وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة ميسان

كلية العلوم

التحليل النفسي في الكيمياء العضوية وتأثير الادوية العضوية في معالجة الاضطرابات النفسية

بحث مقدم من قبل الطلبة

سيف علي جبار

غدير محمد جبار

إلى مجلس كلية العلوم / قسم الكيمياء

وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الكيمياء

بأشراف الدكتور محمد هاشم عبد النبي

2025م

1446 هـ

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

{هُوَ الَّذِي بَعَثَ فِي الْأُمِّيِّينَ رَسُولًا مِّنْهُمْ يَتْلُو عَلَيْهِمْ آيَاتِهِ وَيُزَكِّيهِمْ وَيُعَلِّمُهُمُ الْكِتَابَ وَالْحِكْمَةَ وَإِن كَانُوا مِن قَبْلُ لَفِي ضَلَالٍ مُّبِينٍ}

صدق الله العلي العظيم

الكهف:96

الشكر والتقدير

أول مشكور هو **الله عز وجل** حيث اتاح لنا انجاز هذا العمل بفضله، فله الحمد أولاً وآخراً .

ثم اشكر كل الذين مدو لنا يد المساعدة خلال هذه الفترة، وفي مقدمتهم استاذنا الذي ارادنا من علمه وتفضل بالإشراف

على هذا البحث جناب / **د . محمد هاشم عبد النبي** الذي لم يدخر جهداً في مساعدتنا وكم أخطأنا فقومنا بحسن أسلوبه ودقة ملاحظته فمهما حاولت صياغة عبارات شكر لن تكون كافية ولن توفيه حقه .

و نتقدم بالشكر والعرفان إلى **إدارة قسم علوم الكيمياء واساتذتنا** كل باسمه ولقبه لما قدموه من عطاء علمي متواصل خلال مراحل الدراسة .

إهداء

إلى يعسوب الدين وقائد الغرِّ المُحَجَّلين، حامل لواء الإنسانية ومن عنده علم الكتاب علي بن أبي طالب (ع)، أُقدّمِ هذه البضاعة المزجاة راجياً أن تحظى بالقبول والرضا

الخلاصة

التحليل النفسي في الكيمياء العضوية وتأثير الادوية العضوية في معالجة الاضطرابات النفسية

1- الكيمياء العضوية وعلم النفس: الكيمياء العضوية تدرس المركبات التي تحتوي على الكربون، وهي الأساس في تكوين المركبات الحيوية في جسم الإنسان، بما في ذلك الناقلات العصبية مثل السيروتونين، الدوبامين، النورإبينفرين وغيرها، التي تتحكم في الحالة النفسية والمزاج والسلوك.

2- تأثير الأدوية العضوية في معالجة الاضطرابات النفسية:

تعتمد معظم الأدوية النفسية على مركبات عضوية تؤثر على كيمياء الدماغ.

من أهم الأدوية العضوية المستخدمة:

مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية :(SSRIs) مثل فلوكسيتين(Prozac) ، تُستخدم لعلاج الاكتئاب والقلق.

مضادات الذهان: مثل كلوزابين وريسبيريدون، تؤثر على مستقبلات الدوبامين.

مثبتات المزاج: مثل الليثيوم ومشتقات حمض الفالبرويك.

المنشطات العصبية: مثل الأمفيتامينات لعلاج اضطراب فرط الحركة وتشتت الانتباه.(ADHD)

3- دور الكيمياء العضوية في تصميم الدواء:

يتم تعديل بنية المركبات العضوية للحصول على تأثيرات علاجية محددة وتقليل الأعراض الجانبية.

فهم التراكيب الكيميائية يسمح بتطوير جيل جديد من الأدوية النفسية الأكثر فاعلية وانتقائية.

ت	الجزء النضري	رقم الصفحة
1	**جدول الاختصارات**	1
2	**المقدمة**	2
3	**مكانة كيتيابين ممتد المفعول في علاج الاضطرابات العقلية**	5
4	**ديفالبروكس الصوديوم لعلاج المشاكل السلوكية المرتبطة بالخرف لدى كبار السن**	6
5	**العلاج المحتمل للاضطرابات النفسية العصبية من خلال تعزيز تمايز الخلايا العصبية عبر ناقلات الكاتيونات العضوية**	6
6	**مراجعة منهجية حول فعالية ريفاستيجمين في علاج الاضطرابات السلوكية المصاحبة للخرف والاضطرابات العصبية الأخرى**	7
7	**خصائص المركبات**	8
8	**دور NAC في التوازن المؤكسد:**	9
9	**مناقشة**	10

ت	الجزء العملي	رقم الصفحة
1	**تحضير(N-Acetylcysteine NAC)**	15
2	**تحضير Quetiapine**	16
3	**تحضير ديفالبروكس الصوديوم**	17
4	**مناقشة البحث**	18
5	**الخاتمة**	20
6	**المصادر و المراجع**	21

جدول المختصرات

Abbreviation	Description of the compound
NAC	N-acetylcysteine
COPD	مرض الانسداد الرئوي المزمن
OCD	اضطرابات الوسواس القهري
QUE-XR	Quetiapine Extended Release
OCTN1/SLC22A4	ناقل الكارنيتين/الكاتيون العضوي
GSH	Glutathione
GPx	Glutathione peroxidase

1 - الجزء النظري: Theoretical part

1-1المقدمة: Introduction

1 – 1 – 1 وسائط التغيير في دراسة العلاج المتعدد الأساليب لقلق الأطفال/المراهقين.

الخلاصة:
الأسيتيل سيستين (N-acetylcysteine أو NAC) هو مشتق أسيتيل من الحمض الأميني L-cysteine، وهو غني بالكبريت ويعمل كمضاد للأكسدة يستخدم طبيًا لعلاج الجرعة الزائدة من الباراسيتامول من خلال دوره في إعادة تخليق الغلوتاثيون، مما يحمي الكبد من التلف الناتج عن الجرعة السامة. كما يستخدم في مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) وأمراض الجهاز التنفسي الأخرى بجرعات 600-1200 مجم يوميًا كمذيب للمخاط ومضاد للأكسدة. يتم استكشافه لعلاج الاضطرابات العصبية والنفسية نظرًا لتأثيره على تنظيم الغلوتامات، وتقليل الإجهاد التأكسدي والالتهابات العصبية. [1]

1 – 1 – 2 فعالية الأسيتيل سيستين في الاضطرابات النفسية:

الفصام: هناك أدلة جيدة تدعم استخدام NAC بجرعات 2000-2400 مجم/يوم كعلاج مساعد لتقليل الأعراض السلبية مثل نقص التحفيز وضعف الإدراك، مع تأثير محدود على الأعراض الإيجابية مثل الهلوسة.

الإدمان وتعاطي المخدرات: يساعد NAC في تقليل الرغبة الشديدة في تعاطي المواد مثل الكوكايين والقنب، خاصة لدى الشباب، كما قد يكون مفيدًا في الوقاية من الانتكاس بعد التوقف عن التعاطي.

اضطرابات الوسواس القهري (OCD) والاضطرابات المرتبطة به: الأدلة غير حاسمة، حيث أظهرت بعض الدراسات فائدة، بينما لم تجد دراسات أخرى تأثيرًا واضحًا.

اضطرابات المزاج (الاكتئاب والاضطراب ثنائي القطب): هناك نتائج واعدة لكن غير مؤكدة، وتحتاج لمزيد من الدراسات واسعة النطاق. [1]

1 - 1 – 3 السلامة والجرعات الموصى بها:

NAC آمن بشكل عام عند تناوله عن طريق الفم، ولا يسبب آثارًا جانبية خطيرة.

الجرعات الشائعة في الاستخدامات النفسية تتراوح بين 2000-2400 مجم/يوم، بينما الجرعات لعلاج أمراض الجهاز التنفسي تكون أقل، بين 600-1200 مجم/يوم.[1]

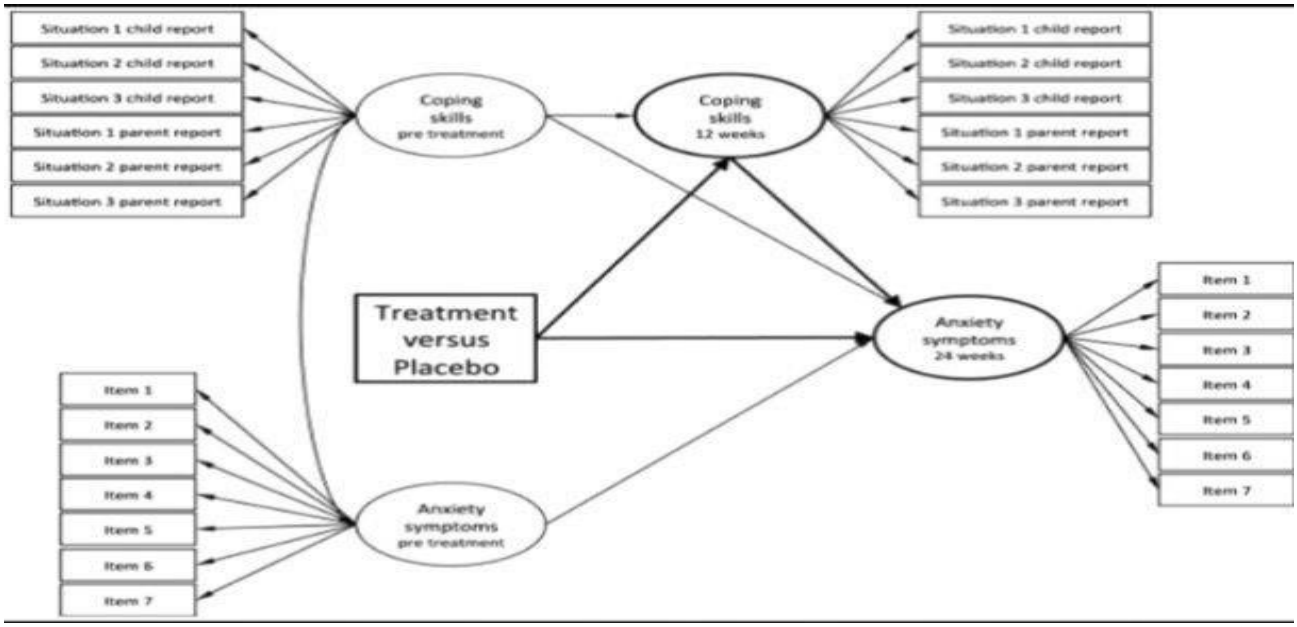
يمكن أن يسبب آثارًا جانبية خفيفة مثل اضطرابات الجهاز الهضمي أو الطفح الجلدي.

