

# مطالعه تاثیرات فارمکولوژیک ادویه ضد افسردگی

نویسنده: محمد جان فروتن



12 مارچ 2018

## چکیده

افسرده گی از مهمترین اختلالات روانی است. در هر مقطع زمانی، حدود 5 تا 6 درصد افراد جامعه افسرده اند (شیوع نقطه ای) و در حدود 10 درصد مردم در طول زندگی افسرده می شوند. (شیوع در طی حیات) علائم افسردگی مبهم بوده و اغلب، هم توسط بیمار و هم توسط داکتر تشخیص داده نمی شوند. بیماری که شکایات خفیفی دارند. به طوری که این شکایات و علائم با بیماری فزیکایی قابل توجیه نه باشد و آنها که خیلی ساده (نوروتیک) نامیده می شوند می بایست مشکوک به افسردگی تلقی شوند.

ادویه ضد افسردگی که علائم امراض افسردگی را تخفیف می دهد. اکثر ادویه ضد افسردگی که تجویز می شوند از گروه دوائی ساختمان کیمیاوی سه حلقه ای (tricyclic antidepressant) بنزین هستند. این گروه دوائی با نهمی دوباره جذب سیرتونین و نوراپینفرین با توقف کردن انتقال دهنده های سرتونین و نوراپینفرین از خودتاثیر نشان می دهند.

امروزه حدود 30 نوع ادویه ضد افسردگی از 4 گروه مختلف وجود دارد:

Tricyclic Antidepressant (TCA)

Mono Amino Oxidase Inhibitors (MAOI)

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors (SNRIs)

فارمکوکینتیک ادویه ضد افسردگی مشابه اند. اکثریت آنها از طریق فمی سریعاً جذب میگردند و حد اکثر غلظت پلازمایی آنها 2 تا 3 ساعت پس از مصرف فمی ایجاد می شود و به پروتین های پلازما هم شدیداً اتصال می یابند. متحمل میتابولیزم کبدی میشوند و از طریق کلیه ها هم دفع می شوند. اما حتی در داخل یک گروه هم، فارمکوکینتیک هر دواء ضد افسردگی منحصر- به فرد و قابل توجه است.

#### مقدمه

افسردگی یکی از تشویشات معمول روانی است که در سنین مختلف میتواند بوجود آید. عوامل مختلف سبب بوجود آمدن تشویشات روانی شده افسردگی یا انحطاط دماغی گردد فشار های روحی، فقر، جنگ، حوادث غیر مترقبه، غیر قابل توقع و عدم بی باوری به زندگی از جمله عوامل ساسی افسردگی است.

به هدف تداوی آن از ادویه ضد افسردگی استفاده می گردد و به انواع مختلف و به اشکال مختلف قابل دسترس می باشند.

بر اساس گزارش مراکز کنترل و جلوگیری از مریضی- در سال 2007 ، ادویه ضد افسردگی معمولترین ادویه نسخه ای در ایالات متحده امریکا بوده اند. دلیل این استفاده گسترده از ضد افسردگی ها هنوز روشن نیست اما روشن است که داکتران امریکایی به طور روز افزونی استفاده از ادویه ضد افسردگی را برای تداوی وضعیت های بیماران شان تجویز می کنند و بیماران نیز به طور گسترده از آن ها استفاده می نمایند.

مورد عمده استفاده از ضد افسردگی در تداوی MDD است. میزان شیوع افسردگی ماژور در ایالات متحده 17 درصد بوده، و میزان مرگ و میر ناشی از آن نیز 5 درصد میباشد. MDD یکی از عمده ترین دلایل نتوانی در کشور های در حال توسعه است. به علاوه افسردگی ماژور همراه با بیماری های دیگری چون از درد مزمن گرفته تا بیماری شریان کرونر است. وقتی که همراه با افسردگی، بیماری های دیگر هم وجود داشته باشد، عوارض بیماری در شخص افزایش می یابد و کیفیت زندگی شخص و پیش آگاهی تداوی موفقیت آمیز به طور قابل توجهی کاهش می یابد.

**هدف:** افسرده گی یکی از مهمترین اختلالات روانی است، هدف این رساله مطالعه تاثیرات فارماکولوژیکی ادویه مستعمل در تداوی افسردگی یا اتی دپرسانت ها میباشد.

**مواد و روش کار:** رساله هذا کتابخانه پی بوده بنا در تهیه آن از کتب، مجلات، مقالات و سایت های معتبر طبی استفاده گردیده است.

### پیشینه موضوع

در هر مقطع زمانی، حدود 5 تا 6 درصد افراد جامعه افسرده اند (شیوع نقطه ای) و در حدود 10 درصد مردم در طول زندگی افسرده می شوند. (شیوع در طی حیات) علایم افسردگی مبهم بوده و اغلب، هم توسط بیمار و هم توسط داکتر تشخیص داده نمی شوند. مریضانی که شکایات خفیفی دارند. به طوری که این شکایات و علایم با بیماری فیزیکی قابل توجیه نه باشد و آنها که خیلی ساده (نوروتیک) نامیده می شوند می بایست مشکوک به افسردگی تلقی شوند(7).

افسردگی اختلالی ناهمگون است که به طرق مختلف مشخص و طبقه بندی شده است. بر طبق طبقه بندی اخیر انجمن DSM-III-R روانپزشکی آمریکا 1978 تشخیص های متعددی در

مورد اختلالات effective وجود دارد افسردگی مازور و دیس تایی (مینور) سندرمهای خالص افسردگی هستند ، در حالی که اختلال دو قطبی و اختلال سیکلوتایی ، مشخص کننده افسردگی به همراه مانیا می باشند. یک طبقه بندی ساده شده که براساس عامل ایجاد کننده به شرح زیر می باشد

1- افسردگی واکنشی یا ثانویه شایعترین نوع بیش از 60 درصد که پاسخ یک محرک حقیقی مثل رنج، بیماری و غیره روی می دهد.

