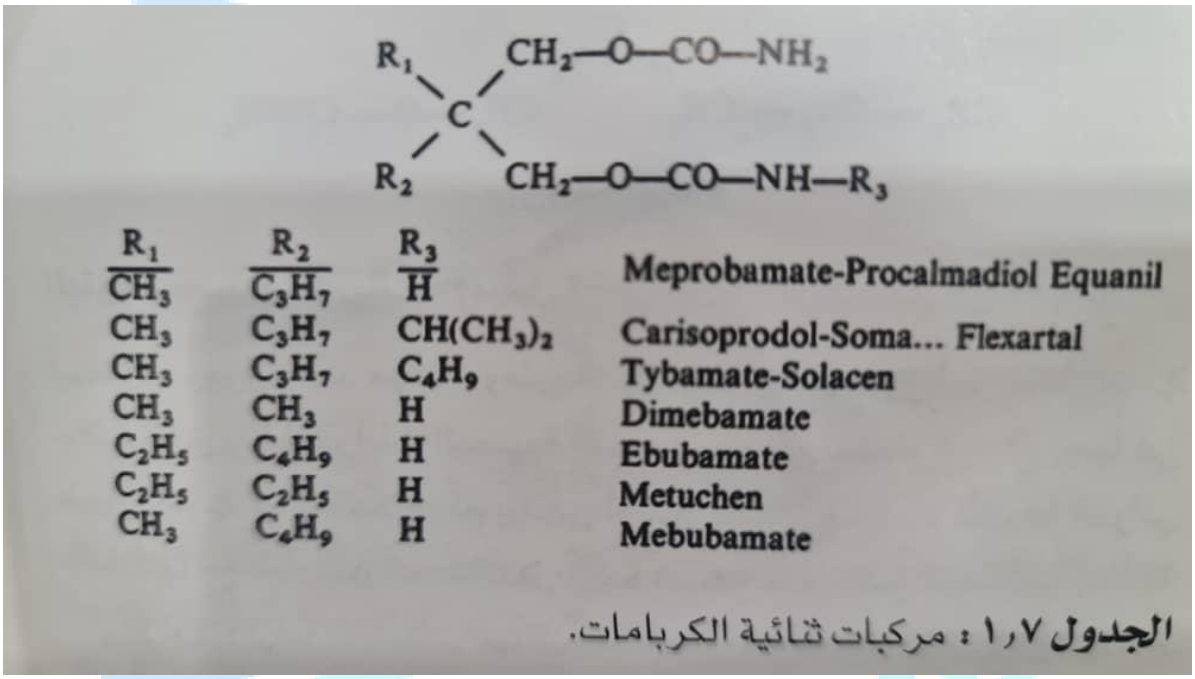


مسكن ومهدئ في حالات التشنج الحشوية والألام القطنية والمفصلية.

٤. **ايثينامات ethinamate** مهدئ ومنوم

٥. **ثنائيات الكربامات diol carbamates**

تختلف عن بعضها بطبيعة الجذور المتبادلة سواء في مستوى بنية الغول الذي يدخل في التركيب أم في مستوى آزوت حمض الكاربامیك.



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

الجدول ١,٧ : مركبات ثنائية الكرباميات.

المركبات الرئيسة:

- ✓ كاريزوبرودول:مسكن لألم تشنج العضلات والتيبس، يسبب النعاس، لايعطى للأطفال تحت ال١٢ سنة.
- ✓ ميفينيزين Mephenesin: مرخي مركزي للعضلات، في حالات التشنج العضلي وبعض حالات باركنسون
- ✓ ميفينيزين كاربامات: مرخي مركزي للعضلات، في حالات التشنج العضلي وبعض حالات باركنسون

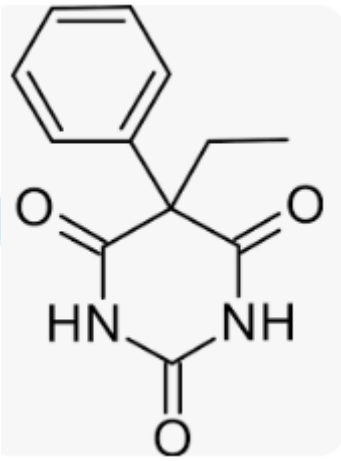
٧. الباربيتوريات Barbiturics

كانت الباربيتوريات تستخدم على نحو واسع مهدئة ومنومة واستبدلت بالبنزوديازيبينات الأكثر أماناً.

- ✓ باربيتوريات طويلة مدة التأثير(اكثر من ٦ ساعات):

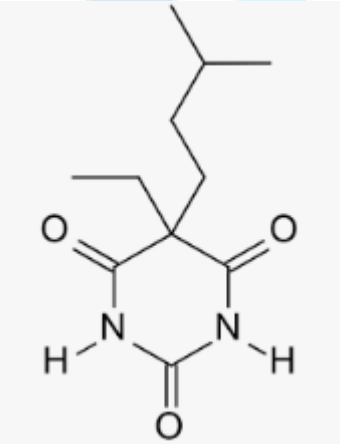
الفينوباربيتال: حمض -ايتيل-٥- فينيل باربيتوريك

مهدئ ومنوم طويل المفعول ومضاد للاختلاج خاصة في نوبات الصرع الرمعية المعممة.