1 - 1 – 4 الاستنتاج:

NAC علاج مساعد واعد لبعض الاضطرابات النفسية، لكنه لا يغني عن العلاجات الأساسية.

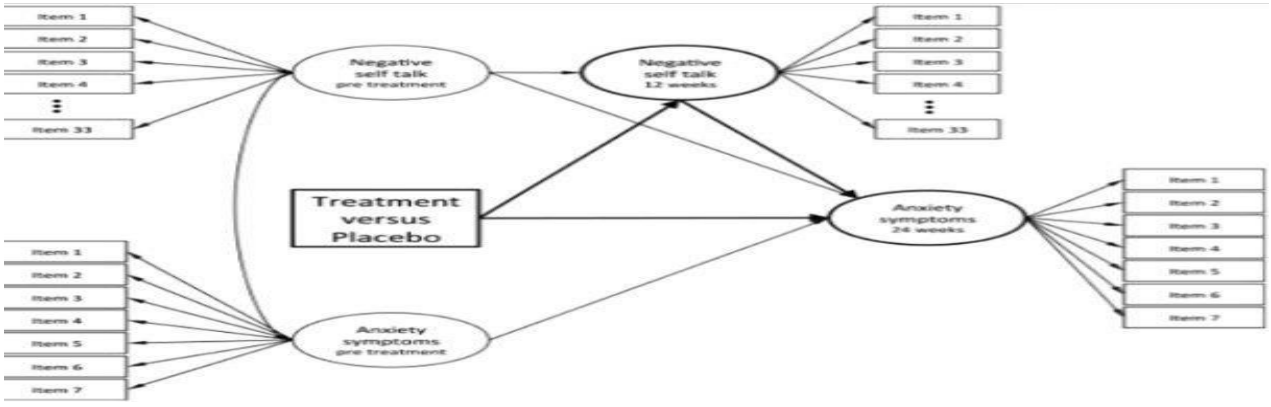
هناك حاجة إلى دراسات سريرية أكثر اتساقًا وتصميمًا محكمًا لتأكيد فعاليته في اضطرابات الوسواس القهري واضطرابات المزاج.

الجرعة الفعالة تعتمد على الحالة السريرية، لكن الحد الأقصى الآمن للاستخدام طويل الأمد لم يُحدد بشكل دقيق بعد.[1]



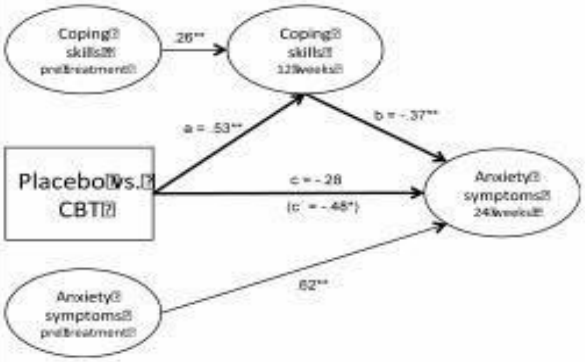
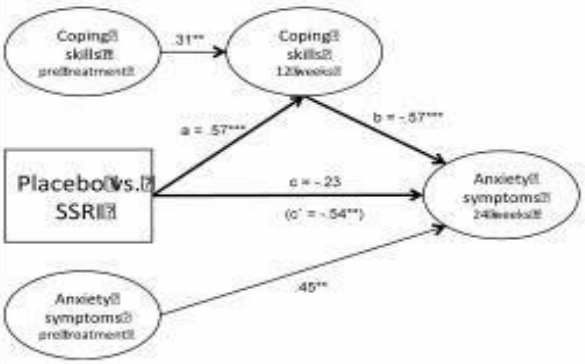
الشكل 1-1توضيح نموذجي لنموذج القياس ومسارات الانحدار لجميع نماذج الوساطة، بما في ذلك فعالية التكيف كوسيط.

Baseline = قبل العلاج، Week 12 = بعد العلاج، Week 24 = المتابعة بعد 3 أشهر.



الشكل1-2 توضيح نموذجي لنموذج القياس ومسارات الانحدار لجميع نماذج الوساطة، بما في ذلك الحديث الذاتي القلق كوسيط.

Baseline = قبل العلاج، Week 12 = بعد العلاج، Week 24 = المتابعة بعد 3 أشهر.

CBT (Coping cat)	 Note: Indirect effect = -.20, $p = .03$. Model fit: $X^2 = 585.408$, $df = 366$, $p < .001$; RMSEA = .05; CFI = .94.
SRT: Medication (sertraline)	 Note: Indirect effect = -.31, $p = .004$. Model fit: $X^2 = 524.550$, $df = 366$, $p < .001$; RMSEA = .05; CFI = .96.

الشكل1-3 نماذج الوساطة التي تختبر تأثير العلاج على أعراض القلق من خلال التغيير في فعالية التأقلم. ملاحظة: الرسوم التوضيحية مبسطة. للحصول على نماذج الوساطة الكاملة، بما في ذلك المتغيرات الدالة ومسارات الانحدار، انظر الشكل :1. معاملات الانحدار موحدة جزئيًا (موحدة على المتغيرات الكامنة فقط). الأرقام بين الأقواس تمثل معاملات الانحدار لتأثيرات العلاج قبل إدراج الوسيط. تم تضمين الجنس والعمر كمتغيرات مشتركة في جميع النماذج.

1 - 1 – 5 الخط الزمني للدراسة:

Baseline:قبل العلاج، Week 12: بعد العلاج Week 24: , متابعة بعد3 أشهر

2-1مكانة كيتيابين ممتد المفعول في علاج الاضطرابات العقلية

Quetiapine عقار ممتد المفعول (QUE-XR) هو عقار مضاد للذهان غير نمطي ينتمي إلى مجموعة الأدوية التي تُستخدم لعلاج مجموعة واسعة من الاضطرابات النفسية، بما في ذلك الفصام والاضطراب ثنائي القطب والاكتئاب الشديد وبعض اضطرابات القلق. يتميز(QUE-XR) بفعاليته في معالجة الأعراض الإيجابية والسلبية للفصام، وكذلك في تحسين الأعراض الاكتئابية والمزاجية لدى مرضى الاضطراب ثنائي القطب. بالإضافة إلى ذلك، فهو يُظهر تأثيرًا مهدئًا للقلق، مما يجعله مناسبًا للاستخدام في علاج اضطرابات القلق والقلق المرتبط بالاكتئاب. واحدة من الفوائد الرئيسية لعقار (QUE-XR) ممتد المفعول هي سهولة انتظام المريض في العلاج بفضل نظام الجرعات مرة واحدة يوميًا. تظهر الأدلة السريرية أن الالتزام بالعلاج يعتبر مشكلة رئيسية لدى حوالي 50% من المرضى النفسيين، حيث إن الحاجة إلى تناول أدوية متعددة الجرعات يوميًا يمكن أن تؤدي إلى انخفاض الامتثال للعلاج. وقد أظهرت الدراسات أن استخدام التركيبات الممتدة المفعول مثل QUE-XR قد يؤدي إلى تحسين الامتثال وتسهيل العلاج، مما يساهم في تحسين النتائج السريرية على المدى الطويل. تشير الأبحاث الحديثة إلى أن (QUE-XR) يمتاز بفعالية مضادة للذهان وكذلك في تقليل أعراض الاكتئاب، ما يجعله خيارًا مفيدًا في علاج الاضطرابات ذات الطابع المزدوج مثل الفصام والاكتئاب الشديد. دراسات أخرى أظهرت أن (QUE-XR) يمكن أن يحسن نوعية النوم لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات النوم المصاحبة للخرف أو الاضطراب النفسي، مما يساهم في تحسين نوعية الحياة بشكل عام. كما أن للعقار تأثيرات إيجابية على تقلبات المزاج لدى المرضى المصابين بالاضطراب ثنائي القطب، حيث يساعد في تقليل الأعراض المرتبطة بالحالات الهوسية والاكتئابية [2] . من الأدلة المؤيدة لاستخدام (QUE-XR) في تركيبة ممتدة المفعول هو تحليل أُجري في عام 2019، الذي أظهر أن المرضى الذين تناولوا(QUE-XR) ممتد المفعول بمعدل جرعة يومية واحدة أظهروا تحسنًا ملحوظًا في أعراض الذهان مقارنةً مع أولئك الذين تناولوا عقار(QUE-XR) التقليدي الذي يتطلب جرعات متعددة يوميًا. كما أظهرت دراسة أخرى في2021 أن المرضى الذين تناولوا (QUE-XR)ممتد المفعول أظهروا استقرارًا أكبر في الأعراض النفسية، مما أدى إلى تقليل الحاجة إلى التعديلات في الجرعات والتقليل من الآثار الجانبية المرتبطة بالتغيير المتكرر في الأدوية. إضافة إلى ذلك، قد تساهم تأثيرات (QUE-XR) على النوم والتوتر في تحسين القدرة على التفاعل الاجتماعي والعائلي للمريض، مما يعزز من جودة الحياة اليومية. بينما أظهرت الدراسات السريرية أيضًا أن الجرعات المنخفضة من (QUE-XR) قد تكون فعالة في علاج اضطرابات النوم والأرق، وهو أمر ذو أهمية خاصة في علاج الحالات المرتبطة بالأرق المزمن مثل الاكتئاب والقلق. رغم هذه الفوائد، يجب أن يتم اختيار نوع تركيبة عقار (QUE-XR) بناءً على التفضيلات الفردية للمريض، بالإضافة إلى معرفة وخبرة الطبيب المعالج، مع مراعاة الآثار الجانبية المحتملة مثل زيادة الوزن، الدوخة، والنعاس، والتي قد تؤثر على التزام المريض بالعلاج. [2]