2- افسردگی درونزا یک اختلال بیوشیمی-ژنتیکی است که خود را بصورت عدم توانایی مقابله با استرس معمولی نشان می دهد. ( حدود 25 در صد موارد) افسردگی همراه با اختلال خلقی دو قطبی (مانیک-دپرسیو) حدود 10 تا 15 درصد موارد .

دوا های مورد بحث در این فصل عمدتاً در کنترل نوع دوم به کار می روند.

قبل از ظهور دوا های ضد افسردگی تداوی بیماران مبتلا به افسردگی روانی فقط با شوک برقی صورت می گرفت. این دوا ها محرک سیستم اعصاب مرکزی نبوده و در واقع وقتی دپرسیون CNS ناشی از مسایل ارگانیک یا دوا می باشد استفاده از این دوا های ممنوع است. مطالعات انجام شده روی مکانیسم تاثیر دوا های ضد افسردگی بر تاثیرات آنها روی ناقلین عصبی امینی مختلف موجود در مغز متمرکز شده است.

خیلی زود پس از معرفی رزپین در اوایل دهه 1950 روشن شد که این دوا قادر است در بیماری که به علت فشارخون بالا این دوا را دریافت می کنند و همچنان در افراد عادی، ایجاد افسردگی نماید. در چند سال بعد مطالعات فارماکولوژی نشان داد که میکانیسم اصلی تاثیر رزپین نفرین در وزیکولهای پایانه های عصبی پیش سیناپسی - شده. رزپین ایجاد افسردگی کرده و ذخایر نوروترانسمیترهای آمینی را کاهش می دهد. بنابراین اینطور فرض شد که افسردگی می بایست با کاهش فعالیت انتقالی وابسته به آمین باشد. این قیاس ساده. مبنای فرضیه آمینی افسردگی شد.

یک مسله گیج کننده در استفاده از فرضیه مذکور این است که اگر چه تاثیرات فارماکولوژیک دوا های ضد افسردگی سه حلقه ای و نمی کننده های MAO فوراً ظاهر می شوند، بروز تاثیرات کلینکی هفته ها یا حتی ماهها طول میکشد. پاسخ های جبرانی کند به بلوک اولیه باز جذب یا مهار MAO، برای توضیح این مسله مطرح شده است. با اینکه فرضیه آمینی بی نهما ساده انگارانه می باشد.

## جدول 1، فرق بین انواع افسردگی

نوع افسردگی	خصوصیات تشخیصی	توضیحات
واکنشی	از دست دادن کسی یا چیزی (حوادث ناگوار زندگی). مریضی جسمی (سکته قلبی، کانسر). دوا ها (دوا های ضد فشار خون، الکل، هورمون ها). دیگر تشوشات عمومی (افزایش سن)	بیش از 60% تمام افسردگی را تشکیل می دهد هسته اصلی سندرم افسردگی، افسردگی، اضطراب، شکایات جسمی، تنش احساس گناه. ممکن است خود به خود یا به دنبال تمهیدات مختلف بهبود یابد
افسردگی اساسی (اندوژن)	حوادث تلخ زندگی توجیه کنند عمق افسردگی نیست. اتونوم (به تغییرات ایجاد شده. در زندگی پاسخ نه می دهد). میتواند در هر سنی بروز کند (کودکی تا پیری) علت بیولوژیک دارند (سابقه فامیلی مثبت)	25% تمام انواع افسردگی را تشکیل می دهد علائم هسته اصلی سندرم افسردگی به اضافه علائمی از قبیل در ریتم خواب فعالیت حرکتی، میل جنسی و اشتها. معمولا به صورت اختصاصی به دوا های ضد افسردگی و الکتروشوک جواب می دهد تمایل به عود مجدد دارد.
اختلال خلقی دو قطبی (مانیک-دپرسیو)	با دوا های از مانیا مشخص میشود. بندرت فقط مانیا بروز میکند. بروز افسردگی گاهی به تنهایی دیده میشود ولی به طور معمول سیکل مانیک-دپرسیو وجود دارد	حدود 10-15% تمام انواع افسردگی را تشکیل می دهد اگر دور های هیپومانیک مورد توجه قرار نگیرند ممکن است به غلط تشخیص افسردگی اندوژن گذاشته شود. کاربونات لیتیم باعث تثبیت خلق می شود. برای کنترل مانیا ممکن است دارهای انتی سایکوتیک نیز لازم باشد افسردگی با دوا های ضد افسردگی کنترل می شوند

جدول (1)

**ادویه ضد افسردگی:** ادویه ضد افسرده گی، ادویه بی که علائم امراض افسردگی را تخفیف می دهد. اکثر ادویه ضد افسردگی که تجویز می شوند از گروه دوائی ساختمان کیمیاوی سه حلقه ای (tricyclic antidepressant) بنزین هستند. این گروه دوائی با نهمی باز جذب سیرتونین و نوراپینفرین با توقف کردن انتقال دهنده های سرتونین و نوراپینفرین از خودتاثیر نشان می دهند.

برخی ادویه ضد افسردگی گروه دوائی MAO inhibitor یا نهمی کننده انزایم مونو امین اوکسیداز هستند که با نهمی این انزایم روی خلق فرد تاثیر می گذارد ولی امروزه به علت عوارض زیاد این گروه دوائی کماکان بعضی اجزای این گروه دوائی از ساحه طبابت بیرون و متروک گردیده اند (8).

