



PHARMACOLOGY

Lecture 7

DONE BY : Taha obaid

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته ان شاء الله بهاد التلخيص حكتب ما تم شرحه خلال المحاضرتين الاخيرات من الميد وباك
الدكتور كان شرحه جدا سطحي و مش محتاج ترجع للكتاب لانه الكتاب مفصل كثير زيادة عن الدكتور

Antipsychotic

في مصطلح شرحه الدكتور قبل المحاضرة اسمه game theory و اللي انه الواحد يفيد الجماعة كلها
مقابل انه يتنازل شوي عن فائدة خاصة
حنكي شوي اكثر عن مصطلحات خاصة بال Psychosis ...

- Psychosis:
 - Mental state involving detachment from the reality
 - Change in personality and abnormal thoughts
 - Madness; supernatural power
 - Diagnosis by exclusion

مصطلح psychosis هو حاله عقليه الواحد يكون عايش خارج الواقع اللي هو فيه و ممكن يخلي
الشخص يغير من شخصيته و يكون اله افكار بعديه عن الطبيعيين
ممكن في بعض المعتقدات بفكروا الامراض للعقلية هي قوى خارج الطبيعة او راكمه جني او ما الى
ذلك

يتم التشخيص عن طريق الاستبعاد يعني ممكن واحد يكون عنده و هو عنده سرطان و psychosis
السرطان هو اللي ادى الى هذا المرض و لما يروح السرطان اعراض المرض العقلي بتروح و هاد هيك ما
بنسميه psychosis مشان هيك بنشخصه عن طريق استبعاد باقي الامراض

- Delusion:
 - False beliefs with no adequate evidence
- Hallucination:
 - Sensory perception in the absence of external stimuli
 - Anysensation: mainly auditory
- Illusions?

في عنا هلا ٣ مصطلحات مهمة بدنا نفرق بينهم:

الاول هو ال Delusion هو انه اشني انت مصدق او معتقد اشني لكن هو غير صحيح و الاعتقاد هاد
بكون من دون اي دليل

الثاني و هو Hallucination و اللي هو لما تشم او تشوف او تحكي او حتى تسمع اشني مش موجود
هاد بسموه بالهلوسة و اللي هو بكون بغياب اي محفز خارجي يعني انت بس بتهيألك

المصطلح الثالث و اللي هو illusions و اللي هو نفس الهلوسة لكن بكون بوجود حافز خارجي لل
sensors يعني انه بشوف الاشني لكن بفكر فيه بطريقة غريبة كثير مثل انه واحد يشوف تلفون لكن
المريض بشوفه مثلا اداه تواصل مع الفضاء او ما الى ذلك بالطريقة هاي يعني

الفرق بين ال ٣ ما رح يفرق معنا بالعلاج لكن بساعدنا فقط بالتشخيص

Psychosis: Causes

في نقطة الدكتور قال عنها انه ممكن هاد ال psychosis يكون اشبي عادي او طبيعي ما بده علاج لانه مش مزعج مثلا لما واحد يقعد يهلوس او يشوف اشبي منيح بالنسبة اله ف هو مش خايف او مش مزعج ف احنا بالحاله هاي ما بنعطيه دوا و بنتركه باللي هو فيه لكن مثلا اذا واحد بهلوس و شايف شيطان ف بالحاله هاي بنظر نعطيه دوا

- **Genetic?**
- **Normal?**
- **Environmental**

- Stress

اسباب المرض هاد لهلا مش معروفة ناس بتفكره مرض وراثي و بعض الناس بتشوفه اشبي طبيعي و ممكن يكون السبب ناتج عن طبيعة حياه الشخص مثل الضغط العالي على مدار فترة ممكن يعمل psychosis

• **Medical conditions:**

- Alzheimer
- Brain tumors
- Infectious diseases:
 - Virulencephalitis
- Electrolyte imbalance
- Fetal infections

• **Drugs:**

- Alcohol; Cannabis
- Cocaine; Amphetamine; MDMA; LSD
- K-opioid receptor agonists
- NMDA Antagonists: Ketamine; Phencyclidine