3-1 ديفالبروكس الصوديوم لعلاج المشاكل السلوكية المرتبطة بالخرف لدى كبار السن

تعد الأعراض السلوكية والنفسية للخرف من المشكلات الشائعة التي يعاني منها مرضى الخرف، ولها تأثير كبير على المريض ومقدمي الرعاية. ورغم أن هناك العديد من العوامل التي تم دراستها لعلاج الأعراض السلوكية والنفسية للخرف، إلا أنه لا يوجد حتى الآن تدخل دوائي معتمد عالميًا لهذا الغرض. من بين العوامل التي تم دراستها، Divalproex Sodium (المعروف أيضًا بالفالبروات شبه الصوديوم) كان موضوعًا لعدة تجارب سريرية. تمت مراجعة نتائج أربع تجارب سريرية خاضعة للتحكم الوهمي في هذا المجال، ولكن أظهرت هذه الدراسات نتائج غير حاسمة وغير كافية لتحديد ممارسات سريرية ثابتة. بينما أظهرت ثلاث دراسات فعالية قصيرة المدى لدواءDivalproex Sodium فيما يتعلق بالانفعالات وبعض الأعراض العصبية والنفسية الأخرى المرتبطة بالخرف لدى المرضى المسنين، كانت النتائج مقتصرة على التحليل الثانوي في دراستين من هذه الدراسات. في المقابل، لم تُظهر دراسة رابعة أي فائدة لهذا الدواء مقارنة بالدواء الوهمي. تتطلب هذه النتائج مزيدًا من البحث والدراسة لتحديد الاستخدام الأمثل للفالبروات شبه الصوديوم في علاج الأعراض العصبية والنفسية المرتبطة بالخرف. علاوة على ذلك، فإن البحث في الفوائد طويلة الأمد لاستخدامه في هذه الفئة من المرضى لا يزال أمرًا غير محسوم. إضافة إلى ذلك، أظهرت بعض الدراسات الأخرى مثل دراسة "فعالية الأدوية المضادة للذهان في علاج الخرف"(JAMA, 2005) أهمية استخدام أدوية مضادة للذهان في بعض الحالات مع مراقبة دقيقة لتأثيراتها الجانبية. كذلك، أكدت دراسة "تجربة عشوائية حول فعالية الريسبيريدون في علاج الأعراض السلوكية والنفسية للخرف" (Archives of General Psychiatry, 2006) على فعالية الأدوية مثل الريسبيريدون في تحسين بعض الأعراض النفسية والسلوكية في مرضى الخرف. في المقابل، لا تزال الحاجة إلى أبحاث إضافية لفهم آثار الأدوية طويلة الأمد على جودة الحياة والمضاعفات الصحية المرتبطة بالخرف. مما يبرز ضرورة تخصيص مزيد من الدراسات لتحديد العلاج الأنسب لهذا النوع من الأعراض العصبية والنفسية وكيفية تحسين العلاجات المتاحة في المستقبل.[3]

4-1 العلاج المحتمل للاضطرابات النفسية العصبية من خلال تعزيز تمايز الخلايا العصبية عبر ناقلات الكاتيونات العضوية

يعد التمايز العصبي من العمليات الحيوية الأساسية التي تسهم في تشكيل شبكة عصبية متكاملة وفعّالة، حيث تكتسب الخلايا العصبية خصائصها الوظيفية التي تمكنها من نقل الإشارات العصبية بفعالية. هذا التمايز العصبي المتقن يساهم في استقرار وظائف الدماغ من خلال تنظيم الأنشطة العصبية التي تؤثر على العمليات المعرفية والسلوكية. ومع ذلك، فإن أي خلل في عملية التمايز العصبي يمكن أن يعيق نقل الإشارات العصبية، مما قد يؤدي إلى ظهور الاضطرابات العصبية النفسية مثل الاكتئاب، الفصام، والاضطراب ثنائي القطب.[4]

تلعب البروتينات الغشائية، مثل المستقبلات وناقلات إعادة امتصاص النواقل العصبية، دورًا حيويًا في تنظيم التوصيل العصبي. تعمل العديد من الأدوية المستخدمة حاليًا في علاج الاضطرابات العصبية النفسية على هذه البروتينات، حيث تؤثر في تفاعلاتها مع النواقل العصبية، مما يعيد التوازن في نقل الإشارات العصبية. هذه البروتينات تتميز بقدرتها العالية على التفاعل مع نواقل عصبية معينة، ويظهر تعبيرها بشكل مكثف في المشابك العصبية.

في المقابل، تتسم ناقلات المواد الغريبة (مثل ناقلات الكاتيونات العضوية) بقدرتها على التفاعل مع مجموعة واسعة من المركبات العضوية، ولها دور كبير في نقل مجموعة متنوعة من المواد داخل الخلايا العصبية في الدماغ. وعلى الرغم من أن دور هذه الناقلات في الخلايا العصبية كان غير مفهومة بشكل كامل حتى وقت قريب، إلا أن هناك أدلة متزايدة على أنها تؤدي دورًا مهمًا في وظائف الدماغ، وخاصة في سياق اضطرابات التمايز العصبي.

من بين هذه الناقلات، يعد ناقل الكارنيتين/الكاتيون العضوي (OCTN1/SLC22A4) من أكثر الناقلات التي تم دراسة تأثيراتها في الخلايا الجذعية العصبية. يتم التعبير عن هذا الناقل بشكل مكثف في الخلايا الجذعية العصبية مقارنةً بالأنواع الأخرى من ناقلات الكاتيون العضوي. وتبين الدراسات أن هذا الناقل يلعب دورًا محوريًا في تعزيز تمايز الخلايا الجذعية العصبية إلى خلايا عصبية ناضجة من خلال امتصاص المواد المضادة للأكسدة مثل Ergothioneine ، وهو مركب مشتق من الطعام يمتلك خصائص مضادة للأكسدة تحمي الخلايا العصبية من التوتر التأكسدي وتساهم في تعزيز وظائف الدماغ.

تساهم هذه الاكتشافات في فتح آفاق جديدة لفهم الآليات الفسيولوجية الكامنة وراء الاضطرابات العصبية النفسية، كما توفر فرصًا واعدة لاستخدام ناقلات الكاتيون العضوي في تطوير علاجات جديدة لهذه الاضطرابات. وبالتالي، يمكن أن توفر استراتيجيات علاجية تعتمد على تحسين وظيفة هذه الناقلات في الخلايا العصبية الجذعية إمكانات علاجية جديدة لمعالجة الاضطرابات العصبية والنفسية، ما يعزز القدرة على معالجة الحالات العصبية بشكل أكثر فعالية.

1- 5 معلومات علمية إضافية:

Ergothioneine :هو مركب ذو خصائص مضادة للأكسدة ويعمل على تقليل الضرر الناتج عن الجذور الحرة داخل الخلايا العصبية. تم اكتشاف أنErgothioneine يتم امتصاصه بشكل فعال في الخلايا العصبية من خلال ناقل OCTN1، حيث يرتبط بسلامة الخلايا العصبية ويحسن من قدرتها على مقاومة التوتر التأكسدي.
الكاتيونات العضوية، مثل Ergothioneine وCarnitine، تساهم في النقل الفعال للأيونات والمركبات داخل الخلايا العصبية، مما يعزز من القدرة على التكيف العصبي والتمايز إلى خلايا عصبية متطورة. [4]

1-6 مراجعة منهجية حول فعالية ريفاستيجمين في علاج الاضطرابات السلوكية المصاحبة للخرف والاضطرابات العصبية الأخرى

1-6-1المقدمة:

