

دارهای ضد افسردگی (Antidepressant drugs)

مقدمه:

Major depressive episode

DISPLAY 31-1 • Symptoms of Depression

- Depressed mood
- Diminished interest in activities of life
- Significant weight loss or gain (without dieting)
- Insomnia (inability to sleep) or hypersomnia (excessive sleeping)
- Psychomotor agitation or retardation
- Fatigue or loss of energy
- Feelings of worthlessness
- Excessive or inappropriate guilt
- Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness
- Recurrent thoughts of death or suicide (or suicide attempt)

افسردگی یک بیماری روحی- روانی است که در آن فرد احساس یأس، ناامیدی، بی‌کسی، گناه و تقصیر می‌کند. از دیگر علائم روانی افسردگی می‌توان به کاهش علاقه و خشنودی، عدم واکنش به محرک‌های خوشایند، تمایل به گوشه‌گیری و تنهایی، و کاهش قدرت تفکر و تمرکز اشاره کرد.

در افسردگی علاوه بر اختلالات روحی- روانی، یکسری علائم جسمی نیز مشاهده می‌شود که عبارتند از کاهش اشتها (در برخی بیماران: افزایش اشتها)، کاهش وزن (در برخی بیماران: افزایش وزن)، بی‌خوابی (در برخی بیماران: پرخوابی)، خستگی و کاهش انرژی.

انواع افسردگی:

Depression

- Major = endogenous
- Reactive = exogenous
- Manic-depressive disorders
- Drug-induced depression
 - Guanethidine, Reserpine, Alcohol
- Post partum depression

- افسردگی ماژور (Major) یا درونزا (Endogenous): این افسردگی که ۲۵٪ کل موارد افسردگی را شامل می‌شود، بدون علت زمینه‌ای ایجاد می‌شود. منشاء بیولوژیک دارد. سابقه افسردگی در خانواده وجود دارد.
- افسردگی واکنشی (Reactive) یا برونزا (Exogenous): این افسردگی که ۶۰٪ کل موارد افسردگی را شامل می‌شود، به علت حوادث ناگوار زندگی، بیماری (MI، سرطان) و مصرف برخی داروها (رزپین، گوانتیدین، الکل، هورمون‌ها) ایجاد می‌شود.
- افسردگی همراه با جنون (اختلالات دو قطبی یا Manic-depressive disorder): در این نوع از افسردگی که با

- نوعی جنون همراه است، شخص دوره‌هایی از افسردگی و جنون (Mania) را به طور متناوب تجربه می‌کند. در دوره افسردگی از داروهای ضد افسردگی و در دوره مانیک از داروهای آنتی‌سایکوتیک استفاده می‌گردد.
- افسردگی پس از زایمان

مکانیسم ایجاد افسردگی:

در این بیماری، آمین‌های مغز شامل نوراپی‌نفرین (NE) و سروتونین (Serotonin یا 5-HT = 5-hydroxy tryptamine) دچار کاهش عملکرد می‌شوند. به این ترتیب که مقدار آمین‌های مغزی کاهش می‌یابد، حساسیت گیرنده‌های این آمین‌ها کاهش می‌یابد، و یا نوعی بی‌نظمی (dysrhythmia) در ریلیز نوروترانسمیترها (NE و 5-HT) رخ می‌دهد. لازم به ذکر است که NE و 5-HT مهمترین نوروترانسمیترهای بخش‌هایی از مغز هستند که مسؤول کنترل خلق و خوی فرد می‌باشند.

استراتژی درمان:

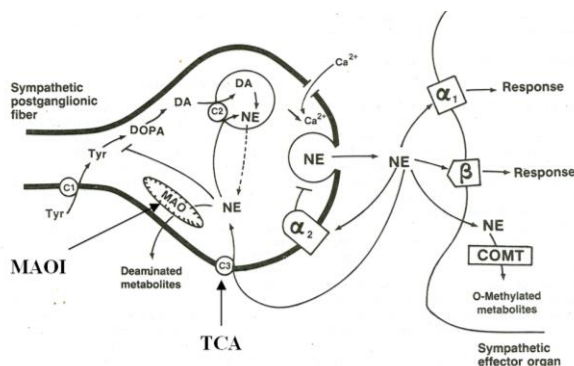
برای درمان افسردگی، می‌بایست عملکرد سیستم‌های NE و 5-HT را افزایش داد. برای این منظور معمولاً از داروهایی استفاده می‌شود که موجب افزایش مقادیر این نوروترانسمیترها در محل گیرنده‌هایشان در CNS می‌شوند.

