

# المنومات وحالات القلق

## Hypnotics and Anxiolytics

1

### لمحة عامة Overview (1)

- المنومات hypnotics هي مواد تحدث هموداً في المراكز العليا من الجملة العصبية المركزية مؤدية إلى إحلال نوم يشبه إلى حد كبير النوم الطبيعي.
- النوم هو حالة من اللاوعي أو تعطيل مؤقت للوعي، يتميز بظهور موجات دماغية خاصة تتصف بظهور طورين:
  - طور الموجات البطيئة: يمثل 80 % من فترة النوم الكلي
  - طور الموجات السريعة: يدعى نوم الريم Rapid Eye Movement (REM)، يمثل 20% من فترة النوم الكلية متداخلاً في طور الموجات البطيئة
- تؤدي عدة نواقل عصبية دوراً في النوم، أهمها الـ noradrenalin والـ acetylcholine والـ serotonin والـ GABA
- تحدث المنومات إذا ما استعملت بمقادير متزايدة التأثيرات التالية:
  - تهديئة ← نوم ← فقد المنعكسات ← سبات ← موت

2

## لمحة عامة (2) Overview

- القلق anxiety هو حالة من التوتر أو الانزعاج أو الخوف الذي يكون أحياناً مجهول السبب
- يعد القلق أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً (الحالات الخفيفة من القلق شائعة في الحياة اليومية، وهي لا تحتاج إلى معالجة)
- تعالج حالات القلق الشديدة المزمنة بالأدوية المضادة للقلق antianxiety (تدعى أيضاً حالات القلق anxiolytic أو المهدئات الصغرى minor tranquilizers)
- معظم الأدوية المضادة للقلق تتميز بتأثير مرن sedative، لذلك تستعمل معظم هذه الأدوية سريرياً كمنومات hypnotics أو كمضادات للقلق
- تمتلك بعض هذه الأدوية فعالية مضادة للاختلاج anticonvulsant

3

## تصنيف المنومات Hypnotics

- تشمل المنومات hypnotics عدة مجموعات دوائية متغايرة كيميائياً أهمها:
  - البنزوديازيبينات benzodiazepines ومثابهااتها ومعاكساتها
  - البربيتورات barbitorates المنومة
  - المنومات المشابهة للغابا
  - مضادات الهيستامين antihistamines
  - أدوية متفرقة