يرتبط الخرف غالبًا باضطرابات سلوكية تؤثر بشكل كبير على جودة حياة المريض وفرص دخوله مؤسسات الرعاية. وتشير الأبحاث إلى أن الأنظمة الكولينية، من بين النواقل العصبية الأخرى في الدماغ، تلعب دورًا في العديد من السلوكيات مثل الذهان، والاكتئاب، والانفعال، وتغيرات الشخصية.
النطاق: تستعرض هذه الورقة البيانات السريرية المتعلقة بفعالية عقار Rivastigmine ، الذي يعمل كمثبط مزدوج للأستيل كولينستريز والبيوتيريل كولينستريز، في تحسين الاضطرابات السلوكية لدى فئات مختلفة من المرضى. تم تحديد المقالات ذات الصلة من خلال البحث في MEDLINE دون قيود على التاريخ.
النتائج: أظهر عقارRivastigmine فعالية في علاج الاضطرابات السلوكية لدى المرضى الذين يعانون من مجموعة متنوعة من أنواع الخرف، بما في ذلك مرض الزهايمر، والخرف الوعائي، والخرف الجبهي الصدغي، والخرف المختلط، وخرف أجسام لوي، ومرض باركنسون مع الخرف، والفصام مع الخرف. كانت معظم الدراسات عبارة عن تجارب سريرية مفتوحة حيث كانت السلوكيات نقطة نهاية ثانوية. تم تحسين العديد من السلوكيات بشكل ثابت، مثل اللامبالاة، والقلق، والأوهام (الذهان)، والهلوسة. يُعد القيد الرئيسي لهذه المراجعة هو أن التأثيرات على الأعراض السلوكية كانت عادةً نقاط نهاية ثانوية في التجارب السريرية.
الاستنتاج: توفر التأثيرات الفعالة لعلاجRivastigmine على الاضطرابات السلوكية المختلفة أدلة داعمة على أن الآليات الكولينية، إلى جانب نواقل عصبية أخرى، تشارك في ظهور بعض الأعراض السلوكية والنفسية للخرف.
عقارRivastigmine هو من مثبطات الأستيل كولينستريز والبيوتيريل كولينستريز، ويُستخدم بشكل رئيسي في علاج مرض الزهايمر وأنواع أخرى من الخرف. يتمتع بفعالية مضادة للذهان في حالات الخرف، حيث يساعد على تحسين بعض الأعراض السلوكية مثل الأوهام، الهلوسة، والقلق. أثبتت الدراسات السريرية أنRivastigmine يمكن أن يحسن من جودة حياة المرضى المصابين بأنواع متعددة من الخرف، بما في ذلك الخرف الوعائي والخرف الجبهي الصدغي.
أظهرت الدراسات الحديثة أن استخدامRivastigmine في معالجة الأعراض السلوكية لدى مرضى الخرف يمكن أن يكون أكثر فاعلية إذا تم دمجه مع أدوية أخرى، مثل مضادات الذهان أو مضادات الاكتئاب. على سبيل المثال، في مرضى الزهايمر، تم استخدام Rivastigmine مع مضادات الاكتئاب مثل سيرترالين أو فلوكسيتين لتحسين الأعراض الاكتئابية والسلوكية، مما يعزز من فعالية العلاج.
أظهرت دراسة أُجريت عام 2020أن Rivastigmine قد يحسن أعراض القلق واللامبالاة بشكل ملحوظ في المرضى الذين يعانون من الخرف الجبهي الصدغي، مما يجعل العقار خيارًا جيدًا لتحسين التواصل والسلوكيات اليومية لهؤلاء المرضى. تجارب أخرى أظهرت أن Rivastigmine يساهم في تحسين الأداء المعرفي والتفاعلي لدى

المرضى الذين يعانون من الخرف المختلط، حيث يساعد في تقليل الأعراض السلوكية المرتبطة بالاضطرابات النفسية مثل الذهان والهلوسة.

من جهة أخرى، يُعتبر العلاج باستخدام Rivastigmine في المرضى المصابين بالخرف الناتج عن مرض باركنسون ذا فعالية ملحوظة في تحسين التحكم في الأعراض السلوكية مثل التهيج والأوهام. وبالرغم من تأثيره على تحسين الأعراض السلوكية، إلا أن الآثار الجانبية مثل الغثيان وفقدان الشهية قد تحد من فعاليته في بعض الحالات، مما يستدعي مراقبة دائمة من الأطباء.

بالإضافة إلى ذلك، تُظهر الأبحاث أن تأثيرات Rivastigmine في تحسين الأعراض السلوكية قد تكون مرتبطة بشكل كبير بزيادة مستويات الأستيل كولين في الدماغ، وهو ما يعزز التواصل العصبي ويقلل من الاضطرابات السلوكية. وقد يكون لهذا العقار تأثيرات إضافية عند استخدامه لفترات طويلة، حيث تشير الدراسات إلى أن الاستخدام المستمر يمكن أن يحسن استقرار الأعراض السلوكية ويقلل من الحاجة إلى دخول المرضى للمستشفيات أو دور الرعاية.[5]

من الأمثلة الأخرى على الأدوية التي قد تُستخدم بالتوازي مع Rivastigmine لعلاج الأعراض السلوكية في الخرف، نجد الأدوية مثل "Quetiapine " أو "Olanzapine " المضادة للذهان، التي تُستخدم في بعض الحالات لتقليل الأعراض السلوكية التي قد لا تستجيب للعلاج الأحادي باستخدام Rivastigmine.[5]

7-1خصائص المركبات: N-acetylcysteine ، Quetiapine Extended Release، Divalproex Sodium

1-7-1

لقد تبين أن إضافة السيستئين تعدل مستويات الغلوتامات في الدماغ من خلال تبادل الغلوتامات-السيستين، كما ثبت أن Glutathione (GSH) يعدل ارتباط الغلوتامات بمستقبلات N-methyl-d-aspartate. قد يكون الأسيتيل سيستين (NAC) مفيدًا في علاج مرض انفصام الشخصية عن طريق استهداف كل من الإجهاد التأكسدي والخلل الوظيفي في مسارات الغلوتامات، مما يوحي بأن النمط الظاهري للفصام هو نتيجة لتفاعلات معقدة بين الأنظمة المؤكسدة والالتهابية التي تؤثر على النقل العصبي (neurotransmitter).

هناك مجموعة متزايدة من الأدلة التي تشير إلى حدوث الإجهاد التأكسدي لدى الأفراد المصابين بالفصام، وقد تم ربط شدة أعراض الإجهاد التأكسدي بالنمط الفرعي التشخيصي للفصام. ما إذا كانت التأثيرات مرتبطة بتغيير في بنية الدماغ أو نتيجة لهذه الشذوذات يتطلب المزيد من البحث. تشمل الأدلة على دور الإجهاد التأكسدي في الفصام تعدد الأشكال في جينات مسارGlutathione (GSH) ومستويات مضادات الأكسدة المتغيرة، مع ارتباط بين هذه المستويات وشدة الأعراض. قد يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى تغييرات في الأغشية الدهنية، اختلال في وظائف الميتوكوندريا، وتغييرات في الحمض النووي والبروتينات. في الأفراد المصابين بالفصام، يُعتقد أن التغيرات الصغيرة في أجسام الخلايا العصبية قد تؤثر على الاتصالات والشبكات العصبية في الدماغ. هذه هي إحدى الآليات المحتملة التي ينطوي عليها الإجهاد التأكسدي في الفصام. وبالمثل، تم الإبلاغ عن التغيرات في وظيفة الميتوكوندريا، وقد يوفر ارتباطها بتوليد الطاقة دليلاً على علم الأمراض الأساسي لمرض انفصام الشخصية. بالإضافة إلى ذلك، تم العثور على روابط بين الإجهاد التأكسدي والناقل العصبي في الأمراض النفسية.

تم إجراء دراسة واسعة النطاق لفحص استخدام NAC كعلاج مساعد في مرض الشيزوفرينيا. استخدم المشاركون 1000ملغ من NAC يوميًا، بمعدل مرتين في اليوم، مع العلاج التقليدي للأشهر الستة. شارك في التجربة 140مشاركًا عشوائيًا مزدوج التعمية، وأكمل 60% منهم التجربة لمدة 6أشهر. أظهرت النتائج تحسنًا في الأعراض السلبية، مثل نقص التحفيز وضعف الإدراك، وتم قياس هذه التحسينات باستخدام مقياس الأعراض الإيجابية والسلبية. أُبلغ أيضًا عن تحسينات في الوظيفة العامة والحركات غير الطبيعية، وكانت هذه التحسينات معتدلة وفقدت فعالية العلاج بعد شهر من التوقف. العديد من المشاركين في التجربة كانوا قد عولجوا مسبقًا باستخدام Clozapine. وأُظهرت نتائج إيجابية من إضافة NAC للعلاج المعتاد. تم الإبلاغ عن آثار جانبية خفيفة في الجهاز الهضمي، ولكن لم تكن هناك فروقات إحصائية بين مجموعات NAC والمجموعة التي تناولت الدواء الوهمي.[6]

تم دعم هذه النتائج من خلال تحليل نوعي لملاحظات المرضى باستخدام منهجية جديدة تم إجراء التحليل أعمى للمقارنة بين مجموعتي NAC والدواء الوهمي. أظهرت المواضيع الناشئة أن المشاركين الذين عولجوا باستخدام NAC أظهروا تحسينات في البصيرة، الرعاية الذاتية، التفاعل الاجتماعي، الدافع، والاستقرار النفسي والمزاجي. في مجموعة فرعية من الدراسة، أظهر NAC تأثيرًا على المعالجة السمعية، حيث تم قياس هذا التأثير باستخدام سلبية عدم التطابق، وعلامة الجلوتامين، ونوع endophenotype من الذهان. مقارنة بالأشخاص الأصحاء، أظهرت النتائج أن الأفراد المصابين بالفصام أظهروا انخفاضًا في سلبية عدم التطابق. بعد 8أسابيع من العلاج باستخدام NAC بجرعة 2000ملغ يوميًا، أظهر هؤلاء الأفراد تحسنًا ملحوظًا في سلبية عدم التطابق. تم أيضًا الإبلاغ عن حالة جديدة لشخص مصاب بالفصام المقاوم للعلاج، حيث أظهر تحسنًا ملحوظًا بعد تناول NAC بجرعة 600ملغ يوميًا. ومع ذلك، لم تُذكر تفاصيل دقيقة حول طول مدة العلاج.