داروهای ضد افسردگی:

این داروها را بر اساس ساختمان شیمیایی و مکانیسم عمل به ۵ گروه تقسیم می‌کنند:

۱- ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای یا TCA (Tricyclic antidepressants)

این داروها که به طور غیر اختصاصی برداشت NE و 5-HT از انتهای اعصاب را مهار می‌کنند، عبارتند از:



- ایمپیرامین (Imipramine)
- تریمپیرامین (Trimipramine)
- کلومیپرامین (Clomipramine)
- آمی‌تریپتیلین (Amitriptyline)
- داکسپین (Doxepine)
- دزیپرامین (Desipramine)
- نورتریپتیلین (Nortriptyline)

در شکل فوق، محل اثر TCA ها (مهار کننده‌های باز جذب NE: مهار پمپ C3 در پایانه‌ی پیش سیناپسی)، و MAOI ها (مهار آنزیم MAO در داخل سیتوپلاسم) نشان داده شده است.

۲- مهارکننده‌های اختصاصی برداشت سروتونین یا SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitors)

این داروها که به طور اختصاصی برداشت 5-HT از انتهای اعصاب را مهار می‌کنند عبارتند از:

- فلوکستین (Fluoxetine)
- پاروکستین (Paroxetine)
- سرتالین (Sertraline)
- فلوواکسامین (Fluvoxamine)
- سیتالوپرام (Citalopram)

۳- مهارکننده‌های آنزیم منوآمین اکسیداز یا MAOI (Monoamine oxidase inhibitors)

این داروها که با مهار آنزیم MAO موجب مهار متابولیسم NE، 5-HT و DA (دوپامین) شده و بدین طریق موجب افزایش غلظت و افزایش دوام حضور آنها در محل گیرنده‌هایشان می‌شوند، عبارتند از:

- ایزوکرپوکسازید (Isocarboxazide)
- ترانیل سیپرومین (Tranlycypromine)
- فنلزین (Phenelzine)

توجه: دو نوع آنزیم MAO وجود دارد: MAO-A و MAO-B. آنزیم MAO-A مسئول متابولیسم NE و 5-HT است در حالی که آنزیم MAO-B مسئول متابولیسم DA می‌باشد. ایزوکرپوکسازید، ترانیل سیپرومین و فنلزین MAO-A را مهار کرده و

موجب مهار متابولیسم NE و 5-HT می گردند و بر همین اساس در درمان افسردگی مفید واقع می شوند. داروی دیگری وجود دارد به نام موکلوبامید (Moclobemide) که مهار کننده MAO-B می باشد. این دارو که با مهار متابولیسم دوپامین موجب افزایش مقدار آن در مغز می شود، در درمان بیماری پارکینسون مفید می باشد.

۴- داروهای آتیپیک (هتروسیکلیکها) (Atypical, Heterocyclics)

- نفازودون (Nefazodone) و ترازودون (Trazodone) [علاوه بر مهار برداشت 5-HT از پایانه های پیش سیناپسی، موجب مهار گیرنده های سروتونینی 5-HT_{2A} نیز می شوند]
- ونلافاکسین (Venlafaxine) و دولوکستین (Duloxetine) [موجب مهار برداشت NE و 5-HT می شوند]
- آموکساپین (Amoxapine)
- بوپروپیون (Bupropion) و ماپروتیلین (Maprotiline) [عمدتاً موجب مهار برداشت NE و DA می شوند]

۵- مهار کننده های گیرنده های آلفا-۲ (α_2 -blockers)

- میانسرین (Mianserin)
- ایپریندول (Iprindole)

نکته: گاهی از آمفتامین (Amphetamine) و مشتقات آن (Metamphetamine) در درمان افسردگی استفاده می شود.

در شکل زیر، تقسیم بنده انواع داروهای ضد افسردگی نشان داده شده است:

Antidepressant drugs

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| TCA | Imipramine, Trimipramine, Desipramine, Clomipramine, Amitriptyline, Nortriptyline, Doxepine |
| SSRI | Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine, Citalopram |
| MAOI | Moclobemide, Phenzelzine, Tranylcypromine, Isocarboxazide |
| Ser/NE RI | Venlafaxine, Duloxetine |
| NE/DA RI | Bupropion, Maprotiline |
| Ser-2 A/RI | Nefazodone, Trazodone |

شروع اثرات فارماکولوژیک داروهای ضد افسردگی:

مهیار برداشت آمین‌ها بلافاصله پس از جذب دارو صورت می‌گیرد. ولی شروع اثرات بالینی آنها با تأخیر خواهد خواهد بود:

- شروع اثر TCA ها: ۲-۳ هفته
- شروع اثر MAOI ها: ترانیل سیپرومین ← کمتر از ۱۰ روز؛ ایزوکربوکسازید، فنلزین ← ۳-۴ هفته
- شروع اثر SSRI ها: ۱-۳ هفته

موارد مصرف داروهای ضد افسردگی:

- درمان افسردگی [معمولاً از فلوکستین، سیتالوپرام، و یا ونلافاکسین استفاده می‌شود]
- درمان اختلالات اضطرابی فراگیر (Generalized anxiety disorders یا GAD) [معمولاً از فلوکستین، سیتالوپرام، و یا ونلافاکسین استفاده می‌شود]
- درمان اختلالات وسواسی (Obsessive-compulsive disorder) [معمولاً از کلومیپرامین، فلوکستین، سیتالوپرام، و یا ونلافاکسین استفاده می‌شود]
- درمان شب‌اداری در کودکان (معمولاً از تریمیپرامین استفاده می‌شود)