**انواع ادویه های ضد افسردگی:** امروزه حدود 30 نوع ادویه ضد افسردگی از 4 گروه مختلف وجود دارد.

Tricyclic Antidepressant (TCA)

Mono Amino Oxidase Inhibitors (MAOI)

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitors (SNRIs)

جدول 2، ادویه ضد افسردگی هایی که معمولاً استفاده می شوند عبارتند از

گروه	نام تجاری دوا	نام جنریک دوا
<b>TCA</b>	<i>Tryptizol</i>	<i>Amitriptyl5ine</i>
	<i>Anafranil</i>	<i>Clomipramin</i>
	<i>Prothiaden</i>	<i>Dosulpine</i>
	<i>Sinequan</i>	<i>Doxepine</i>
	<i>Tofranil</i>	<i>Imipramine</i>

	<i>Gamanil</i>	<i>Lofepramine</i>
<b>SSRI</b>	<i>Cipramil</i>	<i>Citalopram</i>
	<i>Seroxat</i>	<i>Paroxetine</i>
	<i>Lustral</i>	<i>Sertraline</i>
	<i>Cipramil</i>	<i>Citalopram</i>
	<i>Prozac</i>	<i>Fluoxetine</i>
<b>MAOI</b>	<i>Parnate</i>	<i>Tranlycypromine</i>
	<i>Manerix</i>	<i>Moclobemide</i>
	<i>Nardil</i>	<i>Phenelzine</i>
<b>SNRI</b>	<i>Efxor</i>	<i>Venlafaxine</i>
	<i>Edronax</i>	<i>Reboxetine</i>
<b>NaSSA</b>	<i>Zispin</i>	<i>Mirtazipne</i>

جدول (2)

### **Amitriptyline**

نام جنریک: امیترپیتلین

شکل دوايي: 25/10 ملی گرام.

استطباب: افسردگی کاهلان و ناتوانی دفع ادرار کودکان.

مضاد استطباب: بی نظمی ریتم قلب، هیجان و علاقه مندی غیرعقلانی، تشوشات کبدی.



**عوارض جانبی:** اختلال حرکات و راه رفتن نا متعادل در تاثیر عدم فعالیت و ناتوانی مغز، لرزه، وز وز گوش، خواب آلودگی، اختلاب بینایی، کاهش فشار خون به صورت غیرطبعی، افزایش ضر بان قلب .

**تأثیرات متقابل دوايي:** ترامادول، استفاده بیش از چهارده روز دوايي، موکسیفلوکساسین، ویرپامیل، دلتازيام، سیمیتیدین (2، 6 و 5).

### **Citalopram**

نام جنریک : سیتالوپرام

شکل دوايي: 40/20/10 ملی گرام تابلیت

**استطباب:** تداوی و سواس اجباری و اضطراب و افسردگی .

**مضاد استطباب:** مریضان صرع، هیپاتیت و عدم کفایه کلیه، زنان حامله .

**عوارض جانبی:** خوف، تشویش، نگرانی، بی اشتهاي، خشکی دهن .

**تأثیرات متقابل دوايي:** دیگر ادویه ضد افسردگی.

### **Clomipramine**

نام جنریک : کلومیپرامین

شکل دوايي: 75/50/25/10 ملی گرام تابلیت .

**استطباب:** افسردگی، سواس اجباری، اضطراب، دردهای مزمن، شب ادراری کودکان بالاتر از شش سال .

**مضاد استطباب:** زنان شیرده، گلوکوما.

**عوارض جانبی:** افزایش ضربان قلب، گیچی، احساس خستگی، خواب آلودگی.

تأثیرات متقابل دواپی: ادویه ضد علقه خون ، ادویه ضد اختلاج ، دیوریتیک ها.

### Dothiepin (Prothiaden)

نام جنریک : دوتئیوپین .

شکل دواپی: 50/25 ملی گرام تابلیت .

- استطباب: خوف ، اضطراب ، تشویش ، افسردگی .
- مضاد استطباب: هیجان ، غیر طبیعی بودن ریتم قلبی.
- عوارض جانبی: خواب آلودگی ، گیجی ، خشکی دهن .
- تأثیرات متقابل دواپی: دیگر ادویه ضد افسردگی .

### Dulaxetine

نام جنریک : دلوکسیتین

شکل دواپی : 60/30/20 ملی گرام تابلیت.

- استطباب : تداوی افسردگی شدید ، کنترل دردهای عصبی.
- مضاد استطباب : تشوشات کلیوی و کبدی.
- عوارض جانبی : خشکی دهن ، افزایش فشار خون ، افزایش ضربان قلب ، دلبدی ، اسهال.
- تأثیرات متقابل : کار با مازین ، دیازپم ، الکول.

### Escitalapram

نام جنریک: ایستالوپرام .

شکل دواپی: 20/10/5 ملی گرام تابلیت و کپسول .

استطباب: هراس و وحشت ، افسردگی .

مضاد استطباب: سندروم سروتونین ، دوران زنان شیرده زنان.

عوارض جانبی: دلبدی ، عرق ، گیجی ، احساس خستگی .

تأثیرات متقابل دواپی: سمیتیدین ، اومپیرازول.

### Fluoxetine

نام جنریک : فلوکزیتین.

شکل دواپی : 40/20/10 ملی گرام تابلیت و کپسول ، 20 ملی گرام در 5 ملی لیتر شربت.

استطباب : افسردگی ، پرخوری یا بولیمیا ، اختلاج و عصبانیت.