في بعض الادوية ممكن تؤدي الى ال psychosis مثل ال alcohol بصير الواحد يتهيأله شغلان و يصير يحكي مع حاله و هاد يكون لحاله زمن معينه لكن مع الاستخدام المستمر ممكن يصير الحاله هاي دائمة مش لحظيه وقت الاستخدام لانه صار في عنا permanent damage to CNS اي شخص بنكتشف انه عنده predisposition factor ادى الى هاي الحاية ما بنشخص المريض ك مصاب بمرض عقلي مع انه يكون عنده نفس الاعراض الموجودة لكن مع الزمن ممكن يؤدي لمرض

Signs and symptoms

في عنا نوعين من الاعراض ممكن يصيروا الاول هو positive symptoms و اللي انه المريض يعمل اشبي الشخص الطبيعي ما بعمل هاد العمل بينما عنا نوع ثاني من الاعراض هو negative symptoms و انه المريض ما بعمل شغلان المفروض الشخص الطبيعي يعملها

• **Positive**

- Hallucination & delusions
- Thought disorders
- Abnormal behaviors (agitation, aggression, hostility, ...)

• Negative

- Withdrawal from social contacts
- Flattening of emotional responses
- Decrease attention and memory
- Anxiety and depression --> Suicide

بخصوص الامراض العقلية و مسببها الى الان في اعتقادات كثير بالنسبة للعلم هي مشكلة بالعقل انما في اسباب مثل انه لابسه جنبي او شيطان و الحكي هاد و كثير منتشر الى الان و في كثير اعتقادات و نظريات عن المسببات او العلاج الانسب حتى وصلوا لنظريه حاليا اسمها Dopamine Hypothesis التي بتحكي لنا انه في دايمنا balance ما بين ال neurotransmitter و خصوصا ال dopamine & glutamate داخل ال CNS

في حالها ال imbalance ما بين هذول ال NT بصير عنا انه المريض بيدا يصير عنده اعراض

Dopamine

- A catecholamine neurotransmitter
- Projections:
 - **Substantia Nigra:**
 - Basal Ganglia: Movement
 - **Ventral tegmental area:**
 - Meso limbic pathway: Reward and cognition
 - **Arcuate nucleus:**
 - Pituitary gland: Inhibit prolactin secretion

في عنا اماكن بال brain بطلع منهم axon و بروحوا على اماكن اخرى بال brain و بطلعوا dopamin مثلا بال substantia nigra بيدا تصنع dopamin و تطلعه الى ال basal ganglia و التي بتشتغل على ال movment و عنا مثالين ثانيات محطوطات

- Receptors:
 - D 1,5 (Excitatory; Metabotropic; GPRC (Gs))
 - D 2, 3, 4 (Inhibitory; Metabotropic; GPCR (Gi))في عنا ٥ انواع من ال receptor الخاص بال dopamine ١ و ٥ و يسمى D1 like receptor و التي بكونوا عن excitatoey و يرتبطوا بال Gs و في عنا ٢ و ٣ و ٤ بسموهم D2 like receptor و التي بكونوا inhibitory و يرتبطوا بال Gi

ال dopamin هو اكثر NT ممكن يؤدي الى psychotic disease مثل schizophrenia و التي هو مرض انفصام الشخصية و برضوا في ال Parkinson disease مرتبط برضوا بالدوبامين

هلا بعض ما حكينا شو النظرية التي وصلوا الها العلماء الى الان في عنا شغلات بتدعم هاي النظرية و شغلات بتفند هاي النظرية خيلنا نبدا بالشغلات التي بتدعم هاي النظرية

Pros:

- D2 agonists and dopamine releasers produce psychotic-like effects.
 - Amphetamine, bromocriptine , cocaine

انه الشغلات او الادوية اللي بتزود ال dopamine بتعمل او بتزود ال psychotic like effect
- Drugs block NMDA receptors produce psychotic-like effect.
 - Ketamine, Phencyclidine

هاد الدوا ما يزود ال dopamine انما بقلل ال Glutamate و اللي الجزء الثاني من ال balance
- Antipsychotics are dopamine (D2) antagonists.
 - Clozapine, Olanzapine

في عنا برضوا بعض الشغلات اللي بتناقض هاي النظرية و اللي هم

Cons:

- Antipsychotics are not always effective.
- Therapeutic effect is generally delayed.
- Newer antipsychotics have 5-HT antagonism (Pimavansetrin)

في عنا بعض الاساسيات اللي بتنطبق على جميع ادوية ال Antipsychotic منها:

Antipsychotic Drugs: Principles

- The exact Pathophysiology is not well understood.
 - Many people do not respond fully to medications or respond partially
 - Therapeutic effect may be delayed several weeks
 - Significant side effects
- في عنا شغلة مهمه انه احنا ما بنجمع. بين دويين يعني اذا في دوا ما زبط بنخفف الاول و بنوقفه بعدين بنعطي الدوا الثاني عشان في اعراض كبيرة
- More effective against positive-symptoms
 - Use the minimum effective dose.