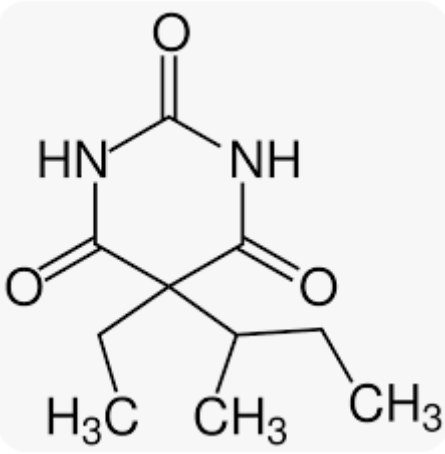


✓ باربيتوريات متوسطة مدة التأثير (من ٣ ل ٦ ساعات):

Amobarbital حمض ٥- ايتيل-٥- ايزوبروبيل باربيتوريك



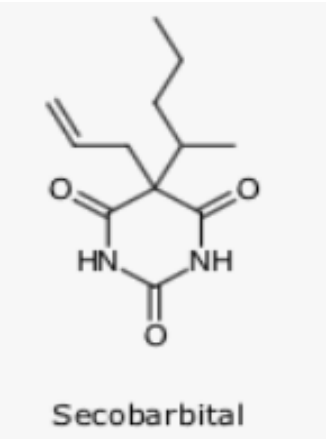
Butabarbital sodium : حمض ٥-بوتيل -٥- ايتيل باربيتوريك



✓ باربيتورات قصيرة مدة التأثير (أقل من ٣ ساعات):

هي الباربيتوريات المتبادلة في الموقع ٥ المتميزة بسرعة الاستقلاب.

Pentobarbital sodium و secobarbital وهو حمض ٥-الليل-٥- (١-ميتيل بوتيل) باربيتوريك

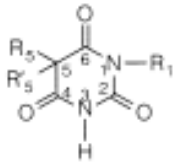


Secobarbital

- ✓ باربيتوريات ذت مدة تأثير قصـــيرة جدا: أهمها الثيوبنتال Thiopental sodium الذي يعد المركب النموذج للباربيتوريات بمدة تأثير قصيرة جدا وهو الأكثر استعمالا من الباربيتوريات القصـــيرة المفعول جدا بوصـــفه مخدر في بدء العمليات الجراحية. بدء تأثيره خلال ٣٠ ثانية ويعود الوعي للمرض خلال ٣٠ دقيقة.

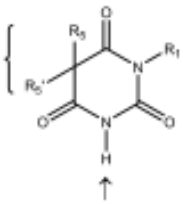
جَـامعة المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

TABLE 12.1 Barbiturates Used as Sedatives and Hypnotics

General Structure 

Generic Name *Proprietary Name*	Substituents R_5	Substituents R'_5	Substituents R_1	Sedative Dose (mg)	Hypnotic Dose (mg)	Usual Onset of Action (min)
A. Long Duration of Action (more than 6 hours)						
Mephobarbital, *USP* *Mebaral*	C_2H_5		CH_3	30–100*	100	30–60
Phenobarbital, *USP* *Luminal*	C_2H_5		H	15–30*	100	20–40
B. Intermediate Duration of Action (3–6 hours)						
Amobarbital, *USP* *Amytal*	CH_3CH_2—	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2$—	H	20–40	100	20–30
Butabarbital sodium, *USP* *Butisol Sodium*	CH_3CH_2—	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}H$—	H	15–30	100	20–30
C. Short Duration of Action (less than 3 hours)						
Pentobarbital sodium, *USP* *Nembutal Sodium*	CH_3CH_2—	$CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}H$—	H	30	100	20–30
Secobarbital, *USP* *Seconal*	$CH_2{=}CHCH_2$—	$CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}H$—	H	15–30	100	20–30

5,5-disubstitutents are important for activity and duration of action



R_1 = alkyl→↑ lipophilicity → quicker onset & shorter duration of action

O →S →↑ lipophilicity → rapid onset

must be a weak acid

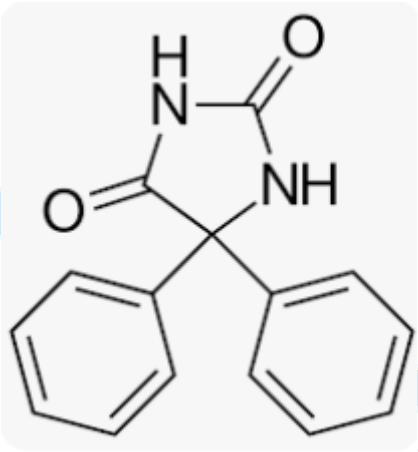
Figure 12.3 • Structure–activity relationship of barbiturates.

vi. اليوريئيدات ذات السلسلة المغلقة

مشتقات الهيدانتوئين ومشابهاته البنيوية Hydanotoines وأدوية الصرع

فينيتوئين أو دي فينيل هيدانتوئين Diphenylhdantoine- phenytoine

MANARA UNIVERSITY



دي فينيل ٥-٥- هيدانتوئين أو ٥،٥- دي فينيل ايميدازوليدين ٢،٤- دي أون، يشبه في بنيته الفينوباربيتال

يستعمل مضاداً للصرع ويفضل بذلك على الفينوباربيتال لأن تأثيره المنوم ضعيف.

