

نسخه نویسی بیماری‌های شایع ۷

## دارودرمانی بیماری‌های اعصاب و روان



# دارودرمانی بیماری‌های اعصاب و روان

تألیف

**دکتر ناعمه نیک ورز**

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

**دکتر حسین خلیلی**

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

**دکتر زهرا صحرايي**

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

**دکتر پدیده قائلی**

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان



**دارودرمانی بیماری‌های اعصاب و روان**

فروست: ۸۱۴

ناشر: انتشارات کتاب ارجمند

صفحه‌آرا: آیدا روستا

طراح جلد: فاطمه پاشاخانلو

چاپ: سامان، صحافی: روشنگر

چاپ اول، اردیبهشت ۱۳۹۲، ۲۲۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۲۷۵-۴

[www.arjmandpub.com](http://www.arjmandpub.com)

این اثر، مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف، ناشر، نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

سرشناسه: نیک‌ورز، ناعمه، ۱۳۶۳-  
عنوان و نام‌پدیدآورنده: دارودرمانی  
بیماریهای اعصاب و روان/ تألیف ناعمه نیک‌ورز،  
زهرا صحرائی، حسین خلیلی  
مشخصات نشر: تهران، کتاب ارجمند، ۱۳۹۲  
مشخصات ظاهری: ۵۰۴ ص. رقی  
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۲۷۵-۴  
موضوع: روان‌دروشناسی  
موضوع: داروهای روان‌پزشکی  
موضوع: اعصاب - بیماریها - درمان  
موضوع: بیماریهای روانی - درمان  
شناسه افزوده: صحرائی، زهرا، ۱۳۵۹-  
شناسه افزوده: خلیلی، حسین، ۱۳۵۲-  
رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۲ ن/۳۱۵ RM  
رده‌بندی دیویی: ۶۱۵/۷۸  
شماره کتابشناسی ملی: ۳۱۰۹۹۸۹

**مرکز پخش: انتشارات ارجمند**

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خ کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۹۷۷۰۰۲  
شعبه اصفهان: خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارجریب، تلفن ۶۲۸۱۵۷۴-۰۳۱۱  
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش، تلفن ۸۴۴۱۰۱۶-۰۵۱۱  
شعبه بابل: خ گنج افروز، پاساژ گنج افروز، تلفن ۲۲۲۷۷۶۴-۰۱۱۱  
شعبه رشت: خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۳۲۲۲۸۷۶-۰۱۳۱  
شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن ۰۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰  
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن ۷۲۸۲۰۴۴-۰۸۳۱

**بها: ۲۲۰۰۰ تومان**

با ارسال پیامک به شماره ۰۵۹۹ ۰۵۹۹ ۱۰۰۰۰۰۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:

دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک	ارسال عدد ۱:
دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک	ارسال عدد ۲:
دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل	ارسال ایمیل:

## فهرست مطالب

بخش اول: مروری بر داروهای مورد استفاده در بیماری‌های اعصاب و روان..... ۱۳

فصل ۱: داروهای ضدافسردگی..... ۱۵

- ۱۷.....ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای.....
- ۱۹.....داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین.....
- ۲۱.....داروهای دسته SSRI.....
- ۲۶.....داروهای دسته تری آزولوپیریدین.....
- ۲۷.....ضدافسردگی‌های دسته آمینوکتون.....
- ۲۸.....ضدافسردگی‌های دسته تتراسیکلیک‌ها.....
- ۲۹.....داروهای دسته مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOIs).....
- ۳۱.....غلظت پلاسمایی و پاسخ بالینی.....
- ۳۱.....پایش غلظت پلاسمایی.....
- ۳۲.....تداخلات داروهای ضدافسردگی.....
- ۳۷.....اشکال داروهای ضدافسردگی (\*فرم‌های ژنریک).....

فصل ۲: داروهای ضدسایکوز (Antipsychotic Drugs)..... ۴۰

- ۴۰.....داروهای نسل اول.....
- ۴۱.....داروهای نسل دوم.....
- ۴۵.....مرور عوارض جانبی داروهای آنتی‌سایکوتیک.....

فصل ۳: لیتیم..... ۶۵

- ۶۵.....ارزیابی‌های قبل از شروع درمان.....
- ۶۹.....آموزش به بیمار.....
- ۶۹.....مسمومیت با لیتیم.....
- ۷۰.....تداخلات دارو و غذا.....
- ۷۱.....اشکال دارویی ( فرم ژنریک).....

فصل ۴: داروهای آرام‌بخش و خواب‌آور..... ۷۲

- ۷۲.....بنزودیازپین‌ها.....
- ۸۴.....داروهای خواب‌آور گروه Z (آگونست‌های غیربنزودیازپینی گیرنده GABA-A).....
- ۸۷.....داروهای خواب‌آور مؤثر بر گیرنده ملاتونین.....
- ۸۸.....بوسپیرون.....

فصل ۵: داروهای محرک..... ۹۰

- ۹۳.....عوارض جانبی غیررایج اما بالقوه خطرناک.....
- ۹۶.....داروهای غیرمحرک مورد استفاده در درمان ADHD.....

**فصل ۶ : داروهای ضد تشنج (Antiepileptic Drugs) ..... ۱۰۰**

۱۰۰	کاربامازپین (Carbamazepine).....
۱۰۳	فنیتوئین (Phenyton).....
۱۰۶	والپروات سدیم (Valproate sodium).....
۱۰۹	فنو باربیتال (Phenobarbital).....
۱۱۱	پرگابالین (Pregabalin).....
۱۱۲	گاباپنتین (Gabapentin).....
۱۱۴	لاموتریزین (Lamotrigine).....
۱۱۶	تیاگابین (Tiagabine).....
۱۱۸	توپیرامات (Topiramate).....
۱۲۰	لوتیراستام (Levetiracetam).....
۱۲۱	اکس کاربازپین (Oxcarbazepine).....
۱۲۳	روفینامید (Rufinamide).....
۱۲۴	لاکوزامید (Lacosamid).....
۱۲۵	زونیسامید (Zonisamide).....
۱۲۶	اتوسوکسیماید (Ethosuximide).....

**فصل ۷ : داروهای مورد استفاده در درمان انواع سردرد..... ۱۲۹**

۱۳۰	تریپتان‌ها (Triptans).....
۱۳۵	آلکالوئیدهای ارگوت.....
۱۴۰	داروهای پیشگیری کننده از ایجاد سردرد.....
۱۴۵	داروهای مورد استفاده در پیشگیری از ایجاد سردرد خوشه‌ای (Cluster).....

**فصل ۸ : داروهای مورد استفاده در بیماری مولتیپل اسکلروز (MS)..... ۱۴۶**

۱۴۶	کورتیکو استروئیدها.....
۱۵۲	اینترفرون (Interferon).....
۱۶۱	گلاتیرامر (Copaxone®).....
۱۶۳	میتوکسانترون (Novantrone®).....
۱۶۶	ناتلیزوماب (Tysabri®).....
۱۶۹	فینگولیمود (Gilenya®).....

