

جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

العوامل المضادة للاكتئاب

Antidepressant Agents

دراسة أعدت لنيل الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

بإشراف الدكتور

زهير الشهابي

إعداد الطالبة

جوا مازن عساف

العام الدراسي

2022-2021

Abstract:

Depression is one of the most important and common diseases in these days. Depression is associated with a loss of neurotrophic support and effective antidepressant treatments increase neurogenesis.

Antidepressant drugs have varied, as a result of chemical differences in their molecular structure, some of which affect serotonin or norepinephrine, and as a result of the difference in their chemical structure, we see a clear difference in pharmacokinetics in addition to their side effects. Although the main indication for these drugs is depression.. they are used to treat anxiety, quit smoking and relieving pain. Several factors must be taken into account when choosing an antidepressant, as not all cases respond to all antidepressants. These factors include the patient's response history and possible side effects, and drug interactions. Antidepressants are usually treated in combination with other medications, and thus the possibility of drug interactions increases.

الملخص:

يُعدّ الاكتئاب أحد أهم الأمراض في وقتنا الحالي وأكثرها شيوعاً. ويعتبر الاكتئاب مرتبطاً بفقدان الدعم التغذوي العصبي وأن العلاجات الفعالة المضادة للاكتئاب تزيد من تكوين الخلايا العصبية. وقد تنوعت الأدوية المضادة للاكتئاب وذلك نتيجة الاختلافات الكيميائية في بنيتها الجزيئية ف منها يؤثر على السيروتونين أو النورابنفرين ونتيجة الاختلاف في بنيتها الكيميائية نرى اختلاف واضح بالحرارة الدوائية بالإضافة الى تأثيراتها الجانبية. وعلى الرغم من أن الاستطباب الرئيسي لهذه الادوية هو الاكتئاب.. إلا أنها تستخدم لعلاج القلق، الاقلاع عن التدخين بالإضافة الى تسكين الألم. يجب الانتباه لعدة عوامل عند اختيار مضاد الاكتئاب حيث لا تستجيب كل الحالات لجميع مضادات الاكتئاب، من هذه العوامل تاريخ استجابة المريض والتأثيرات الجانبية الممكن حدوثها بالإضافة الى التداخلات الدوائية ف عادةً يتم العلاج بمضادات الاكتئاب بالمشاركة مع أدوية أخرى وبالتالي يكبر احتمال حدوث التداخلات الدوائية.

الفهرس

5.....	Abstract
6.....	الملخص
4.....	مقدمة
7.....	الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب الشديد
7.....	نظرية التغذية العصبية
10	الأمينات الأحادية والنواقل العصبية الأخرى
13	العوامل الصماوية العصبية في الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب
14	تكامل الفرضيات المتعلقة بالفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب
14	الخصائص الدوائية الأساسية لمضادات الاكتئاب
14	المجموعات الفرعية
21	الحرانك الدوائية
27	التأثيرات الدوائية
33	الخصائص الدوائية السريرية لمضادات الاكتئاب
33	الاستجابات السريرية
37	اختيار مضاد الاكتئاب
39	الجرعة
40	الآثار الجانبية
44	الجرعة المفرطة
45	التداخلات الدوائية
54	خاتمة

فهرس الصور

- Figure 1: فرضية التغذية العصبية للاكتئاب الشديد. يبدو أن التغييرات في العوامل التغذوية (خاصة BDNF) والهرمونات تؤدي دور رئيسي في حدوث الاكتئاب الشديد (A). ينتج عن العلاج الناجح تغييرات في هذه العوامل (B).....8
- Figure 2: فرضية الأمينات الأحادية للاكتئاب الشديد. يبدو أن الاكتئاب يرتبط بالتغيرات في إشارات السيروتونين أو النوربينفرين في الدماغ (أو كليهما) مع تأثيرات downstream مهمة. تسبب معظم مضادات الاكتئاب تغييرات في إشارات الأمين. 10
- Figure 3: صيغة العديد من مركبات SSRIs..... 15
- Figure 4: الصيغ الكيميائية لبعض مركبات TCAs..... 17
- Figure 5: الصيغ الكيميائية لمضادات الاكتئاب رباعية الحلقات: أموكسابين، مابروتيلين وميرتازابين؛ والبوبروبيون أحادي الحلقة..... 19

فهرس الجداول

- جدول 1: الحرائك الدوائية لبعض مضادات الاكتئاب. 22
- جدول 2: التأثيرات الحاجبة لبعض مضادات الاكتئاب على العديد من النواقل والمستقبلات... 28
- جدول 3: مجال الجرعات للعوامل المضادة للاكتئاب. 39
- جدول 4: بعض التداخلات الدوائية بين مضادات الاكتئاب-CYP450. 45
- جدول 5: ملخص مضادات الاكتئاب. 50
- جدول 6: المستحضرات المتوفرة. 53

مقدمة:

الاكتئاب هو اضطراب نفسي شائع. إذ يقدر أنه يصيب 3.8% من الأشخاص في العالم، 5% منهم من البالغين. ويعاني من الاكتئاب نحو 280 مليون شخص في العالم. ويختلف الاكتئاب عن تقلبات المزاج المعتادة والانفعالات العابرة إزاء تحديات الحياة اليومية. وقد يتحول الاكتئاب إلى حالة صحية خطيرة، لا سيما إذا يتكرر حدوثه بحدة متوسطة أو شديدة. ويمكن أن يؤدي عند من يصاب به إلى المعاناة الشديدة وتأثر الأداء في العمل والمدرسة والأسرة. ويمكن أن يؤدي الاكتئاب في أسوأ حالاته إلى الانتحار. وينتحر كل عام أكثر من 700,000 شخص. والانتحار هو رابع سبب رئيسي للوفاة عند الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 15 و29 سنة. وعلى الرغم من وجود علاجات فعالة معروفة للاضطرابات النفسية، فإن أكثر من 75% من الأشخاص في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل لا يتلقون أيًا من هذه العلاجات. وتشمل المعوقات التي تحول دون الحصول على الرعاية الفعالة نقص الموارد، والنقص في أعداد مقدمي الرعاية الصحية المدربين، والوصم الاجتماعي المرتبط بالاضطرابات النفسية. وفي البلدان من جميع مستويات الدخل، لا يُشخص الاكتئاب عند المصابين به تشخيصاً صحيحاً في كثير من الأحيان، بل كثيراً ما يُشخص خطأً عند أشخاص آخرين لا يعانون منه وتوصف لهم مضادات الاكتئاب.

العوامل المضادة للاكتئاب

دراسة حالة:

راجعت امرأة تبلغ من العمر 47 عاماً طبيب الرعاية الأولية بشكاية رئيسية من الإرهاق، وذكرت أنه رقيت إلى منصب مدير أول في شركتها قبل 11 شهر تقريب، وعلى الرغم من أن ترقيتها كانت موضع ترحيب وجاءت برفع كبير في الأجور، إلا أن ذلك أدى إلى اضطرابها إلى الابتعاد عن مكتب ومجموعة من الزملاء الذين استمتعت بهم كثيراً، بالإضافة إلى ذلك زاد مستوى مسؤوليتها بشكل كبير. أفادت المريضة أنه على مدار الأسابيع السبعة الماضية كانت تستيقظ في الساعة 3 صباحاً كل ليلة ولم تتمكن من العودة إلى النوم، كما كانت تخشى النهار وضغوط مكان العمل؛ ونتيجة لذلك لم تأكل كما ينبغي، انخفض وزن جسمها بنسبة 7% في الأشهر الثلاثة الماضية. كما أبلغت عن تعرضها لضغوط شديدة لدرجة أنها تنهار تبكي في المكتب من حين لآخر وتدعي المرض بشكل متكرر. ثم عندما تعود إلى المنزل تجد أنها أقل حماساً للقيام بالأعمال المنزلية في جميع أنحاء المنزل وليس لديها دافع أو اهتمام أو طاقة لمتابعة الأنشطة الترفيهية التي كانت تتمتع بها ذات يوم مثل المشي لمسافات طويلة، وتصف نفسها بأنها "بائسة بشكل مزمن وقلقة طوال الوقت". يتسم تاريخها الطبي بألم مزمن في الرقبة ناتج عن حادث سيارة ويتم علاجها بالترامادول والميبيريدين؛ بالإضافة إلى ذلك تستخدم هيدروكلوروتيازيد وبروبرانولول لارتفاع ضغط الدم. للمريضة تاريخ من نوبة اكتئاب واحدة بعد الطلاق تم علاجها بنجاح باستخدام فلوكستين. لم تكشف الفحوص الطبية كالتعداد الكامل لخلايا الدم، اختبارات وظائف الغدة الدرقية والاختبارات الكيميائية عن أي شذوذات. بدأت باستخدام فلوكستين لنوبة اكتئابية كبرى مفترضة وأحيلت إلى العلاج النفسي السلوكي المعرفي. ما هي التفاعلات الديناميكية الدوائية و CYP450 التي قد تترافق مع استخدام فلوكستين عند هذه المريضة؟ ما فئة مضادات الاكتئاب التي يمكن أن تكون مضاد استطباب لهذه المريضة؟

