

فارماکولوژی

جلسه شانزدهم

داروهای ضد افسردگی

استاد: دکتر امید

تهیه کنندگان:

سعیده رهروانی _ محمد مهدی سالاری

هوشبری 404

مقدمه و تعاریف

موارد مورد بررسی در مورد داروهای ضد افسردگی:

- طبقه‌بندی
- فارماکوکینتیک
- مکانیسم اثر
- موارد مصرف بالینی
- عوارض جانبی
- تداخلات دارویی

افسردگی یکی از بیماری‌های شایع و پیش‌رونده در جوامع مختلف است و اخیراً سن ابتلا به آن کاهش یافته است. داروهای ضد افسردگی جزء داروهای پرمصرف است به طوری که در ایالات متحده آمریکا مصرف آن در رده سوم قرار دارد.

افسردگی میتواند یک بیس ژنتیکی داشته باشد. تشخیص افسردگی بر اساس معاینات بالینی است که توسط یک شخص متخصص انجام میشود و یک فرد نمیتواند با قاطعیت افسردگی خود را تشخیص بدهد.

داروهای ضد افسردگی در طبقات مختلفی هستند بر اساس نوع افسردگی، شدت آن و بر اساس اینکه یک اختلال دارویی که همراه آن هست یا نیست می‌توانند متفاوت باشند.

افسردگی از این جهت که جنبه‌های مختلف زندگی افراد را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در بدتر شدن سایر بیماری‌ها نقش دارد دارای اهمیت است.

علائم افسردگی

برای تشخیص، وجود حداقل 5 مورد از علائم زیر به مدت حداقل 2 هفته لازم است:

- خلق غمگین و افسرده در بیشتر روزها
- کاهش علاقه به فعالیت‌های معمول
- اختلال خواب
- کاهش اشتها و کاهش وزن
- کاهش انرژی و خستگی شدید
- دیدگاه منفی نسبت به خود
- افکار مکرر درباره مرگ یا خودکشی

افسردگی یک بیماری است که تعادل بین روح و جسم را بر هم می‌زند به همین دلیل افسردگی اساسی با مشکلات زیر همراه است:

- ناتوانی
- درد مزمن
- بیماری عروق کرونر قلب
- افزایش بار بیماری بیمار
- افزایش مرگ‌ومیر

نظریه‌های افسردگی

به طور کلی سه فرضیه برای علت پاتوفیزیولوژی بیماری افسردگی وجود دارد:

1. فرضیه مونوآمین:

کاهش مقدار یا عملکرد انتقال دهنده‌های عصبی (نوروترانسمیترها) در قشر مغز و سیستم لیمبیک است. نوروترانسمیترهای عصبی: سروتونین (5-HT)، نور اپی نفرین (NE)، دوپامین (DA)

شواهد فرضیه مونوآمین:

- داروهای رزپین با افسردگی همراه است. (رزپین دارویی ست که با کاهش ذخایر مونوآمین ها در پایانه‌های عصبی عمل می‌کند؛ یعنی سطح موادی مثل نور اپی نفرین سرتونین و دوپامین را کاهش می‌دهد؛ این دارو در گذشته برای درمان فشار خون و جنون استفاده می‌شد)

- کاهش 5-HIAA (متابولیت سرتونین) در افرادی که افسردگی دارند بیشتر است.

- رژیم فاقد تریپتوفان (یک اسید آمینه‌ای است که در نهایت در داخل بدن تبدیل به سرتونین می‌شود) باعث عود افسردگی می‌شود.

- تمام داروهای ضد افسردگی موجود باعث بهبود عملکرد سیستم مونوآمین می‌شوند. (سیستم مونوآمین در ساقه مغز و تالاموس هستند که روی جنبه‌های شناختی و در توسعه سیستم عصبی مرکزی می‌توانند نقش داشته باشند)

محدودیت فرضیه این است که نمی‌تواند تمام جنبه‌های افسردگی را توضیح دهد.