**فصل ۹ : داروهای مورد استفاده در درمان بیماری پارکینسون..... ۱۷۴**

۱۷۵	آگونیست‌های دوپامین.....
۱۷۷	پرامی پکسول (Mirapex®).....
۱۸۱	روتی گوتن (Rotigotine).....
۱۸۶	آمانتادین (Amantadine).....
۱۸۸	داروهای مهارکننده آنزیم کاتکول - اُ - متیل ترانسفراز.....
۱۹۰	داروهای مهارکننده مونوآمینو اکسیداز.....
۱۹۱	داروهای آنتیکولینرژیک.....
۱۹۲	داروهای تحقیقاتی مورد بررسی برای درمان بیماران مبتلا به پارکینسون.....

فصل ۱۰: داروهای مورد استفاده در درمان فراموشی (دمانس، آلزایمر).....	۱۹۴
دونپزیل (Aricept®) Donepezil.....	۱۹۴
ریواستیگمین (Exelon®) Rivastigmine.....	۱۹۶
گالانتامین (Reminyl®) Galantamine.....	۱۹۷
ممانتین (Namenda®) Memantine.....	۱۹۹

**بخش دوم: بیماری‌های شایع اعصاب و روان..... ۲۰۱**

فصل ۱۱: اختلالات افسردگی (Depressive Disorders).....	۲۰۳
معیارهای تشخیصی DSM-IV برای افسردگی ماژور.....	۲۰۶

فصل ۱۲: اسکیزوفرنی.....	۲۴۷
اپیدمیولوژی.....	۲۴۷
معانی برخی واژگان رایج در بیماری اسکیزوفرنی.....	۲۵۲
راهکارهای درمانی برای کنترل عوارض خارج هرمی داروهای آنتی‌سایکوتیک.....	۲۷۰
فاکتورهای قابل توجه در هنگام ارزیابی علل عدم پاسخ مناسب به درمان.....	۲۷۴
پایش غلظت سرمی.....	۲۸۳
سایر داروهای مورد استفاده در درمان بیماران اسکیزوفرنی.....	۲۸۴
بارداری و اسکیزوفرنی.....	۲۸۶
اسکیزوفرنی در کودکان.....	۲۸۷
درمان‌های مکمل و ترکیبی.....	۲۸۷

فصل ۱۳: اختلالات خلقی دوقطبی (Bipolar Disorders).....	۲۹۲
معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR برای دوره‌های مانیک.....	۲۹۴
اپیدمیولوژی.....	۲۹۵
مشکلات ناشی از اختلال خلقی دوقطبی.....	۳۰۰
مروری کلی بر درمان اختلال خلقی دوقطبی.....	۳۰۱
درمان فاز حاد مانیا.....	۳۰۳
مصرف لیتیوم در بارداری.....	۳۰۵
داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک.....	۳۰۷
داروهای ضد تشنج.....	۳۰۸
درمان ترکیبی.....	۳۰۹
بنزودیازپین‌ها و داروهای آنتی‌سایکوتیک برای کنترل برآشفگی حاد در فاز مانیا.....	۳۱۰
درمان افسردگی حاد در اختلال دوقطبی.....	۳۱۱
لاموتریژین.....	۳۱۲
داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک.....	۳۱۳
درمان نگهدارنده در اختلال خلقی دوقطبی.....	۳۱۵
داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک.....	۳۱۵
شوک درمانی (ECT).....	۳۱۶

**فصل ۱۴ : اختلالات اضطرابی..... ۳۱۸**

۳۲۰	ایپیدمیولوژی.....
۳۲۰	علل ثانویه اضطراب.....
۳۲۱	اختلال اضطرابی فراگیر.....
۳۲۲	معیارهای تشخیصی GAD در سیستم DSM-IV-TR.....
۳۲۳	عوامل مؤثر در انتخاب بنزودیازپین‌ها.....
۳۲۹	سایر داروهای مؤثر در درمان اختلال اضطرابی فراگیر.....
۳۲۹	بوسپیرون.....
۳۳۰	اختلال پانیک.....
۳۳۳	داروهای SSRI و ونلافاکسین.....
۳۳۴	بنزودیازپین‌ها.....
۳۳۸	فازهای درمان در اختلال پانیک.....
۳۳۹	اختلالات فوبیا.....
۳۴۰	اختلال اضطرابی اجتماعی.....
۳۴۱	ایپیدمیولوژی و دوره بیماری.....
۳۴۲	داروهای SSRI و ونلافاکسین.....
۳۴۳	درمان اختلال اضطرابی اجتماعی در کودکان.....
۳۴۴	فازهای درمان.....
۳۴۵	فوبیای خاص.....
۳۴۶	اختلال استرس پس از حادثه (PTSD).....
۳۴۶	معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR برای اختلال استرس پس از حادثه.....
۳۴۷	ایپیدمیولوژی و دوره بیماری.....
۳۴۹	داروهای دسته SSRI.....
۳۵۲	اختلال وسواس اجباری(OCD).....
۳۵۳	ایپیدمیولوژی و دوره بالینی.....

**فصل ۱۵ : اختلالات خواب..... ۳۶۰**

۳۶۱	ایپیدمیولوژی.....
۳۶۲	مراحل خواب.....
۳۶۵	اثرات داروها بر سیستم‌های عصبی - شیمیایی دخیل در فرایندهای خواب و بیداری.....
۳۶۶	بی‌خوابی (Insomnia).....
۳۶۷	ایپیدمیولوژی.....
۳۷۹	بی‌خوابی و اختلالات روان‌پزشکی.....
۳۸۱	بی‌خوابی در افراد مسن.....
۳۸۲	بی‌خوابی در کودکان.....
۳۸۵	بی‌خوابی در دوران بارداری و شیردهی.....
۳۸۵	قطع تنفس هنگام خواب (Sleep Apnea).....
۳۸۶	آپنه انسدادی هنگام خواب (OSA).....
۳۸۸	آپنه تنفسی مرکزی هنگام خواب (CSA).....
۳۸۹	نارکولپسی.....



اختلالات ریتم شبانه‌روزی.....	۳۹۳
سندرم پای بی‌قرار (RLS) Restless Leg syndrome.....	۳۹۵
حرکت دوره‌های اعضا یا پا در طول خواب (PLMS).....	۳۹۷
<b>فصل ۱۶: اختلال بیش‌فعالی - فقدان توجه (ADHD) در کودکان، نوجوانان و</b>	
<b>بزرگسالان.....</b>	<b>۳۹۹</b>
اپیدمیولوژی.....	۳۹۹
<b>فصل ۱۷: بیماری پارکینسون.....</b>	
اپیدمیولوژی.....	۴۰۹
علائم بالینی پارکینسون.....	۴۰۹
مروورکی بر درمان پارکینسون.....	۴۱۱
<b>فصل ۱۸: بیماری صرع (Epilepsy).....</b>	
دسته‌بندی حملات صرع.....	۴۲۶
درمان حملات صرع.....	۴۲۹
صرع ایسانس (پتی مال) - غیاب - Absence seizure.....	۴۳۹
درمان صرع در سالمندان.....	۴۴۰
تشنج به‌دنبال تب بالا (Febrile Seizure).....	۴۴۰
مصرف داروهای ضدصرع در خانم‌ها.....	۴۴۲
صرع پایدار یا مقاوم (Status epilepticus).....	۴۴۴
<b>فصل ۱۹: بیماری‌های عروق مغزی (Cerebrovascular Disorders).....</b>	
اپیدمیولوژی.....	۴۴۷
پاتوفیزیولوژی.....	۴۴۹
سکته مغزی و حوادث ایسکمیک.....	۴۵۷
کاربرد داروهای ترومبولیتیک در بیماران سکته مغزی.....	۴۶۰
خونریزی تحت عنکبوتیه (ساب آراکنوئید).....	۴۶۱
<b>فصل ۲۰: دمانس و آلزایمر.....</b>	
بیماری آلزایمر (Alzheimer Disease).....	۴۶۳
دمانس عروقی (Vascular Dementia).....	۴۶۹
دمانس اجسام لوی (Lewy body dementia).....	۴۷۱
<b>فصل ۲۱: بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS).....</b>	
اپیدمیولوژی.....	۴۷۳
پاتوفیزیولوژی.....	۴۷۵
تظاهرات بالینی.....	۴۷۶
درمان بیماری MS.....	۴۷۹
ام اس و بارداری.....	۴۸۶
<b>فصل ۲۲: سردرد.....</b>	
.....	۴۸۸