لا يزال تشخيص الاكتئاب يعتمد بشكل أساسي على المقابلة السريرية، حيث يتميز الاضطراب الاكتئابي الشديد (Major depressive disorder) بمزاج مكتئب في معظم الأوقات لمدة أسبوعين على الأقل أو فقدان الاهتمام أو المتعة في معظم الأنشطة أو كليهما؛ بالإضافة إلى ذلك يتسم الاكتئاب باضطرابات في النوم، الشهية ونقص في الإدراك والطاقة؛ كما تكون أفكار الذنب، انعدام القيمة والانتحار شائعة. بالإضافة لما سبق يبدو أن داء الشريان التاجي، السكري والسكتة

الدماغية تكون أكثر شيوعاً في مرضى الاكتئاب، وقد يؤدي الاكتئاب إلى تفاقم حالة المرض لدى المصابين بمجموعة متنوعة من الحالات الطبية المرضية.

وفقاً لمراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها، تعد مضادات الاكتئاب دائماً من بين الفئات الثلاثة الأكثر شيوعاً من الأدوية الموصوفة في الولايات المتحدة الأمريكية؛ وإن الحكمة من مثل هذا الاستخدام الواسع النطاق لمضادات الاكتئاب موضع نقاش، لكن من الواضح أن الأطباء الأمريكيين يميلون بشكل متزايد إلى استخدام مضادات الاكتئاب لعلاج مجموعة من الحالات وأن المرضى يتقبلون استخدامها بشكل متزايد.

يتمثل الاستطباب الأساسي للعوامل المضادة للاكتئاب بعلاج MDD. يرتبط الاكتئاب الشديد الذي ينتشر مدى الحياة بحوالي 17% في الولايات المتحدة ونقطة انتشار point prevalence بنسبة 5%، بمرضاة ووفيات كبيرة. يمثل MDD أحد أكثر أسباب الإعاقة شيوعاً في العالم المتقدم، وبالإضافة إلى ذلك يرتبط عادةً بمجموعة متنوعة من الحالات الطبية - من الألم المزمن إلى داء الشريان التاجي. يزداد عبء المرض على المريض عندما يتزامن الاكتئاب مع حالات طبية أخرى، وتتنخفض نوعية الحياة وغالبا الإنذار للعلاج الفعال بشكل ملحوظ.

قد يرتبط بعض النمو في استخدام مضادات الاكتئاب بالتطبيق الواسع لهذه العوامل في حالات أخرى غير الاكتئاب الشديد، فعلى سبيل المثال حصلت مضادات الاكتئاب على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (Food and Drug Administration) FDA لعلاج اضطراب الهلع، اضطراب القلق العام (generalized anxiety disorder) GAD، اضطراب الكرب التالي للصدمة (posttraumatic stress disorder) PTSD واضطراب الوسواس القهري OCD (obsessive compulsive disorder). بالإضافة إلى ذلك تُستخدم مضادات الاكتئاب بشكل شائع لعلاج اضطرابات الألم مثل آلام الأعصاب والألم العضلي الليفي. تُستخدم بعض مضادات الاكتئاب أيضاً لعلاج الاضطراب المزاج السابق للحيض (premenstrual dysphoric disorder)، تخفيف الأعراض الحركية الوعائية لانقطاع الطمث وعلاج سلس البول الناتج عن الإجهاد؛ وبالتالي لمضادات الاكتئاب مجموعة واسعة من الاستخدامات في الممارسة الطبية، لكن يبقى استخدامها الأساسي لعلاج MDD.

❖ الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب الشديد:

حدث تحول ملحوظ في العقد الماضي في فهمنا للفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب الشديد، فبالإضافة إلى الفكرة القديمة القائلة بأن العجز في وظيفة أو كمية لأحد الأمينات الأحادية (نظرية الأمينات الأحادية) أمر أساسي لبيولوجيا الاكتئاب، وهناك دليل على أن عوامل التغذية العصبية والصماوية تؤدي دور رئيسي (فرضية التغذية العصبية). تشير الدراسات النسيجية، أبحاث التصوير الهيكلي والوظيفي للدماغ، النتائج الجينية وأبحاث الستيروئيد إلى وجود فيزيولوجيا مرضية معقدة لـ MDD مع آثار مهمة على العلاج الدوائي.

نظرية التغذية العصبية:

تتوفر أدلة قوية على أن عوامل نمو الأعصاب مثل عامل التغذية العصبية المشتق عن الدماغ (brain-derived neurotrophic factor) BDNF حاسمة في تنظيم اللدونة العصبية، المرونة وتكوين الخلايا العصبية؛ وتشير الأدلة أن الاكتئاب مرتبط بفقدان الدعم التغذوي العصبي وأن العلاجات الفعالة المضادة للاكتئاب تزيد من تكوين الخلايا العصبية والتوصيل المشبكي في المناطق القشرية مثل الحُصين. يُعتقد أن BDNF يمارس تأثيره على بقاء الخلايا العصبية وتأثيرات النمو من خلال تنشيط مستقبلات التيروسين كيناز B في كل من الخلايا العصبية والدبقية (الشكل 1).

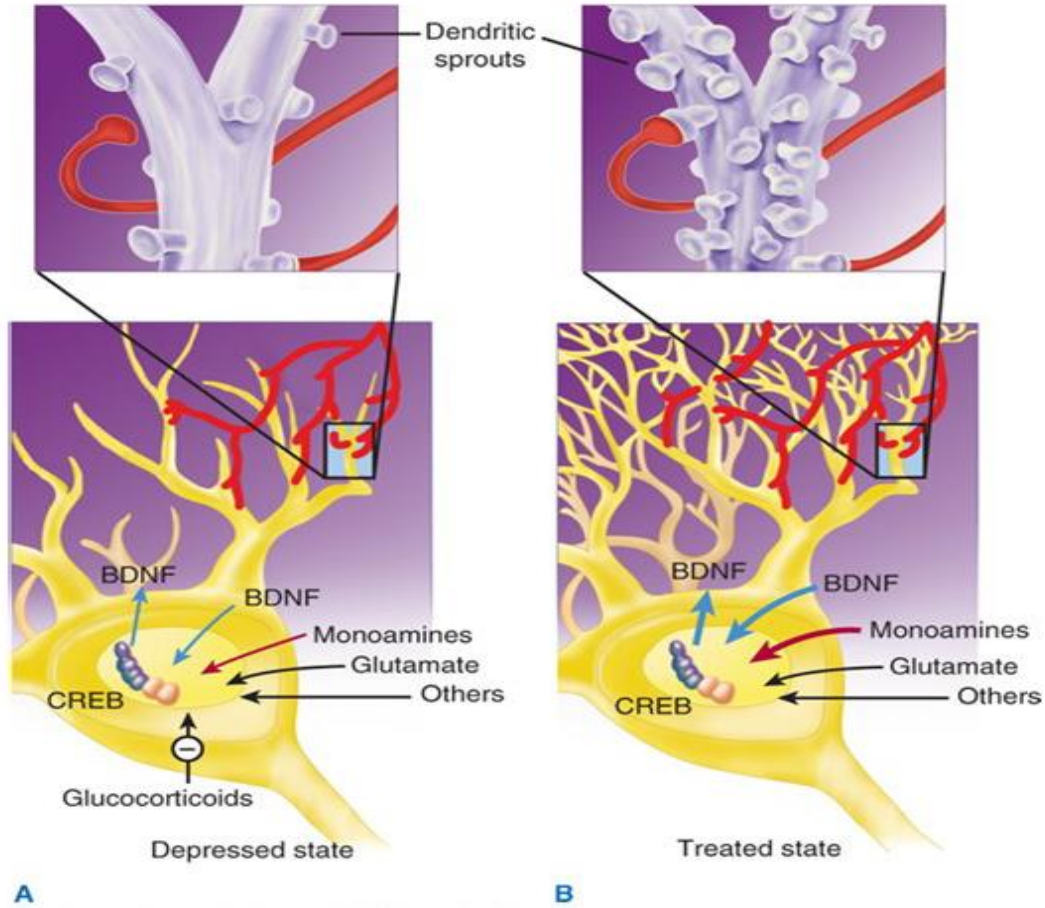


Figure 1: فرضية التغذية العصبية للاكتئاب الشديد. يبدو أن التغييرات في العوامل التغذوية (خاصة BDNF) والهرمونات تؤدي دور رئيسي في حدوث الاكتئاب الشديد (A). ينتج عن العلاج الناجح تغييرات في هذه العوامل (B).