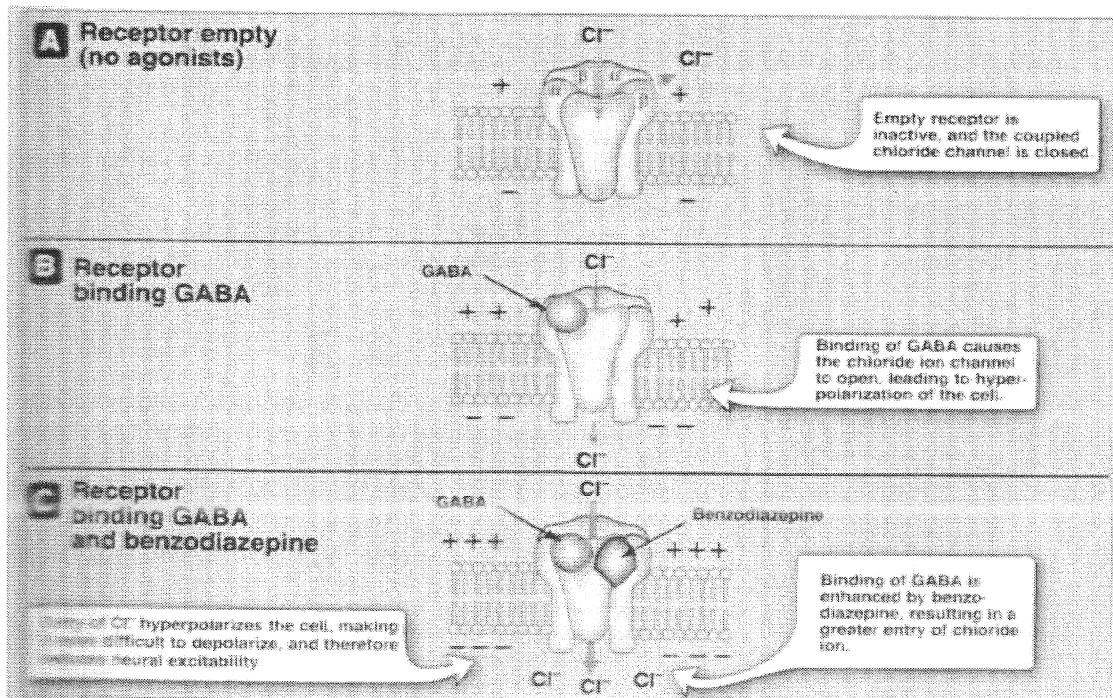
4

# Benzodiazepines الـ

- تعتبر الـ benzodiazepines أكثر مضادات القلق استعمالاً، حيث حلت محل الـ barbiturates والـ meprobamate، لأنها أكثر أماناً وأكثر فعالية
- ترتبط الـ benzodiazepines بمستقبلات الـ GABA<sub>A</sub> (الـ GABA) هو الناقل العصبي الرئيسي المثبط في الجهاز العصبي المركزي)، مؤدية إلى زيادة فتح أقنية الكلور وحدث فرط استقطاب في الخلايا بعد المشابك
- تتألف مستقبلات الـ GABA من ثلاث وحدات (α، β، γ) subunits
- ترتبط الـ benzodiazepines على مواقع ارتباط خاصة على المستقبلات GABA (تدعى مواقع الارتباط هذه أحياناً مستقبلات البنزوديازيبينات)

5

# آلية تأثير الـ Benzodiazepines



6

## التأثيرات الفارماكولوجية لـ Benzodiazepines

- تتصف الـ benzodiazepines بتأثيرات فارماكولوجية مشتركة:
  - تأثيرات حالة للقلق anxiolytic
  - تأثيرات منومة hypnotic
  - تأثيرات مضادة للاختلاج anticonvulsant
  - تأثيرات مرخية للعضلات muscle relaxant
  - تأثيرات محدثة للنسيان amnesic
- يمتاز بعض الـ benzodiazepines بتأثير فارماكولوجي مسيطر دون الآخر وهذا ما يحدد استعمالها السريري وتأثيراتها غير المرغوبة
- تختلف البنزوديازيبينات فيما بينها من حيث سرعة ومدة التأثير وهذا ما يحدد نوعية الاستعمال

7

## الاستعمالات السريرية لـ Benzodiazepines

- حالات القلق المختلفة
- اضطرابات النوم
- النوبات الاختلاجية: يمكن استعمال العديد من الـ benzodiazepines في معالجة نوبات الصرع epilepsy، كما يمكن استعمالها في المعالجة الحادة لسحب الكحول alcohol withdrawal والوقاية من النوبات المرتبطة بسحب الكحول
- التشنجات العضلية: يستعمل الـ diazepam في معالجة تشنجات العضلات الهيكلية
- إحداث النسيان amnesia: استعمال الـ benzodiazepines قصيرة التأثير مثل الـ midazolam لبدء التخدير، أو تحضير المريض لبعض الإجراءات التشخيصية المزعجة (تنظير القصبات، تنظير هضمي، المعالجة السنية)

8

## البنزوديازيبينات المنومة

- على الرغم من أن جميع الـ benzodiazepines تمتلك تأثيرات مركنة ومهدنة، فهي لا تستعمل كلها في معالجة اضطرابات النوم
- تطيل الـ benzodiazepines المنومة زمن النوم الكلي وتتنقص الزمن اللازم لحدوث النوم، كما تنقص زمن النوم المتناقض (نوم الريم)، لكن استعمالها المطول يضعف تأثيرها المنوم مع الزمن
- تحدث البنزوديازيبينات نوماً يشبه النوم الطبيعي من حيث التخطيط الدماغى الكهربائى
- أكثر الـ benzodiazepines استعمالاً في اضطرابات النوم:
  - الـ flurazepam ذي التأثير المديد
  - الـ temazepam ذي التأثير المتوسط
  - الـ triazolam ذي التأثير قصير الأمد

9

## أهم البنزوديازيبينات المنومة

فترة التأثير	نصف العمر الحيوى (ساعة)	الاسم التجارى	الاسم العلمى
متوسطة	12 - 2	(Xanax)*	alprazolam
متوسطة	20 - 10	(Lexotan)*	bromazepam
متوسطة	24 - 10	(Nuctalon)*	estazolam
متوسطة	20	(Rohypnol)*	flunitrazepam
قصيرة	8	(Havlane)*	loprazolam
متوسطة	20 - 10	(Ativan)*	lorazepam
قصيرة	8	(Normison)*	temazepam
قصيرة جداً	3 - 2	(Halcion)*	triazolam
قصيرة جداً	3	(Versed)*	midazolam
طويلة	39	(Doral)*	quazepam
طويلة	72 - 24	(Dalmane)*	flurazepam