۴۸۹	.....	میگرن (Migrane)
۴۸۹	.....	پاتوژنز میگرن
۴۹۰	.....	اپیدمیولوژی
۴۹۱	.....	درمان میگرن
۴۹۷	.....	میگرن مقاوم به درمان (Interactable Migrane)
۴۹۹	.....	سردرد خوشه‌ای (Cluster)
۴۹۹	.....	پاتوفیزیولوژی
۵۰۰	.....	درمان سردرد خوشه‌ای
۵۰۲	.....	سردرد تنشی
۵۰۲	.....	پاتوفیزیولوژی

## پیش‌گفتار

مشکلات اعصاب و روان همانند اضطراب، بی‌قراری، ترس، استرس، بی‌خوابی، افسردگی و سردرد از جمله اختلالات شایع فردی در جامعه می‌باشند. بیماری‌هایی همانند اسکیزوفرنی، اختلالات دوقطبی، صرع، پارکینسون، مولتیپل اسکلروز، آلزایمر و دمانس و حوادث ایسکمیک مغزی اختلالات مزمن روانی-عصبی بوده که در کنار تحت تاثیر قرار دادن کیفیت زندگی بیماران باعث تحمیل هزینه و مرگ و میر می‌شوند. مشکل عمده در این گروه از بیماران تشخیص صحیح و سریع بیماری و شروع مداخلات درمانی می‌باشد. متأسفانه بسیاری از افراد به مشکلات روانپزشکی توجه کافی نداشته و بدلیل ترس از برچسب این اختلالات در مراحل اولیه مراجعه نداشته و تشخیص داده نمی‌شوند. در مراحل پیشرفته‌تر بیماری معمولاً عوارض بیماری ظاهر شده و موفقیت درمانی کمتر است. مداخلات درمانی در بیماری‌های اعصاب و روان شامل روان‌درمانی، دارودرمانی و درمان‌های دیگر از جمله درمان با شوک الکتریکی می‌باشند. بسیاری از بیماران نیازمند به درمان با داروهای سایکوتروپیک مناسب می‌باشند. همانند دیگر مداخلات درمانی، دارودرمانی اختلالات اعصاب و روان امری تخصصی بوده که توسط متخصصین مربوطه انجام می‌شود. انتخاب داروی مناسب، پایش اثربخشی و عوارض دارویی، توجه به تداخلات دارویی و آموزش بیماران بسیار حائز اهمیت است. زمان دارودرمانی این بیماران معمولاً طولانی مدت بوده و همکاری بیماران با رژیم‌های درمانی و توجه به هزینه- اثربخشی درمان اهمیت فراوان دارد. خوشبختانه با توجه به اهمیت دادن شرکت‌های دارویی به کاهش عوارض جانبی داروها، داروهای جدید مورد استفاده در درمان بیماری‌های اعصاب و روان در کنار اثربخشی مناسب، دارای پروفایل عوارض و تداخلات دارویی قابل قبول‌تری می‌باشند.

مطالب این کتاب در دو بخش جمع‌آوری شده است. در بخش اول به معرفی تفصیلی داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌های شایع اعصاب و

روان پرداخته شده است. در این بخش به معرفی مکانیسم اثر، عوارض جانبی، مشخصات فارماکوکینتیکی، اثربخشی، تداخلات دارویی و مصرف در گروه‌های خاص برای هر گروه دارویی پرداخته شده است. در این بخش به معرفی مکانیسم اثر، عوارض جانبی، مشخصات فارماکوکینتیکی، اثربخشی، تداخلات دارویی و مصرف در گروه‌های خاص برای هر گروه دارویی پرداخته شده است. در این بخش از کتاب، ضمن معرفی داروهای جدیدتر در اختلالات اعصاب و روان، به اشکال دارویی موجود در ایران نیز به طور کجرا پرداخته شده است. در بخش دوم کتاب به درمان‌شناسی بیماری‌های رایج اعصاب و روان پرداخته اشاره شده است. معرفی بیماری، اپیدمیولوژی و اتیولوژی، معیارهای تشخیصی، علائم بالینی، درمان (دارویی و غیردارویی) برای هر بیماری در نظر گرفته شده است. مشخصه عمده این بخش از کتاب مقایسه اثربخشی درمان‌های مختلف و انتخاب درمان بر اساس آخرین راهنماهای معتبر دنیا می‌باشد. سعی شده است جهت توضیح بیشتر برخی از مباحث از نسخ واقعی استفاده شود و نکات موردنیاز در قالب نسخه ارائه گردد.

بی‌شک این مجموعه حاوی اشکالات فراوان می‌باشد که بازخورد خوانندگان و صاحب‌نظران محترم در تصحیح این کتاب در چاپ بعدی کتاب برای ما بسیار ارزشمند است.

**مؤلفان**

## بخش اول

مروری بر داروهای مورد  
استفاده در بیماری‌های  
اعصاب و روان



# فصل ۱

## داروهای ضد افسردگی

این داروها در گروه‌های زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

1. Tricyclic Antidepressants (TCA)  
داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای
2. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)  
مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین
3. Serotonin / Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI)  
مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین
4. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI)  
داروهای مهارکننده آنزیم مونوآمین اکسیداز
5. داروهای متفرقه  
5-1 Aminoketone (Bupropion)  
5-2 Triazolo pyridines (Trazodone , Nefazodone)  
5-3 Tetracyclic (Mirtazapine )

اثرات این داروها بر روی نوروترانسمیترهای مختلف و برخی خواص فارماکوکینتیکی آن‌ها در جدول شماره ۱-۱ مقایسه شده است.