تدعم عدة أسطر من الأدلة فرضية التغذية العصبية، وتشير الدراسات التي أجريت على الحيوانات والبشر إلى أن التوتر والألم يرتبطان بانخفاض مستويات BDNF وأن هذا الفقدان للدعم التغذوي العصبي يساهم في التغييرات الهيكلية الضمورية في الحصين وربما مناطق أخرى مثل القشرة الأمامية الوسطى والحزامية الأمامية. من المعروف أن الحصين مهم لكل من الذاكرة السياقية وتنظيم محور الغدة النخامية الكظرية (hypothalamic pituitary adrenal) HPA؛ وبالمثل يلعب الحزام الأمامي دوراً في تكامل المنبهات العاطفية ووظائف الانتباه، بينما يُعتقد أيضاً أن القشرة الأمامية المدارية الإنسية تؤدي دوراً في الذاكرة، التعلم والعاطفة.

تشير أكثر من 30 دراسة تصوير بنيوية إلى أن الاكتئاب الشديد يرتبط بفقدان 5-10% للحجم في الحصين، على الرغم من أن بعض الدراسات لم تكرر هذه النتيجة. كما يرتبط الاكتئاب وحالات الإجهاد المزمن بفقدان كبير في الحجم في القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الأمامية المدارية الوسطى؛ ويبدو أن فقدان الحجم في الهياكل مثل الحصين يزداد أيضاً كدالة على مدة المرض ومقدار الزمن الذي يبقى فيه الاكتئاب دون علاج.

يأتي مصدر آخر للأدلة التي تدعم فرضية التغذية العصبية للاكتئاب من دراسات التأثيرات المباشرة لـ BDNF على التنظيم العاطفي؛ حيث للتسريب المباشر لـ BDNF في الدماغ المتوسط، الحصين والبطينين الجانبيين للقوارض تأثير مضاد للاكتئاب في النماذج الحيوانية. علاوة على ذلك ترتبط جميع الفئات المعروفة من مضادات الاكتئاب بزيادة في مستويات BDNF في النماذج الحيوانية مع إعطاء مزمن (ولكن ليس حاد)، وترتبط هذه الزيادة في مستويات BDNF باستمرار مع زيادة تكوين الخلايا العصبية في الحصين في هذه النماذج الحيوانية. يبدو أن التدخلات الأخرى التي يُعتقد أنها فعالة في علاج الاكتئاب الشديد كالعلاج بالصدمات الكهربائية تحفز بقوة مستويات BDNF وتكوين الخلايا العصبية للحصين في النماذج الحيوانية.

يبدو أن الدراسات البشرية تدعم البيانات الحيوانية حول دور عوامل التغذية العصبية في حالات الإجهاد، كما يبدو أن الاكتئاب يرتبط بانخفاض مستويات BDNF في السائل الدماغي الشوكي والمصل وكذلك مع انخفاض فعالية مستقبلات التيروزين كيناز B. على العكس من ذلك يزيد تناول مضادات الاكتئاب من مستويات BDNF في التجارب السريرية وقد يترافق مع زيادة في حجم الحصين لدى بعض المرضى.

تدعم الكثير من الأدلة فرضية التغذية العصبية للاكتئاب، ولكن ليست كل الأدلة متوافقة مع هذا المفهوم، حيث لم تقترح الدراسات التي أجريت على الحيوانات في الفئران معطلة BDNF وراثياً بشكل دائم زيادة في السلوكيات الاكتئابية أو القلق التي يمكن توقعها مع نقص BDNF. بالإضافة إلى ذلك وجدت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات زيادة في مستويات BDNF بعد بعض أنواع الإجهاد الاجتماعي وزيادة بدلاً من انخفاض في السلوكيات الاكتئابية مع حقن البطين الجانبي بـ BDNF.

يتمثل التفسير المقترح للنتائج المتضاربة حول دور العوامل التغذوية العصبية في الاكتئاب بأن هناك تعدد أشكال لـ BDNF الأمر الذي قد يؤدي لتأثيرات مختلفة جداً. لوحظ أيضاً طفرات في جين BDNF مرتبطة مع القلق والسلوك الاكتئابي المتغير في كل من الدراسات الحيوانية والبشرية.

بالتالي يستمر التحقيق في فرضية التغذية العصبية بشكل مكثف وقد أسفر ذلك عن رؤى جديدة وأهداف محتملة في علاج اضطراب الاكتئاب الرئيسي.

الأمينات الأحادية والنواقل العصبية الأخرى:

تشير فرضية الأمينات الأحادية للاكتئاب (الشكل 2) إلى أن الاكتئاب يرتبط بنقص في كمية أو وظيفة السيروتونين القشري والحوفي (5HT)، النورادرينالين (norepinephrine) NE والدوبامين (dopamine) DA.

