المحاضرة التاسعة

المنومات وحالات القلق

Hypnotics and Anxiolytics

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:

تهدئة ← نوم ← فقد المنعكسات ← سبات ← موت

لمحة عامة Overview (2)

- 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 مركن sedative، لذلك تستعمل معظم هذه الأدوية سريرياً كمنومات hynotics أو كمضادات للقلق
- تمتلك بعض هذه الأدوية فعالية مضادة للاختلاج anticonvulsant

تصنيف المنومات Hypnotics

- تشمل المنومات hypnotics عدة مجموعات دوائية متغايرة كيميائياً أهمها:

- البنزوديازبينات benzodiazepines ومشابهاتها ومعاكساتها
- البربيتورات barbitorates المنومة
- المنومات المشابهة للغابا
- مضادات الهيستامين antihistamines
- أدوية متفرقة

الـ Benzodiazepines

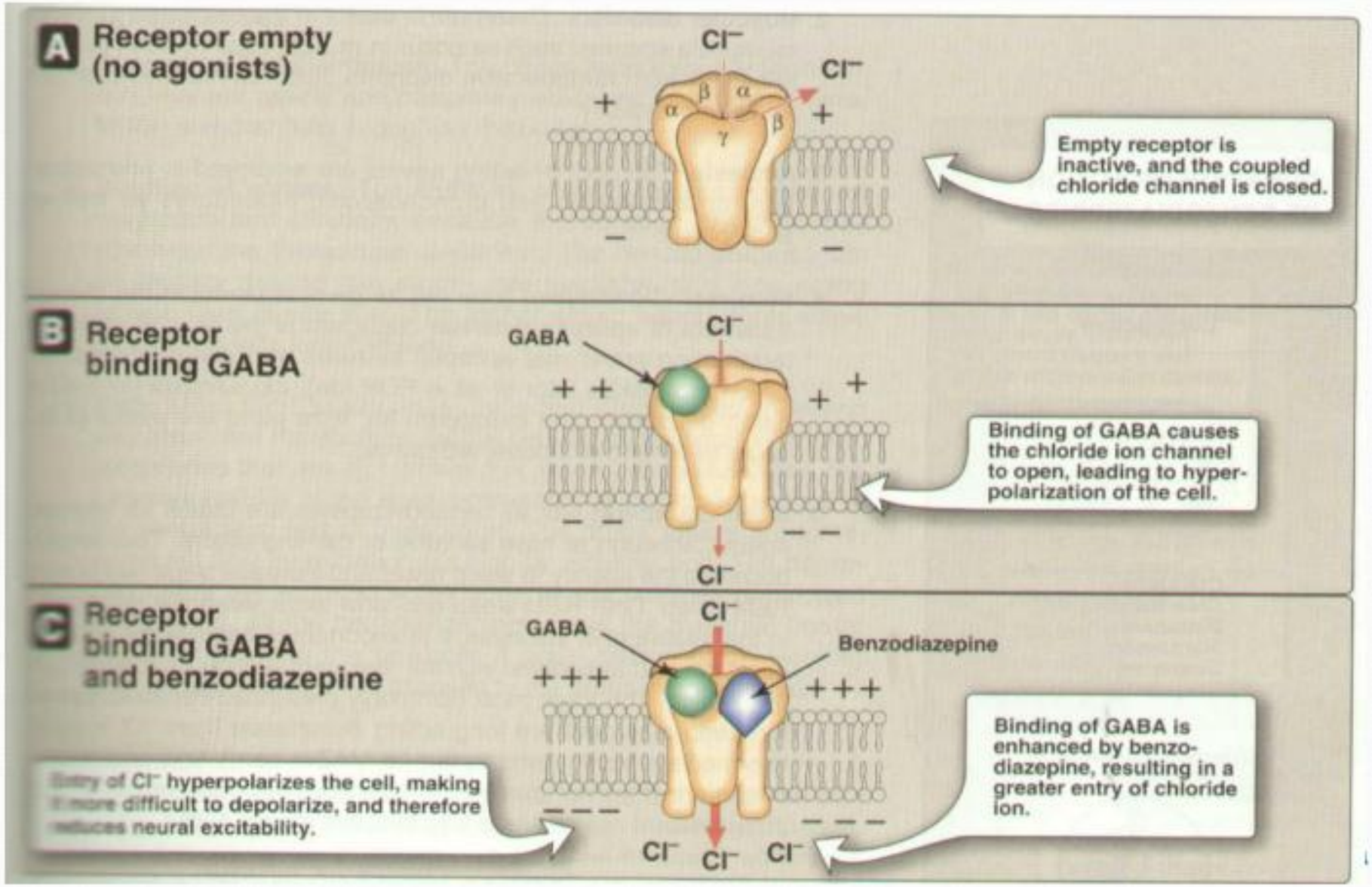
- تعتبر الـ benzodiazepines أكثر مضادات القلق استعمالاً، حيث حلت محل الـ barbiturates والـ meprobamate، لأنها أكثر أماناً وأكثر فعالية