**جدول ۱-۱** مقایسه مشخصات فارماکوکینتیک و اثرات نوروترانسمیتری داروهای ضدافسردگی

دارو	سبب‌ترین	نورانی‌ترین	دوپامین	فراهمی زیستی (خوراکی)	اتصال پروتئینی	نیمه عمر (ساعت) (متابولیت فعال)
داروهای دسته SSRI						
Fluoxetine	++++	0/+	0	80%	95%	24-72 (146)
Sertraline	++++	0/+	+	>44%	95%	26 (66)
Paroxetine	++++	+	0	64%	99%	24
Citalopram	++++	0	0	80%	<80%	33
Escitalopram	++++	0	0	80%	56%	27-32
داروهای دسته SNRI						
Venlafaxine	++++	+++	0	92%	25-29%	4 (10)
Desvenlafaxine	+++	+++	0	80%	30%	11
Duloxetine	++++	++++	0	50%	>90%	12 (8-17)
داروهای دسته Triazolopyridine						
Trazodone	++	0	0	نامشخص	92%	7-8
Nefazodone	++	0	0	20%	99%	2-4 (1.5-18h)*
دسته Aminoketone						
Bupropione	0/+	+	+	>90%	85%	10-21
داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCA)						
Desipramine	+	++++	0/+	51%	90%	12-28
Nortriptyline	++	+++	0	46-56%	92%	15-56
Amitriptyline	++++	++++	0	37-49%	95%	9-46(18-56)
Imipramine	+++	++	0/+	19-35%	95%	6-28(12-28)
Doxepin	+++	+	0	17-37%	68-85%	11-23
دسته Tetracyclic						
Mirtazapine	+++	++++	0	50%	85%	20-40

\* نفازودون دارای سه متابولیت فعال می‌باشد: (هیدروکسی نفازودون با نیمه عمر ۴-۱/۵ h، M - کلروفینیل پپرازین با نیمه عمر ۸-۴ h، تری آزول دیون با نیمه عمر ۱۸ h)



## ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای

اگرچه داروهای دسته TCA در درمان همه انواع افسردگی مؤثر هستند اما استفاده از آن‌ها به دلیل وجود داروهای دیگر با کارایی درمانی مشابه، عوارض کمتر و خطرات کمتر در صورت مصرف در دوزهای بالاتر کاهش پیدا کرده است. همه داروهای دسته TCA با مهار باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین باعث تقویت اثر این دو نوروترنسمیتر می‌شوند، اما قدرت باز جذب و میزان انتخابی بودن این اثر در بین داروهای مختلف متفاوت است. آمین‌های نوع سوم (آمی‌تریپتیلین، کلومیپرامین، ایمی‌پرامین، دوکسپین، تریمیپرامین) اثر مهار قوی‌تری بر بازجذب سروتونین دارند در حالی که آمین‌های نوع دوم (نورتریپتیلین، دزیپرامین، پروتریپتیلین) اثر مهار قوی‌تری بر بازجذب نوراپی نفرین دارند. داروهای این دسته بر سایر گیرنده‌های سیستم کلینرژیک و سیستم قلبی-عروقی نیز اثر می‌کنند و همین مسئله موجب بروز عوارض زیاد این داروها می‌شود.

## عوارض جانبی

همان‌گونه که ذکر شد داروهای TCA بر نوروترنسمیترهای مختلفی اثر می‌کنند و موجب ایجاد طیف وسیعی از اثرات فارماکولوژیک می‌شوند که برخی از آن‌ها عوارض جانبی ناخواسته اما قابل‌انتظاری هستند. اغلب عوارض رایج این داروها وابسته به دوز بوده و از اثرات آنتی‌کلینرژیک این داروها ناشی می‌شوند (شامل خشکی دهان، یبوست، تاری دید، احتباس ادرار، احساس سبکی سر و عدم تعادل هنگام ایستادن، تاکی‌کاردی، اختلال در حافظه و در دوزهای بالاتر باعث توهم می‌شوند). داروهای TCA دارای اثر خواب‌آوری زیادی هستند و معمولاً برای پیشگیری از ایجاد اختلال در عملکرد فرد، هنگام خواب تجویز می‌شوند. این داروها می‌توانند باعث گیجی یا اختلال در حافظه کوتاه مدت شوند که به ویژه در افراد مسن مشکل‌ساز خواهد بود. اگرچه ممکن است آمین‌های نوع دوم از این نظر بیشتر قابل تحمل باشند اما همه داروهای TCA تا حدی باعث اختلال در تمرکز یا سطح هوشیاری فرد می‌شوند. نسبت به عوارض این داروها تا حدودی تحمل ایجاد می‌شود اما این

عوارض به میزان زیادی بر پایداری بیمار به رژیم درمانی (خصوصاً افراد مسن و بیمارانی که در فاز نگهدارنده درمان طولانی‌مدت هستند) تأثیر می‌گذارند. افت فشارخون وضعیتی یک عارضه رایج، وابسته به دوز و مشکل ساز برای بیمار است که بواسطه اثر داروهای TCA بر گیرنده‌های سیستم آدرنرژیک ایجاد می‌شود. این داروها باعث اختلال هدایت قلبی شده و حتی ممکن است در بیمارانی که اختلال زمینه‌ای هدایت قلبی دارند باعث بلوک قلبی شوند. مسمومیت با این داروها می‌تواند منجر به بروز آریتمی‌های قلبی شود. در سال ۲۰۰۹، FDA هشدار در مورد داروی دزیرامین منتشر کرد مبنی بر اینکه احتمال مرگ در بیماران دریافت کننده این دارو که سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی قلبی، بی‌نظمی ریتم قلبی و اختلالات هدایتی قلب دارند بیشتر است. بنابراین به طور کلی در تجویز داروهای TCA خصوصاً در دوزهای بالا به افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی و یا سابقه خانوادگی حوادث قلبی باید احتیاط کرد. سایر عوارض جانبی داروهای TCA که ممکن است باعث کاهش پایداری بیمار به مصرف دارو شوند شامل افزایش وزن و اختلال جنسی است. علائم ناشی از قطع ناگهانی داروهای TCA اغلب بدلیل افزایش ناگهانی در فعالیت کلینرژیک بوده و شامل تهوع، اسهال، بی‌خوابی، احساس سبکی سر، ناپایداری حین ایستادن و احساس بی‌قراری می‌باشد. این عوارض بیشتر در قطع ناگهانی این داروها در بیماری که دوزهای روزانه بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم را مصرف می‌کرده است بروز پیدا می‌کنند. بنابراین با توجه به توضیحات داده شده داروهای TCA نباید ناگهانی قطع شوند و باید ابتدا دوز را به تدریج کاهش داد و سپس قطع کرد. برای کاهش خشکی دهان ناشی از داروهای TCA باید به بیمار توصیه کرد به جای استفاده از نوشیدنی‌های شیرین و پرکالری از نوشیدنی‌های رژیمی یا آدامس‌های بدون قند یا آب نبات استفاده کند.

### فارماکوکینتیک

فراهمی زیستی اغلب داروهای TCA به دلیل اثر عبور اول کبدی کم است (۷۰٪ - ۳۰٪) و فراهمی زیستی این داروها در بین افراد مختلف به میزان زیادی متغیر است. این داروها حجم توزیع بالایی دارند، به صورت گسترده و

با قدرت پیوند زیاد به آلومین، گلبول‌های قرمز،  $\alpha_1$ -اسید گلیکوپروتئین و لیپوپروتئین متصل می‌شوند. مسیرهای اصلی متابولیسم این داروها شامل دیمتلاسیون، هیدروکسیلاسیون آروماتیک و آلیفاتیک و کنژوگه شدن با گلوکورونیک اسید می‌باشند. همچنین این داروها دارای سیکل روده‌ای-کبدی هستند. متابولیسم داروهای TCA در دوزهای معمول از کینتیک خطی پیروی می‌کند. ممکن است نیمه عمر حذف این داروها در بیماران مختلف متفاوت باشد.