مضاد استطباب: زنان حامله ، حساسیت ، دوران زنان شیرده زنان و تشوشات کلیوی.

عوارض جانبی: سردردی ، عصبی شدن ، گیجی ، عرق ، دلبدی ، بی خوابی ، اختلال عملکرد جنسی ، کاهش وزن ، تب.

تأثیرات متقابل دواپی: تریپتوفان ( 5 و 6 )

### Flupenthixol and Decanoate

نام جنریک: فلوپنتوکسول و میلتراسن

شکل دواپی: تابلیت

استطباب: خوف ، اضطراب ، تشویش و افسردگی

مضاد استطباب: بعد از عملیات قلبی ، گلوکوما و معتادین الکول

عوارض جانبی: بی قراری

تأثیرات متقابل دواپی: الکل، باربیتورات ها و دیگر ادویه های ضد اضطراب

### **Fluphenazine and Nortriptyline**

نام جنریک: فلوفنازین و نورتریپتیلین

شکل دواپی: تابلیت

استطباب: خوف، خطر و اضطراب متوسط و ضد افسردگی

مضاد استطباب: اطفال، تشوشات کبدی

عوارض جانبی: افزایش ضربان قلب، اختلال تاثیر کرد جنسی

تأثیرات متقابل دواپی: ادرنلین، الکل، دویه پاراسمپاتیک

### **Fluvoxamine and Maleate**

نام جنریک: فلوکزامین و ملیئت

شکل دواپی: تابلیت های 50 ملی گرامه و 100 ملی گرام

استطباب: تداوی اعراض و علائم افسردگی

مضاد استطباب: صرع، زنان حامه و شیرده.

عوارض جانبی: دلبدی، استفراغ، بی اشتهاپی

تأثیرات متقابل دواپی: تیوفلین، وارفارین، پروپرانولول، الکل

### **Imipramine**

نام جنریک: امپیرامین

شکل دواپی: تابلیت های 10/25/50 ملی گرام و امپول های 25 ملی گرام در 2 ملی لیتر.

**استطباب:** افسردگی، اضطراب، درد عصبی، شب ادراری کودکان، تداوی کمکی به مریضان بی اختیاری ادرار.

**مضاد استطباب:** زنان حامله، حساسیت، ادامه بعد از بهبودی علائم مریضان در بستر و حالت کوما.

**عوارض جانبی:** حملات اختلاجی، خواب آلودگی، انخطاط تنفسی، کاهش فشار خون، احتباس ادرار، خشکی دهن، قبضیت.

**تأثیرات متقابل دوايي:** دیگر ادویه های ضد نفس تنگی، ترامادول، موکسیفلاکساسین، وریپامیل، دلتازیم، سیمیتدین.

### **Miaprotiline**

نام جنریک: مپروتیلین

شکل دوايي: تابلیت های 20/10 ملی گرام.

استطباب: ضد افسردگی.

**مضاد استطباب:** اطفال، تشوشات کبدی، صرع، گلوکوما، تشوشات قلبی، زنان حامله، و شیرده.

**عوارض جانبی:** بی نظمی قلبی

**تأثیرات متقابل دوايي:** ادویه کاهنده فشار، باربیتورات ها، الکول

### **Mianserin**

نام جنریک: مئنسرین

شکل دوايي: تابلیت های 30/10 ملی گرام

استطباب: کاهش دهنده علائم افسردگی

مضاد استطباب: مانیا یا هیجان و علاقمندی شدید غیر عقلانی

عوارض جانبی: تشوشات کبدی، اذیما

### Mirtazapine

نام جنریک: مرتازپین

شکل دواپی: تابلیت های 45/30/15 ملی گرام

استطباب: افسردگی

مضاد استطباب: زنان حامله و شیرده، تشوشات کبدی و کلیوی، صرع.

عوارض جانبی: خوف، خطر، اضطراب، تشویش، گیچی، افزایش وزن.

تأثیرات متقابل دواپی: ادویه ضد افسردگی، ترامادول، الکول.

### Moclobemide

نام جنریک: مکلوبماید

شکل دواپی: تابلیت 150 ملی گرام

استطباب: افسردگی و اضطراب

مضاد استطباب: بی قراری دایی، تشوشات کبدی.

عوارض جانبی: اختلال خواب، سر دردی، گیچی، اسهال، قبضیت، دلبدی، استفراغ.

تأثیرات متقابل دواپی: ادویه ضد افسردگی، کدائن، مورفن، سمیتدین.

### Nortreptyline

نام جنریک: نورترپتیلین

شکل دوائی: تابلیت های 25 و 75 ملی گرام

استطباب: افسردگی

مضاد استطباب: مانیا، تشوشات کبدی، اطفال.

عوارض جانبی: خشکی دهن، حساسیت های جلدی، گیجی.

تأثیرات متقابل دوائی: دیگر ادویه های ضد افسردگی.

### Paroxetine

نام جنریک: پروکستین

شکل دوائی: تابلیت های 12.5، 20، 50 ملی گرام

استطباب: افسردگی، وسواس، وحشت.

مضاد استطباب: دیگر ادویه ضد افسردگی

عوارض جانبی: سردردی، پریشانی، حرکات غیر ارادی، بی خوابی، دلبدی، قبضیت، پرخوری، خشکی دهن،

تأثیرات متقابل دوائی: کابامازپین، میتوپرولول، ترامادول.

### Sertraline

نام جنریک: سرتالین

شکل دوائی: تابلیت های 50 و 100 ملی گرام

استطباب: تداوی و پیش گیری افسردگی.

مضاد استطباب: تشوشات کبدی.

