

## داروهای ضد افسردگی جدید\*

دکتر سید احمد جلیلی

افسردگی علائم جسمی و روانی بسیاری دارد. و فورو شیوع علائم جسمی با یا بدون احساس روانی افسردگی به اندازه ای است که در اغلب کشورها تعداد بیمارانی که با این ناراحتی بوسیله اطباء عمومی و سایر متخصصین درمان می‌شوند، بسیار بیشتر از آنهایی است که به علت افسردگی به روانپزشکان مراجعه می‌کنند. بر طبق آمار موجود، تنها ۵٪ از این بیماران در ایالات متحده بوسیله روانپزشک معالجه می‌شوند و درمان ۹۵٪ از آنها بوسیله سایر پزشکان صورت می‌گیرد. در کار روزمره پزشکی افسردگی به صورت گوناگون ظاهر می‌شود. گاه بیمار با علائم روانی افسردگی احساس غمگینی و کاهش ظرفیت شادی و نشاط مراجعه می‌کند اما در اغلب موارد چنین نیست و علائم گوناگون جسمی، با تنوع بسیار، بیمار را به نزد طبیب می‌آورد. افسردگی می‌تواند در تابلو بسیاری از بیماری‌ها از بیماریهای عضوی ظاهر شود و همین تنوع علائم

افسردگی شایع ترین بیماری روانی زمان ماست. تحقیق های انجام شده میزان شیوع افسردگی را در جمعیت عمومی از ۱۵ - ۲۵ درصد نشان می‌دهد. در بررسی اپیدمیولوژیک در یک روستای نزدیکی کویر مرکزی ایران. ۲۵ درصد جمعیت عمومی را دچار نوعی از افسردگی یافتند. دکتر داویدیان و همکاران در یک بررسی دیگر در شهرستان رودسر عددی نزدیک به همین مقدار را گزارش کرده‌اند. بعضی تحقیق‌ها در کشورهای اروپایی اعدادی بالاتر از این را نیز نشان می‌دهد. انجمن بهداشت روانی آمریکا به این نتیجه رسیده است که ۱۵٪ از بالغین ۱۸ - ۲۴ ساله این کشور از افسردگی رنج می‌برند. ۲۳٪ از کسانی که در بیمارستانهای روانی و ۳۰٪ از کسانی که در بیمارستانهای عمومی بستری می‌شوند دچار افسردگی هستند. آمار دیگر نشان می‌دهد که نزدیک به ۲۵٪ جمعیت آمریکا را بیماران افسرده تشکیل می‌دهند.

\* گروه روانپزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

- 1- Mono Amin Oxidase Inhibitors
- 2- Tricyclic Antioepresant Drugs
- 3- Imipramine
- 4- Amitriptiline

موارد افسردگی است. ترکیبی از داروهای ضد افسردگی و داروهای آرام بخش در بسیاری از کشورها به بازار آمد که موافقت‌ها و مخالفت‌های زیادی را باعث شد معیاداً در بسیاری از موارد این عمل مفید شناخته شد.