فاکتورهایی که بر غلظت پلاسمایی داروهای TCA تأثیر می‌گذارند شامل سن، فاکتورهای ژنتیکی، سیگار کشیدن، وضعیت بیماری و مصرف همزمان با سایر داروها هستند. بیماری کبدی ممکن است باعث افزایش غلظت پلاسمایی داروهای TCA شود. نارسایی کلیوی تأثیری بر متابولیسم نورتریپتیلین ندارد اما متابولیت ۱۰-هیدروکسی آن ممکن است تجمع پیدا کند. در ضمن در نارسایی کلیه ممکن است اتصال پروتئینی کاهش پیدا کرده و در نتیجه حساسیت به دارو افزایش یابد. افراد درمانگر باید به این نکته توجه داشته باشند که داروهای TCA در افراد مسن غلظت پلاسمایی بیشتری ایجاد می‌کنند.

### داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین

ونلافاکسین در دوزهای کم مهارکننده بازجذب سروتونین و در دوزهای زیاد مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین است. متابولیت اولیه فعال این دارو با نام desvenlafaxine هم مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است و برای درمان انواع اختلالات افسردگی مورد تأیید اداره دارو و غذا آمریکا (FDA) قرار گرفته است. دولوکستین در هر دوزی مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است.

### عوارض جانبی

عوارض جانبی ونلافاکسین وابسته به دوز هستند. این دارو در دوزهای روزانه کمتر از ۱۵۰ میلی‌گرم باعث مهار بازجذب سروتونین شده و عوارض مشابه

داروهای SSRI دارد که شامل تهوع و اختلالات گوارشی، اختلال جنسی و اختلال در خواب بیمار است.

در دوزهای روزانه بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم عمده اثر این دارو مهار باز جذب نوراپی نفرین است و موجب بروز عوارضی مانند تاکی کاردی و افزایش فشارخون می‌شود. ونلافاکسین عمدتاً باعث افزایش در فشارخون دیاستولیک می‌شود و مقدار فشار خون پایه فرد قبل از مصرف دارو فاکتور مناسبی برای پیشگویی بروز یا عدم بروز این عارضه نیست. بنابراین در زمان درمان با ونلافاکسین فشارخون باید به صورت دوره‌ای اندازه‌گیری شود و اگر فشارخون بیمار مدام بالا باشد نیاز به کاهش دوز دارو و حتی در مواردی قطع دارو خواهد بود.

ذکر این نکته ضروری است که فرمولاسیون‌های مختلف ونلافاکسین بدلیل خواص فارماکوکینتیک متنوع و عوارض جانبی متفاوتی هم دارند. به‌عنوان مثال فرم‌های extended-release که غلظت پلاسمایی یکنواختی ایجاد می‌کنند بیشتر از فرم‌های سریع‌الرهش باعث اختلال جنسی در مردان می‌شوند. (۳۷٪ در مقابل ۶٪)

عمده‌ترین عوارض گزارش شده با دولوکستین شامل تهوع، خشکی دهان، یبوست، کاهش اشتها، بی‌خوابی و تعریق زیاد است.

### فارماکوکینتیک

ونلافاکسین دارای متابولیت فعالی به نام O-desmethyl venlafaxin است که کلیه اثرات فارماکولوژیک ونلافاکسین را دارا است و در درمان انواع افسردگی‌ها اثربخشی دارد. ونلافاکسین نیمه عمر کوتاهی در حد ۸-۵ ساعت دارد اما متابولیت فعال آن نیمه عمر طولانی‌تری (۱۱-۱۰ ساعت) دارد. در بین داروهای ضد افسردگی ونلافاکسین کمترین میزان اتصال پروتئینی را دارا است (۲۵-۳۰٪) و در نتیجه از این نظر تداخلات کمی با سایر داروها دارد.

Desvenlafaxin هیچ تمایلی برای گیرنده‌های کلینرژیک، هیستامینی و آدرنرژیک ندارد. این دارو تحت تأثیر مهار کننده‌های CYC2D6 قرار نمی‌گیرد اما مهار کننده‌های CYC3A4 ممکن است باعث کاهش متابولیسم آن شوند.

ونلافاکسین مهارکننده قوی ایزوآنزیم‌های CYP450 کبدی نیست و از این نظر تداخلات چندانی ندارد. دولوکستین هم نیمه عمر کوتاهی دارد و قطع ناگهانی آن پس از مصرف طولانی‌مدت ممکن است باعث بروز سندرم محرومیت از دارو شود. این دارو با شدت متوسطی باعث مهار آنزیم CYP2D6 کبدی می‌شود. همه داروهای دسته SNRI می‌توانند باعث ایجاد سندرم سروتونین شوند و این مسئله اهمیت توجه به داروهایی که همزمان با این دسته مصرف می‌شوند را نشان می‌دهد.

در نارسایی کبدی و کلیوی ممکن است کلیرانس ونلافاکسین کاهش پیدا کند و دوز دارو باید در این بیماران تنظیم شود.

### داروهای دسته SSRI

این داروها در مقایسه با سایر داروهای ضدافسردگی عوارض قابل تحمل‌تری دارند و مسمومیت با داروهای این دسته خطر کمتری نسبت به سایر داروهای ضدافسردگی برای بیمار ایجاد می‌کند.

برای انتخاب یک دارو از بین داروهای این دسته باید به اختلاف‌های جزئی که داروهای این دسته در زمینه تداخلات دارویی و سایر پارامترهای فارماکوکینتیک (مانند نیمه عمر) و هزینه درمان دارند توجه کرد.

داروهای این دسته شامل فلوکستین، سرترالین، فلووکسامین، سیتالوپرام، پاروکستین و اس سیتالوپرام هستند.

### عوارض جانبی

داروهای این دسته تمایل کمی برای اتصال به گیرنده‌های هیستامینی، آلفا-آدرنرژیک و موسکارینی دارند و در نتیجه عوارض آنتی‌کلینرژیک و قلبی-عروقی کمتری نسبت به داروهای TCA دارند. قطع ناگهانی این داروها می‌تواند منجر به بروز سندرم محرومیت از دارو شود اما هر چه نیمه عمر دارو و نیمه عمر متابولیت‌های فعال آن بیشتر باشد احتمال بروز سندرم ناشی از قطع دارو کمتر می‌شود. اگرچه این داروها باعث کاهش علائم اضطراب ناشی

از افسردگی می‌شوند اما تعداد کمی از بیماران در ابتدای درمان با این داروها دچار افزایش اضطراب و برآشفتگی می‌شوند.

برخلاف تصور رایج، عوارض جانبی داروهای این دسته از داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای کمتر نیست اما عوارض داروهای SSRI معمولاً خفیف تر بوده و به میزان کمتری منجر به قطع دارو می‌شوند. علاوه بر این در بیمارانی که همزمان با افسردگی چندین بیماری زمینه‌ای دیگر نیز دارند، مصرف این داروها احتیاط کمتری نسبت به TCAs دارند.

عوارض جانبی ناشی از داروهای SSRI و (SNRI) را می‌توان در سه گروه کلی: عوارض گوارشی، عوارض سیستم عصبی مرکزی و عوارض جنسی طبقه‌بندی کرد.

