Pharma (2)
part (13)

Antipsychotics

* في عنا 1st, 2nd & 3rd generations.

← ال 1st generation قسمناهم إلى high & low potency.

← ال low potency ← Chlorpromazine ← اكتشافي ال antiemetic وهي منه Prochlorp

← ال high potency ← Fluphenazine , Haloperidol , Loxapine , Perphenazine , Prochlorperazine , Thiothixene .

حكت هتذكر الأسماء المهمة وكتبتلكوا إياهم ✓

* ال potency هنا معناها قديش الدوا لنو بعمل association مع ال dopamine receptor

كل ما كان ارتباطوا بال dopamine receptor أقوى و أعلى affinity بنعتبرهو high potency.

حس منه ال therapeutic effect . لـ تحديداً D2 receptor

← يعني كم هي عاملة antagonizing لل receptor ، وكل ما كانت أقوى هتسوي

ال side effect تبع ال 1st generation ك extrapyramidal symptoms (EPS)

* second generation (atypical) ← ذكرتهم كلهم ✓

* third generation ، في كتب بتعتبرهم 2nd generation ← ذكرتهم كلهم ✓

لـ الشرح هيكون ليهم جزء من ال 2nd generation

← أغلب ال Antipsychotics لنو أعمل antagonizing لل Dopamine ، فإيش ممكن تسوي side effects ؟ أعراض الباركنسون .

لـ الأبدي لياها تروح على ال mesolimbic system وتشتغل هناك ، لكن هي بتدخل على
ال systemic circulation ومنها إلى BBB و diffused وبتفرقش وين بتروح
ووين ما تلاقي قدامها receptor بتشتغل عليه ← واحنا حكينا لنو كلهم بيشبهوا بعض
وبيختلفوا من 1-4 a.a. (وباختلاف ال affinity) لكن الي بيعمل antagonizing لواحد
بيعمل للباقي و هادي مشاكلي فعلاً .

← ∴ عقلنا الأشياء dopamine antagonist ولكن كمان هيعمل block لل
serotonin , histamine , muscarinic ← تحديداً 2A ← وبكده بيشتغل
عشان هيك استخدمنا ال antipsychotics في ال refractory ← antidepressent
بدنا نفهم لنو كم serotonin 1A agonist ← antidepressant
serotonin 2A antagonist ← antidepressant .

فائدة (2)

← ارتباط ال 1st generation على D2 receptors أقوى بكتير من ال 2nd generation
حتى لو كان low potency فهو أقوى ، ∴ بتسوي فيها ال EPS أكثر.

← مع ال 2nd generation ال incidence لل EPS أقل ، لكن إلها incidence ل
side effect خطيرة جداً ك metabolic adverse effect أعلى من ال 1st.

الأدوية الي بتعمل addiction بتعمل
drug induced psychosis
وبالأغلب irreversible
وعلى راسهم الحشيش
بعد 6 شهور بيصير
irreversible schizophrenia

90٪ من الحالات ← بسبب drug induced

← وشو هما ال metabolic هادول ؟ new onset لل diabetes و weight gain
hypertension & dyslipidemia

← ال Schizophrenia الها negative symptoms & positive .

× positive symptoms

ال delusions الأوهام والضلالات ، عنده افكار انو هادا الشخص بيكرهه ممكن يكون الشخص من اهل بيته ، وبيكون عنده اوهام انو بيكره وبده يئذيه ويتآمر عليه ، وبتوصل فيه الاوهام انو ممكن يقتل هادا الشخص لمجرد أوهامه.

وعنده هوس بالأشياء ، اذا ماجبتولوا إلي بده لياه ممكن يكسر البيت

وعنده ال paranoia ما حدا قدي ، ثقة بالنفس وغرور انو فش حدا بعده.

← هادي ال positive بتحلها ال 1st & 2nd generations .

★ negative symptoms .

withdrowal ، no power ، مابدو يشوف حدا ، بدو يضل لحاله.

و هادي بتيجي ~~بعد~~ متطور ال schizophrenia يعني بعد ال positive بتيجي.

← علاجها كتير صعب ، ال 1st ما بيحلها ، 2nd ما بيحلها بس ممكن ال Clozapine يسيطر عليها وممكن لأ.

negative يعني فقد إشي من شخصيته ، دايمًا منعزل ، حتى ما بيروح الحمام ، مابينظف نفسه ، ما بيأكل نفسه.

