المحاضرة الثامنة

مضادات الاكتئاب

Antidepressants

مقرر علم الأدوية(١)

السنة الثالثة د.مأمون سويدان

لمحة عامة Overview

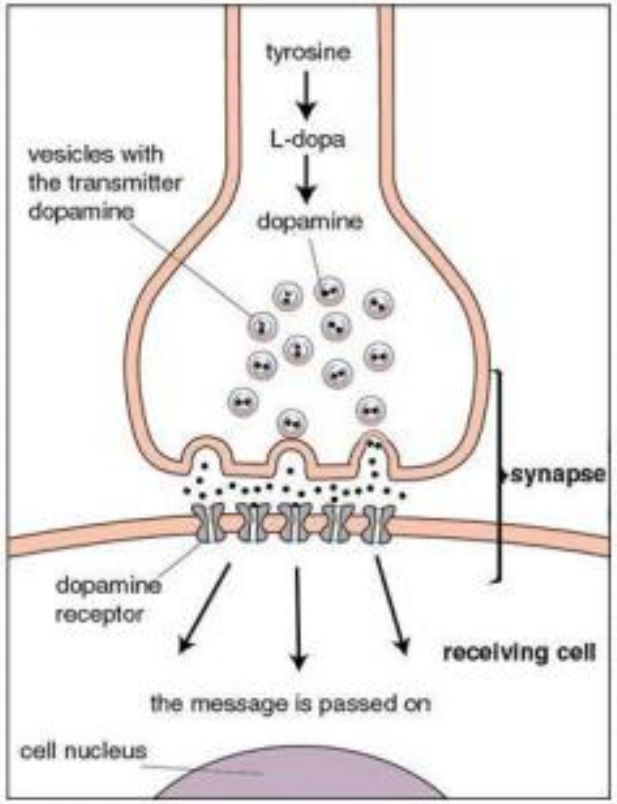
- الاكتئاب هو حالة من الألم النفسي يتظاهر بإحساس عميق بالحزن، واليأس، عدم القدرة على الاستمتاع بالفعاليات الاعتيادية واضطرابات في النوم والشهية
- يعتقد بأن الاكتئاب ناجم عن خلل في وظائف بعض النواقل العصبية
- لا يزال السبب الإمراضي للاكتئاب غير محدد وقد طرحت عدة فرضيات:

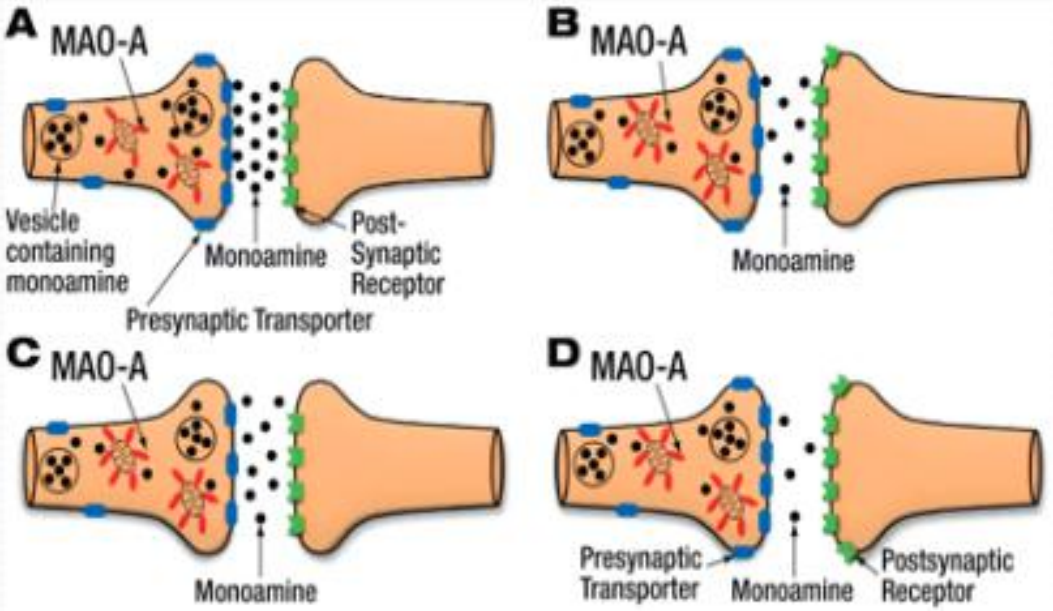
- فرضية وحيدات الأمين: تفترض بأن الاكتئاب ينتج عن عوز في السيروتونين (5HT) و/ أو النورأدرينالين (NA)، لأن تناقص السيروتونين عند المرضى المكتئبين والمعالجين، يؤدي إلى عودة ظهور أعراض الاكتئاب، مع ذلك فإن هذه النظرية لا تستطيع أن تفسر وحدها الفيزيولوجيا الإمراضية للاكتئاب، لأن فعالية مضادات الاكتئاب لا تظهر سريرياً إلا بعد عدة أسابيع من العلاج.