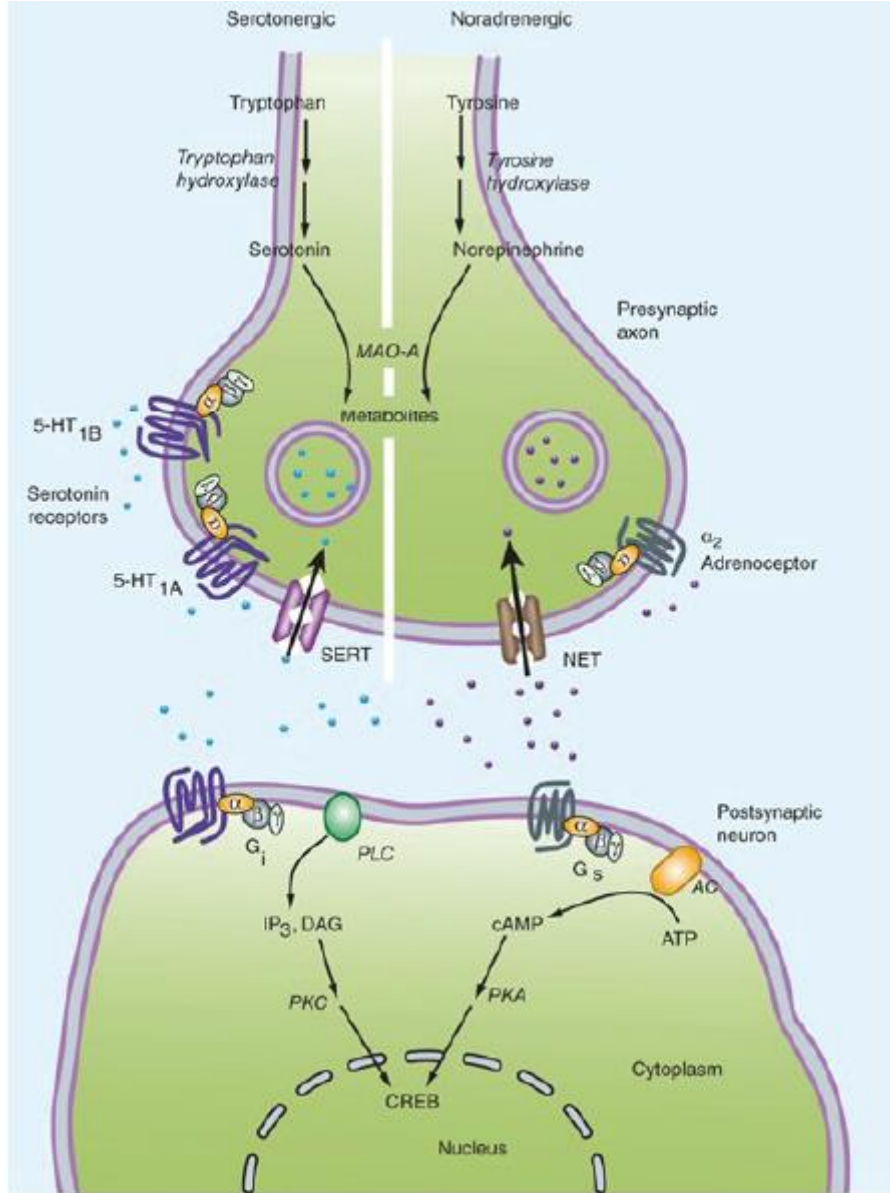


Figure 2: فرضية الأمينات الأحادية للاكتئاب الشديد. يبدو أن الاكتئاب يرتبط بالتغيرات في إشارات السيروتونين أو النوربينفرين في الدماغ (أو كليهما) مع تأثيرات downstream مهمة. تسبب معظم مضادات الاكتئاب تغيرات في إشارات الأمين.

يأتي الدليل لدعم نظرية الأمينات الأحادية من عدة مصادر، فمن المعروف منذ سنوات عديدة أن العلاج بالريزيربين المعروف باستنفاده للأمينات الأحادية يرتبط بالاكتئاب لدى مجموعة فرعية من المرضى، وبالمثل فإن مرضى الاكتئاب الذين يستجيبون لمضادات الاكتئاب ذات التأثير السيروتونينية مثل فلوكستين غالباً ما يعانون من الانتكاس بسرعة عند تناول وجبات خالية من التربتوفان أحد طلائع اصطناع السيروتونين. بالنسبة للمرضى الذين يستجيبون لمضادات الاكتئاب النورأدرينالينية مثل ديسبيرامين أقل عرضة للانتكاس على نظام غذائي خالٍ من التربتوفان. علاوة على ذلك فإن استنفاد الكاتيكول أمينات في مرضى الاكتئاب الذين استجابوا سابقاً للعوامل النورأدرينالينية يميل أيضاً لأن يكون مرتبطاً بالانتكاس. يرتبط استخدام مثبتات اصطناع النورإبينفرين أيضاً بالعودة السريعة لأعراض الاكتئاب لدى المرضى الذين يستجيبون للنورادرينالين ولكن ليس بالضرورة عند المرضى الذين استجابوا لمضادات الاكتئاب السيروتونينية.

يوجد دليل آخر يدعم فرضية الأمينات الأحادية يأتي من الدراسات الجينية، حيث يلاحظ تعدد أشكال وظيفي للمنطقة المحفزة لجين ناقل السيروتونين والذي ينظم كمية البروتين الناقل المتاح. بالتالي قد يكون الأشخاص المتماثلون homozygous للأليل s (القصير) أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب الشديد والسلوك الانتحاري استجابة للتوتر، بالإضافة قد يكون متماثلي الزيجوت للأليل s أقل احتمالاً للاستجابة وتحمل مضادات الاكتئاب السيروتونينية. على العكس من ذلك يميل الأشخاص الذين لديهم الأليل I (الطويل) إلى أن يكونوا أكثر مقاومة للتوتر وقد يكونون أكثر عرضة للاستجابة لمضادات الاكتئاب السيروتونينية.

أظهرت الدراسات التي أجريت على مرضى الاكتئاب في بعض الأحيان حدوث تغيير في وظيفة الأمينات الأحادية، فعلى سبيل المثال وجدت بعض الدراسات دليلاً على حدوث تغيير في عدد مستقبلات السيروتونين (5HT1A و 5HT2C) أو مستقبلات النوربينفرين ($\alpha 2$) في مرضى الاكتئاب والانتحار، لكن لم تكن هذه النتائج متسقة. يرتبط انخفاض مستقبل السيروتونين الأساسي 5-hydroxyindoleacetic acid في السائل الدماغي الشوكي بالسلوك العنيف والاندفاعي، كمحاولات الانتحار العنيفة، لكن هذه النتيجة ليست نوعية بالاكتئاب الشديد وترتبط بشكل عام بالسلوك العنيف والاندفاعي.

أخيراً ربما يكون الدليل الأكثر إقناعاً الذي يدعم نظرية الأمينات الأحادية حقيقة أن (في وقت كتابة هذا التقرير) لجميع مضادات الاكتئاب المتاحة تأثيرات كبيرة على جملة الأمينات الأحادية، ويبدو أن جميع فئات مضادات الاكتئاب تعزز التوافر المشبكي لـ 5HT، النوربينفرين أو

الدوبامين. من الجدير بالذكر أن محاولات تطوير مضادات الاكتئاب التي تؤثر على أنظمة النواقل العصبية الأخرى لم تكن فعالة للغاية الآن.

إن فرضية الأمينات الأحادية مثل فرضية التغذية العصبية غير مكتملة في أحسن الأحوال، حيث لم تجد العديد من الدراسات أي تغيير في وظيفة أو مستويات الأمينات الأحادية لدى مرضى الاكتئاب. بالإضافة إلى ذلك فإن بعض العوامل المضادة للاكتئاب قيد الدراسة لا تؤثر بشكل مباشر على جملة الأمينات الأحادية.

بالإضافة إلى الأمينات الأحادية يبدو أن الناقل العصبي الاستثاري الغلوتامات مهم في الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب، فقد وجد عدد من الدراسات التي أجريت على مرضى الاكتئاب ارتفاع تركيز الغلوتامات في السائل الدماغي الشوكي لمرضى الاكتئاب وانخفاض نسب الغلوتامين/الغلوتامات في البلازما. بالإضافة إلى ذلك كشفت دراسات التشريح بعد الوفاة عن زيادة كبيرة في قشرة الفص الجبهي الأمامي والخلفي الوحشي للمرضى المصابين بالاكتئاب، وبشكل مماثل وجدت دراسات التصوير العصبي الهيكلية باستمرار تغييرات حجمية في مناطق الدماغ للمرضى المصابين بالاكتئاب التي تكون فيها الخلايا العصبية الغلوتاماتية ووصلاتها أكثر وفرة كاللوزة والحصين.

من المعروف أن مضادات الاكتئاب تؤثر على ناقل الغلوتامات العصبي بعدة طرق، فعلى سبيل المثال يرتبط الاستخدام المزمن لمضادات الاكتئاب بتقليل النقل للغلوتامات كالإطلاق قبل المشبكي للغلوتامات في منطقة الحصين والقشرة. بالمثل يقلل الإغطاء المزمن لمضادات الاكتئاب بشكل كبير من إزالة الاستقطاب وتحرير الغلوتامات في النماذج الحيوانية. من المعروف أن الإجهاد يعزز إطلاق الغلوتامات في القوارض، وتنشط مضادات الاكتئاب الإطلاق قبل المشبكي للغلوتامات الناجم عن الإجهاد في هذه النماذج.

نظراً لتأثير مضادات الاكتئاب على نظام الغلوتامات فقد كان هناك اهتمام متزايد بتطوير العوامل الدوائية التي قد تعدل نظام الغلوتامات، ويعتبر كل من الكيتامين والإسكيتامين (المصاوغ (+) S للکيتامين) من مناهضات مستقبلات NMDA (N-methylDaspartate) القوية وغير التنافسية ولكن لها العديد من التأثيرات الدوائية الأخرى. تمت الموافقة على الإسكيتامين لعلاج الاكتئاب الشديد المقاوم للعلاج عام 2019؛ بالإضافة إلى ذلك يخضع عدد من حاصرات مستقبلات NMDA الأخرى، المناهضات الجزئية ومعدلات مستقبلات الغلوتامات التحولية metabotropic للبحث كمضادات اكتئاب محتملة.