يجب مراقبة الصيغة الدموية أثناء استعماله، يسبب استعماله الطويل اعراض عدم تحمل مثل الغثيان والقيء والامساك وبعض الاضطرابات العصبية و الجلدية.

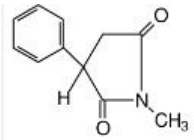
يعد كل من فينيتوئين وفينوباربيتال محرضاً قوياً لإنزيمات الكبد حيث يحرضان انزيمات السيتوكروم P450 (تداخلات دوائية).

يستعمل فينيتوئين في معالجة اضطراب النظم أيضا. لايعطى لمرضى الكبد او بالحمل او السكري.

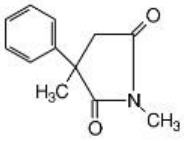
إيثوسوكسيميد Ethosoximide:

من مشتقات السوكسينيمد المشابهة للهيدانتوين، مضاد صرع في معالجة الصرع الصغير

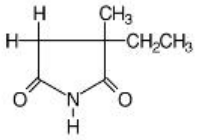
جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY



Phensuximide



Methsuximide

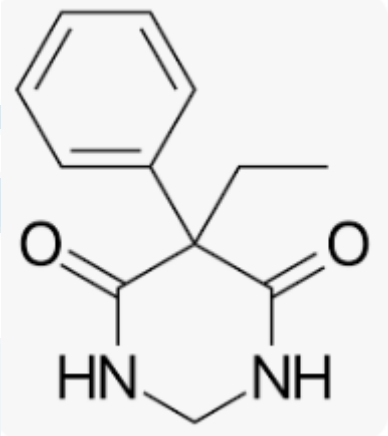


Ethosuximide

الأدوية المضادة للصرع الرئيسة الجديدة

إضافة إلى مشتقات اليوريئيدات ذات السلسلة المفتوحة أو المغلقة المضادة للصرع ثمة مركبات أخرى ذات بنى كيميائية مختلفة تمتلك تاثيرا مضاداً للصرع.

١- البريميدون Primidon

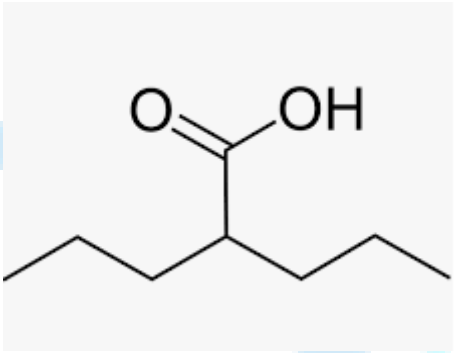


من مشـــابهات الفينوباربيتال حيث حلت نواة البريميدين دي أون محل نواة حمض الباربيتوريك ويحمل جذري الفينيل والأيتيل على الموضع رقم ٥ كما في الفينوباربيتال.

يستعمل البيريميدون بنوب الصرع الكبير. يسبب استعماله النعاس. لايعطة للحامل والمرضع.

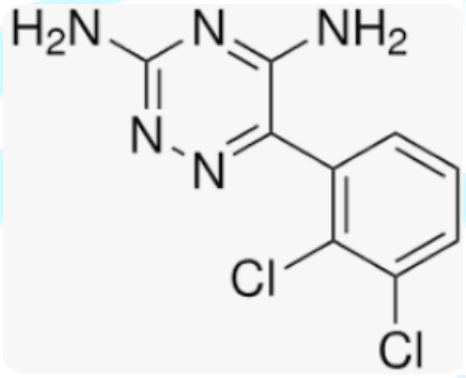
٢- حمض الفالبرويك Valproic acid

يستعمل بشكل ملحه الصودي وهو من محضرات قنوات الصوديوم النمطية وغير النمطية.



٣- **لاموتريجين Lamotrigine**

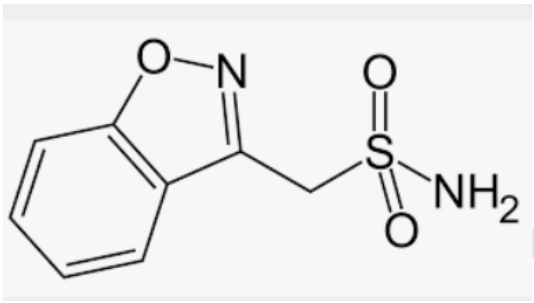
من مضادات الاختلاج الجديدة واسعة الطيف. وهو من مشتقات الفينيل تريازين، فعال في معالجة نوب الصرع الجزئية المعندة على أدوية الصرع الأخرى. هو أيضا من محصرات قنوات الصوديوم يستعمل عند الكبار والأطفال فوق ال٢ سنة.