۴- نسل دوم داروهای ضد افسردگی (غیر سه حلقه‌ای و غیر M.A.O.I. که بیشتر هدف از تنظیم مقاله پرداختن به آنها بوده است با عرضه مایپروتیلین<sup>(۱)</sup> در سال ۱۹۷۳ در عرضه درمان افسردگی ظاهر شدند و بدنبال آن میانسرین<sup>(۲)</sup> عرضه شد که اولین داروهای چهار حلقه‌ای بودند و بدنبال آنها داروهای دیگر چهار حلقه‌ای و غیر چهار حلقه‌ای معرفی شدند که آخرین آنها بوپروپیون<sup>(۳)</sup> در سال ۱۹۸۳ در کنگره روانپزشکی در شهر وین بود. یکی از داروهای دیگری که درمان بعضی از انواع افسردگی به کار می‌رود لیتوم است. آفتامین که مدتی برای درمان افسردگی بکار می‌رفت فعلاً<sup>(۴)</sup> از این جهت کنار نهاده شده است. داروهای ضد اضطرابی چون بنزودیازپین‌ها، تاثیر ناچیزی بر روی افسردگی دارند. داروهای سه حلقه‌ای هنوز هم از مهمترین داروهای ضد افسردگی هستند. اما عوارضی چند کاربرد آنها را محدود کرده و در بعضی موارد پزشک را مجبور به قطع و تعویض دارو مینماید. از نظر بالینی این داروها را به دو دسته یکی با اثر مسکن<sup>(۴)</sup> و دیگری غیر مسکن تقسیم می‌کنند. مقصود از اثرات تسکینی، اثرات با عوارض جانبی بعضی از این داروهاست که خواب‌آلودگی از آن جمله است، البته برای بیماران افسرده که کم خواب و مضطرب هستند این دسته داروها مقبول‌ترند، اما برای کسانی که می‌خواهند ضمن درمان افسردگی فعالیت‌های روزمره را ادامه دهند خوش‌آیند نیستند. بعضی از پزشکان داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای مسکن را در دوز واحد شبانه تجویز می‌کنند که ضمن حصول اثرات ضد افسردگی خواب بیمار را تنظیم کرده و خواب‌آلودگی در طول روز را کاهش دهند و در برابر از تجویز داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای که اثرات تسکینی ندارند در ساعات شب خودداری کرده و آنها را تا قبل از ساعت ۴-۵ بعد از ظهر تجویز می‌کنند. داروهای سه حلقه‌ای عوارض دیگری هم دارند که

ممکن است باعث کم‌راهی بیمار و گاه پزشکان گردد و تشخیص‌های افتراقی بسیار متنوعی را مطرح سازد. افسردگی از آن دسته اندک بیماری‌های روانی است که خطر مرگ بیمار را مطرح می‌سازد. این خطر هم ممکن است در افسردگی‌های عمیق به علت سوء تغذیه و عفونت‌های اضافی مطرح شود و هم به علت خودکشی که یکی از علائم افسردگی‌های عمیق است. درمان‌های دارویی امروز یکی از رایج‌ترین انواع درمان‌های افسردگی است. عوارض داروهای ضد افسردگی همیشه مشکلی در امر درمان بوده و محققین را در پی کشف داروهای جدید که فاقد این عوارض باشند به جستجو واداشته است. این مقاله اشاره‌ای به داروهای قدیمی تر و عوارض آنها خواهد داشت و سپس به داروهای جدید خواهد پرداخت که البته بسیاری از آنها در کشورهای غربی دیگر چندان جدید هم بحساب نمی‌آیند. داروهای ضد افسردگی به چهار گروه اصلی تقسیم می‌شوند

۱- داروهای مهارکننده مونوآمین‌های مغزی<sup>(۱)</sup> که به اختصار M.A.O.I نامیده می‌شوند و اولین داروهای با اثر ضد افسردگی بودند که سیمای درمان افسردگی را در گرگون ساختند. چون این دسته از داروها با غذاهای حاوی تیرامین ناسازگاری دارند و مصرف آنها باید با رژیم غذایی خاصی صورت گیرد امروزه تنها بوسیله متخصصین و برای درمان انواع خاصی از افسردگی به کار می‌روند.

۲- داروهای سه حلقه‌ای<sup>(۲)</sup> ضد افسردگی که به اختصار TADS نامیده می‌شوند. سردسته این داروها ایمی‌پرامین<sup>(۳)</sup> است و بدنبال آن در اوائل دهه ۱۹۶۰ آمی‌تریپ‌تیلین<sup>(۴)</sup> عرضه شد و بدنبال آن تعدادی دیگر از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای به بازار آمدند و تحولی در درمان افسردگی از هر جهت پیدا شد و به علت درمان بسیاری از بیماران افورده توسط این داروها در بخش‌های سرپائی، تعداد پذیرفته شدگان بیماران افسرده در بیمارستانها کاهش یافت و درمان بیماران افسرده را بیش از پیش در اختیار اطباء عمومی قرار داد.