عوارض جانبی: ناتوانی جنسی، ترس و وحشت، گیجی، دلبدی.

تأثیرات متقابل دواپی: ادویه ضد اضطراب، ادویه ضد التهاب غیر استروئیدی، ورفارین، سمیتدین

### **Tianeptine Sodium**

نام جنریک: تیانپتین سودیم

شکل دواپی: تابلیت 12.5 ملی گرام

استطباب: افسردگی ترس و وحشت.

مضاد استطباب: دوران حاملگی و زنان شیر ده

عوارض جانبی: درد های بطنی، بی اشتهاپی، افزایش ضربان قلب، سردردی، دلبدی، استفراغ، نفخ شکم، تشوشات تنفسی.

تأثیرات متقابل دواپی: ادویه ضد اضطراب.

### **Trazodone**

نام جنریک: ترازودون

شکل دواپی: تابلیت های 50 و 100 ملی گرام

استطباب: افسردگی ترس و وحشت.

مضاد استطباب: اطفال و صرع.

عوارض جانبی: گیجی، سردردی، سر چرخشی.

تأثیرات متقابل دواپی: سست کننده های عضلات، کلینیدین، دایجوکسین، ادویه ضد فشار بلند.

### **Venlafaxine**



نام جنریک: ونلافاکسین

استطباب: افسردگی.

شکل دوايي: تابليت ها و کپسول های 75 / 50 / 37.5 ملی گرام

مضاد استطباب: هیجانان، خواهشات غیر عقلانی، فشار بلند خون، زنان حامله و شیر ده.

تأثيرات متقابل دوايي: ورفارین.

### فارمکوکینتیک

فارمکوکینتیک ادویه ضد افسردگی مشابه اند، اکثریت آنها از طریق فمی سریعاً جذب میشوند. و حد اکثر غلظت پلازمای آنها 2 تا 3 ساعت پس از مصرف فمی ایجاد می شود و به پروتین های پلازما هم شدیداً اتصال می یابند. متحمل میتابولیزم کبدی میشوند و از طریق کلیه ها هم دفع می شوند. اما حتی در داخل یک گروه هم، فارمکوکینتیک هر دواء ضد افسردگی منحصر- به فرد و قابل توجه است.

**الف- نمی کنند** های انتخابی باز جذب سیروتونین: ادویه نمونه SSRI، فلوکستین است که در برخی از ویژگی های مهم با بقیه SSRIs ها فرق می کند. فلوکستین به یک محصول فعال به نام نورفلوکستین میتابولیزه شده که غلظت های پلازمای بالاتری از فلوکستین را ایجاد میکند. نیمه عمر دفعی نورفلوکستین تقریباً 3 بار طولانی تر از فلوکستین است بنابراین در زمره طولانی ترین نیمه عمر های در بین تمام SSRIs ها قرار می گیرد.

در نتیجه فلوکستین باید 4 هفته قبل از اینکه MAOIs بخواهد تجویز شود، قطع شود تا خطر سندروم سیروتونین به حداقل برسد.

فلوکستین و پاروکستین نمی کنند های قوی ایزوانزایم CYP2D6 هستند و ازن باعث شده که پوتنسیل تداخلات دوايي زیادی داشته باشند. بر عکس فلووکسامین یک نمی کننده CYP2D6 و سیتالوپرام، اسسیتالوپرام و سرتالین تداخلات CYP2D6 ضعیف تر دارند.

ب- **نهی کننده باز جذب نوراهی نثرین- سیروتونین:** ونلافاکسین شدیداً در کبد و از طریق آنزیم CYP2D6 به میتابولیزم می رسد. و تبدیل به ا- دسی میتایل ونلافاکسین ( دس ونلافاکسین ) می شود. هر دو نیمه عمر های مشابهی و در حدود 11 ساعت دارند. علیرغم نم عمر های نسبتاً کوتاه، هر دو دوا در فومولاسیون های یکبار در روز در دسترس هستند. ونلافاکسن و دس ونلافاکسین پائین ترین اتصال پروتینی را در بین ضد افسردگی ها دارند.

بر خلاف بیشتر ضد افسردگی ها، دس ونلافاکسین بیشتر از طریق گونثروگاسیون میتابولیزم میشود و میتابولیزم اکسیداتیو زیادی را متحمل نمیشود.

حداقل 45 در صد دس ونلافاکسین بدون تغییر در ادرار ترشح میشود. در مقایسه با ونلافاکسین که 4 تا 8 در صد در ادرار بدون تغییر دفع می شود.

دولوکستین به خوبی جذب میشود و نم عمری در حدود 12 ساعت دارد اما به صورت یک بار در روز مصرف میشود. به شدت به پروتین ها ( 97% ) متصل می شود و میتابولیزم اکسیداتیو زیادی را متحمل میشود که میتابولیزم آن از طریق CYP2D6 و CYP1A2 است. در نارسایی کبدی سطوح دولوکستین بر خلاف دس ونلافاکسین دستخوش تغییرات زیادی می شود.

**ضد افسردگی های سه حلقه ای:** TCAs به خوبی از جذب میشوند و نیمه عمر های طولانی دارند در نتیجه اکثراً به صورت یکبار در روز و در شب تجویز می شوند به خاطر اینکه تاثیرات خواب آور دارند. TCAs متحمل میتابولیزم شدید و از طریق دمتیلاسیون، هایدروکسلیشن آروماتیک و کونثروگاسیون با گلوکونید به میتابولیزم میرسند. TCAs سوبسترا های سیستم CYP2D6 هستند و سطوح سرمی این دوا ها تحت تاثیر تجویز همزمان دوا های مانند فلوکستین قرار میگیرد.