2. فرضیه نوروتروفیک:

افسردگی یک مشکل در سلامت ساختاری مغز است.

- کاهش حمایت فاکتورهای نوروتروفیک در سیستم عصبی مرکزی باعث عود افسردگی می‌شود.
- فاکتورهای نوروتروفیک در پلاستیسیته عصبی (توانایی مغز برای تغییر و بازسازی خودش) و نورونز (ساخته شدن نورون‌های جدید) نقش حیاتی دارد.
- در بیماران افسرده حجم هیپوکامپ 5 تا 10 درصد کاهش می‌یابد.
- استرس و درد در افسردگی باعث کاهش **BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)** می‌شود.
- تجویز فاکتور **BDNF** in حیوانات اثر ضد افسردگی ایجاد می‌کند.
- تمام گروه‌های ضد افسردگی سطح **BDNF** را افزایش می‌دهند.

3. فرضیه نورواندوکراین:

همه افسردگی‌ها با اختلالات هورمونی مختلف همراه هستند.

- افزایش گلوکوکورتیکوئیدهای درون‌زا یا برون‌زا باعث اختلال خلق و شناخت می‌شود.
- اختلال عملکرد تیروئید در افراد افسرده گزارش شده است.
- هورمون‌های جنسی نیز در پاتوفیزیولوژی افسردگی نقش دارند.

❖ نکته: اگر بیماری‌های زمینه‌ای را در نظر نگیریم داروهای افسردگی باید مرحله به مرحله برای درمان افسردگی استفاده شوند.

انواع داروهای ضد افسردگی

1. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)

جز داروهای خط اول درمان افسردگی است.

- مکانیسم اثر: مهار فعالیت سروتونین ترانسپورتر (**SERT**). مهار فعالیت ناقل سروتونین باعث تجمع سروتونین در فضای سیناپسی و افزایش انتقال پیام عصبی می‌شود. مهار آلواستریک.
- داروها: فلوکستین (**Fluoxetine**)، سرتالین (**Sertraline**)، سیتالوپرام (**Citalopram**)، پاروکستین (**Paroxetine**)، فلووکسامین (**Fluvoxamine**)، اسیتالوپرام (**Escitalopram**).

ویژگی‌های داروهای SSRIs:

- داروهای **SSRI** بسیار چربی‌دوست هستند. فلوکستین در بین داروهای **SSRI** طولانی‌ترین نیمه‌عمر را دارد.
- فلوکستین و پاروکستین مهارکننده قوی **CYP2D6** (یک آنزیم که در متابولیز داروها نقش دارد) هستند. به همین دلیل مصرف همزمان فلوکستین و پاروکستین همراه با داروهای **TSA** (داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای) ممنوع است؛ چون باعث سندروم سروتونین می‌شود.
- فلووکسامین مهارکننده **CYP3A4** (یکی دیگر از آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها) است.

عوارض جانبی داروهای SSRIs:

- تهوع، اسهال، کاهش میل جنسی، تأخیر در ارگاسم، عدم ارگاسم (آنورگاسمیا). در 40 درصد از افرادی که از این داروها استفاده می‌کنند ممکن است این عارضه وجود داشته باشد.
- سردرد، بی‌خوابی یا پرخوابی، افزایش وزن (به‌ویژه پاروکستین)، سندرم قطع دارو.

2. مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین (SNRIs)

• مکانیسم: مهار همزمان **SERT (Serotonin Transporter)** و **NET (Norepinephrine**

Transporter). که این کار باعث افزایش غلظت این نوروترانسمیترها در فضای سیناپسی می‌شود

و افزایش اثر آنها می‌شود. اثر این داروها بر ترانسپورتر **SERT** بیشتر از **NET** است.

• داروها: ونلافاکسین، دسونلافاکسین، دولوکستین، میلناسیپران، لوومیلناسیپران.

ویژگی‌ها و عوارض SNRIs

ویژگی‌ها:

• دولوکستین و میلناسیپران جذب خوبی توسط بدن دارند.