٤- غابابنتين Gabapentin و بريغابالين Pregabalin

٥- فيلبامات وفلوروفيلبامات Felbamate and Flurofelbamat

٦- زونيسميد Zonisamide: من مضادات الاختلاج الجديدة واسعة الطيف من نمط مضادات الاختلاج السلفاميدية فيجب اخذ الحذر عند المرضى المتحسسين للسلفاميدات.

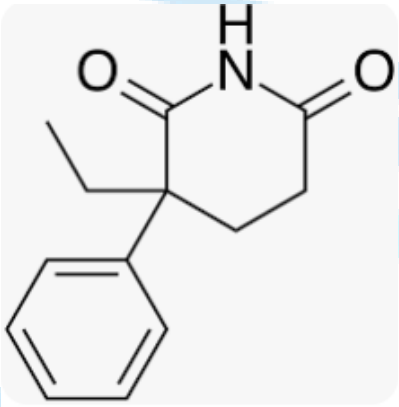


٧- توبيرامات Topiramate

من مضادات الاختلاج واسعة الطيف من نمط مضادات الاختلاج السلفاميدية أحادية السكاريد (الفركتوز الميمن). يجب تجنب استعماله مع مثبطات انزيم الكربونيك انهيدراز.

vii. مشتقات البيبيريدين دي أون Piperidine diones

- ✓ غلوتيثيميد Glutethimid: هو الأكثر فعالية من المنومات غير الباربيتورية. يستعمل مهدئ ومنوم، يمكن أن يسبب الإدمان، التسمم به أشد خطرا من التسمم بالباربيتوريات.



- ✓ تالدوميد Thalidomide

هو المسؤول عن أكبر ماساة علاجية في تاريخ الطب ١٩٦١، عند استعماله كمهدئ عند الحوامل أدى إلى مايسمى بالضخامة الجنينية الذي يترجم بتشوه بعض أعضاء الجنين أو بغيابها بشكل كامل أدى إلى وفاة آلاف عديدة من الأطفال المشوهين ولذلك فقد صد قانون بتحريم بيع أي مركب دوائي قبل أن تجري على هذا المركب تجارب فارماكولوجية خاصة وعلى ثلاثة أنواع مختلفة من حيوانات المخبر لاسقصاء تاثير المركب على الأجنة.

viii. الأزيبين ومشتقاته

١- مشتقات الدي بنزوأزيبين Dibenzoazepines

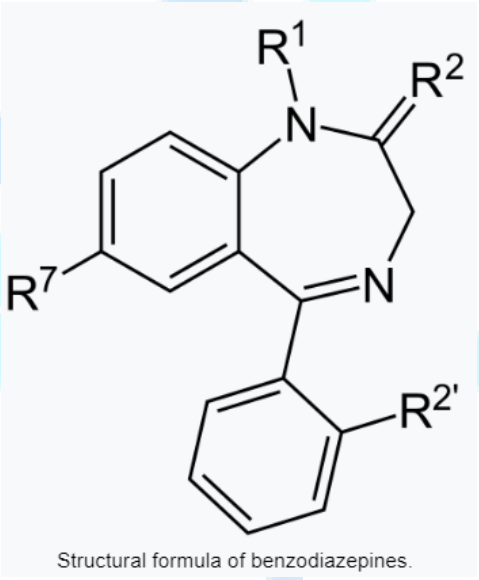
- ✓ كاربامازيبين Carbamazepine مضاد اختلاج مستعمل في الصرع الكبير، مسكن لالم العصب مثلث التوأم.
- ✓ أوكساكاربازيبين Oxcarbazepine
- ✓ أوبيبرامول Opipramol: مهدئ ومضاد اكتئاب بنفس الوقت

٢- مشتقات البنزوديازيبين Benzodiazepines

- ✓ كلورديازيبوكسيد Chlordiazepoxide: مهدئ ومزيل للقلق، مضاد للتشنج العضلي يستعمل بالمشاركة مع كليدينيوم (مضاد تشنج) باسم librax في معالجة تشنج الكولون من منشأ عصبي. يجب الحذر عند استعماله من تناول المحول او قيادة السيارة.
- ✓ ديازيبام Diazepam: مهدئ نفسي ومضاد للاختلاج يستعمل في معالجة القلق والارق والتشنج العضلي وبعض حالات الصرع. يسبب استعماله النعاس واحتباس البول ويمكن ان يسبب النسيان كما يسبب الاعتماد بعد استعماله لفترة طويلة. لايجب التوقف عن استعماله بشكل مفاجئ.
- ✓ Oxazepam

- ✓ Nitrazepam
- ✓ Clorazepate dipotassic
- ✓ Clobazam
- ✓ Lorazepam
- ✓ Alprazolam
- ✓ Clonazepam
- ✓ Triazolam
- ✓ Medazolam

تعالج اعراض فرط جرعة البنزوديازيبينات بدواء Flumazenil بوصفه ترياق لمعاكسة تأثيرها المهدئ.