TCAs دارای امین نوع دوم شامل دزایپرامین، نوتریپتیلین فاقد میتابولیت های فعال هستند و از کینتیک خطی تبعیت میکنند.

این TCAs دارای محدوده تداوی وسیعی هستند و سطوح سرمی آن ها را میتوان از روی میزان پاسخ سمیت پیشگویی نمود.

**ج- انتاگونست های HT2-5:** ترازودون و نفازودن به سرعت جذب میشوند و میتابولیزم کبدی شدیدی دارند. هر دو دوا به پروتین ها شدیداً متصل میشوند و به خاطر میتابولیزم شدیدی که دارند میسریت بیولوژیکی کمی دارند. این نیمه عمر کوتاه معمولاً باعث میشود که تجویز چندین بار در روز به عنوان ضد افسردگی داشته باشند. اما ترازودون معمولاً به صورت یک دوز واحد در شب تجویز میشوند و به عنوان یک دوا خواب آور در دوز های پایان تری نسبت به زمانی که به عنوان ضد افسردگی به کار میرود، تجویز می شود. هر دو دوا ترازودون و نفازودون میتابولیت های فعالی دارند که آن ها هم تاثیرات انتاگونیستی HT2-5 دارند. نفازودون یک نهی کننده قوی سیستم CYP3A4 نیز هست میتواند با دوا های که با همین انزایم میتابولیزم میشوند. تداخل داشته باشند.

**د- ادویه های تک حلقه ای و چهار حلقه ای:** بوپروپیون به سرعت جذب میشود و اتصال پروتینی به طور متوسط در حدود 85 درصد را دارد. این دوا میتابولیزم کبدی شدیدی را متحمل می شود و تاثیر گذر اول را هم دارد و دارای سه میتابولیت فعال است که از جمله هایدروکسی بوپروپیون که خودش به عنوان یک دوا ضد افسردگی ساخته شده است.

ماپروتیلین نیز به طور مشابه به خوبی بشکل خوراکی جذب میشود و 88% به پروتین وصل میشود و میتابولیزم کبدی شدیدی را متحمل میگردد.

میرتازاپین به دنبال هیدروکسیلاسیون، دمتیله میشود و با گلوکوروئید کونژوگه می شود. ایزوانزایم های متعددی از CYP در میتابولیزم میرتازاپین دخالت دارند. نیمه عمر میرتازاپین 20 تا 40 ساعت است و معمولاً به صورت یک بار در روز و در عصر ها به خاطر تاثیرات خواب آورش تجویز میشوند.

**ه- نهی کننده های مونوآمینو اکسیداز:** مونوآمینو اکسیداز های مختلف از طریق مسیر های مختلف میتابولیزم میشوند اما همگی تاثیر اول شدیدی دارند که باعث کاهش میسریت بیولوژیکی آنها می گردد. از آن جاییکه این دوا ها، تاثیرات گذر اول عمده ای دارند و تمایل به نهی MAO در

سیستم هضمی دارند (که باعث تأثیرات افزایش فشار خون توسط تیرامین میشوند) راه های دیگر تجویز این دواها ایجاد شده است. برای مثال، شلژیلین هم در شکل فراورده های پوستی و هم زیر زبانی فومولیشن شدند که هم روده و هم کبد را میان بر میزند. این راه ها خطر تداخلات غذایی را کاهش میدهند. و هم چنین میسریت بیولوژیکی دوا نیز افزایش میدهند.

**فارمکودینامیک:** همان طور که در قبل اشاره شد، ضد افسردگی های موجود می توانند انتقال عصبی مونو امین را از طریق یک میکانیزم از میان چندین میکانیزم موجود، افزایش دهند. معمولترین میکانیزم، نھی فعالیت NET, SERT یا هر دو انتقال دهندهء مونو امین است ضد افسردگی های که NET, SERT یا هر دو را نھی میکنند، شامل SSRIs, SNRIs و TCAs هستند.

میکانیزم دگر برای افزایش دسترسی مونو امین ها نھی انزایم تخریب کنندهء (MAOIs) آنهاست. استراتژی های دیگر برای افزایش میزان مونو امین عبارت است از اتصال پیش ساینپسی- به اتورسپتور ها است. در نهایت، افزایش دسترسی مونو امین ها برای اتصال در شکاف ساینپسی- سبب بروز وقایع آبشاری میشود که نسخه برداری از بعضی پروتین ها را افزایش میدهد یا بعضی- دیگر را نھی میکند.

**الف - نھی کننده های انتخابی باز جذب سیروتونین:** انتقال دهنده سیروتونین (SERT) یک گلایکوپروتین است که 12 منطقه عبور کننده از غشاء دارد و در غشا اکسون انتهایی و جسم حجروی نوروں ها سروتوانرژیک قرار گرفته است. وقتی که سیروتونین خارج حجروی به آخذه های روی انتقال دهنده متصل میشود. تغییرات ساختمانی در انتقال دهنده و در سیروتونین رخ می دهد که باعث میشود سدیم و کلورین به داخل حجره حرکت کنند. اتصال کلورین داخل سلولی سبب برگشت انتقال دهنده به شکل ساختمان اولیه اش میشود که باعث میگردد سیروتونین به داخل سلول آزاد گردد. SSRIs به طور آلوستریک انتقال دهنده را مهار میکنند یعنی به جایگاه دیگری به جز جایگاه فعال اتصال سیروتونین به گیرنده متصل میشوند. در دوزهای درمانی در حدود 80 در

صد فعالیت انتقال دهنده نمی میشود. پلی مورفیسم تاثیر کردی در SERT برای تعیین فعالیت انتقال دهنده وجود دارند. SSRIs تاثیرات خفیفی بر روی بقیه انتقال دهنده وجود دارند.