← ال schizophrenia عبارة عن ongoing degeneration في خلايا ال brain والـ mentality تبعته بتقل لما يصير إنسان خرفان (نوع من انواع الخرف)

← سنوات وهما يجربوا في الأدوية معاه ، وحكينا ال side effect ← weight gain بيبطلوا قادرين يشيلوه وينظفوله.

← فش عندي هنا guidelines تحكيلي مين الأحسن ومين الي ابدأ فيه
no one drug is clinically more effective them another.
هادول الناس إحنا فعليًا بنجرب فيهم.

يعني المريض (هايج) مش قادر أسيطر عليه ← كله إبر parenteral بدي اسبوع لما اقدر أسيطر عليه (هاديا هي ال acute crisis) عبال ليهدأ عشان اقدر اتفاهم معاه وأعطيه ال oral treatment.

بأعطيه الدواء وبأعلى الجرعات ← ماجاوب بسحبه وبعطي واحد تاني وسنين وهوا يغير ويعطيه غيره بيجرب معاه.

لانه كمان بتزعل على أهله الي أهلكهم طفيانًا وكمان ماديًا الأدوية كتير غالية الشريط الواحد حقه 100 شيكل ، وهوا في اليوم بياخذ شريط.

الكانسر وال schizoph. بيستنزفوا العائلة والمريض من كل النواحي..

← حتى لو زبط معاه العلاج هيرجع بعد مدة ١٠ سنين انتكاسة و هنعطيه combination وتغيير العلاج.

← ال Clozapine دايماً خليه للآخر (بيجيب من الآخر) لإنه هو اللي بيجيب في ال negative
طيب ليش ما نبدأ فيه؟ لأنه ال side effect تبعه على ال BM خطيرة ، أهمها
DRESS ← bone marrow suppression & agranulocytosis و aplastic anemia
وعشان أجاوب في هادا الجزء ، الا محتاج جرعات عالية ، لأنه بتكلم على 600 mg
من ال clozapine. و ممكن يوصل لل 1200 mg .

* طيب ابدأ؟ بال 1st ولا 2nd ؟ اللي بدك تعطيه كله واحد.

حالة

كل ال metabolic أعراض بتعمل على ال CVS .
مريض دخل العناية new discover diabetes ← كان اول قراءة 1400 ، فوادا
مريض psychatry وبياخذ حاجة من الاثنين إما olanzapine أو clozapine.

Mechanism of action

هيعمل blockage لل dopamine ، serotonin ، histamine ، acetylcholine ، α-adrenergic

* ال Clozapine ← بيشتغل على D1 ، D4 ، 5-HT2 ، muscarinic ، α
& weakly على D2 ← في الكتب مكتوب إنه اقل واحد بيعمل EPS حتى من المفترض إنه ما يعملها ، لكن الدكتورة شافت حالات عملت EPS نتيجة للجرعات عالية

* Risperidone & Olanzapine ← block لل 5-HT2A كثير ، يعني بيروح على اتجاه ال serotonin وبيبعد عن ال D2 ← فكون ال EPS هتكون قليلة مقارنة بغيره ، لكن هيعمل ال metabolic و هتكون أكثر من غيره.

* aripiprazole ، brexpiprazole ، cariprazine ← 3rd generation هم هادول
partial agonist على ال D2 وكمان partial على 5-HT1A ← (antidepressant)
و antagonist على 5-HT2A ← ميزة هادول الثلاثة إنهم ما بيعملوا ال prolactin.

* اذكرنا في ال endocrine ← لما اعمل block لل dopamine هيزيد افراز ال pituitary لل prolactin ، وحكينا لما يكون عند المريض hyperprolactinemia دور على الأدوية تبعت المريض هيكون بياخذ antipsychotics ← وال 3rd عبارة عن D2 agonist يعني ممكن هيعطوا ال prolactin عشان هيك بنعطيهم ك adjunctive treatment مع other antipsychotics
أما لحالهم صعب يعملوا controlling لل symptoms.
بيستخدموا عشان اقلل ال dose من ال other antipsychotic عشان أقلل ال side effects

← العلاجين الوحيدين لل autism هما ال risperidone ، aripiprazole

* Quetiapine ← block لكل الـ D2 والـ 5-HT2A يعني زي الـ 1st ،
يعني بنشوف معاها EPS محترمة
لـ مريض باركنسون اللي عنده مشكلة في الـ dopamine. ولما اعطيناه dopamine
دخل في psychoisis ، فحكينا في حلين بنعطي إياهم ؛
Quetiapine & Clozapine + ونضيف إلهم Pimavanserin