العوامل الصماوية العصبية في الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب:

يرتبط الاكتئاب بعدد من الاضطرابات الهرمونية، ومن بين أكثر هذه النتائج تكراراً وجود شذوذات في محور HPA في مرضى MDD، فعلى سبيل المثال يرتبط MDD بمستويات الكورتيزول المرتفعة (الشكل 1)، عدم تثبيط إفراز هرمون قشر الكظر ACTH (adrenocorticotrophic hormone) في اختبار التثبيط بالديكساميتازون، ومستويات مرتفعة بشكل مزمن من الهرمون المحرر للكورتيكوتروبيين. إن أهمية شذوذات HPA هذه غير واضحة، لكن يُعتقد أنها تشير إلى خلل في تنظيم محور هرمون التوتر. تميل أنواع الاكتئاب الأكثر شدة مثل الاكتئاب الذهاني إلى أن تكون مرتبطة بشذوذات HPA بشكل أكثر شيوعاً من الأنواع الأكثر اعتدالاً من الاكتئاب الشديد. من المعروف أن كلا من القشرانيات السكرية الخارجية والارتفاع الداخلي للكورتيزول مرتبطان بأعراض المزاج والعجز الإدراكي المشابهة لتلك التي تظهر في اضطراب الاكتئاب الرئيسي.

كما أبلغ عن خلل في تنظيم الغدة الدرقية عند مرضى الاكتئاب، حيث يعاني حوالي 25% من مرضى الاكتئاب من خلل في وظائف الغدة الدرقية. تشمل هذه الشذوذات ضعف استجابة التيروتروبيين للهرمون المطلق للتيروتروبيين والارتفاعات في هرمون الغدة الدرقية الجائل أثناء حالات الاكتئاب. غالباً ما يظهر قصور الغدة الدرقية السريري بأعراض اكتئابية تزول بالعلاج بمكملات هرمون الغدة الدرقية، كذلك تُستخدم هرمونات الغدة الدرقية أيضاً بشكل شائع جنباً إلى جنب مع مضادات الاكتئاب القياسية لزيادة التأثيرات العلاجية لهذه الأدوية.

أخيراً تساهم الستيرويدات الجنسية أيضاً في الفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب، ويُعتقد أن حالات نقص هرمون الاستروجين التي تحدث في فترات ما بعد الولادة وبعد انقطاع الطمث تؤدي دور في التسبب بالاكتئاب لدى بعض النساء. بالمثل يرتبط النقص الحاد في التستوستيرون لدى الرجال أحياناً بأعراض الاكتئاب، وقد يترافق العلاج بالمعاضات الهرمونية عند الرجال والنساء الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية بتحسين المزاج وأعراض الاكتئاب.

تكامُل الفرضيات المتعلقة بالفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب:

لا تستبعد الفرضيات الفيزيولوجية المرضية العديدة الموصوفة للتو بعضها البعض، ومن الواضح أن أنظمة الأمينات الأحادية، الصماوية العصبية والتغذوية العصبية مترابطة بطرق مهمة؛ فعلى سبيل المثال قد تساهم شذوذات HPA والستيروئيدات في تثبيط نسخ جين BDNF. تلاحظ مستقبلات الستيروئيدات القشرية بكثافة عالية في الحصين، وقد يؤدي ارتباط مستقبلات الستيروئيدات الحصينية بالكورتيزول أثناء حالات الإجهاد المزمن مثل الاكتئاب الشديد إلى تقليل اصطناع BDNF وقد يؤدي إلى فقدان الحجم في المناطق الحساسة للتوتر مثل الحصين. يبدو أيضاً أن للتنشيط المزمن لمستقبلات الأمينات الأحادية بواسطة مضادات الاكتئاب تأثير معاكس للإجهاد ويؤدي إلى زيادة نسخ BDNF؛ بالإضافة إلى ذلك يبدو أن تنشيط مستقبلات الأمينات الأحادية يقلل من تنظيم محور HPA وقد يؤدي إلى تطبيع وظيفة HPA.

تتمثل إحدى نقاط الضعف في فرضية الأمينات الأحادية بحقيقة أن مستويات الأمين تزداد فوراً مع استخدام مضادات الاكتئاب، ولكن لا تظهر الآثار المفيدة القصوى لمعظم مضادات الاكتئاب لعدة أسابيع؛ وقد تم اقتراح الزمن اللازم لتصنيع العوامل التغذوية العصبية كتفسير لهذا التأخير في التأثيرات المضادة للاكتئاب، حيث عادةً ما يستغرق اصطناع البروتين الجدير بالاهتمام مثل BDNF أسبوعين أو أكثر ويتزامن مع المسار السريري للعلاج المضاد للاكتئاب.

❖ الخصائص الدوائية الأساسية لمضادات الاكتئاب:

المجموعات الفرعية:

تشكل مضادات الاكتئاب المتوفرة حالياً مجموعة متنوعة رائعة من الأنواع الكيميائية، وتوفر هذه الاختلافات الكيميائية والاختلافات في أهدافها الجزيئية الأساس لتمييز عدة مجموعات فرعية.

A. مثبطات عودة قبط السيروتونين الانتقائية:

تمثل مثبطات عودة قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs) (selective serotonin reuptake inhibitors) مجموعة متنوعة كيميائياً من العوامل التي يتمثل تأثير الأساسي بتنشيط ناقل السيروتونين (serotonin transporter) SERT (الشكل 3). أدخل فلوكستين في أسواق الولايات المتحدة عام 1988 وسرعان ما أصبح أحد أكثر الأدوية الموصوفة شيوعاً في الممارسة الطبية، وقد حصل تطوير فلوكستين نتيجة البحث عن مواد كيميائية ذات صلة عالية الأمينات الأحادية

ولكنها تفتقر إلى الانجذاب لمستقبلات الهيستامين، الأستيل كولين والأدرينالين الذي يمكن ملاحظته مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs (tricyclic antidepressants). يتوفر حالياً ستة SSRIس وتعد أكثر مضادات الاكتئاب شيوعاً في الاستخدام السريري، وبالإضافة إلى استخدامها في الاكتئاب الشديد لـ SSRIس استطببات أخرى كاستخدامها في اضطراب القلق العام، اضطراب الكرب التالي للصدمة، الوسواس القهري، اضطراب الهلع، PMDD والنهام. يتواجد الفلوكستين، السيرترالين والسييتالوبرام على شكل مصاوغات ويتم صياغتها بأشكال راسيمية؛ بينما يكون الباروكستين والفلوفوكسامين غير فعالية ضوئياً. يعد إسييتالوبرام مصاوغ S للسييتالوبرام. كما هو الحال مع جميع مضادات الاكتئاب فإن SSRIس شديدة الحب للدسم. تتبع شعبية SSRIس إلى حد كبير من سهولة استخدامها، السلامة بالجرعات الزائدة، التحمل النسبي، التكلفة (كلها متوفرة كمنتجات جنيصة) وطيفها واسع الاستخدام.

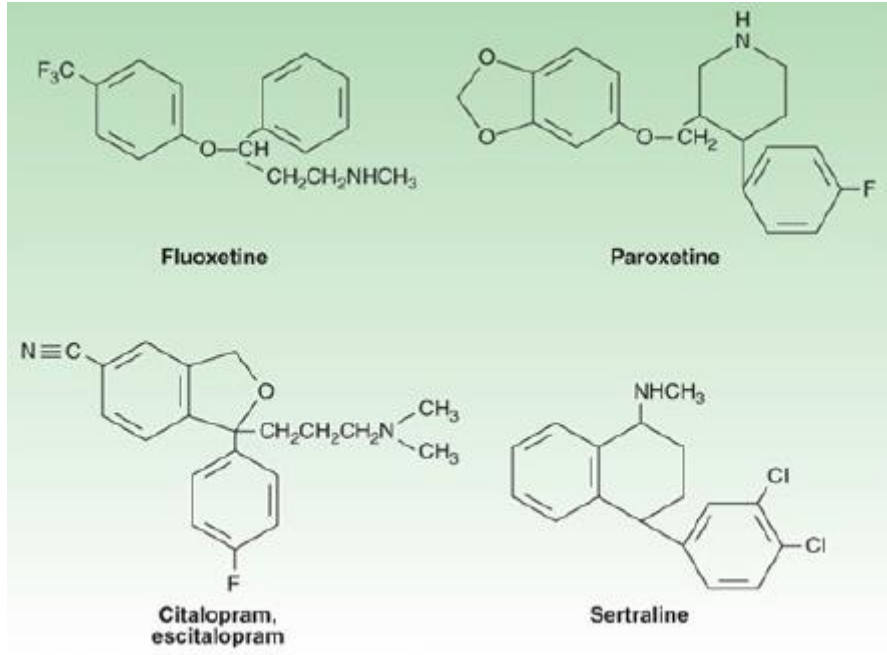


Figure 3:صيغة العديد من مركبات SSRIس.