هناك العديد من البحوث التي تدرس فوائد البدائل للعلاجات الدوائية الحالية في الطب النفسي، حيث يظهر(N-acetylcysteine NAC) كعامل واعد في علاج الاضطرابات النفسية.

وعلى الرغم من أن استخدام NAC في الطب النفسي لا يزال في مراحله المبكرة، فإن فوائده تتجاوز كونه مجرد مقدم مضاد للأكسدة أو Glutathione ، ويشمل تعديل الغلوتاميراتية، والعمليات العصبية والالتهابية. توضح هذه المراجعة الأدبيات الحالية حول استخدام NAC في علاج الاضطرابات النفسية مثل الإدمان، الاضطرابات القهرية والاستمالة، الفصام، والاضطراب الثنائي القطب، وقد أظهر NAC نتائج واعدة في هذه الحالات، بما في ذلك تلك التي كانت فعالية العلاجات التقليدية فيها محدودة. بدأ NAC يظهر كعلاج واعد في مجال البحث النفسي.[6]

2-7-1 الاستخدام التاريخي ن-أسيتيل سيستين :

تم استخدام (N-acetylcysteine NAC) على مدار أكثر من 30عامًا كمضاد للأكسدة Glutathione (GSH)، ويُستخدم بشكل رئيسي في علاج جرعة زائدة من الباراسيتامول. ومع تقدم الفهم حول آليات NAC، توسع استخدامه في التطبيقات السريرية. الآن يُستخدم NAC على نطاق واسع لعلاج البلغم في الحالات التنفسية، كما أظهرت الدراسات فعاليته في علاج مرض نقص المناعة البشرية، ومرض الانسداد الرئوي المزمن، والاعتلال الكلوي الناجم عن التباين. أظهرت الأبحاث أيضًا بعض الفعالية في مرض الزهايمر. هذه المراجعة تستعرض دور NAC في علاج الحالات النفسية والآليات المحتملة لفائدته في هذه الاضطرابات [6]

8-1 دور NAC

1-8-1 دور NAC في التوازن المؤكسد

يعد استخدام NAC لاستعادة مستويات Glutathione (GSH) أمرًا راسخًا في الطب (انظر الشكل 1). يُعتبر Glutathione مضاد الأكسدة الأولي والأكثر وفرة في الجسم. يعمل Glutathione على تحييد الأنواع التفاعلية من الأكسجين والنيتروجين داخل الخلايا، من خلال تفاعل مباشر وغير مباشر. باعتباره مضاد الأكسدة الأكثر وفرة، فهو مسؤول عن الحفاظ على التوازن التأكسدي داخل الخلية، عبر إزالة الأنواع التفاعلية بشكل مباشر أو عبر تحفيز تفاعل Glutathione Peroxidase (GPx) باستخدام NADPH. بعد تحييد الأنواع التفاعلية، يتم تقليل Glutathione المؤكسد من خلال اختزاله لبدء الدورة من جديد. تمتلك الخلايا الدبقية مستويات أعلى من GSH مقارنة بالخلايا العصبية، وتدعم الخلايا الدبقية إنتاج GSH في الخلايا العصبية. يتم إفراز Glutathione بواسطة الخلايا النجمية إلى الفضاء خارج الخلوي، حيث ينهار Glutathione بواسطة إنزيم γ-glutamyltranspeptidase إلى ثنائي الببتيد cysteine-glycine وglutamate. هذا الثنائي يتحلل إلى Glycine وCysteine، ويُستخدم لتخليق GSH العصبي. يُعتقد أن إنتاج GSH العصبي يتم بشكل رئيسي من خلال إطلاق Glutathione النجمي، ويتم تحفيز إنتاج Glutathione النجمي بواسطة Cysteine، وهو عامل محدود بواسطة إنزيم الغلوتامات-سيستين ligase.[6]

2-8-1 الاضطراب الثنائي القطب:

تم وصف التغيرات في الأيض التأكسدي في الأفراد الذين يعانون من الاضطراب الثنائي القطب. على غرار الفصام، تم الإبلاغ عن تغييرات في مستويات مضادات الأكسدة، وزيادة علامات بيروكسيد الدهون والبروتينات. يبدو أن هذه التغيرات ترتبط بالحالة النفسية، وخاصة في فترة الهوس، حيث يزداد الإجهاد التأكسدي. يتوافق هذا مع التقارير التي تشير إلى فرط الدوبامين خلال نوبات الهوس. علاوة على ذلك، وُجدت روابط بين حالة الأكسدة ومدة المرض.

أُجريت تجربة مزدوجة التعمية، عشوائية، وهمية على 75 مريضًا يعانون من الاضطراب الثنائي القطب، شملت إضافة 2000 ملغ من NAC يوميًا أو دواء وهمي إلى العلاج المعتاد على مدى 6 أشهر. خلال هذه الفترة، لم يُلاحظ فرق في معدلات التسرب بين المجموعتين، حيث أكمل 64% من المشاركين الدراسة. أظهرت درجات التقييم باستخدام مقياس مونغومري Åsberg للاكتئاب (MADRS) ومقياس تصنيف الاكتئاب الثنائي القطب انخفاضًا كبيرًا في أعراض الاكتئاب، مع تحسن بنحو 9 نقاط على MADRS بين مجموعتي NAC والدواء الوهمي في نقطة النهاية. في تجربة مشابهة للفصام، لوحظ تحسن في تقييمات شدة الأعراض والأداء. ومع ذلك، كانت التأثيرات أكبر نسبيًا في هذه المجموعة، مع أحجام تأثير كبيرة على معظم المقاييس. بعد التوقف عن العلاج بـ NAC، كان هناك تقارب في الدرجات بين مجموعتي NAC والدواء الوهمي، مما يشير إلى فقدان الفوائد بعد التوقف عن العلاج [6].

9-1 مناقشة:

1-9-1 مفهوم العام

(1) يظهر أن (NAC) يعد علاجًا واعدًا للعديد من الاضطرابات النفسية. أظهرت العديد من الاضطرابات النفسية التي تم استعراضها بيانات أولية فقط بشأن فعالية NAC في علاجها، مما يستدعي مزيدًا من البحث. ومع ذلك، يبدو أن NAC يعد هدفًا علاجيًا واعدًا ويوفر فرصة للعلاج في مجال يعاني من محدودية العلاجات المتاحة أو تلك التي لم تحقق نتائج مثلى.الافتقار الواضح لخصوصية NAC في الدراسات الأولية مثير للاهتمام، ويشير إلى إمكانية استهدافه للمسارات المشتركة عبر الاضطرابات. يبدو أن الإجهاد التأكسدي يمثل نتيجة غير محددة إلى حد ما في مجموعة متنوعة من الاضطرابات النفسية، كما تم الإبلاغ عن اضطراب في مسارات الغلوتامات والالتهابات والدوبامين (DA). بالنظر إلى أن الأنظمة التشخيصية الحالية تعتمد على الظواهر فقط، بينما في فروع الطب الأخرى تكون الظواهر الفيزيولوجية المرضية مرتبطة ارتباطًا خطيًا، فإن ذلك قد يعكس قيودًا أساسية في نظام التصنيف الحالي. هذا يبرز مع حقيقة أن هناك تداخلًا واسعًا في العلاجات والعلامات الحيوية عبر الاضطرابات المختلفة. ومع أن الأدلة الحالية لا تزال أولية، فمن المحتمل أن تكون فعالية NAC أكبر في بعض الاضطرابات مقارنةً بأخرى مع توسع قاعدة الأدلة.[6]

بالإضافة إلى ذلك، تظل الجرعة المثلى من NAC غير محددة بشكل نهائي. قد تكشف دراسات تحديد الجرعة عن فعالية أكبر عند تناول جرعات أعلى أو تأثيرات متساوية عند تناول جرعات أقل. في حين أن تأثير NAC يبدو حميدًا من حيث التحمل، فإنه يجب التأكيد على أنه لا توجد قاعدة بيانات شاملة بشأن الاستخدام طويل الأمد. تم الإبلاغ عن بعض الأحداث الضائرة، مثل ارتفاع ضغط الدم الرئوي في الدراسات على الحيوانات عند جرعات مرتفعة جدًا، ولكن لم يتم تقييم هذه الآثار في الدراسات البشرية. بينما يبدو أن NAC يملك خصائص مضادة للصرع عند الجرعات المنخفضة، تم الإبلاغ عن النوبات في حالات الجرعة الزائدة. لذا، يجب الحفاظ على اليقظة. نظرًا لأن العديد من الاضطرابات النفسية تتضمن مسارات فيزيولوجية مرضية متعددة ومتفاعلة، هناك حاجة ماسة لإجراء المزيد من البحوث لفهم كيفية استفادة NAC في علاج هذه الاضطرابات. من المحتمل أن تسهم منصات المؤشرات الحيوية والتصوير العصبي في تسليط الضوء على هذه القضايا. في حالات مثل الإدمان، يُعتبر تعديل الغلوتامات أحد الآليات الرئيسية المحتملة، بينما في الفصام واضطرابات المزاج، يُعتقد أن فرضية الجلوتاثيون قد تشرح آلية تأثير NAC. ومع ذلك، نظرًا للتفاعل بين الغلوتامات، الذي يُعتبر الناقل العصبي الأكثر وفرة، ومسارات النقل العصبي الأخرى مثل الدوبامين والسيروتونين، فقد يستفيد الأفراد المصابون بالاكتئاب والفصام من التعديل غير المباشر لهذه المسارات من خلال التغيرات في وظيفة الجلوتامين. قد تكون العلاقة بين الإجهاد التأكسدي وفعالية العلاج هي العامل الحاسم في فعالية NAC، حيث تم تعديل الإجهاد التأكسدي في معظم هذه الاضطرابات.