Actions

* positive symptoms → 1st & 2nd generations.
* negative symptoms → maybe 2nd generations
* EPS → 4 elements

① **Dystonias** → Sustained contraction, تظهر acutely بعد ايام من العلاج

② **Parkinson-like symptoms**

↳ ما بيمنع الـ agent إنها تسكر في الـ neostriatum & substantia nigra
فبنشوف مشكلة في الـ motor لأنه الـ Ach. اشتغل.

③ **Akathisia** → restlessness في كل الجسم
تشوفيه بيرجفوا ، بيهز رجليه وإيديه involuntary
تظهر بعد [illegible] أشهر

④ **Tardive dyskinesia**

↳ chronic side effect of EPS (بعد سنوات)
وبتيجي بسبب accumulation من الـ antipsychotics على مدار سنوات.
وهي عبارة عن involuntary movement في منطقة الـ lips و ~~tonge~~ tongue ومش
قادر يدخل لسانه لجوا ، وللأمانة الدكتورة شافتها بعد أول جرعة من الـ
antipsychotics يعني ما في exceptions لأسابيع.
وهي irreversible ← إذا ما قدرت توقف الدواء قلل الجرعة قدر الإمكان
وبتيجي أكثر لـ old female (أكبر من 54) وللـ old ages.
إذا ما قدرت تنزل الجرعة ، انقله على الـ clozapine لأنه ما بيعمل EPS.

---

* الـ clozapine كتير sedative (غصب عنو هيسكر عينه وبينام) ، وهذا الإشي مصيبة
في قطاع غزة لأنو الناس بتاخذه بس عشان الـ sleep disorders لعدم وجود علاج
للـ sleep disorders هنا ، فبياخذوا antipsychotics وأخطر واحد فيهم.

* كمان ال action تبعها إنو إلها antiemetic effect ، ال olanzapine وال Haloperidol, Prochlorperazine ← هادول بعطيهم للمرضى العنيفة ال agitated & delirium عشان يهدوا sedative وما يئذوا نفسهم ، وهما فعلاً بيهدوا المريض ، لكن تخيل ال schizophrenia بيكون ماخذ ③ وبتلاقيه قاعد فارد عضلاته ، في وقت النوبة بيكون عندهم طاقة مش طبيعية فبينفعش معهم ال orally لازم injection ويربطوهم ويسكروا عليهم.

↳ لل antiemetic ، لأنه بيعمل blocking لل D2 على ال chemoreceptor trigger zone.

---

* حكينا بيعمل blocking لل muscarinic ، إذاً هنشوف ال antimuscarinic effect وهاي side effect ، هنشوف ال dry mouth , constipation , urine retention ...

ويختلف من agent لآخر حسب قديش عامل block لل muscarinic.

← الوحيد ال clozapine ما بيعمل dry mouth ، بالعكس هوا بيزود ال salivation.

---

* α-blocking ← هيعمل orthostatic hypotension ✓.

* بالنسبة لدرجة الحرارة لحنا عارفين إنو عنا setpoint ✓ تعطي المريض antipsychotics هيصير shut down وهيصير more liable إنو يتأثر بال environment الطبيعي إنو في الصيف لو وصلت درجة الحرارة 45 وأكثر الآدمي جسمي 37.5 ففي عندي regulator ، مثلاً بيصير sweating و ال vapor الي بأطلعوا لما أتنفس بعمليه insensible water loss عشان احافظ على درجة حرارة جسمي ، على عكس الي بياخذوا هاي الأدوية بيتأثروا بدرجة حرارة البيئة وما بيحسوا لما تعلى أو تنزل درجة حرارتهم وهادا كان سبب إنو يموتوا الناس ال isolated في اوروبا ... حكينا الكلام هادا ..

* على ال pituitary ← هيعمل block ← هيعلى ال prolactin ، وعند الرجال بيعمل sexual dysfunction ← كل ال antipsychotics بيعملوها ، وكل ال antidepressants ما عدا اثنين هنحكي عنهم ..

يعني هادا الإنسان مش هيقدر يمارس حياة طبيعي مع الأسف.