10

## البنزوديازيبينات الحالة للقلق

- تتميز الـ benzodiazepines بأنها فعالة في معالجة حالات القلق المختلفة
- تفيد أيضاً في حالات القلق المرافقة لبعض أشكال الاكتئاب depression أو الفصام schizophrenia
- يجب عدم استعمال مضادات القلق في حالات القلق الخفيفة المصادفة في الحياة اليومية
- يجب استعمالها لفترة زمنية قصيرة لتجنب حدوث الاعتياد addiction
- عند الحاجة لمعالجة طويلة الأمد، يفضل استعمال الأدوية ذات التأثير المديد (lorazepam, clonazepam, diazepam)
- يكون الـ alprazolam فعالاً في المعالجة قصيرة أو طويلة الأمد لاضطرابات الخوف panic disorders

11

## الحرائك الدوائية للبنزوديازيبينات

- تتميز الـ benzodiazepines بأنها محبة للدسم، لذلك فهي تمتص بشكل سريع وكامل بعد الإعطاء الفموي
- تستقلب معظم الـ benzodiazepines بالميكروزومات الكبدية، حيث تتحول إلى مستقلبات فعالة تطرح في البول
- تعبر الـ benzodiazepines المشيمة (يمكن أن تثبط الجهاز العصبي المركزي للوليد إذا أعطيت قبل الولادة)، كما أنها تمر إلى الحليب
- استعمال جرعات كبيرة من الـ benzodiazepines لمدة طويلة يمكن أن يؤدي إلى حدوث اعتماد dependence نفسي أو فيزيائي
- الوقف المفاجئ للـ benzodiazepines يؤدي إلى ظهور أعراض السحب withdrawal (تخليط، قلق، تهيج، عدم الراحة، أرق، توتر، نوبات اختلاجية في حالات نادرة)

12

## مشابهات البنزوديازيبينات

- تتشابه مع الـ benzodiazepines بتأثيراتها الفارماكولوجية وتختلف عنها بتركيبها الكيميائي وهي ترتبط مع مستقبلات البنزوديازيبينات BZ<sub>1</sub>
- تتميز بأن تأثيرها المركن أقوى من الـ benzodiazepines وتملك تأثيراً مرخياً عضلياً
- لا تعدل بشكل جوهري مراحل النوم المختلفة، لذلك يمكن اعتبارها أفضل الأدوية المنومة
- من هذه الأدوية: - الـ zolpidem
- الـ zaleplon
- الـ eszopiclone
- يمكن تثبيط تأثير هذه الأدوية باستعمال الـ flumazenil

13

## الـ Zolpidem

- دواء مشابه لـ benzodiazepines، يرتبط مع المستقبلات BZ<sub>1</sub>
- لا يمتلك الـ zolpidem تأثيرات مضادة للاختلاج anticonvulsant أو مرخية للعضلات muscle relaxant
- يمتص بشكل سريع بعد الإعطاء الفموي، وهو يتميز ببدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة (2-3 ساعات)، لكن تتوفر حالياً مستحضرات مديدة التأثير
- يستقلب في الكبد بواسطة جمة السيتوكروم P450
- الوقف المفاجئ لاستعمال الـ zolpidem قد يسبب بعض أعراض السحب withdrawal
- قد يظهر الأرق insomnia من جديد بعد وقف الدواء

14

## معاكس البنزوديازيبينات

### Benzodiazepines antagonist

- ال flumazenil، هو الدواء المعاكس الوحيد لل benzodiazepines المستعمل سريرياً
- يتميز بألفة عالية لمستقبلات ال benzodiazepines، حيث يقوم بتثبيطها بشكل تنافسي
- يعاكس ال flumazenil تأثيرات ال benzodiazepines المنومة والحالة للقلق
- يعطى فقط بالطريق الوريدي، حيث يتميز ببدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة (نصف عمره الحيوي حوالي ساعة)

15

## ال (1) Barbiturates

- كانت ال barbiturates سابقاً الخيار الأول لتركين المريض وإحداث النوم، حيث تم استبدالها بال benzodiazepines (لأنها أكثر أماناً وأكثر فعالية)
- ينجم التأثير المنوم والحال للقلق لل barbiturates عن الارتباط بمستقبلات ال GABA<sub>A</sub> (بمواقع مختلفة عن ال benzodiazepines) مؤدية إلى زيادة فتح أقنية الكلور وحدوث فرط استقطاب في الخلايا بعد المشابك
- يمكن لل barbiturates أيضاً أن تحصر مستقبلات ال glutamate ذات التأثير المنبه
- تحصر الجرعات العالية من ال phenobarbital قنوات الصوديوم
- تؤدي التأثيرات السابقة إلى إنقاص الفعالية العصبية