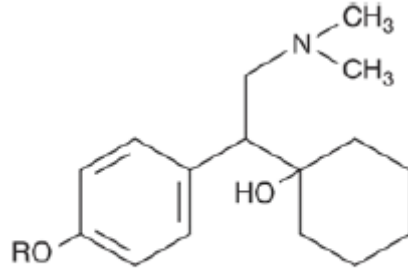
B. مثبطات عودة قبط السيروتونين-نورإبينفرين

تؤثر فئتان من مضادات الاكتئاب كمثبطات لعودة قبط السيروتونين والنورإبينفرين: مثبطات عودة قبط السيروتونين والنورإبينفرين الانتقائية (SNRIس selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors) و TCAs.

1. مثبطات عودة قبط السيروتونين-نورإبينفرين الانتقائية

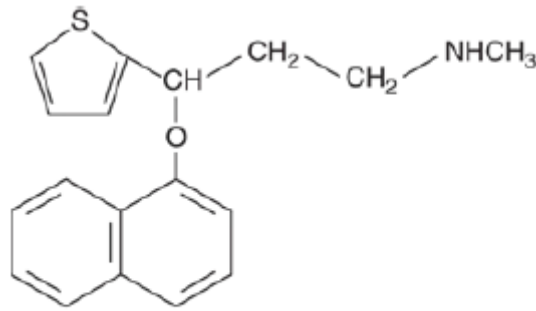
تشمل SNRIس فينلافاكسين ومستقلبه ديسفينلافاكسين، دولوكستين وليفوميلاسيبران Ilevomilnacipran الذي يعد المصاوغ الفعال لـ milnacipran (أحد أفراد SNRIس). تمت الموافقة

على milnacipran لعلاج الألم العضلي الليفي في الولايات المتحدة الأمريكية، وقد استخدم في علاج الاكتئاب في أوروبا لسنوات عديدة. بالإضافة إلى استخدام هذه المركبات في حالات الاكتئاب الشديد فإن لها تطبيقات في علاج اضطرابات الألم كالاكتلالات العصبية والألم العضلي الليفي. تُستخدم SNRIs أيضاً لعلاج القلق المعمم، سلس البول الإجهادي والأعراض الحركية الوعائية لانقطاع الطمث.



R = CH₃ : Venlafaxine
R = H : Desvenlafaxine

لا ترتبط مركبات SNRIs ببعضها كيميائياً. اكتشف الفيلافاكسين في عملية تقييم المواد الكيميائية التي تثبط ارتباط إيميبرامين، وتتشابه تأثيراته في الجسم الحي مع تأثيرات إيميبرامين ولكن له ملف آثار جانبية أكثر ملاءمة. ترتبط جميع SNRIs بنواقل السيروتونين SERT والنورإبينفيرين NET، كما تفعل TCAs، لكن بخلاف TCAs لا تبدي SNRIs ألفة كبيرة للمستقبلات الأخرى. يعد الفيلافاكسين وديسفينلافاكسين عبارة عن مركبين ثنائيي الحلقات، في حين أن دولوكستين عبارة عن مركب ثلاثي الحلقات لا علاقة له بـ TCAs. يحتوي milnacipran على حلقة حلقي بروبان ويتوفر كمزيج راسيمي.



Duloxetine

2. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

كانت TCAs الفئة السائدة من مضادات الاكتئاب حتى إدخال SSRI في الثمانينيات والتسعينيات، ويتوفر تسعة مركبات TCAs في الولايات المتحدة لجميعها نواة iminodibenzyl (ثلاثية الحلقات) (الشكل 4)، حيث تكون الاختلافات الكيميائية بين TCAs دقيقة نسبياً، فعلى سبيل المثال يختلف النموذج الأولي لـ TCA المتمثل بالإيمبرامين ومستقلبه الديسايمبرامين بمجموعة الميثيل فقط في سلسلة البروبيل أمين الجانبية، لكن يؤدي هذا الاختلاف الطفيف إلى تغيير كبير في الخصائص الدوائية. يعتبر إيميبرامين مضاد كولنرجين قوي وهو أحد مثبطات عودة قبط السيروتونين القوية نسبياً ويؤدي كذلك خصائص مثبطة لعودة قبط النورإبينفرين، لكن على النقيض من ذلك فإن الديسايمبرامين يتمتع بخصائص أقل فعالية مضادة للكولين ويعتبر مثبط أكثر فاعلية وأكثر انتقائية إلى حد ما لعودة قبط النورإبينفرين من الإيميبرامين.

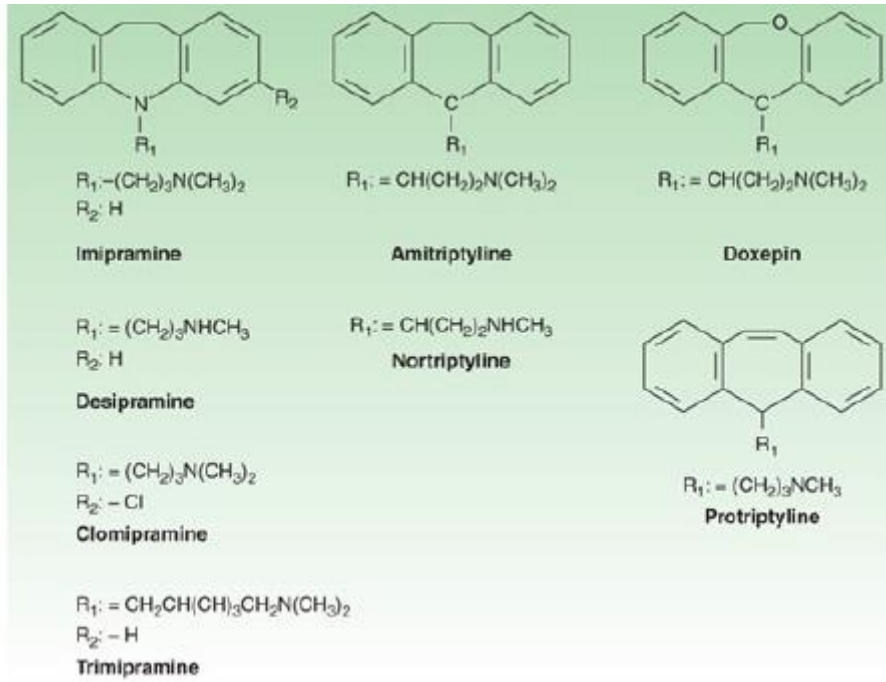


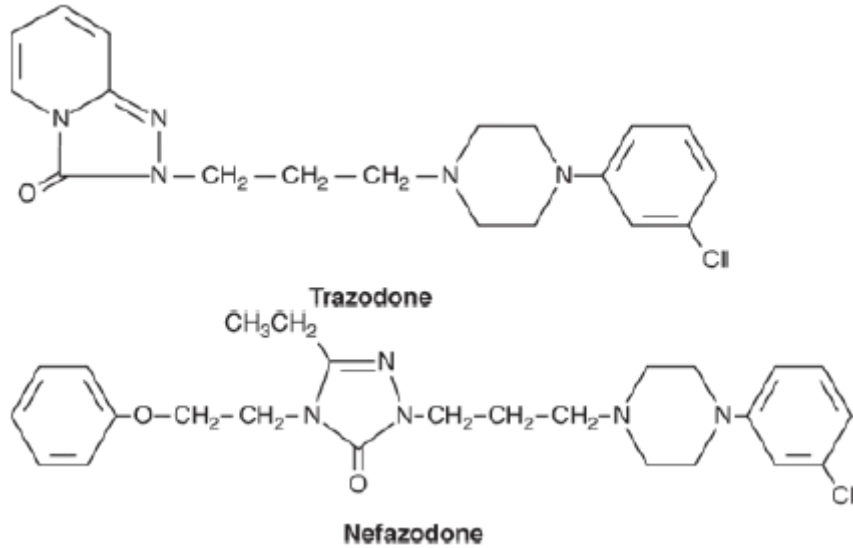
Figure 4: الصيغ الكيميائية لبعض مركبات TCAs.