← كل ال metabolic في العلاج يزيد ال morbidity & mortality.

Therapeutic uses

[1] Schizophrenia [2] antiemetic (nausea & vomiting).

[3] Tic disorder → part of autism

والمصيبة لو اجت لطفل ، بيكون قاعد في المدرسة وفجأة بيطلع صوت.

العلاج ↳ Pimozide , Risperidone , haloperidol

4. Autism → Risperidone , Aripiprazole.
5. Bipolar disorder → Lurasidone , Quentiapine.
   ↳ فعلياً كم بنجرب فيهم زي ال schizophrenia
6. Schizoaffective disorder → Paliperidone.

* ال Paliperidone هو أصلاً metabolite ال Risperidone ، ولكن رغم ذلك ال pharma. effect للاثنين مختلفين ، وهادي صعوبة ال antipsychotics.

7. Refractory ⇝ as adjunctive agents with antidepressents.
   aripiprazole , brexpiprazole , quetiapine.

Absorption & Metabolism

* ال metabolism GK CYP1A2 , CYP2D6 , CYP3A4

يعني الي بعمل inhibition & induction لهادي ال enzymes يؤثر على ال metabolism بخاف من ال induction أكثر لأنه ال metabolism للهم هيزيد ، وكأنك مش معطي الجرعة والراجل قاعد بيكسر ويصرخ وإنت مش داري.

لما أعطي inhibitor هتزيد الجرعة وفعلياً مش كثير بيهمني هنا لأنه احنا بنضل نزيد فيهم وبجرعات كبيرة ، لكن الي بيهمني هنا إنو ما ينقص وما يكسر البيت على أهله وما يقتل إنسان.

* هي منه orally ، و IM ، ← لكن الي كل مرة بيصير معه نوبة ما بيفيدوني هادول بدنا حاجة تطول معاهم ← Long-acting injectable formulation بنعطيهم إياها كل أسبوع أو أسبوعين.

risperidone microspheres ← إجا جديد عنا ، يوخذ كل أسبوعين مرة ، وكثير كثير غالي

صلايد (14) الجدول. ← هتلاقوا أكثر من agent بيشتغلوا على أكثر من enzyme عادي

← لما قرأت تجربة 2D6.

← هل حفظ ؟ ما بعرف ☺

Adverse effect → ✓ حكيناهم

* لكن بدنا نشوف حلول لل EPS

علاج ال dystonia ← anticholinergic (Trihexyphenidyl, Benztroping)

akathesia ← Benzodiazepines or β-blocker

parkinsonism ← anticholinergic (Trihexy., Benz.) ← ع الأغلب موجود كمان ال diphenhydramine

Tardive dyskinesia ← هو irreversible ، ولحد السنة الي فاتت ما كانلو علاج

لكن في 2agents أخذوا FDA approval لعلاجها ✓

Valbenazine و Deutetrabenazine.

---

* من ال side effects الخطيرة ← Neuroleptic malignant syndrome

بيجي المريض agitated ، confusion ، fever ، muscle rigidity ، tachycardia

diaphoresis ، autonomic instability

← المريض فعلياً بيدخل في العناية وبيموت ، وهاي هي الأخطر ، والدكتورة

شافت منها 3 حالات وكلهم ماتوا.

* نفس أعراض ال serotonin syndrome والشطارة انك تعرف تفرقه ومش هتعرف تفرقه

والعلاج هيكون supportive ← إنك تنزل الحرارة ، تعطي Benzodia. لل convulsion

وكاتبلك تعطي ك Dantrolene ، Bromocriptine.

و ventilation وغيره .... وفي الآخر كلو عالفاضي.

* endocrine effects ، weight gain ، و....... ✓

إخلصنا الحلقة ♥

Antidepressants ...♥

* دايماً وكل أمرك لله -عز وجل- فهيصير عندك رضا بالموجود ، دايماً ارجع الشكر كله لله وارضى عشان ما تدخل في ال depression ♥ الحمد لله

" لا يكلف الله نفساً إلا وسعها " تأكد إنو ابتلائك على قد وسعك ♥

* ال depression حاجتين ، الأغلب إنو يكون حزن متواصل ، عدم قابلية للحياة ، withdrawal و عازل نفسه ، لا يوجد بهجة للحياة ، وعنده أفكار انتحارية

أما الشخص الي عنده إيمانه ما بتلاقي عنده أفكار انتحارية ، شخص إيمانه ضعيف فكرة الانتحار موجودة عنده لكنه مش قادر يروح ينتحر ، بياخدوه أهله عالدكتور بيعطيه antidepressant كده هيصير قادر إنو ينتحر ، عشان كده الناس الي بتاخذ antidepressant ممنوع نسيبهم لحالهم لأنه في أي لحظة هتلاقيه انتحر.