- ترتبط الـ benzodiazepines بمستقبلات الـ $GABA_A$ (الـ GABA هو الناقل العصبي الرئيسي المثبط في الجهاز العصبي المركزي)، مؤدية إلى زيادة فتح أقنية الكلور وحدوث فرط استقطاب في الخلايا بعد المشابك

- تتألف مستقبلات الـ GABA من ثلاث وحيدات subunits (α، β، γ)

- ترتبط الـ benzodiazepines على مواقع ارتباط خاصة على المستقبلات GABA (تدعى مواقع الارتباط هذه أحياناً مستقبلات البنزوديازيبينات)

Benzodiazepines آلية تأثير الـ



التأثيرات الفارماكولوجية لل Benzodiazepines

- تتصف الـ benzodiazepines بتأثيرات فارماكولوجية مشتركة:
  - تأثيرات حالّة 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 البنزوديازبينات فيما بينها من حيث سرعة ومدة التأثير وهذا ما يحدد نوعية الاستعمال

الاستعمالات السريرية للـ 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)

البنزوديازيبينات المنومة

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

أهم البنزوديازيبينات المنومة

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

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

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 لـ benzodiazepines يؤدي إلى ظهور أعراض السحب withdrawal (تخليط، قلق، تهيج، عدم الراحة، أرق، توتر، نوبات اختلاجية في حالات نادرة)

مشابهات البنزوديازيبينات

- تتشابه مع الـ benzodiazepines بتأثيراتها الفارماكولوجية وتختلف عنها بتركيبها الكيميائي وهي ترتبط مع مستقبلات البنزوديازبينات BZ_1
- 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: ـ الـ zolpidem
  ـ الـ zaleplon
  ـ الـ eszopiclone
- يمكن تثبيط تأثير هذه الأدوية باستعمال الـ flumazenil

الـ Zolpidem

- دواء مشابه للـ benzodiazepines، يرتبط مع المستقبلات BZ_1
- 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 جملة السيتوكروم P450
- الوقف المفاجئ لاستعمال الـ zolpidem قد يسبب بعض أعراض السحب withdrawal
- قد يظهر الأرق insomnia من جديد بعد وقف الدواء

معاكس البنزوديازيبينات
Benzodiazepines antagonist

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

(1) الـ Barbiturates

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

(2) الـ Barbiturates

- 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

الاستعمالات السريرية لـ Barbiturates

- يمكن استعمال الـ barbiturates في:

ـ التخدير anesthesia : يستعمل الـ thiopental وريدياً لبدء التخدير

ـ 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 السيتوكروم P450)
- كثرة التأثيرات غير المرغوبة
- خطر الاعتماد الفيزيائي physical dependence

المنومات الأخرى:

مضادات الهيستامين antihistamines

- تمتلك أفراد الجيل الأول من مضادات الهيستامين H_1، تأثيراً مركناً 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

حالات القلق الأخرى
other anxiolytic agents

- تمتلك العديد من الأدوية الأخرى تأثيرات مضادة للقلق antianxiety
- من هذه الأدوية:

buspirone -

hydoxyzine -

- مضادات الاكتئاب antidepressants: كال venlafaxine وال duloxetine

الـ Buspirone

- يتميز الـ buspirone بتأثيرات مضادة للقلق مشابهة للبنزوديازيبينات
- تعتمد آلية تأثير الـ buspirone على تنبيه مستقبلات $5HT_{1A}$، كما أنه يؤثر على مستقبلات $5HT_{2A}$ ومستقبلات الدوبامين D_2
- يتميز الـ buspirone عن الـ benzodiazepines بغياب التأثيرات المضادة للاختلاج anticonvulsant أو المرخية للعضلات muscle relaxant، مع تأثير مركن خفيف
- يتصف الـ buspirone ببدء تأثير بطيء، وهو يستقلب في الكبد بواسطة جملة السيتوكروم P450
- قد يسبب زيادة في الـ prolactin وهرمون النمو GH
- التأثيرات الجانبية قليلة، وأكثرها شيوعاً: صداع، دوام، نرفزة

الـ Hydroxyzine

- يتميز الـ hydroxyzine بأنه مضاد للهيستامين 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