انتخاب داروی ضد افسردگی:

انتخاب یک داروی ضد افسردگی مناسب بر اساس پارامترهای زیر صورت می‌گیرد:

- Type of depression نوع افسردگی که بیمار مبتلا است
- Amine effect دارو بر کدامیک از آمین‌های مغزی اثر می‌گذارد
- Potency قدرت اثر دارو
- Onset of action شروع اثر دارو
- Side effects عوارض جانبی دارو
- Drug interaction تداخل‌های دارویی
- Cost هزینه‌های درمان

مقایسه قدرت (Potency) داروهای ضد افسردگی: (اعداد به میلی گرم است)

Imipramine, Clomipramine, Amitriptyline, Desipramine: 100 •

Nortriptyline Trimipramine: 75 •

Fluoxetine, Paroxetine: 20 •

Sertraline, Fluvoxamine: 100 •

Venlafaxine: 75 •

Maprotiline: 100 •

Bupropion: 200 •

Trazodone: 150 •

Nefazodone: 200 •

این بدان معناست که ۱۰۰ میلی گرم ایمپرامین معادل ۲۰ میلی گرم فلوکستین قدرت دارد (Potency فلوکستین از ایمپرامین بیشتر است. زیرا فلوکستین با دوز کمتر اثرات خود را اعمال می کند)

عوارض جانبی داروهای ضد افسردگی:

۱- TCA ها: Sedation, hypnosis, weight gain, anticholinergic effects, orthostatic hypotension, tachycardia, arrhythmia
 ۲- MAOI ها: insomnia, restlessness, weight gain, anticholinergic effects, orthostatic hypotension, tachycardia, hepatotoxicity
 ۳- SSRI ها: insomnia, restlessness, headache, anorexia, nausea, diarrhea, sex disorders

مقایسه عوارض جانبی داروهای ضد افسردگی:

| | TCA | MAOI | SSRI |
|------------------------|-----|------|------|
| Sedation | + | - | - |
| Anticholinergic | + | + | - |
| Hypotension | + | + | - |
| GI disorders | - | - | + |
| Arrhythmia | + | - | - |
| Seizure | + | - | - |

بیشترین و کمترین عوارض جانبی در بین TCA ها:

| | The most | The less |
|------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Sedation | Amitriptyline | Desipramine Nortriptyline |
| Anticholinergic | Amitriptyline | Desipramine Nortriptyline |
| Hypotension | Imipramine | Desipramine Nortriptyline |
| Arrhythmia | Amitriptyline Imipramine | Desipramine Nortriptyline |

مقایسه عوارض جانبی بین داروهای ضد افسردگی آتیپیک:

| | Maprotiline | Bupropion | Trazodone | Nefazodone | Venlafaxine |
|------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------------|-------------|
| Sedation | + | - | + | + | - |
| Anticholinergic | + | - | - | - | - |
| Hypotension | + | - | + | - | - |
| GI disorders | + | - | - | Hepatic failure | - |
| Arrhythmia | + | + | - | - | - |

بهترین داروهای ضد افسردگی:

مناسبترین داروهای ضد افسردگی (بیشترین Potency، کمترین عوارض جانبی، شروع اثر سریع) عبارتند از: سیتالوپرام، ونلافاکسین، فلوکستین

تداخل دارویی:

مصرف همزمان داروهای ضد افسردگی با سایر داروها از جمله خود این داروها موجب بروز عوارض جانبی مهم و خطرناکی می‌شوند. مهمترین تداخلهای دارویی این داروها عبارتند از:

- MAOI + TCA [موجب Hypertension crisis می‌شود (بحران فشار خون: افزایش شدید فشار خون)]
 - MAOI + Tyramine [موجب Hypertension crisis می‌شود]
 - SSRI + MAOI [موجب بروز سندرم سروتونینی (Serotonin syndrome) می‌شود]
 - SSRI + TCA [موجب بروز سندرم سروتونینی (Serotonin syndrome) می‌شود]
 - SSRI + Meperidine [موجب بروز سندرم سروتونینی (Serotonin syndrome) می‌شود]
- علائم سندرم سروتونینی: تحریک پذیری شدید، هیپرتانسیون شدید، لرزش، تشنج، افزایش دمای بدن، تعریق، برافروختگی

طبقه بندی داروهای ضد افسردگی از نظر مصرف در دوران حاملگی:

همه داروهای ضد افسردگی در گروه C قرار می‌گیرند، به جز ماپروتیلین [B]، فلوکستین [B]، ایمپیرامین [D]، و نورتریپتیلین [D] توجه: افسردگی پس از حاملگی نسبتاً شایع بوده و معمولاً نیازی به دارو درمانی ندارد.