۳- از آنجا که اضطراب جزء جدا نشدنی اغلب

1- Maprotiline

2- Mianserin

3- Bupropion

4- Seovative

تاثیر درمانی و سرعت شروع اثر دارو تفاوتی ندارند ولی از نظر کاهش عوارض جانبی بر آنها ارجحیت دارند که به اجمال به آنها اشاره می‌شود.

### ۱- ماپروتیلین (۱)

اولین داروی چهار حلقه‌ای ضدافسردگی بود که در سال ۱۹۷۳ عرضه شد. در ابتدا ادعا می‌شد که عوارض آنتی‌کولینرژیک و قلبی عروقی ناچیزی دارد ولی بعدها معلوم شد که نیم‌رخ بسیار شبیه به داروهای سه حلقه‌ای مسکن دارد و علیرغم گزارش‌هایی از بروز تشنج نزد بیماران متعدد هنوز هم بازار مصرف قابل توجهی دارد. یکی از دلایل این امر که عوارض جانبی این دارو برعکس سه حلقه‌ای هابنحوی نیست که در ابتدای شروع درمان مقدار تجویز را محدود کند و پزشکان بخصوص اطباء عمومی از آنکه از ابتدا می‌توانند مقدار کافی را تجویز کنند خوشنود هستند.

### ۲- میانسرین (۲)

در سال ۱۹۷۵ در آلمان معرفی شد و مثل ماپروتیلین یک چهار حلقه‌ای است. بنظر می‌رسد ادعای فقدان عوارض آنتی‌کولینرژیک و قلبی عروقی آن پایه و اساس محکمتری دارد. این دارو را نیز مانند بعضی سه حلقه‌ایها و ماپروتیلین می‌توان در دوز واحد شبانه تجویز کرد.

### ۳- نومی‌فنسین (۳)

در سال ۱۹۷۶ در آلمان عرضه شد. فرآورده‌ای غیر مسکن است که عوارض قلبی و عروقی ندارد. واز این جهت بر دیگران ارجحیت دارد.

بعضی از آنها بسیار مزاحم هستند. شاید قبل از جزء بتوان خشکی دهان را نام برد، تاری دید و بی‌بوست هم در همین ردیف است و این عوارض از جمله دلایلی هستند که گاه بیمار داروی خود را ادامه نمی‌دهد.

عوارض قلبی عروقی: شایع تر از همه هیپوتانسیون اورتو استاتیک و تاکیکاردی است. داروهای سه حلقه‌ای کاردیوتوکسیک هستند و نزد کسانی که مقادیر زیاد دارو را به قصد خودکشی استعمال کرده‌اند، آریتمی‌های دیده شده است که برخی از آنها کشنده هستند. نزد بیماران که حملات تشنجی داشته باشند باید از کاربرد این داروها پرهیز کرد چون ممکن است خطر بروز حملات تشنجی را افزایش دهد.

مصرف طولانی این داروها باعث افزایش وزن بدن می‌شود که برای آن دسته بیماران که از کاهش وزن رنج می‌برند بسیار جالب است ولی نزد برخی دیگر ایجاد ناراحتی می‌کند. اثرات تسکینی الکل با آنتی‌دپرسیوها شدت می‌یابد و در مواردی می‌تواند باعث اغما و مرگ شود و با بعضی داروهای ضد فشار خون چون گوانتیدین (۵) و بتانیدین (۶) اثرات آنتی‌گونیستی دارند. از نظر اثرات درمانی چنیسن استنباط می‌شود که این داروها برای  $\frac{1}{3}$  بیماران که تحت درمان قرار گرفته‌اند موثر بوده و  $\frac{1}{3}$  باقی مانده، یا به درمان مقاوم هستند و یا به علت عوارض قادر به ادامه درمان نیستند ولی بهر حال این نتیجه درمانی نسبتاً جالبی است. این داروها بر روی تمام انواع افسردگی اعم از درون‌زاد و واکنشی موثر هستند.