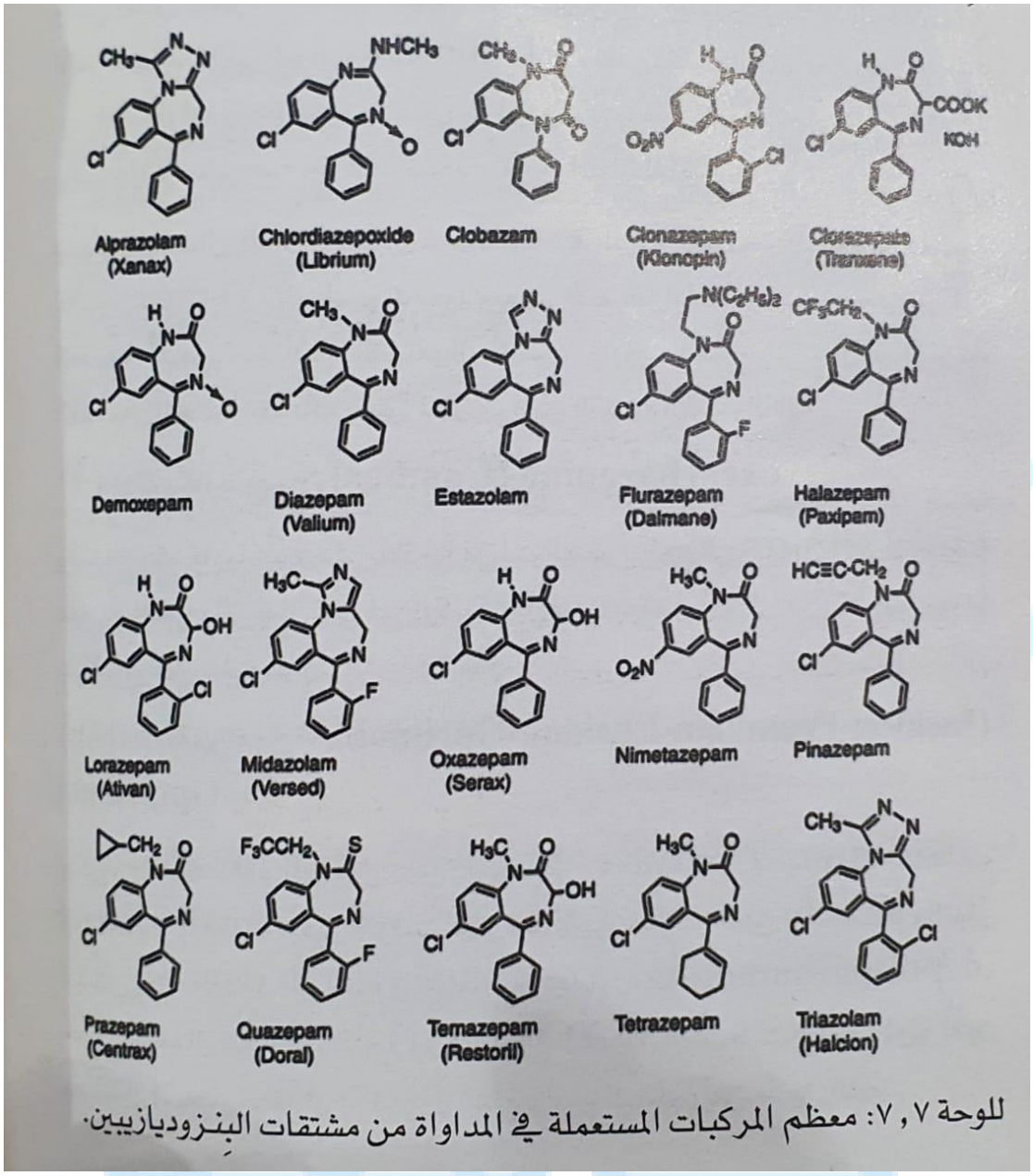


Structural formula of benzodiazepines.

منومات غيربنزوديازبينية قصيرة المفعول Zolpidem

من مشتقات ايميدازوبيريدين يبدي انتقائية عالية لمقر ارتباط البنزودي آزيبينات على المستقبلة غابا.

يوصف لمعالجة الأرق



للوحة ٧, ٧: معظم المركبات المستعملة في المداواة من مشتقات البِنزوديازيبين.

المَنارة
MANARA UNIVERSITY

المجموعة الثانية من المخمدات النفسية

مضادات الذهان

Neurolptics= Antipsychotics

تصنف الأدوية المضادة للذهان فارماكولوجياً حسب مجموعتين: النمطية Typical واللانمطية Atypical .
يتقاسم كلا المجموعتين ملمح مشترك هو التأثير المناهض التنافسي لمستقبلات الدوبامين competitive antagonism of dopamine أي التأثير الحاصر لمستقبلات الدوبامين.