من side effect لكل ال antidepressants إنهم بيعززوا فكرة الانتحار ، وخاصة في ال youngs & children & adolescents. ← هادا نوع

* النوع التاني من ال depression صعب نكتشفه ، لأنه بيكون عكس الأول ، بتلاقيه معتز بنفسه كتير ، شايف حاله ، وأنا صح وإنت غلط ، nervous is aggressive.

سلايد 8 (2) SSRIs ✓ SNRIs ✓ ذكرتهم كلهم

Tricyclic ← هادي المجموعة قديمة، وبطلنا نستخدمهم عشان ال side effects.
↳ Amoxapine, Maprotiline ← هادول tetracyclic وليس tri.

MAOIs ← Isocarboxazid مش موجود بطلنا نستخدمه، الباقيين موجودين ✓
↳ بنحاول نبعد عنهم عشان ال side effect الخطيرة إلي بيعطوها.

وفي others (atypical) ← ذكرتهم ✓

SSRIs

* ال selectivity تبعته إنو يمنع ال reuptake لل serotonin بتوصل من 300 لعد 3000 fold
يعني بيروحش نهائيًا على ال norepinephrine (zero effect).
لكن في النهاية ما بقدر أحكيلوا اقعد واسكت وهوا دخل centrally، طالما قدر يشتغل
على receptor يبقى بيقدر يشتغل على غيره، يعني كمان هيروح لل muscarinic &
α-adrenergic، H1, ... ← يعني هنشوف side effects.
ما بيروح لل dopamine

* أول واحد منهم طلع هوا ال Fluoxetine بعديها اجو الباقي ↙
Citalopram, escitalopram, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline.

* ال adverse effect ← المجموعة هادي كلها بتعمل sexual dysfunction.
S-ADH، EPS (تفسير ال EPS هنا مش إنو عمل لل blockage dopamine recep.
هنا ممكن يصير inhibition لكل ال dopaminergic neurons (centrally)، لكل ال
discharge لأنو ما يطلع ال dopamine من ال vesicles).
Gastrointestinal disturbance، nausea،

* مش أنا بمنع ال reuptake ← يعني بزود ال serotonin في ال synaptic cleft
يعني يعتبر serotonergic ← لو أعطيتا معاه دواء تاني serotonergic هيصير
عندي serotonin syndrome وأنا بخاف منها.

سؤال: مين ال opioid اللي كان serotonergic؟ meperidine
مين من ال antitussive كان serotonergic؟ dextromethorphan
مين من ال antibiotics كان serotonergic؟ Linezolid
↳ protein inhibitor of gram ⊕ bacteria

* في هادي المجموعة عشان يبدأ ال onset of action لأنا محتاج ال minimum أسبوعين
عشان ابدأ أشوف ال effect، وكفاءة عندي بعد أسبوعين تكون تحسن لل symptoms (20%)
على 4-6 أسابيع لازم أشوف (50%) من ال effect، ما حققتهم يبقى في عندي failure.
← 6 أسابيع كفاية لتو أعمل judgment.
بعد 12 أسبوع بشوف ال full effectiveness.

عشان كده في ال anxiety لازم نعمل bridging بنفس أو نبدأ فيه لحاله بحوالي
أسبوعين لـ 4 لحد ما يبدأ يشتغل

* ال side effects هتبدأ مع أول جرعة ✓
لكن عشان كده المريض لازم يكون مراقب ، لأنه المريض هيحس بال side effects
قبل ما يحس بال benefits ، فهيسيب العلاج لازم أقف فوق راسه وأفهمه
من الأول إنه هيشوف الـ effect بعد .
هتوجع معدته ، فوق ما هوا عنده depression وما بياكل ، هنقولوا خود
PPI بس المهم كمل في الدواء .

* bulimia nervosa ← induced vomiting ← العلاج : Fluoxetine

* pharmacokinetics :
كلهم ممتازين في ال lipophilicity تبعتهم علشان ← absorption محترم ✓
مش affected بال food ✓
← Fluoxetine & Paroxetine ← بيعملوا inhibition لـ 2D6 .