با همه‌خواص جالب و موثر این دسته داروها، وجود بعضی عوارض و محدودیت‌های کاربردی محققین را بر آن داشت که بدنبال داروهای دیگر ضدافسردگی دیگری برآیند که به آنها اشاره مختصری شد و در اینجا بشرح بیشتر آنها مبادرت می‌شود.

### نسل دوم داروهای ضدافسردگی

این داروها از نظر شیمیایی با داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای متفاوت هستند واز اینرو نسل دوم داروهای ضد افسردگی نامیده می‌شوند ولی احتمالاً "با نسل اول از نظر

1- Maprotiline (Ludiomil)

2- Mianserine (Bolvidon)

3- Nomifensine (Alival)

5- Guanethione

6- Bethonioine

نزد بیماران که تاکنون این دارو برای آنها به کار رفته است، افزایش وزن دیده نشده است.

داروهای سه حلقه‌ای می‌توانند مرحله‌مانی (۱) را نزد بیماران مبتلا به حالات خلقی دو قطبی آشکار سازند ولی ولبوترین فاقد این اثر بوده و حتی اثر درمانی آن در بیماری مانی نیز تحت بررسی است.

ولبوترین اثرات تسکینی الکل و بنزودیازپین‌ها را تقویت نمی‌کند.

قطع ناگهانی ولبوترین نزد بیمانی که به مدت کافی تحت درمان بودند عارضه‌ای ایجاد نمی‌کند ولی قطع ناگهانی سه حلقه‌ای‌ها می‌تواند ایجاد سرگیجه، سردرد و استفراغ کند.

ولی ولبوترین مثل همه داروهای ضد افسرده فعال، می‌تواند نزد افراد مستعد حملات صرعی را باعث شود.

#### میزان تاثیر ولبوترین

ولبوترین نزد ۸۰٪ بیماران افسرده موثر است و تاثیر ضد افسردگی آن در مقایسه با دارونما و سه حلقه‌ای‌ها به اثبات رسیده است. ولبوترین بیماران مقاوم به درمان با سه حلقه‌ای‌ها را درمان می‌کند. این یافته را نباید به این حساب گذاشت که این دارو حرف آخر در درمان افسردگی است و متقابلاً قابل ذکر است که برخی بیماران مقاوم به درمان با ولبوترین را می‌توان با سه حلقه‌ای‌ها درمان کرد، اما همانند سه حلقه‌ای‌ها بر روی انواع مختلف افسردگی موثر است.

#### سرعت اثر

ادعا شده است که اثر این دارو پنج روز پس از شروع درمان ظاهر می‌شود ولی ممکن است ظهور اثرات آن چون سه حلقه‌ای‌ها ۲-۳ هفته طول بکشد. این دارو اثر مسکن ندارد و باید برای رفع اضطراب و اصلاح خواب بیماران داروهای لازم را تجویز کرد ولی این علائم پس از تکمیل اثر ضد افسردگی دارو خود بخود تخفیف می‌یابند.

ولبوترین را نمی‌توان در دوز واحد تجویز کرد و باید سه بار در روز آنرا تجویز نمود و تجویز دو بار در روز آن تحت

#### ۴- ترازودون (۴)

خواص ضد اضطرابی و ضد افسردگی و عوارض ناچیز قلبی عروقی دارد و یک داروی ضد افسردگی مسکن شناخته شده است. مقدار لازم را می‌توان در موقع خواب بطور واحد و یا منقسم تجویز کرد.