تصنف الأدوية المضادة للذهان كيميائياً حسب ٤ مجموعات بغية إبراز علاقة البنية بالتأثير:

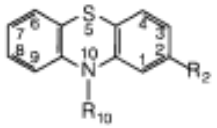
١- مشتقات الفينوتيازين Phenothiazines:
   A. ذات سلسلة جانبية ألكيلية أمينية: بروبيل دي ألكيل أمينو (بروبيل أمين).
   B. ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيرازين: بروبيل بيبيرازين.
   C. ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيريدين: ألكيل بيبيريديل.

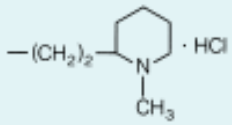
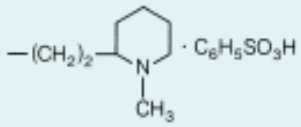
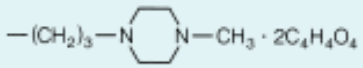
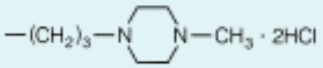
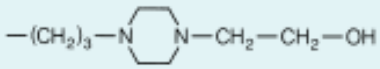
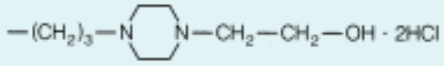
٢- مضاهئات الفينوتيازينات الحلقية Ring Analogues of Phenothiazines: Thioxanthenes
٣- مشتقات البوتيروفينون Butyrophenones
٤- مشتقات البنزاميد Benzamides

١- مشتقات الفينوتيازين Phenothiazines:

برزت العلاقة بين مضادات الذهان ومضادات الهيستامين من خلال الدراسة الأولية لمضادات الهستامين التي أبدت فعالية منومة جيدة. وقد اعتبرت هذه الفعالية أول الأمر كأنها من الأعراض الثانوية إلى جانب التأثير الرئيسي المضاد للهيستامين. ثم ظهر أنه من الممكن الاستفادة من هذه الفعالية الثانوية وتطويرها من خلال إجراء التعديلات الكيميائية في بنية مشتقات الفينوتيازين مضادات الهستامين.

TABLE 12.3 Phenothiazine Derivatives



Generic Name *Proprietary Name*	R_{10}	R_2
Propyl Dialkylamino Side Chain		
Promazine hydrochloride, *USP* *Sparine*	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	H
Chlorpromazine hydrochloride, *USP* *Thorazine*	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	Cl
Triflupromazine hydrochloride, *USP* *Vesprin*	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	CF_3
Akyl Piperidyl Side Chain		
Thioridazine hydrochloride, *USP* *Mellaril*		SCH_3
Mesoridazine besylate, *USP* *Serentil*		O ↑ SCH_3
Propyl Piperazine Side Chain		
Prochlorperazine maleate, *USP* *Compazine*		Cl
Trifluoperazine hydrochloride, *USP* *Stelazine*		CF_3
Perphenazine, *USP* *Trilafon*		Cl
Fluphenazine hydrochloride, *USP* *Permitil, Prolixin*		CF_3

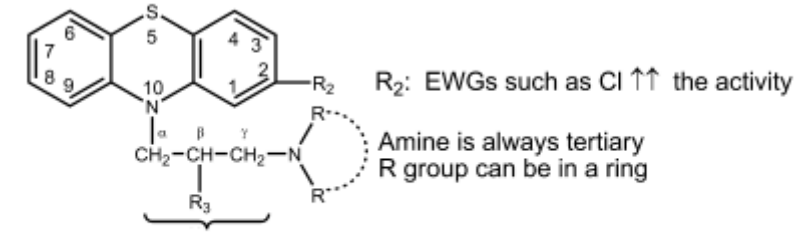
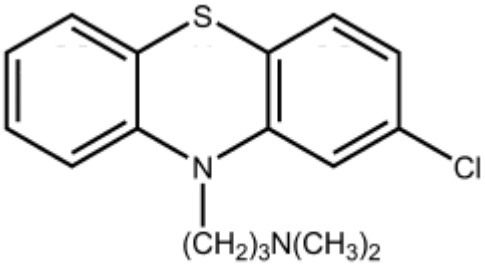


Figure 12.5 • SAR of phenothiazine antipsychotic agents.

MANARA UNIVERSITY

A. مشتقات فينوتيازين ذات سلسلة جانبية ألكيلية أمينية: بروبيل دي ألكيل أمينو (بروبيل أمين).

✓ هيدروكلوريد الكلوربرومازين Chlorpromazine Hydrochloride



يعد الكلوربرومازين المركب الرئيس ن مجموعة مضادات الذهان الفينوتيازينية وله خواص مهدئة وخافضة للضغط. تعكس هذه الخواص تأثيره المركزي والمحيطي على مستقبلات ألفا الأدرينالية α1 ، يستعمل في طب الأمراض النفسية مركناً في الذهان والفصام والتشنجات المختلفة. يستعمل أيضاً في الجراحة لتحضير التخدير وللوقاية من الصدمات الجراحية.