تُستخدم TCAs حالياً بشكل أساسي في حالات الاكتئاب التي لا تستجيب لمضادات الاكتئاب الأكثر شيوعاً مثل SSRI أو SNRI، وينبع فقدان شعبيتها نتيجة التحمل الأضعف نسبياً مقارنة بالعوامل الأحدث، صعوبة الاستخدام والموت بالجرعات الزائدة. تشمل الاستخدامات الأخرى لـ TCAs علاج حالات الألم، سلس البول والأرق.

C. مُعدّلات مستقبلات 5HT2

يُعتقد أن اثنين من مضادات الاكتئاب تؤثر بشكل أساسي كمضادات لمستقبل 5HT2: ترازودون ونيغازودون. يتضمن هيكل ترازودون على جزء triazolo يُعتقد أنه مسؤول عن التأثيرات

المضادة للاكتئاب، ويعد مستقبله الأساسي mcpp (mchlorophenylpiperazine) مضاد قوي لـ 5HT2. كان ترازودون من بين مضادات الاكتئاب الأكثر شيوعاً حتى تم استبداله بـ SSRIs في أواخر الثمانينيات. يتمثل الاستخدام الأكثر شيوعاً لترازودون في الممارسة الحالية كمنوم غير مصرح باستخدامه، نظراً لخصائص المهدئة للغاية وكونه لا يرتبط بالتحمل أو الاعتماد. يرتبط نيفازودون كيميائياً بالترازودون، وتعد مستقبلاته الأولية الهيدروكسي نيفازودون و mcpp مثبتات لمستقبل 5HT2. تلقى نيفازودون تحذير الصندوق الأسود من FDA عام 2001 بخصوص تورطه بإحداث سمية كبدية كحالات الفشل الكبدي المميتة. على الرغم من أنه لا يزال متاحاً بشكل عام لم يعد نيفازودون موصوف بشكل شائع. يتمثل الاستطباب الرئيسي لكل من نيفازودون وترازودون بالاكتئاب الشديد، على الرغم من استخدام كلاهما أيضاً في علاج اضطرابات القلق.



يعد الفورتيكسيتين العامل الأحدث الذي يعمل كمضاد لمستقبلات 5HT3، 5HT7 و 5HT1D؛ وهو ناهض جزئي لمستقبلات 5HT1B، وناهض لمستقبل 5HT1A؛ كما يثبط ناقل السيروتونين، لكن لا تتعلق تأثيراته بشكل أساسي بتنشيط SERT وبالتالي لا يصنف على أنه SSRI. أثبت الفورتيكسيتين فعاليته في الاكتئاب الشديد في عدد من الدراسات السريرية المضبوطة، بالإضافة إلى ذلك تمت الموافقة على الفورتيكسيتين في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية لعلاج الخلل الوظيفي المعرفي المرتبط بالاكتئاب.

D. مضادات الاكتئاب أحادية ورباعية الحلقات

لا يتناسب عدد من مضادات الاكتئاب مع الفئات الأخرى بدقة، ومن بين هذه العوامل البوبروبيون، ميرتازابين، أموكسابين، فيلازودون ومابروتيلين (الشكل 5). يتمتع البوبروبيون بهيكل أمينوكيتون أحادي الحلقة، وينتج عن هيكله الفريد تأثير جانبي مختلف عن معظم مضادات الاكتئاب، ويشبه إلى حد ما الأمفيتامين في التركيب الكيميائي وله مثل المنشطات خصائص منشطة للجهاز العصبي المركزي (CNS) (central nervous system).

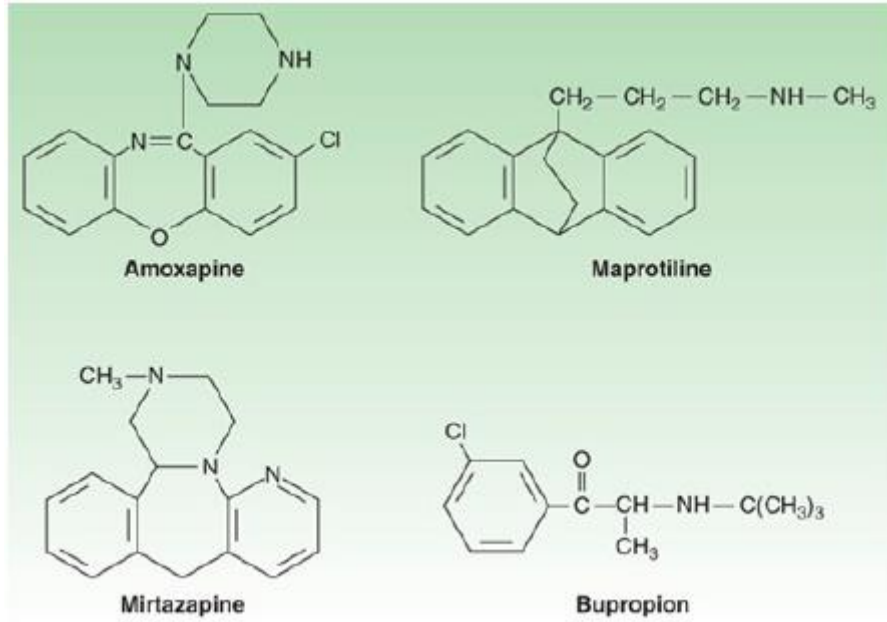


Figure 5: الصيغ الكيميائية لمضادات الاكتئاب رباعية الحلقات: أموكسابين، مابروتيلين وميرتازابين؛ والبوبروبيون أحادي الحلقة.

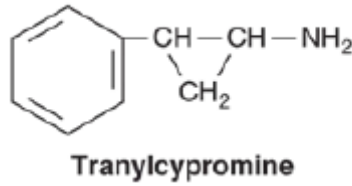
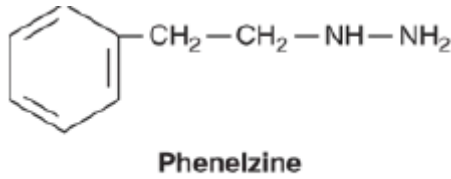
قدم الميرتازابين عام 1994 ويعد مثل البوبروبيون أحد مضادات الاكتئاب القليلة التي لا ترتبط عادة بالتأثيرات الجنسية. يتمتع بصيغة رباعية الحلقات وينتمي إلى مجموعة مركبات piperazinoazepine.

للميرتازابين، أموكسابين ومابروتيلين صيغة رباعية الحلقات. يعد أموكسابين المستقلب N-demethylated للوكسابين، وهو دواء قديم مضاد للذهان. يشترك أموكسابين ومابروتيلين في أوجه التشابه الهيكلية والآثار الجانبية المماثلة لـ TCAs؛ نتيجة لذلك لا يتم وصف هذه المركبات رباعية الحلقة بشكل شائع في الممارسة الحالية. يتجلى استخدامها الأساسي بـ MDD غير المستجيب للعوامل الأخرى. يتمتع فيلازودون بصيغة متعدد الحلقات تسمح له بالارتباط بشكل فعال بناقل السيروتونين ولكن بشكل ضئيل مع ناقل الدوبامين والنورادرينالين.

E. مثبطات المونوامين أوكسيداز

أدخلت أول فئة حديثة من مضادات الاكتئاب مثبطات مونوامين أوكسيداز MAOIs (monoamine oxidase inhibitors) في الخمسينيات من القرن الماضي ولكنها نادراً ما تستخدم حالياً في الممارسة السريرية بسبب السمية والتداخلات التي قد تكون مميتة بين الطعام والدواء. يتمثل استخدامها الأساسي حالياً بعلاج الاكتئاب غير المستجيب لمضادات الاكتئاب الأخرى، بالإضافة لذلك استخدمت MAOIs أيضاً تاريخياً لعلاج حالات القلق الاجتماعي واضطرابات الهلع. بالإضافة إلى ذلك يستخدم السيليجيلين لعلاج باركنسون.