ومع ذلك، في حالات مثل إدمان الكوكايين، تركز الأبحاث بشكل رئيسي على تعديل الغلوتامات بواسطة NAC باعتباره السبب الأكثر احتمالًا لفوائد العلاج. على الرغم من وجود تشابه بين هذه الاضطرابات من حيث التغيرات في

البيولوجيا التأكسدية والناقل العصبي، إلا أن عدم تجانس الأمراض، خاصة في مناطق الدماغ المتورطة، قد يؤدي إلى تأثيرات علاجية مختلفة لـ NAC حسب نوع الاضطراب.[6]

كذلك، قد يلعب تعديل المسارات الالتهابية دورًا في الفوائد التي تظهر بعد العلاج بـ NAC. على الرغم من أن الالتهاب قد حظي بأكبر قدر من الاهتمام في الاكتئاب، فإن المسارات الالتهابية متورطة في مسببات اضطرابات أخرى مثل الفصام. كما هو الحال مع مضادات الذهان غير التقليدية، التي تظهر بيانات جديدة توضح تنوع آليات العمل، بما في ذلك التأثيرات على الالتهاب، وعوامل النمو العصبي المشتقة من الدماغ، والأكسدة، قد تكون الفعالية تفاعلية وتراكمية نتيجة لتأثير NAC على مسارات مختلفة.

بشكل عام، تشير هذه الأداة العلاجية غير التقليدية إلى مسارات جديدة يمكن أن تكون أهدافًا علاجية قابلة للتحقيق. مما يفتح المجال لتطوير علاجات عقلانية جديدة قائمة على فرضيات علمية. يبدو أن NAC آمن، مقبول، ميسور التكلفة وسهل الوصول، مما يعزز اهتمام الباحثين به كخيار علاجي واعد.[6]

1-10 -1 (2) ما هو دواء Quetiapine ؟

Quetiapine هو من مضادات الذهان، يرتبط مع مستقبلات معينة في الدماغ ويؤثر على عملها، منها: مستقبلات الدوبامين-4، ومستقبلات الهيستامين-1، ومستقبلات السيريتونين.يتميزQuetiapine بإنخفاض نسبة حدوث الأعراض الجانبية خارج الهرمية بالنسبة للعلاجات الأخرى.
ينتج Quetiapine بشكليين صيدليين، أقراص فورية تؤخذ عن طريق الفم، والتي تدخل إلى مجرى الدم فوراً، وأخرى ممتدة المفعول، والتي تطلق ببطء إلى مسار الدم مع مرور الوقت.كلا الشكلين له نفس الاستخدامات الطبية، وتزيد الأقراص ممتدة المفعول في أنها تستخدم لعلاج حالات الاكتئاب الشديد بمصاحبة الأدوية المضادة للاكتئاب.[6]

2-10-1 الاعراض الجانبية Quetiapine

من أعراض العلاج الجانبية:
ارتفاع ضغط الدم،نعاس،صداع ،دوار،تعب،ارتفاع نسبة الدهون والكوليسرول،ارتفاع نسبة الكلوكوز في الدم،جفاف الفم،امساك،زيادة الشهية،زيادة الوزن،دوار1-18%،تعب3-14%،
أعراض خارج هرمية1-13%،زيادة ضغط الدم الانبساطي41%،زيادة الدهون الثلاثية8-22%،
زيادة الكوليسترول الكلي7-18%،زيادة الشهية2-12%،إمساك6-11%،جفاف الفم9-44%،صداع،
نعاس18-57%،وجع البطن4-7%،تخمة2-7%،رعاش2-8%،ألم الظهر3-5%،انخفاض ضغط الجسم2-7%،تسارع ضربات القلب1-6%،التهاب البلعوم4-6%،التهاب الأنف3-4%،طفح4%،الرؤية المشوشة1-4%،ألم المفاصل1-4%،ألم عضلي2%،ألم الرقبة2%،عسر الحركة4%،نزف1%،التهاب عضلة القلب ،كوابيس،التهاب البنكرياس،خفقان،كثرة الكريات البيض،رعاف،التهاب الجلد التقشري.[7]

3-10-1 ما هي استخدامات Quetiapine ؟

يستخدم Quetiapine في استطبابات عديدة منها:
انفصام الشخصية،الاضطراب ذو الاتجاهين،الهوس المختلط،حالات الهوس الحادة المصاحبة للاضطراب ذو الإتجاهين أو لمرض انفصام الشخصية،الاكتئاب،الاكتئاب المصاحب لمرض ثنائي القطب.

1-10-4 ما هي موانع استخدام Quetiapine ؟

يمنع استخدام Quetiapine في حالات فرط الحساسية تجاهه كما يمنع استخدامه لدى المرض الذين يعانون أي من المشاكل الصحية التالية:
فرط الحساسية تجاه أي مكون آخر من مكونات الدواء،الذهان المرتبط بالخرف.يمكن استخدام Quetiapine لعلاج حلقات الهوس المصاحب لاضطراب ثنائي القطب 1، عند الأطفال من سن 10 إلى 17 سنة.ادمان Quetiapine قد يسبب التوقف المفاجئ عن تناول Quetiapine لدى المرضى الذين تناولوه لفترات طويلة أعراضاً معينة تسمى الأعراض الإنسحابية، فاستخدام Quetiapine لفترة طويلة يسبب نوعاً من الإمان.لذا ينصح بعدم التوقف عن تناول العلاج إلا بعد استشارة الطبيب وتحت اشرافه.[7]

1-11-1 تأثيرQuetiapine على النوم

يسبب Quetiapine الدوار والنعاس عند الغالبية، لذا يجب عدم القيادة أو القيام بالأعمال التي تتطلب الانتباه تحت تأثير الدواء.

1-11-2 ما هي جرعات Quetiapine وطرق الاستعمال؟

تحدد الجرعة وفقاً لتعليمات الطبيب، وتبعاً للعمر، والوزن، والحالة المرضية، ولكن عادة ما تكونما هي التداخلات الدوائية لQuetiapine ؟
في حال تناول أي من الأدوية التالية، ينصح بإخبار الطبيب أو الصيدلاني، حيث تحتاج بعض الحالات إلى تعديل الجرعة، أو عدم التزامن، أو إجراء فحوصات معينة:

مضادات الهستامين،الأدوية المستخدمه في الاضطرابات والاختلالات العقلية،الباربيوترات،المورفين،
الحبوب المنومة،الكحول،الأدوية المستخدمة في ارتفاع ضغط الدم،الأدوية المستخدمة في أمراض القلب،
الستيرويدات، مثل: البريدنيسولون،علاجات الملاريا،المضادات الحيوية،مضادات الفطريات،الأدوية المستخدمة في علاج نقص المناعة المكتسبة،علاجات الشقيقة.

1-11-3 ما هي ظروف تخزين Quetiapine ؟

يحفظ Quetiapine في درجة حرارة الغرفة من 15-25 درجة مئوية، بعيداً عن الرطوبة والحرارة.

4-11-1 كيفية استخدام Quetiapine

تعتمد الأعراض الجانبية لتناول Quetiapine على الجرعة المستخدمة،ينصح بعدم شرب عصير جريب فروت أثناء تناول Quetiapine،يجب فحص العين كل 6 شهور أثناء تناول Quetiapine[7].

1-12-1 ما هو دواء ديفالبروكس الصوديوم؟

Divalproex Sodium هو مركب يتكون من فالبروات الصوديوم وحمض فالبرويك المستخدمة لعلاج نوبات الهوس المرتبطة بالاضطراب الثنائي القطب، والصرع، والصداع النصفي.

الاعراض الجانبية ل**Divalproex Sodium** :عسر الهضم، الإسهال، القيء.

2-12-1 ما هي استخدامات Divalproex Sodium ؟ يستخدم لعلاج نوبات الشقيقة، الصرع.

3-12-1 ما هي موانع استخدام Divalproex Sodium ؟

يمنع استخدامه في حالات فرط الحساسية تجاهه كما يمنع استخدامه لدى المرض الذين يعانون أي من المشاكل الصحية التالية: الإصابة بأمراض الكبد أو أي خلل في وظائف الكبد، المرضى الذين يعانون الحساسية لأي مكون من مكونات الدواء، فترة الحمل أو الرضاعة الطبيعية، الأطفال الأقل من عامين.

4-12-1 ما هي التداخلات الدوائية لDivalproex Sodium ؟

في حال تناول أي من الأدوية التالية، ينصح بإخبار الطبيب أو الصيدلاني، حيث تحتاج بعض الحالات إلى تعديل الجرعة أو إجراء فحوصات معينة:الفينيتوين، الكاربامازيبين، الفينوباربيتال، الأدوية المستخدم في علاج الاكتئاب.

5-12-1 ما هي احتياطات استخدام Divalproex Sodium ؟

في حال وجود أي من المشاكل الصحية التالية، ينصح بإخبار الطبيب أو الصيدلاني، فقد تحتاج بعض الحالات إلى إجراءات احتياطية خاصة: مرضى الصرع يجب مراقبتهم في فترة العلاج، المرضى المصابين باضطرابات لدورة البولينا.

6-12-1 الأسئلة المتداولة حول Divalproex :

1. هل يساعد Divalproex في القلق؟

نظرًا لقدرته على تعزيز إنتاج GABA، فإن Divalproex يهدئ الأعصاب المفرطة في التحفيز ويهدئ الدماغ. وهكذا فقد نجح في علاج المرضى الذين يعانون من اضطرابات الهلع أو القلق. كما أنه مفيد في استقرار الحالة المزاجية لدى الأشخاص الذين يعانون من مشاكل سلوكية ناتجة عن القلق[8].