Antipsychotic Drugs: Major S/E

- Hyperprolactinemia.
 - Galactorrhoea
 - Gynecomastia
- Sexual dysfunction: loss of libido.
- Neuroleptic malignant syndrome.
- Tardive dyskinesia.
- Sedation??
- Hyperglycemia and diabetes.
- Weight gain??

في عنا اعراض رئيسية بتعملها اغلب ادوية ال antipsychotic اولها انه يزود نسبة ال prolactin بالجسم لانه قلنا ال dopamine كان يعمل تثبيط لل prolactin ف لما راح المثبط زاد عنا و هاد ادى الى ال galactorrhoea و الى ال Gynecomastia

برضوا ممكن تعمل Neuroleptic malignant syndrome و هاد عمل عند المريض muscle spasm لهيك بناخذ معه muscle relaxant و اللي هو dantrolen ممكن برضوا يعمل Tardive dyskinesia و اللي هي involuntary movement و خصوصا بال small muscle مثل الشفايف او اللسان و ال facial expression muscle

في عنا ال sedation & Weight gain هم اعراض ناتجين عن شغل الادوية ك antihistamine

و في عنا ال hyperglycemia & diabetes هاد ال side effect يعتبر black box warning

في ملاحظة مهمة عنا الادوية مقسمة الى نوعين Typical & Atypical و النوعين بعملوا كل هاي الاعراض لكن ال Typical مرتبط ب اول ٥ اكثر و بسببهم اكثر و ال Atypical مرتبط باخر ٣ بس بشكل اكبر

	Typical (First Generation)	Atypical (Second Generation)
Discovery	Older	Newer
Effectiveness	Partially	Better?
MOA	D2: Antagonist	D2: antagonist 5-HT: antagonist (5-HT3c)
Extrapyramidal S/E	+++++++	++

بال effectiveness ال atypical بحكوا انها احسن لكن مافي اي دليل يثبت ذلك الى الان لكن لقوا انها احسن شوي بعلاج ال negative symptoms و عنا الفرق الرئيسي بينهم اللي هو ال extrapyramidal S/ E و اللي هو بكون كبير بال typical

Typical antipsychotic

- Chlorpromazine

هاد اول دوا Antipsychotic تم اختراعه و بعمل sedation و عنده Anticholinergic activity مقارنة مع باقي الادوية

- Haloperidol

يستخدم هاد الدوا برضوا ك antiemetic بال cancer chemotherapy برضوا يستخدم ك antidote في حالات ال amphetamine & LSD overdose

Atypical

- Clozapine

هاد احسن واحد فيهن لانه بقلل ال suicidal لكن مشكلته انه بعمل Agranulocytosis انه بقلل عنا ال WBC

- Olanzapine

هاد الدوا اقل فعالية من ال Clozapine لكن ممتاز و يستخدم

- Risperidone
- Ziprasidone
- Amisulpride
- Aripiprazole

هاد الدوا الاخير لقوانه partial agonist on D2

Other Antipsychotics

• Pimavanserin:

- Approved in 2016.
- No dopamine action.
- 5-HT inverse agonist (i.e. antagonist)
- \$\$\$\$\$
- Parkinson's disease psychosis.

في عنا دوا اخير هاد تم انتاجه جديد اسمه pimavanzserin يستخدم للناس اللي عندهم parkinson و عندهم مرض عقلي لانهم بشتغلوا على ال seretonen بدل ال dopamine لكن هو مشكلته انه جدا غالي

Antipsychotics: Other uses

- Anxiety Disorders: OCD
- Huntington Disease
- Autism
- Antiemetic

Clinical notes

- Most are effective against positive symptoms.
- Smoking increase metabolism of Clozapine
- Change the medication
- Injectable forms:
 - Non-Compliance of the patient
 - Acute psychotic agitation or mania
- Safe during pregnancy