*عوارض گوارشی:* همه داروهای این دسته می‌توانند باعث ایجاد تهوع شوند اما این عارضه معمولاً گذرا بوده و با گذشت هفته اول آغاز درمان کاهش خواهد یافت. بدلیل اینکه این داروها باعث تحریک موضعی دستگاه گوارش می‌شوند توصیه می‌شود بعد از مصرف غذا یا میان وعده خورده شوند که رعایت این مسئله خصوصاً در هفته اول درمان حائز اهمیت می‌باشد. مکانیسم دیگر در ایجاد تهوع ناشی از این داروها (به غیر از تحریک موضعی) فعال شدن Chemotrigger Zone (CTZ) بواسطه تحریک گیرنده‌های سروتونینی 5-HT<sub>3C</sub> است. تهوع ناشی از تحریک CTZ معمولاً تا زمان رسیدن دارو به سطح پایدار سرمی (Steady state) ایجاد نمی‌شود و در فواصل بین مصرف دوزهای دارو نیز ادامه خواهد داشت. تهوع ایجاد شده بواسطه این مکانیسم با ادامه مصرف دارو معمولاً از بین نمی‌رود و در بیمارانی که قادر به تحمل آن نباشند معمولاً نیاز به کاهش دوز یا قطع دارو خواهد بود. SSRIs ممکن است اثرات گذرا اما مشکل آفرینی بر عملکرد روده نیز داشته باشند. سرتالین، سیتالوپرام و فلوکستین باعث بروز اسهال در ۲۰-۱۵٪ بیماران می‌شوند که با ادامه درمان معمولاً پس از یک هفته بهبود خواهد یافت. بر خلاف داروهای ذکر شده، پاروکستین کمی تمایل به بلوک کردن گیرنده‌های موسکارینی دارد که می‌تواند باعث بروز عوارض آنتی‌کلینرژیک مانند یبوست، خشکی دهان و احتباس ادرار شود که این امر باعث کاهش تمایل به استفاده از

این دارو در بیماران دچار یبوست یا مصرف کنندگان همزمان سایر داروها با اثرات آنتی‌کلینریژیک می‌شود.

داروهای این دسته اثرات زیادی بر سیستم عصبی مرکزی دارند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها اختلال خواب می‌باشد. در مطالعات دیده شده که این داروها باعث دیر به خواب رفتن فرد و کاهش مدت زمان خواب مؤثر می‌شوند که این امر منجر به خواب آلودگی و خستگی صبحگاهی فرد می‌شود. بسیاری از مصرف کنندگان این داروها ذکر می‌کنند که رؤیاهای شبانه آن‌ها حالت واضح‌تری به خود گرفته و اکثراً در ساعات بیداری قابل یادآوری هستند که این امر مسئله‌ای است که همیشه دلپذیر و قابل قبول نخواهد بود. این داروها ممکن است باعث طولانی شدن مرحله REM خواب (خواب با حرکت سریع چشم‌ها) شوند و در نتیجه از طول مدت زمان خواب مؤثر کاسته خواهد شد. البته باید به این نکته توجه داشت که با شروع اثرات درمانی این داروها و کاهش علائم افسردگی، اختلالات خواب ناشی از خود بیماری ممکن است به میزان زیادی بهبود پیدا کنند. در مقایسه با داروهای ضد افسردگی قدیمی‌تر، داروهای SSRI به طور کلی ترکیبات فعال کننده‌ای در نظر گرفته می‌شوند که شدت این اثر در بین داروهای مختلف این دسته متفاوت است. به‌عنوان مثال فلوکستین بیشترین اثر فعال‌کنندگی را در این بین دارد که در بیماران دچار کاهش انرژی می‌تواند انتخاب مناسبی باشد اما مسلماً در بیماران دچار بی‌قراری (پریشانی) یا کسانی که دچار اشکال در به خواب رفتن هستند باعث بدتر شدن علائم خواهد شد. به همین دلیل معمولاً بهترین زمان مصرف فلوکستین صبح‌ها بعد از صبحانه است. ذکر این نکته ضروری است که لزوماً فلوکستین در همه بیماران اثرات فعال‌کنندگی ندارد و برخی افراد ممکن است به دنبال مصرف آن دچار احساس رخوت یا خواب آلودگی شوند. در ضمن احساس خواب آلودگی روزانه می‌تواند ناشی از عدم داشتن خواب مؤثر در شب بواسطه اثرات فعال‌کنندگی این دارو نیز باشد.

سرتالین، سیتالوپرام و اس‌سیتالوپرام هم باعث بی‌خوابی می‌شوند اما شدت بروز این عارضه کمتر از فلوکستین است. اثرات پاروکستین بر روی خواب افراد به هر دو صورت دیده می‌شود بطوری که نیمی از بیماران دچار

بی‌خوابی و نیمی دیگر دچار خواب آلودگی ناشی از این دارو می‌شوند. معمولاً فلووکسامین بیشتر از سایر داروهای این دسته باعث اثر خواب آلودگی می‌شود.

شکل دیگری از عوارض عصبی این داروها بدلیل تأثیر بر سیستم خارج هرمی (اکستراپیرامیدال) است. اثرات اکستراپیرامیدال این داروها شامل بی‌قراری (akathisia)، دیس تونی و علائم شبه پارکینسون است. شدت این عوارض می‌تواند در حد عوارض مشاهده شده با داروهای قوی ضد سایکوز باشد اما خوشبختانه میزان بروز این عوارض با SSRIs کمتر از داروهای ضد سایکوز است. از بین داروهای این دسته بیشترین عوارض اکستراپیرامیدال با پاروکستین گزارش شده است. عوارض شبه پارکینسون و دیس تونی ناشی از این داروها را با تجویز داروهای آنتی‌کلینرژیک و کاهش دوز می‌توان درمان کرد. بی‌قراری حاصل از مصرف این داروها معمولاً با کاهش دوز و یا مصرف دوزهای کم داروهای بتابلوکر کنترل می‌شود.

اختلال عملکرد جنسی ناشی از داروهای SSRI به طور متوسط در ۵۰-۳۰٪ بیماران دیده می‌شود و به نظر می‌رسد که میزان بروز این عوارض در مردان اندکی بیشتر از زنان است اما شدت آن‌ها ممکن است در زنان بیشتر باشد. تأخیر در رسیدن به حداکثر لذت جنسی (ارگاسم) شایع‌ترین عارضه ناشی از SSRIs و یا SNRIs است که باید از کاهش در میل جنسی که یکی از جنبه‌های سایکوپاتولوژی خود افسردگی است افتراق داده شود. بیشترین عوارض جنسی ناشی از مصرف این داروها با فلوکستین و پاروکستین گزارش شده است. به نظر می‌رسد این عوارض وابسته به دوز باشند و با کاهش در دوز روزانه دارو کمتر شوند. بر خلاف عوارض گوارشی و عصبی این داروها، اختلال عملکرد جنسی ناشی از آن‌ها معمولاً عارضه زودگذری نیست و فرد معالجتاً باید نسبت به رفع این عوارض یا کاهش آن‌ها اقدام کند.

عوارض دیگر مشاهده شده به دنبال مصرف این داروها که شیوع کمتری دارند شامل موارد زیر می‌باشند: سردرد، خشکی دهان، افزایش تعریق (معمولاً این عوارض با کاهش دوز، تجویز بلوک کننده‌های گیرنده آلفا مانند ترازوسین و پرازوسین، و داروهای آنتی‌کلینرژیک کاهش می‌یابند).