✓ Trimeprazine او Alimemazine

✓ Triflupromazine Hydrochloride

يحل مجموعة تري فلور ميتيل 2-CF3 محل الكلور في الموقع ٢ وهو أقوى من الكبوربرومازين كمضاد للذهان ولكنه يسبب اعراض ثانوية خارج هرمية اكبر.

B-ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيرازين: بروبيل بيبيرازين.

تتميز مركبات هذه السلسلة بتأثيرات مضادة للذهان يتغلب فيها التأثير المزيل للقلق، تأثير قوي مضاد للقيء، التأثيرات جانبية كالنعاس وهبوط الضغط التي تسببها مشتقات الفينوتيازين تكون خفيفة في هذه السلسلة

✓ Thiethylperazine: مضاد للغثيان والقيء والدوار

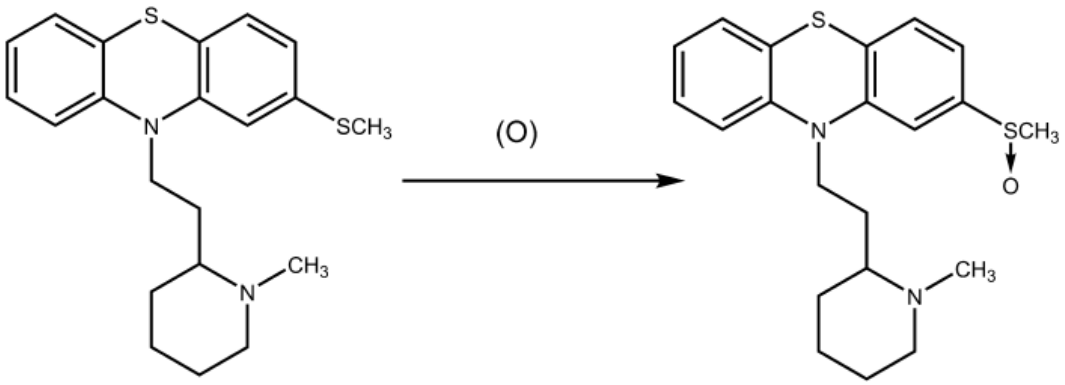
✓ Prochlorperazine maleate

✓ Fluphenazine Hydrochloride

C- ذات سلسلة جانبية تحتوي على نواة البيبيريدين

✓ Thioridazine

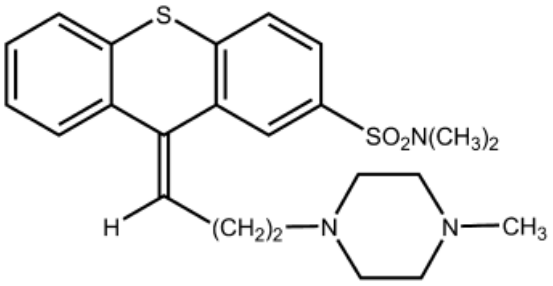
✓ Mesoridazine besylate



Thioridazine Mesoridazine

٢- مشتقات الفينوتيازين الحلقية: الثيوكسانثينات وغيرها **Thioxanthenes**

✓ Thiothixene



Thiothixene

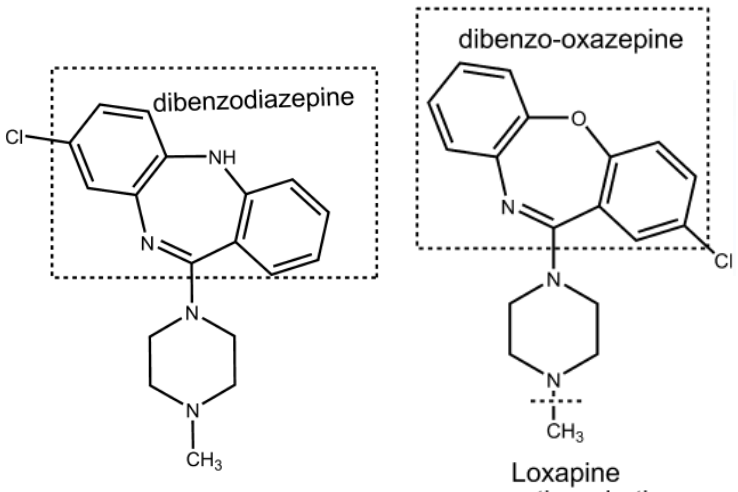
حلقة الثيوكسانثين تعد ايزوستير لحلقة الفينوثيازين

✓ Loxapine: معالجة الذهان المزمن والفصام وحالات الهياج وغيرها

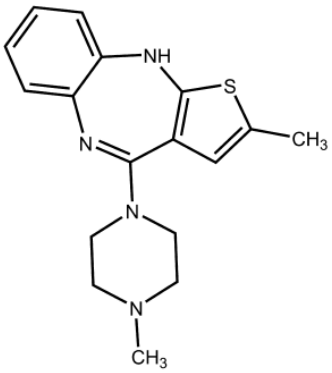
✓ Clozapine من مضادات الذهان غير النمطية