* سؤال : مين من ال antipsychotics بيشتغلوا على 2D6 ؟
Aripirazole , Brexpiprazole , Iloperidone , Perphenazine , Risperidone
فلو أعطيت معهم SSRIs هتعلي جرعاتهم ✓
طيب لو كان بياخد codeine ؟ هيزيد الـ codeine و هتقل الجرعة اللي هتتحول لـ
morphine ← فمش هستفيد من ال analgesic effect (فقط) !!!
hydrocodone , Tramadol ← هيزيد ال toxicity تبعتهم .

* مريض كبير بالسن عنده CNS risk & GIT risk (والاتنين high)
صار عنده osteoarthritis يعني العلاج NSAID لكن ما بقدر أعطيه لأنه عشان ال
risk العالي عنده ، فبعطيه topical tramadol أو nonacetylated salicylate بس الغالب
tramadol ← وصار عنده اكتئاب وأعطيته Paroxetine أو Fluoxetine ، هيموت
المريض من ال toxicity تبعت ال tramadol .

* Adverse effects للجدول (7) ← توقفوا المكتوب بالأحمر كلو .
ال Fluvoxamine و ال Paroxetine بيعملوا sedation بينيموا ، يبقى الأفضل
ناخدهم قبل النوم ، باقي العيلة بيصحوا alertness يبقى ناخدهم الصبح
هذا الكلام في كل المراجع ، ولكن في شركات الدوا كتير فبالي شفناه على أرض
الواقع إنه لو أعطيناه للناس الصبح هينام وهيصير في heaviness في راسه ومش مركز
فكلهم بنصح نعطيه للناس في الليل .
طيب لمين أحمل يعني ؟ تعامل حسب شكوى المريض ، أعطيته الصبح
وقالك جالك إنه بينعس ومش مركز بنخليه بالليل ،
أعطيته بالليل وقال يشتكي إنه ما بينام ← خليه الصبح .

← suicidal ideation وخاصة عند الأطفال ، عشان هيك recommended للأطفال

هما ② ← Fluoxetine ، Escitalopram غير هيك ممنوع

← الـ obsessive - compulsive disorder ← Fluoxetine, Fluvoxa, Sertraline

---

* Citalopram من أخطر الأدوية اللي بتعمل QT prolongation.

لأنه الـ QT prolongation أكثر من 500 ms بخاف منها ؛

عشان الـ arrhythmia بتعمل torsade de pointes.

← بخاف منه في العيان الـ elderly أو الـ liver impairment ← هادول لازم

أنزلهم نص الجرعة ← (10mg) كفاية إلهم.

* Serotonin syndrome حكينا كل إشي تقريباً ✓

* hyperthermia , muscle rigidity , ...

* discontinuation syndrome

ممنوع توقف suddenly هترجع الأعراض كالتالي ← headache

nervousness , sleep disorder , وهاي الأعراض هتستمر لأشهر.

SNRIs

* مرضى الـ depression عادةً بيجي بيشكي من muscle pain إيديا بتوجعني ، جسمي بيوجعني ، مش قادر أمشي ، حاسس حالي مرقّط ، الـ SSRIs ما بتعالج هادا الإشي فبنضطر نعطيه حاجة للـ neuropathic pain ، الأدوية اللي إلهم elements لأنهم بيمنعوا الـ reuptake ← norephinephrine أو بزودوه في الـ synaptic cleft بيعالجوا الـ muscle pain الـ associated مع الـ depression.

وفكرنا فيها إنو كويس أعطيها للناس اللي ما بقدر أفسر إشي اللي عندهم زي الـ fibromyalgia , neuropathic pain اللي بيضلهم يشتكوا ، فبجرب معهم الـ SNRIs والـ tricyclic ← هي اكتشافها كان قديم ، لو تم اكتشافها حديثاً كان

له الأفضل

حطوها لمجموعة SNRIs لأنهم بيشتغلوا نفس الإشي.

* Venlafaxine , Desvenlafaxine , Duloxetin ← ممنوع أستخدمهم مع مرضى الـ uncontrolled hypertension ، وإذا كان controlled هيصير uncontrolled لأنهم بيعلوا الـ norepinephrine ← بيعطلوا الـ BB.