- فرضية مستقبلات النواقل العصبية: خلل في وظيفة مستقبلات وحيدات الأمين (زيادة غير طبيعية في فعالية المستقبلات السيروتونية 5HT2C)

Neurotransmitters and catecholamine hypothesis

- Neurotransmitters pass along signal
- Smaller amount of neurotransmitters causes depression





الآلية الامراضية للاكتئاب

- يمكن القول بأن الاكتئاب يتميز بوجود:

- تراكيز منخفضة في النواقل العصبية وحيدة الأمين
- تنظيم أعلى لمستقبلات ما بعد المشابك لوحيدات الأمين
- تنظيم أعلى لمستقبلات ما قبل المشابك والمستقبلات الذاتية الجسمية التغصنية، التي تعمل على تنظيم تحرر وحيدات الأمين

- بما أن الاضطرابات الكيميائية الحيوية المسببة للاكتئاب متعددة، لذلك يمكن لمضادات الاكتئاب أن تؤثر بعدة آليات (لا يتوافر حتى الآن الدواء المثالي):

- زيادة النقل السيروتوني
- زيادة النقل الأدرنرجي
- تثبيط الـ MAO

تصنيف مضادات الاكتئاب

- يمكن تمييز المجموعات الدوائية التالية:

ـ المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين SSRIs

ـ مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين SNRIs

ـ مضادات الاكتئاب غير النموذجية atypical antidepressants

ـ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة tricyclic antidepressants

ـ مثبطات المونوأمين أوكسيداز MAO inhibitors

المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين SSRIs (1)

- تنقص هذه الأدوية عود التقاط السيروتونين بشكل اصطفائي، فتؤدي إلى زيادة السيروتونين في المشابك العصبية
- تمتلك هذه الأدوية ألفة تجاه الناقل السيروتوني أكبر بـ 300-1000 مرة من الألفة تجاه الـ norepinephrine
- تتشابه فعالية هذه الأدوية مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCA)، لكنها أكثر تحملاً منها، كما أن نصف عمرها الحيوي أطول
- بعد فترة من استعمال هذه الأدوية فإن تنبيه المستقبلات $5HT_{1A}$ الذاتية المفرط ينتهي بنزع تحسس هذه المستقبلات وبالتالي زيادة جديدة في تحرر 5HT
- يثبط الـ fluoxetine و الـ paroxetine السيتوكروم P450، لذلك يجب الانتباه أثناء مشاركتهما مع العديد من الأدوية كالـ carbamazepine والـ phenytoine

المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين SSRIs (2)

- تحصر هذه الأدوية بشكل ضعيف فعالية المستقبلات الدوبامينرجية والأدرنرجية والهيستامينية H1، لذلك تكون تأثيراتها الجانبية قليلة
- من أدوية هذه المجموعة: - fluoxetine
  - citalopram -
  - escitalopram -
  - fluvoxamine -
  - paroxetine -
  - sertraline -
- تمتص هذه الأدوية بشكل جيد بعد الاعطاء الفموي، ويبلغ عمرها النصفي 16-36 ساعة
- تستقلب في الكبد وتطرح بصورة رئيسية عن طريق الكلية

الاستعمالات السريرية لل SSRIs

- حلت هذه الأدوية مكان مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومثبطات الـ MAO، كخيار أول في معالجة الاكتئاب، بسبب تأثيراتها الجانبية القليلة وكونها أمنة حتى في حال الجرعة الزائدة overdose
- يمكن استعمالها أيضاً في العديد من الاضطرابات النفسية مثل الوسواس القسري obssessive-compulsive disorder والقلق anxiety ونوبات الهلع panic disorders
- يمنع مشاركة هذه المجموعة مع مثبطات الـ MAO
- تحتاج مضادات الاكتئاب بشكل عام لمدة أسبوعين لإحداث تحسن ملحوظ في المزاج mood، وقد تتطلب الفائدة القصوى مدة 12 أسبوعاً
- يجب وقف استعمال هذه الأدوية تدريجياً خشية حدوث متلازمة الفطام، على الرغم من أنها نادرة الحدوث مع هذه المجموعة الدوائية.

مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين SNRIs

- يثبط الـ venlafaxine والـ duloxetine بشكل اصطفائي عود التقاط كل من السيروتونين والنورأدرينالين، فتؤدي إلى زيادة تراكيزهما في المشابك العصبية
- قد تكون هذه الأدوية فعالة في معالجة حالات الاكتئاب التي لا تستجيب لل SSRIs
- يترافق الاكتئاب عادة مع آلام مزمنة (مثل آلام الظهر والآلام العضلية) وهي تستجيب بشكل جيد لل SNRIs
- قد تفيد الـ SNRIs ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (بتثبيطهما لعود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين) في تخفيف الآلام من منشأ عصبي كاعتلال الأعصاب المحيطي عند مرضى السكري
- تختلف الـ SNRIs عن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بأنها تمتلك تأثيرات قليلة على المستقبلات الموسكارينية والأدرنرجية والهيستامينية، لذلك تكون تأثيراتها الجانبية قليلة

الـ Venlafaxine

- الـ venlafaxine هو مثبط قوي لعود التقاط السيروتونين، كما أنه يثبط عود التقاط النورأدرينالين بجرعة متوسطة أو كبيرة
- يثبط الـ venlafaxine عود التقاط الدوبامين بجرعات كبيرة
- عمره النصفي حوالي 11 ساعة
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: غثيان، صداع، اضطرابات جنسية، دوام، أرق، تركين، إمساك
- يمكن أن يسبب بجرعات أكبر: زيادة في الضغط الشرياني ونظم القلب

الـ Duloxetine

- يثبط الـ duloxetine عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين بمختلف الجرعات
- يستقلب بشكل كبير في الكبد، وتطرح مستقلباته في البول
- عمره النصفي حوالي 12 ساعة
- يجب عدم استعماله في حال قصور الكبد، كما ينصح بعدم استعماله في المراحل الأخيرة من قصور الكلية
- أهم التأثيرات غير المرغوبة: غثيان، جفاف الفم، اضطرابات جنسية، دوام، أرق، تركين، إمساك
- يمكن أن يسبب بجرعات أكبر: زيادة في الضغط الشرياني ونظم القلب

مضادات الاكتئاب غير النموذجية
Atypical antidepressants

- هي مجموعة من العوامل التي تؤثر على مواقع مختلفة
- تشمل هذه المجموعة الأدوية التالية:
  - الـ bupropion
  - الـ mirtazapine
  - الـ nefazodone
  - الـ trazodone
- لا تمتلك فعالية أفضل من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أو المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين SSRIs، لكن تأثيراتها الجانبية مختلفة

الـ Bupropion

- الـ bupropion هو مثبط ضعيف لعود التقاط الـ noradrenalin والـ dopamine
- عمره النصفي قصير
- التأثيرات غير المرغوبة: جفاف الفم، تعرق، نرفزة، رجفان
- يمكن أن يسبب بجرعات كبيرة: زيادة خطر حدوث الاختلاجات

الـ Mirtazapine

- يعزز الـ mirtazapine النقل العصبي بالسيروتونين والنورأدرينالين، بآليات مرتبطة بقدرته على حصر المستقبلات α_2 ما قبل المشبكية
- يمكن أن يحصر أيضاً المستقبلات السيروتونية $5HT_2$ ما قبل المشبكية
- يتميز بتأثير مركن بسبب فعاليته القوية المضادة للهيستامين، لذلك يمكن أن يكون مفيداً بشكل خاص في حالات الاكتئاب المترافقة مع صعوبات في النوم
- لا يسبب التأثيرات الجانبية المشاهدة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (تنجم عن حصر القدرة المسكارينية)
- لا يتداخل مع الوظيفة الجنسية كما تفعل الـ SSRIs
- يمكن أن يسبب زيادة الشهية وكسب الوزن