#### ۵- آمی‌نپتین (۵)

ترکیبی تغییر یافته از سه حلقه‌ای‌هاست و برخلاف آنها عمل دوپامینرژیک دارد و عرضه کننده مدعی فقدان عوارض آنتی‌کولینرژیک و قلبی عروقی و مسکن است. و مقدار لازم را صبح و ظهر تجویز می‌کنند.

#### ۶- آموکساپین (۶)

معتقدند که تاثیر بسیار سریعی دارد ولی اثر تسکینی کمتری دارد. و ادعا شده که اثرات قلبی عروقی و آنتی‌کولینرژیک کمتری نسبت به سه حلقه‌ای‌ها دارد.

#### ۷- بوپروپیون (۷) (ولبوترین)

بوپروپیون فرآورده‌ای غیر سه حلقه‌ای و غیر چهار حلقه‌ای است و در عین حال مهارکننده مونوآمین اکسیدازها هم نیست و به عنوان یک داروی جدید ضد افسردگی در سال ۱۹۸۳ در هفتمین کنگره بین‌المللی روانپزشکی دروین معرفی شد و سمپوزیومی به آن اختصاص یافته بود. براساس تحقیقاتی که در این سمپوزیوم ارائه شد این دارو با سه حلقه‌ای‌ها این تفاوت‌های عمده را دارد:

۱- با آنکه تا حدی باعث خشکی دهان می‌شود خواص آنتی‌کولینرژیک آن در مقایسه با سه حلقه‌ای‌ها ناچیز است.  
۲- عوارض قلبی عروقی مشخصی تاکنون برای آن گزارش نشده است.

۳- ولبوترین نه مسکن است و نه محرک گذشته از این عوارض اصلی سه حلقه‌ای‌ها. برای ولبوترین این وجه تمایزها نیز از جهت سایر عوارض جانبی ذکر شده است.

4- Trazolon (Molipaxin)

6- Amoxapine (Asendin)

5- Amineptine (Survector)

7- Bupropion (Wellbutrin)

بررسی است و مقدار مصرف حداکثر آن ۷۵۰ میلی گرم در روز است. با این نگاه احتمالی می توان دریافت که بمنظور جلوگیری از عوارض دروهای نسل اول و بخصوص پرهیز از عوارض قلبی عروقی این داروها در بعضی موارد استفاده از داروهای جدید بر ضد افسردگی های قدیمی ارجحیت دارد. و فوراً افسردگی در جامعه از یک سو و شیوع بیماری های قلبی از سوی دیگر و بخصوص ابتلای بسیار از بیماران قلبی به افسردگی و بالعکس درمان بسیاری از بیماران قلبی را که دچار افسردگی می شوند دچار اشکال اساسی می کند

و عدم درمان افسردگی بصورت حلقه ای معیوب ناراحتی قلبی را تشدید می کند و استفاده از داروهای نسل اول به جز مهار کننده های مونوآمین اکسیدازها مخاطراتی است و با توجه به اینکه بیماران قلبی رژیم های غذایی خاصی دارند، استفاده از داروهای MAO خود مشکلی تازه بوجود می آورد که باید رژیم غذایی جدیدی را به بیمار تحمیل کرد. با توجه به همه این مطالب استفاده از داروهای جدید ضد افسردگی در بسیاری از موارد منطقی می نماید.

#### References

- 1- Richadson, J.W; Antidepressant : A clinical update for medical practitioners. Mayo Clinic Proceeding , 330-337,1984 .
- 2- Kaplan, I.K; Modren synopsis of comprehensive textbook of psychiatry , 1982 .
- 3- Kaplan, H.I; et al Comprehensive textbook of psychiatry. 1980 .
- 4- Hollister. L.E; Clinical pharmacology of psychotheraputics drugs, second edition.1983.
- 5- Harold Kaplan comprehensive taxtbook of psychiatry .1983 .
- 6- Benjamin.J.Sadock synopsis of psychiatry. 1988.
- 7- دکتر اخوت ، دکتر جلیلی ، افسردگی ، انتشارات رز- ۱۳۶۲