المركب	الصيغة الكيميائية	الوزن الجزيئي	اللون	درجة الانصهار	درجة الغليان
N-acetylcysteine	C5H9NO3S	163.2	ابيض	106-108	يتحلل قبل الغليان
Quetiapine	C21H25N3O2S	383.5	ابيض الى اصفر فاتح	107-174	يتحلل قبل الغليان
Divalproex Sodium	C16H31NaO4	310.4	ابيض	120-121	يتحلل قبل الغليان

شكل (1 – 4)

2 - الجزء العملي (Practical part)

1-2

تحضير(N-Acetylcysteine NAC)

يتم عادة عن طريق أسيتلة الحمض الأميني L-Cysteine باستخدام أنهيدريد الأسيتيك (Acetic anhydride) أو كلوريد الأسيتيل (Acetyl chloride). إليك الطريقة العامة للتحضير:

1-1-2 المواد المطلوبة:

1. L-Cysteine (السيستئين).
2. أنهيدريد الأسيتيك أو كلوريد الأسيتيل.
3. مذيب مناسب مثل الماء أو الإيثانول أو ميثانول.
4. قاعدة مثل هيدروكسيد الصوديوم (NaOH).
5. حمض الهيدروكلوريك (HCl) لضبط الـ pH.
6. تجهيزات مختبرية مثل دورق تفاعل، محرك مغناطيسي، مقياس pH، جهاز تبريد.

2-1-2 طريقة التحضير:

1. إذابة L-Cysteine: قم بإذابة كمية مناسبة من L-Cysteine في ماء مقطر أو مذيب مناسب مع التقليب المستمر.
2. إضافة العامل الأسيتلي (Acetylating agent): أضف ببطء أنهيدريد الأسيتيك أو كلوريد الأسيتيل إلى محلول السيستئين مع التحريك المستمر في درجة حرارة منخفضة (0-5°C).
3. ضبط الـ pH: بعد انتهاء التفاعل، اضبط درجة الحموضة إلى حوالي pH 4-5 باستخدام NaOH أو HCl حسب الحاجة.
4. ترسيب المنتج: بعد فترة التحريك، يمكن تبريد المحلول أو تبخيره جزئيًا لجعل N-Acetylcysteine يترسب.
5. التنقية: يمكن غسل الراسب بالماء البارد أو الكحول ثم إعادة بلورته باستخدام مذيب مناسب لضمان الحصول على منتج نقي.
6. التجفيف والتخزين: يجفف المنتج النهائي تحت تفريغ أو في فرن بدرجة حرارة منخفضة ثم يتم تخزينه في مكان جاف ومظلم لتجنب التحلل.

2-1-3 ملاحظات:

يجب تنفيذ التفاعل في بيئة خاضعة للتحكم لأن المواد المستخدمة مثل أنهيدريد الأسيتيك وكلوريد الأسيتيل يمكن أن تكون مهيجة أو خطيرة.من الأفضل العمل تحت تهوية جيدة مع ارتداء معدات الحماية الشخصية (قفازات، نظارات واقية، معطف مختبر).

يمكن تحليل النقاء باستخدام تقنيات مثل HPLC أو FTIR أو NMR[9]

2-2 تحضير الQuetiapine :

2-2-1 طريقة تحضير الأولانزابين (Olanzapine) وفق الصيغة IIIa أو الكويتيابين (Quetiapine) وفق الصيغة IIIb من خلال:

أ) ألكلة (Alkylation) مجموعة البيبرازين (Piperazine) في المركبات ثلاثية الحلقات ذات الصيغة Ia أو Ib، على التوالي، باستخدام يوديد الميثيل (Methyl Iodide) ذو الصيغة IIa أو (2-كلوروإيثوكسي) إيثانول (2-Chloroethoxy) Ethanol) ذو الصيغة IIb كعامل ألكلة. يتم تنفيذ التفاعل في مذيب بوجود كربونات البوتاسيوم (Potassium Carbonate) أو هيدروكسيد الصوديوم (Sodium Hydroxide) كملح قاعدي وسط التفاعل، وبوجود حفاز نقل الطور (PTC).

تتميز هذه الطريقة بأن تفاعل التخليق يتم في:

أسيتونتريل (Acetonitrile)، ثنائي ميثيل فورماميد (Dimethylformamide) أو الماء كمذيب.

عند درجة حرارة 40-50°C.

في وجود الموجات فوق الصوتية.

بنسبة مولارية بين الركيزة من الصيغة Ia أو Ib إلى عامل الألكلة من الصيغة IIa أو IIb تتراوح من 1.1:1 إلى 3:1.

يتم استخدام ما لا يقل عن 50.0 مول من حفاز نقل الطور (بروميد رباعي بوتيل الأمونيوم - Tetrabutylammonium Bromide) لكل 1 مول من الركيزة.

يتم استخدام كربونات البوتاسيوم أو هيدروكسيد الصوديوم بزيادة مولارية ثلاثية مقارنة بالركيزة من الصيغة Ia أو Ib.

بعد اكتمال التفاعل، يتم فصل الطور الصلب المحتوي على الأولانزابين IIIa أو الكويتيابين IIIb من خليط التفاعل، ويفضل ذلك عن طريق الترشيح، الت decantation، التصفية، النقع، أو الاستخراج.

طرق إضافية لتحضير الأولانزابين أو الكويتيابين:

1. يتم تنفيذ التفاعل باستخدام زيادة مولارية بنسبة 50% من عامل الألكلة من الصيغة IIa أو IIb بالنسبة للركيزة من الصيغة Ia أو Ib.
2. يتم تنفيذ التفاعل باستخدام 1.0 مول من بروميد رباعي بوتيل الأمونيوم لكل 1 مول من الركيزة من الصيغة Ia أو Ib.
3. يتم تنفيذ التفاعل داخل مفاعل بوجود الموجات فوق الصوتية تحت الظروف التالية:

سعة الموجة A = 60%

الطاقة P = 40-60 واط في نمط النبضات (مدة النبضة 60 ثانية مع توقف 12 ثانية) أو طاقة P = 80 واط في الوضع المستمر

التردد F = 40 كيلوهرتز

4. عند تحضير الأولانزابين في الأسيتونتريل أو ثنائي ميثيل فورماميد، يتم إضافة الماء إلى خليط التفاعل بعد اكتمال التفاعل، وتبريده إلى درجة حرارة أقل من 10°C، ثم يتم ترشيح الراسب الناتج (الأولانزابين) ويفضل ذلك تحت ضغط منخفض.
5. عند تحضير الكويتيابين في الأسيتونتريل أو ثنائي ميثيل فورماميد، يتم إضافة الماء إلى خليط التفاعل، وتحريكه بقوة، ثم يتم استخلاص المنتج باستخدام كلوريد الميثيلين (Methylene Chloride)، ثم يتم فصل الطور العضوي عن الطور المائي، وتركيز الطور العضوي تحت ضغط منخفض إن أمكن.

6. عند تحضير الأولانزابين في الماء، يتم تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة أقل من 10°C، ثم يتم ترشيح الراسب الناتج (الأولانزابين)، ويفضل تحت ضغط منخفض.
7. بعد فصل الأولانزابين، يتم استخراج الطور المائي المتبقي باستخدام الكلوروفورم أو كلوريد الميثيلين، ثم يتم فصل الطور العضوي، وإزالة المذيب تحت ضغط منخفض، ثم يتم دمج المتبقي مع راسب الأولانزابين الناتج
هذه الطريقة توضح التفاعل الكيميائي الصناعي لإنتاج الأولانزابين والكويتيابين، وهي مصممة لتحسين كفاءة التفاعل من خلال استخدام الموجات فوق الصوتية، والتحكم في درجة الحرارة، وتحسين اختيار المذيبات والعوامل القاعدية.[10]

3-2 تحضير ال ديفالبروكس الصوديوم:

1-3-2 دواء Divalproex Sodium هو مركب دوائي يحتوي على فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك، ويستخدم في علاج الصرع، واضطراب ثنائي القطب، والصداع النصفي. تحضيره على المستوى الصناعي يتم وفق معايير دوائية صارمة، ولكن يمكن تبسيط فكرة تصنيعه كما يلي:

2-3-2 المواد الأولية:

حمض الفالبرويك (Valproic Acid).
هيدروكسيد الصوديوم (Sodium Hydroxide - NaOH).
مذيبات مناسبة (مثل الماء أو الإيثانول حسب الحاجة).

3-3-2 طريقة التحضير:

1. التفاعل الكيميائي:
يتم إذابة حمض الفالبرويك في مذيب مناسب.
يُضاف هيدروكسيد الصوديوم تدريجيًا مع التحريك، مما يؤدي إلى تكوين فالبروات الصوديوم (Sodium Valproate).
يُضبط الرقم الهيدروجيني (pH) ليكون مناسبًا لضمان استقرار المركب.
2. التبلور والتصفية:
يُترك المحلول ليبرد ببطء، مما يؤدي إلى تبلور Divalproex Sodium.
يتم ترشيح البلورات وتنقيتها باستخدام تقنيات مثل إعادة التبلور.
3. التجفيف والطحن:
تُجفف البلورات في درجة حرارة مناسبة.
يتم طحنها إلى حجم الجزيئات المطلوب، حسب الشكل الصيدلاني المطلوب (أقراص، كبسولات، أو محلول).
4. التحليل وضبط الجودة:
تُجرى اختبارات لضمان النقاء، الذوبانية، الفعالية، والاستقرار وفق المعايير الدوائية.
الشكل الصيدلاني النهائي.
أقراص ممتدة المفعول (ER) أو مغلفة معويًا (DR).
محاليل أو كبسولات.[11]

مناقشة حول طرق تحضير المركبات الدوائية: N-Acetylcysteine و Quetiapine و Divalproex Sodium

تُعد المركبات الدوائية الثلاثة(N-Acetylcysteine NAC) و Quetiapine و Divalproex Sodium من الأدوية الهامة التي تُستخدم لعلاج مجموعة متنوعة من الحالات الطبية. تختلف طرق تحضير هذه المركبات من حيث المواد الأولية، الظروف التفاعلية، وطرق التنقية، مما يجعل دراستها موضوعًا مهمًا في الكيمياء الدوائية والتصنيع الصيدلاني.