• در بین داروهای **SNRI** ونلافاکسین و دسونلافاکسین کمترین اتصال پروتئینی را دارند (27-30٪).

• افرادی که نارسایی کبدی دارند و در بدن سطح دولوکستین به‌طور قابل توجهی تغییر می‌کند (افزایش

پیدا می‌کند و افزایش آن باعث تداوم اثر می‌شود). بهتر است با دسونلافاکسین جایگزین شود.

عوارض جانبی داروهای SNRIs:

• افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب

• بی‌خوابی (کسانی که علاوه بر افسردگی اختلال خواب دارند بهتر است به سراغ این داروها نروند)

• اضطراب، بی‌قراری، سندرم قطع دارو

3. ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs)

متابولیسم و عوارض TCAs

متابولیسم: متابولیسم این داروها دارای سه مرحله است:

- ۱. دمتیلاسیون: حذف گروه متیل از ساختار دارو برای غیر فعال سازی آن یا آماده سازی آن برای مراحل بعدی.
- ۲. هیدروکسیلاسیون: اضافه کردن یک گروه هیدروکسیر به ساختار دارو برای افزایش حلالیت آن در آب و ایجاد یک «دستگیره» شیمیایی برای اتصال به مواد دیگر در مرحله بعد.
- ۳. کونژوگه شدن با گلوکوروئید: چسباندن یک مولکول بزرگ و پر از اکسیژن (اسید گلوکوروئیک) به دارو؛ این مرحله دارو را به شدت «آب‌دوست» و سنگین می‌کند تا به راحتی از طریق ادرار یا صفرا از بدن خارج شود.

عوارض جانبی داروهای TCAs:

چون این داروها مکانیسم متعدد و متفاوتی دارند و نیمه عمر آنها نیز زیاد است عوارض جانبی آنها شدید است و اوردوز با آنها به راحتی باعث مرگ می‌شود. (برای جلوگیری از مرگ به وسیله اوردوز با این داروها به سرعت یک قاشق جوش شیرین در آب حل می‌کنیم و به بیمار می‌دهیم تا از ایست قلبی جلوگیری کند و در اسرع وقت بیمار را به بیمارستان می‌بریم).

• **اثرات آنتی‌موسکارینی:** خشکی دهان، یبوست، احتباس ادرار، تاری دید، گیجی. معمولاً سالمندان حساس‌تر هستند. (چون متابولیسم بدنشان کمتر است)

• **سایر عوارض:** افت فشار وضعیتی (به دلیل اثرات هیستامینی است که ما برای درمان به بیمار داروی آنتی هیستامین می‌دهیم)، خواب‌آلودگی، افزایش وزن، آریتمی، اختلالات جنسی، سندرم قطع دارو.

4. تعدیل‌کننده‌های گیرنده 5HT2

این دارو ها آنتاگونیست قوی گیرنده 5HT2 هستند. داروها: ترازودون، نفازودون.

- دارو های تعدیل‌کننده‌های گیرنده 5HT2 جذب سریعی دارند و به علت متابولیسم گسترده، فراهمی زیستی آنها محدود است متابولیت‌های فعال آنها نیز اثر ضد 5HT2 دارند.
- ترازودون آرام‌بخش قوی است و وابستگی و تحمل ایجاد نمی‌کند. این دارو اثرات آلفا آدرژنیکی (افت فشار خون وضعیتی) و آنتی هیستامینی (اثرات خواب آوری) میتواند داشته باشد اما این اثرات در این دارو قوی نیست.
- نفازودون مهارکننده قوی CYP3A4 (آنزیم کبدی) است. (اگر دارویی که توسط این آنزیم متابولیزه میشود با نفازودون مصرف شود به دلیل مهار این آنزیم متابولیسم آن کاهش و درنهایت باعث افزایش اثر آن میشود)
- عوارض: افت فشار خون وضعیتی، اختلالات شدید جنسی و رخوت و سستی در ترازودون و سمیت کبدی در نفازودون.