✓ Olanzapine علاج الفصام

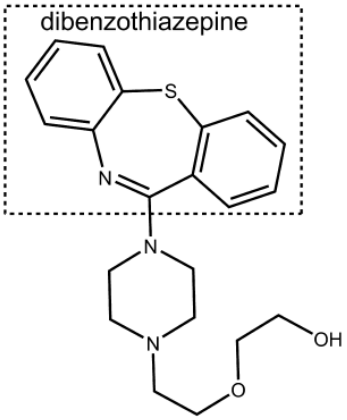
✓ Quetiapine علاج الفصام



Clozapine Loxapine
an antipsychotic



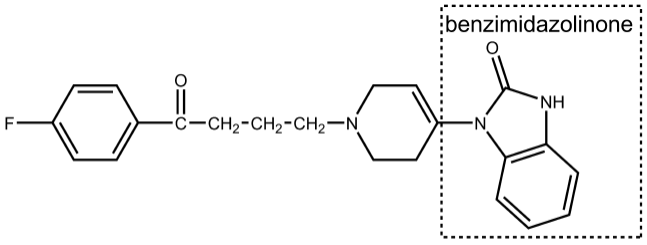
Olanzapine



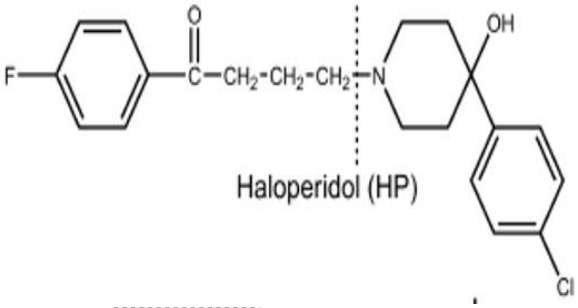
Quetiapine

٣- مشتقات البوتيروفينون

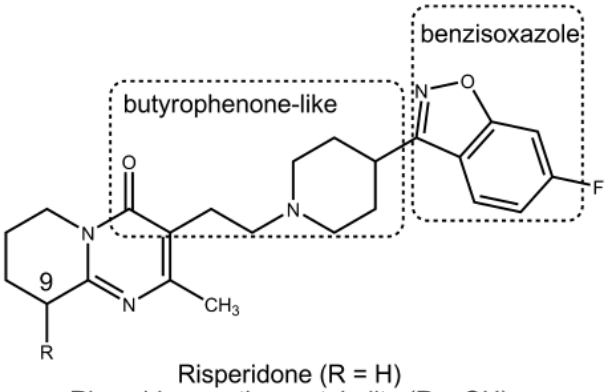
- ✓ Haloperidol: مضاد ذهان قوي جداً يستعمل في الاضطرابات النفسية الحادة والذهان العصبي العاطفي وفي الفصام
- ✓ Droperedol
- ✓ Risperidone من مضادات الذهان غيرالنمطية، مناهض لمستقبلات الدوبامين والسيروتونين معاً.



Droperidol



Haloperidol (HP)

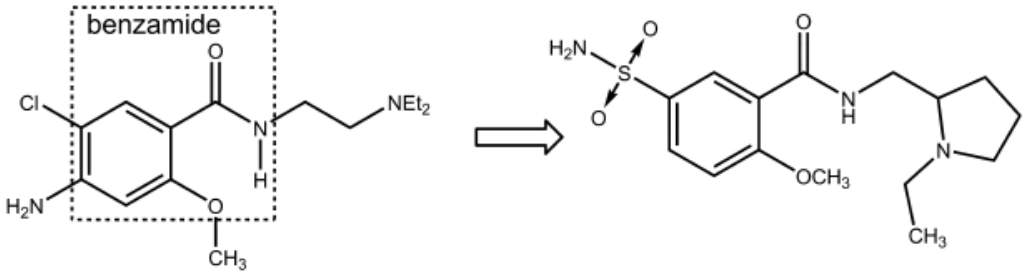


Risperidone (R = H)
Risperidone active metabolite (R = OH)

Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy

٤- مشتقات البنزاميد:

- ✓ Sulpiride: مضاد ذهان، مضاد قيء، مثبط لإفرازات المعدة يستخدم في معالجة الذهان الحاد والذهان الهوسي والفصام وبمعالجة العصاب وألم الشقيقة (لاسيما ذي المنشأ الهضمي) والتشنجات المعوية
- ✓ Metoclopramide: من مناهضات مستقبلات الدوبامين D2 يستعمل لمعالجة ومنع الغثيان والاقياء ويساعد في افراغ المعدة لدى المرضى الذين يعانون من تأخر الافراغ



Metoclopramide
an gastroprokinetic & antiemetic agent
an 5-HT_4- partial agonists and D_2 antagonist

Sulpiride

ويستعمل في معالجة حرقة الفؤاد التي يسببها الجزر المعدي المريئي ومعالجة صداع الشقيقة.

جامعة المنارة
MANARA UNIVERSITY