← Trazodone (من الـ others) عبارة عن antidepressant & hypnotic ، ولأنه فعلياً بنستخدموا كـ hypnotic للـ elderly (أحسن خيار إلهم).

كلامنا على الجدول صفحة (12)

← كل الـ antidepressants بتعمل sexual dysfunction ما عدا اثنين

↳ Bupropion , Mirtazapine.

إذا مريضك لسا شاب لسه بعمر حياته ، أعطيه الإشي الـ safe ... إلا إذا...

طب لذا كان عنده history لـ epilepsy ممنوع الـ Bupropion.

* نتطلع على الـ Duloxetine (+++) ، Venlafaxine (++) على الـ nore ،

يرجع الـ severity للـ hypertension في مين أعلى؟ Duloxetine.

* Maprotiline ← (+++) على الـ nore. ، وولا حاجة على الـ serotonin.

* في عنا 2agents ← Nefazodone , Mittazapine ← zero على الاثنين .

إجت هاذي الـ agents عشان تفهمني انو مش كل الـ serotonin يلي بيجي جبي بيشتغل كـ antidepressants.

serotonin receptor 1A → agonist ← antidepressant

serotonin receptor 1A → antagonist ← بعمل depression

serotonin receptor 2A → agonist ← بعمل depression

serotonin receptor 2A → antagonist ← antidepressant

Serotonin receptor 3 & 7 ← antagonist ← antidepressant

* Levomilnacipran ← أخوه الـ milnacipran موجود في اوروبا ، وامريكا لا تعترف فيه وتعتبر الـ levo. هو الـ antidepressant.

والـ milnacipran للـ fibromyalgia.

* Duloxetine ← inhibitor لـ 2D6.

← Serotonin Syndrome

إذا مسكتوا من البداية والعلاج بيمشي حاله ، لكن لو فل ووصل الـ life threatening هيموت ، وهنا فعلاً بنمسكهم في آخر مرحلة وبيموتوا...

الـ management كله supportive

في arrythmia ← نعطي β blocker

Tachycardia ← proprandol or esmolol

fever ← antipyretic وعامل cooling.

rigidity ← dantrolene أو bromocriptine

hypoxia ← ventilation

هادا اللي بنقدر عليه

Tricyclic antidepressants

↳ SNRIs + muscarinic , α , histamine inhibitors.

* هي هنا ال tertiary amines :

clomipramine ← اخدناه اليوم في OCD (بنذكر بعض).

doxepin ← اخدناه في ال sleep disorders في ال maintenence (كمان بنذكر بعض)

impiramine , amitriptyline

* 2ndary amines :

desipramine ← هو ال metabolite حق ال impiramine

nortriptyline ← هو ال metabolite حق ال amitriptyline.

ليش أنا بحكيلكو كده ؟ عشان لو اعطيت المريض مثلاً : impira. و فشل

ما تفكر تعطي أخوه ال desipra. ، عشان هو هيتحول في الجسم لل desipra.

هيفقد نيتروجينة.

* Amoxapine ← ما حدا بيستخدموا ، ليش ؟ لأنه عمل block لل serotonin , none.

α. , muscarinic , histamine , وكمان راح عمل بلوك لل dopamine عشان غبي

فلا يستخدم نهائياً ← plenty of side effects !

أصلاً كل المجموعة بنحاول نبعد عنها عشان ال side effects ، بتعمل convulsion

arrhythmia محترمة ، حتى لو بأحتاج منها جرعات عالية فإنو أوصل لل

antidepressant dose يعني وصلت لل toxicity ← ليبقى بعد عنها و بستخدم

SNRIs & SSRIs وما بيصير منهم failure باضطر آسفاً إنو أرجع لهاي المجموعة

* الأطفال يلي بيكون عندهم nocturnal enuresis ← بيوصل الطفل 15 - 16 سنة ولسا عنده

هاي المشكلة (involuntary urination at night) هادول بنعطيهم Imipramine

ولما الطفل يتطلع من هاي المشكلة بتزيد ثقته بنفسه وبتتحسن نفسيته.

* Doxepin ← حكينا لل insomia ✓

* كلهم لل neuropathic pain ، لل migraine. ← في السعودية مركزين على ال amitriptyline.