5. ضدافسردگی‌های چهار حلقه‌ای و تک‌حلقه‌ای

داروها: بوپروپیون، میرتازاپین، آموکساپین، ماپروتیلین.

این دارو ها فارماکولوژی پیچیده‌ای دارند و برای افسردگی‌های مقاوم به درمان با دارو های دیگر استفاده می‌شوند. عوارض خاص دارند (چون فارماکولوژی پیچیده‌ای دارند).

6. مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs)

داروها: فنلزین، ایزوکارروکسازید، ترانیل سیپرومین، موکلوبماید، سلژلین، راساژلین.

- در گذشته از این دارو ها برای درمان بیماری پارکینسون استفاده می شد. اولین گروه مدرن داروهای ضدافسردگی هستند و در افسردگی مقاوم استفاده می‌شوند.
- دارای جذب خوب گوارشی، متابولیسم عبور اول شدید و سمیت بالا هستند. تداخلات غذایی و دارویی با این دارو ها به شدت کشنده است .
- این دارو ها بیشترین تداخلات دارویی و عوارض جانبی را دارند به همین دلیل جزء دارو های خط آخر محسوب میشوند و اگر دارو های دیگر به درمان پاسخ ندادند از این دارو ها استفاده میشود.

عوارض دارو های MAOIs:

- افت فشار وضعیتی (شایع‌ترین)
- افزایش وزن
- اختلالات جنسی (بیش از سایر ضدافسردگی‌ها)
- اثر شبه آمفتامینی (خشکی دهان ، یبوست احتباس ادراری ، هایپونترمیا)
- بی‌خوابی و بی‌قراری (به دلیل اثر بر روی **CNS** و تحریک بیش از حد سیستم عصبی مرکزی)
- عوارض آنتی‌کولینرژیک
- سندرم قطع دارو

کاربردهای بالینی دارو های ضد افسردگی

✓ افسردگی

- برای درمان افسردگی حاد و مزمن استفاده میشود هدف از درمان رفع کامل علائم است.
- حمله درمان نشده (طول مدت درمان) در افسردگی های حاد معمولاً 6 تا 14 ماه است، اما برای افسردگی مزمن به مدت 2 سال یا بیشتر است.
- درمان شناختی-رفتاری (CBT) در افسردگی خفیف تا متوسط به اندازه دارودرمانی مؤثر است.

✓ درمان اختلالات اضطرابی

- اختلال اضطراب فراگیر **GAD (Generalized Anxiety Disorder)**: این اختلال با نگرانی و مضطرب بودن "بیش از حد" و "غیرقابل کنترل" درباره مسائل روزمره شناخته می شود. برخلاف اضطراب معمولی که مربوط به یک موقعیت خاص است، فرد مبتلا به **GAD** همیشه در حالت انتظار برای یک اتفاق بد است و این نگرانی باعث می شود که او در طول روز دچار خستگی، بی خوابی، تنش عضلانی و بی قراری باشد.

- اختلال استرس پس از سانحه **PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder)**: این اختلال زمانی رخ می دهد که فرد یک تجربه بسیار وحشتناک، ترسناک یا آسیب زا را تجربه کرده باشد.

- اختلال وسواس فکری-عملی **OCD (Obsessive-Compulsive Disorder)**

- اضطراب اجتماعی

- پَنیک: بنزودیازپین ها حملات پَنیک را سریع تر کنترل می کنند.

نکته: داروهای ضد افسردگی اعتیادآور نیستند اما نباید مصرف آنها به طور ناگهانی قطع شود.