الـ Nefazodone والـ Trazodone

- مثبطات ضعيفة لعود التقاط الـ serotonin
- ترتبط فعاليتها العلاجية بقدرتها على حصر المستقبلات السيروتونية $5HT_2$ ما قبل المشبكية
- يتميزان بتأثير مركن بسبب فعاليتهما المضادة للهيستامين H_1
- يمكن للـ nefazodone أن يسبب سمية كبدية
- يمكن للـ trazodone أن يسبب القساح priapism

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (1)
Tricyclic antidepressants

- تثبط عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين، لذلك فإنها لو اكتشفت في الوقت الحاضر لأمكن الإشارة إليها كمثبطات لعود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين SNRIs، باستثناء الفروق في التأثيرات غير المرغوبة
- آلية التأثير:

ـ تثبيط عود التقاط الـ serotonin والـ noradrenalin

ـ حصر المستقبلات السيروتونية، الأدرنرجية α، الهيستامينية والمسكارينية

- يتميز الـ maprotiline والـ desipramine بأنهما مثبطان انتقائيان لعود التقاط النورأدرينالين
- يمكن للـ amoxapine أن يحصر أيضاً مستقبلات الدوبامين D_2

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (2)
Tricyclic antidepressants

- تتضمن هذه المجموعة كلاً من:

ـ الأمينات الثلاثية: imipramine, amitriptyline, clomipramine, doxepin, trimipramine

ـ الأمينات الثنائية: desipramine, nortriptyline, protriptyline

ـ يعتبر الـ maprotiline والـ amoxapine من الأدوية الملحقة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

- تمتلك جميع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة الفعالية نفسها، ويعتمد اختيار دواء ما على: تحمل المريض للتأثيرات الجانبية، الاستجابة السابقة للدواء، الحالات المرضية المرافقة، مدة التأثير

- تشكل هذه الأدوية بديلاً مناسباً عند المرضى الذين لا يستجيبون لل SSRIs

الاستعمالات العلاجية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

- تكون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs فعالة في الحالات المتوسطة والشديدة من الاكتئاب
- تحسن الـ TCAs المزاج وفرط التنبه العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي، وتنقص الأفكار الانتحارية عند 50-70% من مرضى الاكتئاب الشديد
- يكون التأثير على المزاج بطيئاً (يتطلب أسبوعين أو أكثر)
- استعملت هذه الأدوية، خاصة الـ amitriptyline في معالجة الصداع النصفي والآلام المزمنة كالألم من منشأ عصبي
- مدة المعالجة وسطياً 4-8 أسابيع
- تمتص الـ TCAs بشكل جيد بعد الإعطاء الفموي، وهي تعبر إلى الدماغ
- تستقلب في الكبد بجملة السيتوكروم P450، وتطرح في البول