16



## الـ Barbiturates (2)

- تصنف الـ barbiturates حسب مدة تأثيرها إلى:
  - الـ barbiturates قصيرة التأثير: تتراوح مدة تأثيرها بين 3-8 ساعات، مثل pentobarbital, secobarbital, amobarbital، وهي تملك تأثيرات مركنة ومنومة، لكنها غير فعالة كمضادة للقلق antianxiety
  - الـ barbiturates مديدة التأثير: مثل الـ phenobarbital الذي تزيد مدة تأثيره على 24 ساعة، وهو يفيد في معالجة النوبات الاختلاجية
  - يتميز الـ thiopental بمدة تأثير قصيرة جداً (حوالي 30 دقيقة)، وهو يستعمل وريدياً لبدء التخدير induction (بدء التأثير سريع خلال ثوان)
- تمتص الـ barbiturates بعد الإعطاء الفموي، وتنتشر بشكل واسع
- تستقلب في الكبد، وتطرح عن طريق الكلية

17

## الاستعمالات السريرية للـ Barbiturates

- يمكن استعمال الـ barbiturates في:
  - التخدير anesthesia : يستعمل الـ thiopental وريدياً لبدء التخدير
  - النوبات الاختلاجية seizures: مثل الـ phenobarbital
- قل استعمال الـ barbiturates كأدوية منومة للأسباب التالية:
  - زوال تأثيرها المنوم بعد بضعة أيام من استعمالها
  - تفاقم الأرق بعد وقف استعمالها
  - خطر التسمم عند استعمالها بمقادير كبيرة
  - التداخلات الدوائية (تنبه جملة السيٲوكروم P450)
  - كثرة التأثيرات غير المرغوبة
  - خطر الاعتماد الفيزيائي physical dependence

18

## المنومات الأخرى:

### مضادات الهيستامين antihistamines

- تمتلك أفراد الجيل الأول من مضادات الهيستامين  $H_1$ ، تأثيراً مركباً يؤدي إلى النعاس والنوم
- من هذه الأدوية: - doxylamine
- diphenhydramine
- promethazine
- يمكن استعمال هذه الأدوية في الحالات الخفيفة من الأرق mild types of insomnia
- تبدي مضادات الهيستامين العديد من التأثيرات غير المرغوبة (كالتأثيرات المضادة للقدرة الكولينرجية) الأمر الذي يحد من استعمالها

19

## حالات القلق الأخرى

### other anxiolytic agents

- تمتلك العديد من الأدوية الأخرى تأثيرات مضادة للقلق antianxiety
- من هذه الأدوية:
- buspirone
- hydroxyzine
- مضادات الاكتئاب antidepressants: كالا venlafaxine والـ duloxetine

20

## ال Buspirone

- يتميز الـ buspirone بتأثيرات مضادة للقلق مشابهة للبنزوديازيبينات
- تعتمد آلية تأثير الـ buspirone على تنبيه مستقبلات 5HT<sub>1A</sub>، كما أنه يؤثر على مستقبلات 5HT<sub>2A</sub> ومستقبلات الدوبامين D<sub>2</sub>
- يتميز الـ buspirone عن الـ benzodiazepines بغياب التأثيرات المضادة للاختلاج anticonvulsant أو المرخية للعضلات muscle relaxant، مع تأثير مرن خفيف
- يتصف الـ buspirone ببدء تأثير بطيء، وهو يستقلب في الكبد بواسطة جمة السيتوكروم P450
- قد يسبب زيادة في الـ prolactin وهرمون النمو GH
- التأثيرات الجانبية قليلة، وأكثرها شيوعاً: صداع، دوام، نرفزة

21

## ال Hydroxyzine

- يتميز الـ hydroxyzine بأنه مضاد للهستامين antihistamine مع فعالية مضادة للإقياء antiemetic
- احتمال حدوث الاعتياد نادر جداً، لذلك فهو مفيد في معالجة القلق عند المرضى الذين لديهم قصة سوء استعمال abuse للأدوية
- يستعمل غالباً للتركين قبل الجراحة أو المعالجة السنية

22