درد و سایر کاربردها

✓ درد

- دردهای نوروپاتیک (دردی که ناشی از آسیب یا بیماری در سیستم عصبی است) ← استفاده از **TCA** ها
- درد مزمن عضلانی و مفصلی ← دولوکستین
- نورالژی (درد عصبی) پس از زونا، افرادی که دچار تبخال میشوند و کمردرد مزمن ← استفاده از دسونلافاکسین

✓ سایر کاربردها

- اختلال دیسفوریک (دردهای ناشی از اختلالات قاعدگی) پیش از قاعدگی. (ویژگی‌های اختلالات دیسفوریک، اضطراب، اختلالات رفتاری، بی‌خوابی و خستگی و سایر علائم فیزیکی است).
- ترک سیگار
- بولیمیا (کسانی که به صورت عصبی غذای زیادی می‌خورند)
- آنورکسیا (کسانی که به صورت عصبی غذای کمی می‌خورند)
- درمان شب‌ادراری کودکان ← **TCA** ها
- بی‌اختیاری استرسی ادرار ← دولوکستین
- علائم وازوموتور یائسگی ← دسونلافاکسین
- انزال زودرس ← **SSRI** ها
- درمان اختلالات جنسی ناشی از **SSRI** ← بوپروپیون

سندرم سروتونین و تداخلات دارویی

سندرم سروتونین

علت: تحریک بیش از حد گیرنده‌های سروتونینی در **CNS**

- علائم شناختی: دلیریوم (هذیان)، کما
 - علائم اتونوم: پرفشاری خون، تاکی کاردی، تعریق
 - علائم جسمی: میوکلونوس (پرش‌های ناگهانی عضلانی)، هایپررفلکسی (افزایش بیش از حد واکنش‌های انعکاسی)، ترمور (لرزش)
- نکته: باید دو هفته قبل از مصرف داروهای که باعث افزایش سروتونین می‌شوند (سروتونوژیک) از مصرف داروهای **MAO** خودداری کرد.

تداخلات دارویی مهم

گروه **SSRIs**

- پاروکستین و فلوکستین باعث مهار آنزیم **CYP2D6** می‌شوند: دارویی که با این آنزیم متابولیزه می‌شود نباید با پاروکستین و فلوکستین مصرف شود.
- فلووکسامین باعث مهار آنزیم **CYP3A4** می‌شوند: داروهایی که به وسیله آنزیم **CYP3A4** متابولیزه می‌شوند نباید با فلووکسامین مصرف شوند. (باعث تداوم اثر آن دارو می‌شود).
- داروهای کندیدین (آنتی آریتمی) و بپروپیون با داروهای **SSRI** تداخل اثر دارند. (از مصرف همزمان خودداری شود)
- مصرف همزمان داروهای **SSRIs** و **MAOI** باعث سندروم سروتونین می‌شود.

گروه SNRIs و TCAs

- دولوکستین (SNRI) باعث مهار متوسط **CYP2D6** می‌شود؛ پس نباید به صورت همزمان با **TCA** ها استفاده شود. مهارکننده‌های **CYP2D6** سطح **TCA** ها را افزایش می‌دهند و باعث تداوم اثر آن می‌شوند.

- مصرف همزمان **SNRIs** و **TCAs** با **MAOI** باعث سندرم سروتونین می‌شود.

- این دارو ها باعث افزایش اثرات آنتی‌کولینرژیک و آنتی‌هیستامینی میشوند.

- افت فشار ناشی از **TCA** ها توسط داروهای ضدفشارخون افزایش می‌یابد.

گروه MAOIs

مصرف همزمانشان با: **SSRI** ها، **SNRI** ها، اکثر **TCA** ها، ترامادول (مخدر ضد درد)، مپریدين (مخدر ضد درد) می‌تواند باعث سندرم سروتونین تهدیدکننده حیات شود.

همچنین باید از مصرف همزمان آنها با موارد زیر که تداخل دارویی شدیدی دارند اجتناب شود:

- رژیم غذایی که حاوی تیرامین هستند مثل ترشیجات ها

- پنیرهای کهنه

- آبجو

- فرآورده‌های سویا

- سوسیس‌های خشک (خوراکی های فرآوری شده حاوی نیترات)

- دارو های پسودوافدرین و فنیل پروپانول آمین (به صورت قطره و قرص هستند)

Finished