دندان قروچه ناشی از مصرف این داروها می‌تواند منجر به آسیب‌های دندانی و شکسته شدن آن‌ها شود. اغلب، بیماران ممکن است از بروز این عارضه شبانه آگاهی نداشته باشند اما از سردردهای دایمی و مبهم در ساعات صبح شاکی باشند. این عارضه وابسته به دوز با مصرف هر کدام از داروهای این دسته می‌تواند ایجاد شود و درمان‌های متعددی مانند بوسپیرون، بنزودیازپین‌ها، گاباپنتین برای رفع این عارضه پیشنهاد شده‌اند.

همه SSRIs و ونلافاکسین می‌توانند موجب بروز کاهش سدیم خون (سندرم ترشح نابجا هورمون آنتی‌دیورتیک) شوند و به نظر می‌رسد افراد مسن بیشتر در معرض خطر بروز این عارضه هستند. اثرات دراز مدت SSRIs بر وزن بدن متغیر بوده و به آسانی قابل پیش بینی نیست. البته باید به این نکته توجه داشت که کاهش اشتها یکی از رایج‌ترین علایم افسردگی است و ممکن است پس از دریافت یک دوره داروی ضد افسردگی کمی افزایش وزن به دنبال ایجاد اثرات درمانی مشاهده شود. مطالعات نشان داده‌اند که اثرات کاهنده وزن فلوکستین کوتاه‌مدت و گذرا بوده و همه SSRIs در مصرف طولانی‌مدت می‌توانند باعث افزایش وزن شوند که این عارضه چندان رایج نبوده و عمدتاً به فاکتورهای ژنتیکی نیز وابسته است. در بین داروهای این دسته پاروکستین بیشتر از همه می‌تواند باعث افزایش وزن شود.

### فارماکوکینتیک

داروهای این دسته نه تنها در ساختار شیمیایی، بلکه در خصوصیات فارماکوکینتیک هم تفاوت‌های زیادی با یکدیگر دارند و این تفاوت‌ها عامل تأثیرگذاری در انتخاب هر یک از این داروها برای درمان بیماران هستند. به عنوان مثال نیمه عمر طولانی فلوکستین و متابولیت فعال آن، نورفلوکستین، باعث شده است که این دارو انتخاب مناسبی برای بیمارانی باشد که پایبندی کامل به مصرف درست دارو ندارند. باید توجه داشت قبل از اضافه کردن هر داروی دیگری به فلوکستین به دقت به تداخلات دارویی آن توجه کرد و احتیاط کافی را رعایت نمود.

همه داروهای دسته SSRI به میزان زیادی در بافت‌های مختلف توزیع می‌شوند. پس از مصرف طولانی مدت این داروها مقدار دارویی که در بدن تجمع پیدا می‌کند نسبت به دوز تجویز شده رابطه غیر خطی پیدا می‌کند (البته سیتالوپرام و سرتالین از این قاعده مستثنی هستند) در نتیجه با گذشتن زمان ارتباط بین دوز دارو و اثرات مشاهده شده (به‌عنوان مثال عوارض جانبی) ممکن است تغییر کند. از بین داروهای این دسته دارویی که بیشتر از همه تحت تأثیر نارسایی کلیه قرار می‌گیرد پاروکستین است که غلظت پلاسمایی آن در بیماران دچار نارسایی کلیه به ۴-۲ برابر افراد نرمال می‌رسد. به طور کلی غلظت پلاسمایی داروهای SSRI در افراد مسن در مصرف دوزهای مشابه بیشتر از افراد جوان خواهد بود.

### داروهای دسته تری آزولوپیریدین

ترازودون و نفازودون عملکرد دو گانه‌ای بر نورون‌های سروتونرژیک دارند. این داروها علاوه بر مهار باز جذب سروتونین، آنتاگونیست گیرنده‌های 5-HT<sub>2</sub> سروتونینی نیز هستند. همچنین ممکن است این داروها باعث افزایش انتقال عصبی به واسطه گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub> نیز شوند. بلوک گیرنده‌های α<sub>1</sub> آدرنرژیک و گیرنده‌های هیستامین باعث بروز عوارض جانبی ترازودون (مانند خواب آلودگی و احساس عدم تعادل و تمایل به افتادن) می‌شوند و این عوارض استفاده از این دارو را به‌عنوان یک داروی ضدافسردگی محدود کرده‌اند. استفاده از نفازودون به‌عنوان یک داروی ضدافسردگی پس از انتشار گزارشات از سمیت کبدی به دنبال مصرف این دارو، به میزان زیادی کاهش پیدا کرده است.

به طور کلی داروهای این دسته عوامل مؤثری در درمان افسردگی ماژور هستند اما خطرات و عوارض ناشی از مصرف آن‌ها استفاده از این داروها را در درمان افسردگی محدود کرده است.

### عوارض جانبی

داروهای این دسته اثرات خفیف آنتی‌کلینرژیک دارند. این داروها می‌توانند باعث افت فشارخون وضعیتی شوند. عمده‌ترین عوارض محدودکننده دوز

ترازودون شامل خواب آلودگی، کند شدن فرآیندهای شناختی و احساس سبکی سر، ناپایداری در ایستادن و تمایل به افتادن است. عوارض عمده نفازدون شامل افت فشار خون وضعیتی، سبکی سر، ناپایداری در ایستادن و تمایل به افتادن، خشکی دهان، تهوع، خواب آلودگی و احساس ضعف می‌باشد. به دلیل احتمال بروز سمیت کبدی در مصرف نفازدون نباید از این دارو در افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی یا افرادی که مقدار پایه سطح سرمی آنزیم‌های کبدی (ترانس آمینازها) آن‌ها بیشتر از حد نرمال است استفاده کرد. یک عارضه نادر اما جدی ترازودون پریاپیسم (انقباض مداوم و دردناک آلت تناسلی که به دلیل تمایل و تحریک جنسی نباشد) است که در یک نفر از هر ۶۰۰۰ مرد مصرف کننده این دارو رخ می‌دهد. گزارشاتی از نیاز به مداخله جراحی برای رفع این عارضه وجود دارد و ممکن است منجر به عقیمی دائم در مردان شود. گزارشی از ایجاد پریاپیسم به دنبال مصرف نفازدون در آقایان وجود نداشته اما یک گزارش از ایجاد پریاپیسم در کلیتوریس در یک بیمار خانم وجود دارد.

### ضدافسردگی‌های دسته آمینوکتون

بوپروپیون اثر قابل ملاحظه‌ای بر باز جذب سروتونین ندارد اما تنها داروی ضد افسردگی است که به طور همزمان بر باز جذب دوپامین و نوراپی نفرین اثر می‌گذارد.

### عوارض جانبی

عوارض بوپروپیون شامل تهوع، استفراغ، لرزش، بی‌خوابی، خشکی دهان و واکنش‌های پوستی است. تشنج ناشی از این دارو وابسته به دوز بوده و فاکتورهای مستعد کننده‌ای مانند سابقه ضربه به سر، تومورهای سیستم عصبی مرکزی، سابقه صرع و مصرف اخیر مقادیر زیاد مشروبات الکلی احتمال بروز تشنج را افزایش می‌دهند. علاوه بر این بوپروپیون در بیماران دچار اختلالات خوردن مانند پرخوری و بی‌اشتهایی عصبی منع مصرف دارد زیرا این بیماران مستعد بروز اختلالات الکترولیتی هستند و در نتیجه خطر بروز تشنج با مصرف

بوپروپیون در این بیماران بیشتر از سایر افراد است. میزان بروز تشنج در حداکثر دوز روزانه مورد تأیید این دارو (که ۴۵۰ میلی‌گرم است) ۰/۴٪ است. بدلیل اینکه این دارو باعث افزایش اثرات آدرنرژیک می‌شود ممکن است در برخی بیماران باعث بی‌قراری، برآشفتگی و بی‌خوابی شود.