**ب - دوا های که هم انتقال دهنده های نوراپی نفرین هم سروتونین را بلاک میکنند:** تعداد زیادی از دوا های ضد افسردگی دارای تاثیرات نمی مختلط هم بروی انتقال دهنده های سروتونین و هم انتقال دهنده های نوراپی نفرین هستند. دوا های جدید تری در گروپ ( ونلافاکسین و دولوکسین ) را بیشتر در گروه SERT قرار میدهند و دسته قدیمی تر یعنی ضد افسردگی های سه حلقه ای مینامند.

**ج - انتاگونست 5-HT<sub>2</sub>:** اساس تاثیر نوازودون و ترازودون ظاهراً از طریق بلاک آخده 5-HT<sub>2A</sub> است. نمی این آخده هم در انسان و هم در جانوران تاثیرات ضد اضطرابی، ضد سایکوز و ضد افسردگی دارد. بر عکس آگونست های آخده 5-HT<sub>2A</sub> مانند لیزرژیک اسید و مسکارین اغلب تاثیرات هلوسینوزن و اضطراب آور دارند. آخده 5-HT<sub>2A</sub> یک گیرنده جفت شونده با پروتین G است که در تمام نئوکورتکس توزیع شده است.

نوازودون یک هنی کننده ضعیف SRRT و NET است اما انتاگونست قوی گیرنده پس ساینپی 5-HT<sub>2A</sub> است و میتابولیت های آن هم چنین تاثیرات ی دارند. ترازودون نیز یک نمی کننده ضعیف اما انتخابی SERT است که تاثیر کمی روی NET دارد.

**د - ضد افسردگی های یک حلقه ای و چهار حلقه ای:** عمل کرد های بوپروپیون هنوز به خوبی شناخته نشده است. تاثیر قابل توجه تر بوپروپیون آزاد سازی پیش ساینپی-کاتیکول امین هاست.

میرتازاپین یک فارمکولوژی پیچیده دارد. این دوا یک انتاگونست اتورسپتور های پیش ساینپی-الفا دو است و آزاد سازی هم نوایی نفرین و هم 5-HT<sub>2</sub> را بالا میبرد.

فعالیت های آموگسایپین و ماپروتیلین شبیه TCAs های نظیر دزایپرامین است. هردو هنی کننده های قوی NET و به میزان کمتری SERT هستند. به علاوه هر دو ویژه گی های انتی کول

انرژیک تاثیرات هنی کنندگی متوسطی بر روی آخذه های پس ساینپسی - D2 است. بنابراین آموگسایپن مقداری تاثیر ضد سایکوز هم دارد.

### ه - نهی کننده های مونوآمین اکسیداز

MAOIs با کاهش عملکرد مونوآمین اکسیداز در عصب و افزایش میزان مونوآمین اکسیداز وجود دارد. MAO-A که هم در نورون های دوپامین و هم در نفرین وجود دارد و عمدتاً در مغز، روده و کبد یافت می شود و عمده ترین سوپستر های آنها نوراپی نفرین، اپی نفرین و سیروتونین هستند. MAO-B عمدتاً در نورون های سیروتوانرژیک و هیستامینرژیک یافت می شود و در مغز و کبد توزیع شده است. MAO-B عمدتاً روی تیرامین، فینایل ایتایل امین و بنزایل امین تاثیر میکند. هر دو MAO-A و MAO-B تریپتامین و دوپامین را میتابولیزه میکنند.

MAOIs بر اساس اختصاصات شان برای MAO-A یا MAO-B و اینکه آیا تاثیرات آنها برگشت پذیر است یا برگشت ناپذیر تقسیم بندی میشوند. فنلزین و ترانیل سیپرومین مثال هایی از MAOIs غیر انتخابی برگشت ناپذیر هستند. موکلومید یک نهی کننده انتخابی برگشت پذیر MAO-A است اما در ایالات متحده در دسترس نیست. سلژیلین یک عامل اختصاصی MAO-B در دوز های پائین و برگشت ناپذیر است که در تداوی بیماری پاراکینسون موثر است. اما در دوز های بالا تر به طور غیر انتخابی تاثیر نموده و ازین نظر مشابه به سایر MAO-A ها تاثیر می کند.

## نتیجه

ادویه های که در تداوی افسردگی مستعمل اند، تنها دارای تاثیر ضد افسردگی را نداشته بلکه در بهلوی تاثیر ضد افسردگی، در حالات ذیل مستعمل اند.

### الف- اختلالات اضطرابی

بعد از افسردگی ماژور، اختلالات اضطرابات، مهمترین مورد استفاده ادویه ضد افسردگی هستند. تعدادی از SSRI و SNRI برای اختلالات اضطرابی اساسی، اختلالات اجتماعی، GAD اختلالات وحشی مورد تایید قرار گرفته اند.

### ب- اختلالات درد

در حدود 40 سال است می دانند ضد افسردگی ها خواص ضد درد مستقل از تاثیرات در رابطه با خلق دارند. TCAs در تداوی بیماری های نوروپاتیک و دیگر اختلالات درد از دهه 1960 مورد استفاده قرار گرفته اند. دوا های که هم خواص بلاک کننده باز جذب 5-TH و هم نوراپی نفرین را دارند در تداوی اختلالات درد موثر هستند.