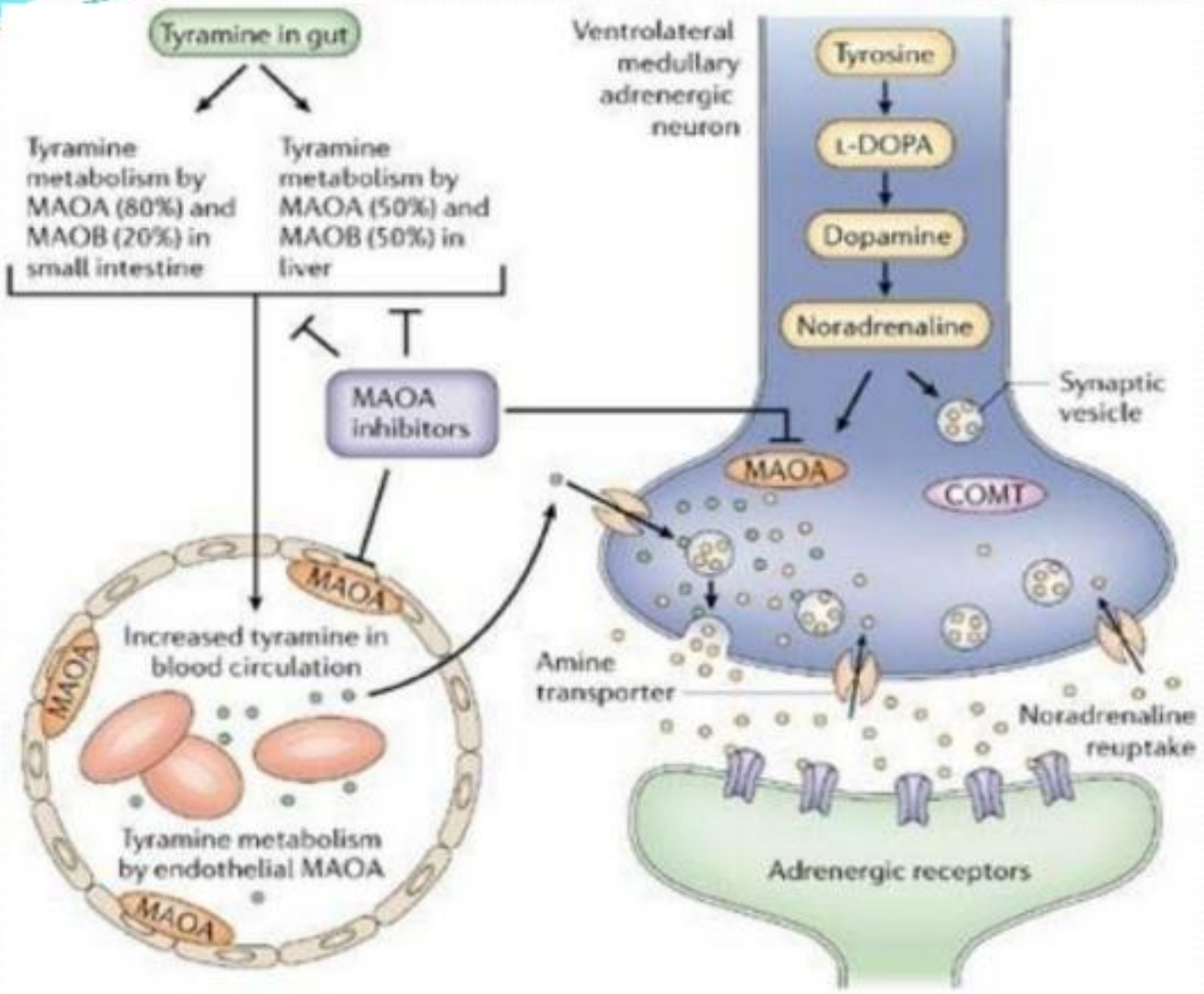
التأثيرات الجانبية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

- حصر المستقبلات المسكارينية: اضطراب رؤية، جفاف فم، احتباس بولي، إمساك، تفاقم الزرق مغلق الزاوية
- حصر المستقبلات الأدرنرجية α: هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي
- تعتبر زيادة الوزن من التأثيرات الجانبية الشائعة
- تحدث الاضطرابات الجنسية بنسبة أقل من الـ SSRIs
- استعمال الـ TCAs قد يسبب حدوث بطء في النقل القلبي، بشكل مشابه لل quinidine، الأمر الذي يؤهب لحدوث اضطرابات في نظم القلب مهددة للحياة
- تتميز الـ TCAs بهامش أمان ضيق (مثلاً إعطاء 5-6 أضعاف جرعة الـ imipramine قد يكون قاتلاً)
- يجب إعطاء كميات قليلة من هذه الأدوية لمرضى الاكتئاب الذين لديهم أفكار انتحارية، مع مراقبتهم بشكل دقيق

مثبطات الـ Monoamine oxidase (MAO)

- الـ MAO هو أنزيم ميتوكوندري، موجود في الأعصاب والنسج الأخرى كالكبد والأمعاء
- يعمل الـ MAO في العصبون كصمام أمان حيث يقوم بتعطيل الكميات الزائدة من النواقل العصبية (NA, D, 5HT)
- تقوم مثبطات الـ MAO بتثبيط هذا الأنزيم بشكل عكوس أو غير قابل للعكس، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة النواقل العصبية في المسافة المشبكية والعصبونات ماقبل المشابك
- يعتقد أن آلية عمل هذه الأدوية تعتمد على زيادة تفعيل المستقبلات الأدرنرجية والسيروتونية
- نذكر من المركبات المستعملة في الوقت الحاضر في معالجة الاكتئاب:

phenelzine, tranylcypromine, selegiline, moclobemide, isocarbaxozid



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

آلية تأثير مثبطات الـ MAO

الاستعمالات العلاجية لمثبطات الـ MAO

- تستعمل مثبطات الـ MAO في معالجة الاكتئاب في حال عدم الاستجابة أو الحساسية تجاه الـ TCAs، أو المرضى الذين لديهم قلق شديد
- المرضى الذين لديهم بطء نفسي حركي، قد يستفيدون من التأثيرات المنبهة لمثبطات الـ MAO
- هناك نمط خاص من الاكتئاب يدعى الاكتئاب اللانموذجي atypical d.، يستجيب بشكل جيد لمثبطات الـ MAO
- على الرغم من فعاليتها في معالجة الاكتئاب، فإن مثبطات الـ MAO تعتبر الخط الأخير بسبب خطر التداخلات الدوائية-الدوائية، والغذائية-الدوائية
- لا يظهر التأثير المضاد للاكتئاب قبل مرور عدة أسابيع
- تفيد مثبطات الـ MAO أيضاً في معالجة حالات الرهاب phobia states

التأثيرات الجانبية لمثبطات الـ MAO

- استعمال مثبطات الـ MAO في معالجة الاكتئاب محدود جداً بسبب التأثيرات الجانبية الشديدة، بسبب التداخلات الدوائية والدوائية-الغذائية

على سبيل المثال، يسبب الـ tyramine - الموجود في العديد من الأغذية والذي يتخرب بالـ MAO في الأمعاء- زيادة تحرر الـ catecholamines من النهايات العصبية، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث: صداع قفوي، تيبس الرقبة، تسرع قلب، غثيان، ارتفاع ضغط شرياني، اضطرابات نظم القلب، نوبات اختلاجية، وربما حوادث وعائية دماغية

- يمكن أن تسبب أيضاً هبوط ضغط انتصابي واضطراب في الرؤية
- يجب عدم مشاركة مثبطات الـ MAO مع الـ SSRIs بسبب خطر حدوث متلازمة السيروتونين المهددة للحياة (يجب وقف أي منهما لمدة أسبوعين على الأقل قبل البدء باستعمال دواء آخر)

متلازمة السيروتونين Serotonin syndrome

- حالة مهددة للحياة ناجمة عن مشاركة مثبطات الـ MAO مع المثبطات الانتقائية لعود التقاط الـ serotonin
- الأعراض والعلامات السريرية:

- عدم ثبات الجهاز العصبي الذاتي autonomic instability (تغيرات في نظم القلب والضغط الشرياني labile HR/BP)
- ترفع حروري hyperthermia
- صمل rigidity ورمع عضلي myoclonus
- تخليط confusion وهذيان delerium
- نوبات اختلاجية seizures
- سبات coma

الأغذية والأدوية التي يمنع مشاركتها مع مثبطات الـ MAO

Foods الأغذية	Drugs الأدوية
الأجبان اللحوم الأسماك الكبد الدجاج صلصة الصويا البيرة	amphetamine ephedrine منقصات الشهية مضادات الاحتقان مقلدات الودي

اختيار الدواء المضاد للاكتئاب

- يتم اختيار الدواء المضاد للاكتئاب حسب:
  - آلية التأثير
  - التأثيرات الفارماكولوجية الأخرى
  - انتظام الفعالية
  - التأثيرات غير المرغوبة
  - الحالة الفيزيولوجية للمريض
  - الأمراض المرافقة

ضوابط استعمال الأدوية المضادة للاكتئاب

- يجب التقيد أثناء استعمال مضادات الاكتئاب بالأمور التالية:

- الانتظار لمدة 3-6 أسابيع حتى ظهور التأثير المضاد للاكتئاب.
- مراقبة زوال التثبيط والارتكاس الانتحاري.
- متابعة العلاج بالمقدار الكافي الذي أحدث التحسن لمدة 4 أشهر على الأقل لمنع حدوث النكس.
- متابعة العلاج الواقي لمنع النكس في بعض الأشكال الاكتئابية لبضع سنوات
- ضبط المقدار اللازم عند المسن بحيث لا يتجاوز نصف المقدار المستعمل عند الشاب أو الكهل.
- اختيار الدواء المضاد للاكتئاب الأكثر أماناً عند الحامل أو المرضع
- تجنب وقف الدواء بشكل فجائي خشية عودة ظهور الأعراض (متلازمة الفطام).
- تبديل الدواء بآخر في الحالات المعندة على العلاج