### فارماکوکینتیک

بوپروپیون توسط آنزیم CYP2B6 به متابولیت فعالی بنام ۹-هیدروکسی بوپروپیون تبدیل می‌شود. در حال حاضر سه فرمولاسیون از این دارو در دسترس وجود دارد (سریع‌الرهش، با آزادسازی پیوسته و با آزادسازی گسترده) که هر سه دارای هم‌سنگی زیستی (Bioequivalent) هستند. در مصرف فرم‌های با آزادسازی پیوسته حداکثر غلظت پلاسمایی بوپروپیون کمتر از دو فرمولاسیون دیگر خواهد بود و احتمالاً همین مسئله دلیل خطر کمتر بروز تشنج با این نوع فرمولاسیون است. به دلیل نیمه عمر کوتاه (۸ ساعت در مورد بوپروپیون و ۱۲ ساعت در مورد متابولیت فعال آن) فرمولاسیون‌های معمولی بوپروپیون باید در چند دوز منقسم تجویز شوند.

### ضد افسردگی‌های دسته تتراسیکلیک‌ها

میرتازپین (Mirtazapine) از طریق اثرات آنتاگونیستی که بر اتورسپتورها و هتورسپتورهای مرکزی  $\alpha_2$  دارد باعث افزایش فعالیت سیستم‌های مرکزی نورآدرنرژیک و سروتونرژیک می‌شود. علاوه بر این، این دارو آنتاگونیست گیرنده‌های 5-HT<sub>2</sub> و 5-HT<sub>3</sub> و گیرنده‌های هیستامینی نیز هست. اثر آنتاگونیستی برگیرنده 5-HT<sub>2</sub> باعث اثرات کاهنده اضطراب این دارو و اثر آنتاگونیستی برگیرنده 5-HT<sub>3</sub> باعث عوارض جانبی گوارشی Mirtazapine می‌شود. بلوک گیرنده‌های هیستامینی هم علت اثر خواب‌آور آن است.

## عوارض جانبی

عمده‌ترین عوارض میرتازپین شامل: خواب آلودگی، افزایش وزن، خشکی دهان و یبوست می‌باشد. نکته جالب توجه این است که در دوزهای بیشتر این دارو اثر افزایش وزن کمتری مشاهده می‌شود که بدلیل تفاوت در مکانیسم اثر این دارو در دوزهای مختلف است (افزایش انتقال در سیستم نورآدرنرژیک با افزایش دوز)

## فارماکوکینتیک

این دارو به صورت گسترده و به چندین متابولیت متابولیزه می‌شود و عمده‌ترین راه دفع این دارو از طریق کلیه‌ها است. متابولیت‌های آن غلظت پلاسمایی اندکی ایجاد می‌کنند و نقش کمی در اثرات فارماکولوژیک میرتازپین دارند. کلیرانس دارو و متابولیت‌های آن در نارسایی کبدی و کلیوی کاهش پیدا می‌کند و در این بیماران نیاز به تنظیم دوز میرتازپین است. افراد مسن نیز به دوزهای کمتری از میرتازپین نیاز دارند.

## داروهای دسته مهارکننده مونوآمین اکسیداز (MAOIs)

داروهای این دسته با مهار آنزیم MAO باعث افزایش غلظت نوراپی نفرین، سروتونین و دوپامین در سیناپس نورونی می‌شوند. مصرف مزمن این داروها مانند داروهای TCA باعث تغییر در حساسیت گیرنده می‌شود (کاهش تعداد گیرنده‌های فعال  $\alpha$  و  $\beta$  آدرنرژیک و گیرنده‌های سروتونرژیک). دو داروی فنلزین و ترانیل سیپرومین هر دو ایزو آنزیم MAO-A و MAO-B را مهار می‌کنند. از داروی سلزبیلین یک فرمولاسیون به صورت پیچ ترانس درمال برای درمان افسردگی مورد تأیید قرار گرفته است که باعث مهار MAO-A و MAO-B در مغز می‌شود اما اثر مهاری آن بر MAO-A در دستگاه گوارش کاهش یافته است.

## عوارض جانبی

عمده‌ترین عارضه این داروها افت فشارخون وضعیتی است که با مصرف فنلزین بیشتر از ترانیل سیپرومین رخ می‌دهد و با تجویز دوز کلی روزانه در

چند دوز منقسم می‌توان این عارضه را کاهش داد. سایر عوارض رایج شامل افزایش وزن و اختلال عملکرد جنسی (کاهش میل جنسی، عدم ایجاد ارگاسم) است. اختلال عملکرد جنسی در حداکثر ۲۰٪ بیماران ایجاد می‌شود و با گذشت زمان ممکن است خود به خود کاهش پیدا کند. فنلزین اثر خواب‌آوری خفیف تا متوسطی دارد در حالیکه ترانیل سیپرومین اثر محرک داشته و ممکن است باعث بی‌خوابی شود. علاوه بر این تب، پرش‌های عضلانی و سریع شدن رفلکس‌های عمقی تاندون هم ممکن است رخ دهند.

در مصرف همزمان داروهای MAOI با برخی غذاها خصوصاً غذاهای حاوی تیرامین و برخی داروها افزایش شدید در فشارخون (Hypertention crisis) رخ می‌دهد که لیست کامل آن‌ها در بخش تداخلات داروهای ضدافسردگی در انتهای این فصل آمده است. تغییرات حالات خلقی در ۱۰٪ بیماران که سابقه اختلال خلقی دوقطبی داشته‌اند گزارش شده است، لذا MAOIs در این بیماران منع مصرف دارند.

اگر چه این داروها به‌عنوان داروهای آنتی‌موسکارینی شناخته نمی‌شوند اما برخی بیماران دچار عوارضی مانند تاری دید و احتباس ادرار می‌شوند که کاهش دوز در رفع این عوارض می‌تواند کمک کننده باشد اما این اثرات ممکن است با گذشت زمان نیز کاهش پیدا کنند. داروهای MAOI غیراختصاصی در دوزهای درمانی اثرات آریتمی زا و اثر سوء بر قدرت

### جدول ۱-۲ داروهایی که نباید با مهارکننده‌های MAO استفاده شوند

Amphetamines	Epinephrine
Appetite suppressants	Levodopa
Asthma inhalants	Guanethidine
Bupirone	Meperidine
Carbamazepine	Methyl dopa
Cocaine	Methylphenidate
Cyclobenzaprine	Other antidepressants <sup>(a)</sup>
Decongestants (topical and systemic)	Other MAOIs
Dextromethorphan	Reserpine
Dopamine	Rizatriptan, Sumatriptane
Ephedrine	Stimulants
Tryptophan	sympathomimetics
Local anesthetics containing sympathomimetic vasoconstrictors	

(a) داروهای ضدافسردگی دسته TCA را می‌توان با احتیاط، در موارد افسردگی مقاوم به درمان به همراه داروی MAOI تجویز کرد.