3-1 تحضير(N-Acetylcysteine NAC)

3-1-1 وصف عام:

NAC هو مشتق أسيتيل لحمض السيستئين الأميني، ويُستخدم كمضاد للأكسدة، وطارد للبلغم، وعلاج لحالات التسمم بالباراسيتامول.

طريقة التحضير:

1. استخدام L-Cysteine كمادة أولية.
2. إجراء تفاعل أسيتلة (Acetylation Reaction):

يتم إذابة L-Cysteine في مذيب مائي.

يُضاف أنهيدريد الأسيتيك (Acetic Anhydride) تدريجيًا عند درجة حرارة منخفضة (~5-10°C).

يتم ضبط الرقم الهيدروجيني باستخدام هيدروكسيد الصوديوم للحفاظ على استقرار المنتج.

3. ترشيح وتنقية المنتج البلوري:

يتم تجفيف المنتج واستخدام إعادة التبلور للحصول على درجة نقاء عالية.

2. تحضيرQuetiapine :

وصف عام:

يُستخدم Quetiapine كمضاد للذهان في علاج الفصام والاضطراب ثنائي القطب.

ينتمي إلى فئة الأزيبينوثيازبيين (Azaepinothiazepine).

3-1-2 طريقة التحضير:

1. تحضير نواة ديازابينون:

يتم تحضير المركب الوسطي dibenzothiazepine عن طريق تفاعل 2-aminothiophenol مع 2-chlorobenzonitrile في مذيب عضوي تحت ضغط وحرارة مناسبة.

2. إضافة مجموعة البيبرازين:

يتم إجراء تفاعل مع N-(2-chloroethyl)piperazine للحصول على المركب النهائي.

3. التنقية والتبلور:

يُستخدم مذيب عضوي مثل الإيثانول أو الميثانول لتنقية المنتج النهائي قبل ضغطه إلى أقراص دوائية.

3. تحضير Divalproex Sodium

وصف عام:

يُستخدم Divalproex Sodium في علاج الصرع، والاضطراب ثنائي القطب، والصداع النصفي.

هو عبارة عن مزيج من فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك.

طريقة التحضير:

1. تفاعل حمض الفالبرويك مع هيدروكسيد الصوديوم

يتم إذابة حمض الفالبرويك في مذيب مناسب.

يُضاف هيدروكسيد الصوديوم تدريجيًا مع التحريك لتكوين فالبروات الصوديوم.

2. التبلور والترشيح:

يُترك المحلول ليبرد للحصول على بلورات Divalproex Sodium.

يتم إعادة التبلور باستخدام مذيب عضوي لضمان النقاء.

3. التجفيف والطحن:

يتم تجفيف البلورات وطحنها إلى الحجم المطلوب للأشكال الصيدلانية المختلفة (أقراص أو كبسولات).

مقارنة بين طرق التحضير:

المركب الدوائي	المادة الاولية	نوع التفاعل الرئيسي	طريقة التنقية
N-acetylcysteine	L-Cysteine	Acetylation	recrystallization
Quetiapine	Dienzothiazepine	Condensation	Solvent precipitation
Divalproex Sodium	Valproic acid	Neutralization	Filtration and drying

شكل (1 – 5)

الاستنتاج:

تعتمد طرق تحضير هذه المركبات على نوع التفاعل الكيميائي المستخدم، حيث تشمل تفاعلات الأسيتلة، والتكثيف، والتعادل الكيميائي.تختلف طرق التنقية وفقًا لذوبانية المركب في المذيبات، حيث يستخدم الترسيب في Quetiapine، بينما يعتمد NAC و Divalproex على إعادة التبلور والتجفيف.يتم تحسين نقاء المنتجات الدوائية باستخدام تقنيات متقدمة مثل HPLC في التحليل النهائي لضمان جودة الدواء.

4 - الخاتمة : (Conclusion)

وتتضمن الخاتمة النتائج والتوصيات:
أولاً: النتائج:

تعتمد طرق تحضير هذه المركبات على نوع التفاعل الكيميائي المستخدم، حيث تشمل تفاعلات الأسيتلة، والتكثيف، والتعادل الكيميائي.

ثانيا: التوصيات:

يهدف هذا البحث إلى استكشاف دور المركبات العضوية في علاج الاضطرابات النفسية، مع التركيز على آليات التأثير والتطبيقات السريرية المحتملة. لضمان الاستفادة المثلى من هذا البحث، يُوصى بالآتي:

1. الإلمام بالمفاهيم الأساسية: يُفضل أن يكون لدى القارئ معرفة أساسية بالكيمياء العضوية وعلم النفس العصبي لفهم التأثيرات البيوكيميائية لهذه المركبات على الدماغ.
2. الاطلاع على الدراسات السابقة: يُنصح بمراجعة الأبحاث السابقة حول العلاجات الدوائية المستمدة من المركبات العضوية، لفهم التطور التاريخي لهذا المجال.
3. التركيز على المنهجية العلمية: يتضمن البحث تحليلات علمية دقيقة، لذا يُفضل قراءة القسم المنهجي بعناية لفهم الأساليب المستخدمة في التقييم والتجريب.
4. الربط بالتطبيقات السريرية: يُستحسن أن يولي القارئ اهتمامًا خاصًا للجزء الخاص بالتطبيقات العملية، حيث يتم استعراض إمكانية استخدام هذه المركبات في العلاجات الحديثة.
5. التفكير النقدي: من المفيد تحليل النتائج بموضوعية والنظر في التحديات والقيود التي قد تواجه استخدام هذه المركبات في العلاج النفسي.
6. متابعة الأبحاث الحديثة: نظرًا لتطور هذا المجال، يُنصح بالاطلاع على الدراسات الحديثة والمراجعات العلمية لضمان فهم متكامل للمستجدات.

5 - المصادر والمراجع:

1https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Organic+Compounds+in+the+Treatment+of+Psychological+Disorders
*
/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460572

2- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844411

3- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17109566

4- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155524

5- https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18036286

6-https://www.yourbrainonporn.com/ar/tools-for-change-recovery-from-porn-addiction/libido-balancing-supplements/n-acetylcysteine-in-psychiatry-current-therapeutic-/evidence-and-potential-mechanisms-of-action-2011

7https://altibbi.com/%D8%A7%D9%84%D8%A7%D8%AF%D9%88%D9%8A%D8%A9/%D9%83%D9%8A%D9%88%D8%AA%D9%8A%D8%A7%D8%A8%D9%86-%D8%B9%D9%84%D9%85%D9%8A?utm_source=chatgpt.com#termText6

8- https://www.yashodahospitals.com/ar/medicine-faqs/divalproex

*https://altibbi.com/%D8%A7%D9%84%D8%A7%D8%AF%D9%88%D9%8A%D8%A9/%D8%AF%D9%8A%D9%81%D8%A7%D9%84%D8%A8%D8%B1%D9%88%D9%83%D8%B3-%D8%A7%D9%84%D8%B5%D9%88%D8%AF%D9%8A%D9%88%D9%85-%D8%B9%D9%84%D9%85%D9%8A?utm_source=chatgpt.com

9-https://www.mdpi.com/1422-8599/2021/4/M1288?utm_source=chatgpt.com

10https://patents.google.com/patent/PL239444B1/en?q=(%22Quetiapine+synthesis%22)&oq=%22Quetiapine+synthesis%22

11- https://patents.google.com/patent/CN103183600A/en

Abstract

Psychoanalysis in Organic Chemistry and the Impact of Drugs on Treating Mental Disorders

1. Organic Chemistry and Psychology:

Organic chemistry studies compounds containing carbon, which are fundamental to the formation of biological compounds in the human body—including neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and norepinephrine—that regulate psychological state, mood, and behavior.

2. The Impact of Organic Drugs in Treating Mental Disorders:

Most psychiatric medications rely on organic compounds that affect brain chemistry.

Key organic drugs used include:

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): such as Fluoxetine (Prozac), used to treat depression and anxiety.

Antipsychotics: such as Clozapine and Risperidone, which affect dopamine receptors.

Mood Stabilizers: such as Lithium and Valproic Acid derivatives.

Stimulants: such as amphetamines, used for treating Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

3. The Role of Organic Chemistry in Drug Design:

The structure of organic compounds is modified to achieve specific therapeutic effects and minimize side effects.

Understanding chemical structures allows for the development of a new generation of psychiatric medications that are more effective and selective.

Ministry of Higher Education and Scientific Research

University of Maisan

College of Sciences

Psychoanalysis in organic chemistry and the effect of organic drugs in treating psychological disorders

Research submitted by students

Saif Ali Jabbar

Ghadeer Mohammed Jabbar

To the Faculty of Science Council / Department of Chemistry

As part of the requirements for a Bachelor of Science in Chemistry

Under the supervision of

Dr. Mohammed Hashim Abdulnabi

1446 **2025**