* Adverse effects :

muscarinic ⇐ constipation , urine retention , blurred vision

aggravation of angle-closure glaucome.

cardia conduction ⇐ بيشتغل زي class 1A antiarrhythmics (quinidine)

↳ Na channel blocker → life threatining arrhthmias

α adrenergic ⇐ orthostatic hypotension ,

H1-blocker ⇐ sedation

Suicidal ⇐ زي كل العائلة

glaucome , arrhythmia , epilepsy , BPH ⇐ بخاف منهم

(ما تنسوهم).

Monoamine oxidase inhibitors (MAO).

- tablet : Phenelzine , tranylcypromine , isocarboxazid.
- patch & tablet : Selegiline.

* ليش انا بخاف من المجموعة هادي ؟

MAO قاعد زي الشرطي ، اذا neurotransmitter الها amine بيمسكوا وبيكسروا يعني بيعمل deamination ، يعني بتنهي ال effect تبعه ، موجود هادا ال enzyme في كل mitochondria في الجسم وخاصة لل nerve terminals ، فمثلاً هسا ال dopamine & nore. لما يطلعوا برا ال synaptic cleft هاخذ الي بدي اياه reuptake والباقي بيكسر في الميتوكندريا ← ولو هربوا وراحوا لمكان ثاني برضو هيمسكهم ال MAO ويكسرهم.

لما اعطي MAOI انا بعمل irreversible damage لل MAO ، يعني بدو 4 اسابيع لما يرجع يصنع MAO جديد (لحد أسبوعين) ، كده الشرطي مات

وكده ال tyramine الي بيجي لل digestive tract من الأكل مش هيلاقي ال MAO يلي بيكسره فهيصيرلوا full absorption ← وهيروح لل nerve terminals ويحكي لل nore. وال dopamine تفضلوا اطلعوا على ال synaptic cleft ← وكده بتصير عندي BP crisis و arrythmia ← بيموتوا.

يبقى أيها المريض بدك تمشي على التعليمات وممنوع تاكل الأطعمة يلي فيها tyramine وهي قائمة طويلة...

* هادا الجروب serotonergic يبقى ممنوع مع ادوية serotonergic أخرى.

* بدي اغير من MAOI الى antidepressant آخر أو العكس بدي اغير من آخر الى MAOI ← هاعطيه أسبوعين free بجرعة أبداً ، بنسميها period of washout.

ما عدا ال Fluoxetine ساحتاج 6 أسابيع وليس أسبوعين ، لانه ال halflife تبعه بتوصل ل 50-80 ساعة.

Atypical Antidepressants

Bupropion *
- ما بيعمل sexual dysfunction
- ممنوع لواحد عنده seizure , bulimia
- عنده weak reuptake inhibitor لل dopamine & nore.

Mirtazapine *
- ما بيعمل sexual dysfunction
- بينيم وبينصح
- enhance serotonin & norepinephrine neurotransmission.

وبتشتغل على ال presynaptic (α2) ← بيزود ال discharge.

Trazodone *
- hypnotic لل elderly تقريباً.
- antagonist على serotonin 2A
- histamine blocker فبيستخدم لل insomia
- بيعمل side effect ك priapism لل men فبنبعد عنه لل men.

Nefazodone * → antagonist على serotonin 2A ، histamine blocker فبيستخدم لل insomia

Vilazodone *
- serotonic reuptake inhibitor
- 5HT1A partial agonist

Vortioxetine * ← serotonin reuptake inhibit.
- 5-HT1A agonist
- ⑦, ③ antagonist

---

* في ال refractory depression ومش جايب معاه ، ادخل على antipsychotics
- → Aripiprazole , brexpiprazole , quetiapine.
- → the combination Fluoxetine & olanzapine → approval ماخذ

الآلية كالآتي ← نبدأ SSRIs او SNRIs معاك تعمل judgment خلال 4-6 أسابيع ما وصل 50% بنعرف إنو هي failure ← وقف وأعطي agent تاني (بتقدر تعطي أيا agent من نفس المجموعة) كمان failure ← بتقدر هنا تعطي combination حسب الحالة ← المريض حتاب بآخذ citalopram فضيف Bupropion أو Mirtazepine

← مريض بيشكي إنو بينامش ← Mirtazepine

بأعطي حاجة augmented لنو أقوي المفعول.

∴ خياراتنا هتكون حسب المريض ✓

← الامتحان 25 سؤال ، 15 سؤال من Lippincott ♥

موفقين ♥

دعواتكم... ♥

CNS II module done ✓✓

3rd year pharmacology Done ✓

الحمدلله .. ♥