### ج- اختلالات قبل از قاعدگی

تقریباً 5 در صد زنان در سال های کودکی علایم فزیک و خلقی مشخص در اواخر فاز لوتئال را تقریباً در هر سیکل نشان میدهند. این علایم شامل اضطراب، رفتار های افسردگی، تحریک پذیری، بی خوابی، خستگی و بعضی از دیگر علایم فزیک است. این علایم بسیار شدید تر از علایم تیپیک هستند که در سندروم پیش قاعدگی (PMS) به چشم می خورد و می توانند کاملاً محل آسایش و فعالیت های شخصی- فرد شوند. SSRI در بسیاری از زنان دچار PMDD سودمند هستند و فلوکستین و سرتالین برای این مورد تائید شده اند. تداوی برای دو هفته در ماه در فاز لوتئال می تواند به سودمندی تداوی مداوم باشد. تاثیرات سریع SSRI در MDD می تواند به دلیل افزایش سریع در سطوح پرگنولون باشد.

در بملوی این همه عده ای از ادویه ضد افسردگی در ترک سگرت و عده ای در اختلالات خوردن مستعمل بوده و استعمال میشود.

### مناقشه

بعد از مطالعه دواهای ضد افسردگی یا اتی دپرسانت ها، نتایج هر یک از دواها چنین به مناقشه گرفته می شود.

<i>SERT</i>	<i>NET</i>	<i>5-HT2</i>	<i>a 1</i>	<i>Ach M</i>	ضد افسردگی
+++	++	0/+	+++	+++	امیترپتیلین
+	++	+++	++	+	آموگسایین
0	0/+	0	0	0	بوپروپیون
+++	0	0	0	0	سیتالوپرام
+++	++	+	++	+	کلومپرامین
+	+++	0/+	+	+	دزایپرامین
+	+	0/+	+++	++	دوگزین
+++	0	0/+	0	0	فلوکستین
+++	0	0	0	0	فلووکسامین
++	+	0/+	+	++	ایمپیرامین
+	+		+	+	ماپزوتیلین
0		++	+	0	نفازودون
+	++	+	+	+	نوترپتیلین
++	+	0	0	+	پاروکستین

**AchM:** آخده های موسکارینی استایلوکولین

**a 1:** الفاء یک آخده ادرنورسپتور



**5-HT<sub>2</sub>**: آخذه 5-HT<sub>2</sub> سروتونین

**NET**: انتقال دهنده نوایی نفرین

**SERT**: انتقال دهنده سروتونین

+++ : تمایل شدید

++ : تمایل متوسط

+ : تمایل ضعیف

+/0 : تمایل حداقل

### نتیجه گیری

ادویه ضد افسردگی یا انتی دپرسانت ها، ادویه ای اند که تنها و تنها دارای یک تاثیر یعنی تنها دارای تاثیر ضد افسردگی را نداشته، بلکه در بھلوی ضد افسردگی تاثیرات چون، اختلالات اضطرابی، اختلالات درد، اختلالات دیسفور قبل از قاعدگی و در بھلوی این همه عده ای از ادویه ضد افسردگی در ترک سیگار و عده ای در اختلالات خوردن مستعمل بوده و استعمال میشوند.

### پیشنهادات

- 1- ایجاد یک مرکز مجهز برای تداوی اشخاص ایکه مبتلا به افسردگی اند.
- 2- ایجاد مرکز آگاهی دهی به مردم از اعراض افسردگی و خطرات ناشی از آن.
- 3- آگاهی دهی به مردم، تا از استفاده ادویه ضد افسردگی به گونه خود سر و بدون اجازه متخصص، یا داکتر معالج جلوگیری نمایند.

- 4- در تجویز ادویه ضد افسردگی باید باید تمامی جوانب را در نظر گرفت چون این گروه ادویه تنها و تنها دارای تاثیر ضد افسردگی نمیباشند.
- 5- از تجویز ترازودون برای اشخاص مبتلا به صرع و اطفال جلوگیری نموده چون این دوا در صرع و برای اطفال مضاد استتباب دارد.
- 6- کلومیپرامین یکی از دوا های مستعمل در تداوی افسردگی بوده که برای اشخاص مبتلا به گلوکوما و زنان شیرده نباید تجویز گردد.
- 7- اشخاصیکه مبتلا به افسردگی اند در قدم نخست باید به آنها در مورد مرض آگاهی همه جانبه داده شود، پیش از آن که ادویه به آن ها تجویز شود.
- 8- امیتریپتیلین با ترامادول، موکسیفلوکساسین، ویرپامیل، دلتازام، سمیتیدین تاثیر متقابل داشته و از تجویز امیتریپیلین با این دوا ها خود داری گردد.

### مأخذ

- 1- دانش، فرید احمد، 1392، فارمکولوژی سریری و تداوی دوايي، کابل، چاپ دهم، ص ص 75-82.
- 2- سلجوقی، حمید الله و همکارانش، رهنمود استفاده معقول دوا، پشاور، ص 122
- 3- کاتزونگ، برترام جی، فارمکولوژی پایه و بالینی، ایران، جلد اول، چاپ ششم، ص ص 594-608
- 4- کاتزونگ، برترام جی، 2013، فارمکولوژی پایه و کلینیکی کاتزونگ، ایران، ویرایش دوازهم، ص ص 613-626.
- 5- منصوری، علی حسن، 1394، ادویه شناسی "معرفی ادویهء رایج در افغانستان، کابل، ص ص 94-104.

6- وزارت صحت عامه، 1394، رهنمود ملی تداوی معیاری برای مراکز خدمات صحتی اولیه،  
ص 99.

7- Encyclopedia Britannica. Encyclopedias Britannica Ultimate, 2011

8- Encarta Encyclopedia Standard, 2005