تشتمل MAOIs الحالية على مشتقات الهيدرازين كالفينيلزين، إيزوكاربوكسازيد؛ ومشتقات غير الهيدرازين كالترانيلسيبروماين، سيليجيلين وموكلوبميد (الأخير غير متوفر في الولايات المتحدة). ترتبط الهيدرازينات وترانيلسيبروماين بشكل غير عكوس وغير انتقائي مع MAO A و MAO B، في حين أن لـ MAOIs الأخرى خصائص أكثر انتقائية أو عكوسة. تشبه بعض MAOIs مثل ترانيلسيبروماين والأمفيتامين في الصيغة الكيميائية، في حين أن لـ MAOIs الأخرى مثل سيليجيلين مستقبلات شبيهة بالأمفيتامين. نتيجة لذلك تميل MAOIs هذه إلى إحداث تأثيرات تحفيز كبيرة للجهاز العصبي المركزي.



F. مضادات مستقبلات NMDA

أصبح الإسكيتامين أول عامل غير خاص بالأمينات الأحادية تمت الموافقة عليه لعلاج الاكتئاب الشديد عام 2019، وكما ذكرنا فإن الإسكيتامين يمثل المصاوغ (S) للكيتامين الراسيمي الذي تم استخدامه منذ أوائل الستينيات. طور الكيتامين عام 1962 كنظير قصير المدى لفينيسيكليدين. ثبت أن فينيسيكليدين غير مناسب للاستخدام كمخدر بسبب ميله إلى إنتاج هذيان طويل الأمد، وبالتالي لم تتم الموافقة على استخدام الفينيسيكليدين في البشر على الرغم من أنه أصبح مخدراً يساء استخدامه (PCP، "غبار الملاك").

على عكس الفينسيكليدين تمت الموافقة على الكيتامين منذ عام 1970 في الولايات المتحدة الأمريكية ويستخدم في التخدير والعناية المركزة لتوفير التخدير دون درجة التثبيط القلبي والتنفسي التي تسببها بعض أدوية التخدير. أدت الملاحظات التي بدأت حوالي عام 2006 إلى الاهتمام بالاستخدام غير المصرح به للكيتامين لعلاج الاكتئاب المقاوم للعلاج. تشمل المزايا التي تفوق مضادات الاكتئاب الموجودة سرعة البدء (غالباً في غضون 24 ساعة) وفعالية الكيتامين عند المرضى الذين لم يستجيبوا لمضادات الاكتئاب القياسية. بينما تشمل العيوب مدة التأثير القصيرة (5-7 أيام)، طريق الإيتاء IV، الميل إلى إحداث أعراض فصامية وخطر سوء الاستخدام. طور الإسكيتامين كمستحضر داخل الأنف لاستخدامه في علاج الاكتئاب المقاوم للعلاج، وقد يكون له تأثيرات فصامية إلى حد ما أقل من الكيتامين ولكن له نفس الآثار الجانبية. كذلك درس الإسكيتامين أيضاً كعلاج سريع للتفكير في الانتحار الحاد وهو حالياً قيد المراجعة لهذا الاستطباب الثاني.

G. المعدلات الفراغية لـ GABAA

يعد بريكسانولون (الألوبريغنانولون) عضو في فئة جديدة من مضادات الاكتئاب العصبية الستيرويدية التي يعتقد أنها تؤثر بشكل أساسي على نظام GABA. إن الألوبريغنانولون مشتق بروجستروني يعتقد أنه مثل عوامل GABAA الأخرى يتمتع بخصائص مزيلة للقلق ومضادة للاختلاج. درس بريكسانولون كمضاد اكتئاب وريدي سريع التأثير للنساء المصابات باكتئاب ما بعد الولادة ويتم إعطاؤه على شكل تسريب لمدة 60 ساعة. مثل الكيتامين والإسكيتامين، يؤثر بريكسانولون بسرعة مع وجود دليل على الاستجابة لمدة 60 ساعة. على عكس الكيتامين والإسكيتامين يبدو التأثير دائماً بعد 30 يوم على الأقل من التسريب ولا يرتبط بأعراض فصامية أو خطر سوء الاستخدام. في أواخر عام 2018 صوتت لجنة استشارية من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لصالح 17 مقابل صوت واحد لدعم الموافقة على بريكسانولون كأول دواء نوعي لعلاج اكتئاب ما بعد الولادة. تشمل المُعدّلات الأخرى لـ GABAA الزورانولون (Sage 217) الذي يتم تقييمه كدواء فموي لعلاج الاكتئاب الشديد العام؛ وغاناكسولون الذي يتم تقييمه لعلاج PTSD.

الحرائك الدوائية

تتشارك مضادات الاكتئاب في العديد من الخصائص الحركية الدوائية (الجدول 1)، حيث لمعظمها امتصاص فموي سريع إلى حد ما، تصل إلى ذروة مستويات البلازما في غضون 2-3 ساعات، ترتبط بإحكام ببروتينات البلازما، تخضع لعملية استقلاب كبدي وتطرح كلياً. لكن حتى ضمن الفئات المختلفة تختلف الحرائك الدوائية لمضادات الاكتئاب الفردية بشكل كبير.

جدول 1: الحرائك الدوائية لبعض مضادات الاكتئاب.

الدواء	التوافر الحيوي %	العمر النصفى (ساعة)	العمر النصفى للمستقلب الفعال (ساعة)	حجم التوزع (لتر/كغ)	الارتباط بالبروتين %
SSRIs					
سيتالوبرام	80	38-33	البيانات غير متوفرة	15	80
اسيتالوبرام	80	32-27	البيانات غير متوفرة	15-12	80
فلوكسيتين	70	72-48	180	79-12	95
فلوفوكسامين	90	18-14	16-14	25	80
باروكسيتين	50	23-20	البيانات غير متوفرة	31-28	94
سيرترالين	45	27-22	104-62	20	98
SNRIs					
دولوكسيتين	50	15-12	البيانات غير متوفرة	14-10	97
Milnacipran	90-85	8-6	البيانات غير متوفرة	6-5	13
فينلافاكسين	45	11-8	13-9	10-4	27
TCAs					
أميتربتيلين	45	46-31	92-20	10-5	90
كلوايمبرامين	50	37-19	77-54	20-7	97
إيميبرامين	40	24-9	62-14	30-15	84
معدلات 5-HT					
نيفازودون	20	4-2	البيانات غير متوفرة	1-0.5	99
ترازودون	95	6-3	البيانات غير متوفرة	3-1	96
فورتوكسيتين	75	66	البيانات غير متوفرة	البيانات غير متوفرة	98
مضادات الاكتئاب أحادية ورباعية الحلقة					
أموكسابين	البيانات غير متوفرة	12-7	30-5	1.2-0.9	85
بودروبيون	70	14-11	25-15	30-20	85
مايروتيلين	70	45-43	البيانات غير متوفرة	27-23	88
ميرتازابين	50	40-20	40-20	7-3	85
فيلازودون	72	25	البيانات غير متوفرة	البيانات غير متوفرة	البيانات غير متوفرة
MAOIs					

البيانات غير متوفرة	البيانات غير متوفرة	البيانات غير متوفرة	11	البيانات غير متوفرة	فينيليزين
99	10-8	11-9	10-8	4	سيلجبلن
					حاصرات NMDA
45	709	8	12-7	48	ايسكيتامين
					معدلات GABA_A
99	3	البيانات غير متوفرة	12	100 (وريدياً)	بريكسانولون

SSRIs .A

يختلف النموذج الأولي لـ SSRI الفلوكستين عن SSRI الأخرى في بعض النواحي المهمة (الجدول 1)، حيث يستقلب إلى مستقلب فعال النورفلوكستين الذي قد يبدي تراكيز بلازمية أكبر من تراكيز فلوكستين. يكون العمر النصفى للإطراح للنورفلوكستين حوالي ثلاث مرات أطول من الفلوكستين ويساهم في أطول عمر نصفي لجميع SSRIs. نتيجة لذلك يجب إيقاف فلوكستين لمدة 4 أسابيع أو أكثر قبل أن يتم إعطاء MAOI للتخفيف من مخاطر متلازمة السيروتونين. يعتبر الفلوكستين والباروكستين مثبطات قوية لإنزيم CYP2D6، الأمر الذي يساهم في التداخلات الدوائية المحتملة. في المقابل يثبط فلوفوكسامين الـ CYP3A4؛ في حين أن لسيتالوبرام، إسيتالوبرام وسيرترالين لها تداخلات CYP أضعف.

B. مثبطات عودة قبط السيروتونين-نورإينفرين

SNRIs .1

يستقلب فينلأفكسين في الكبد بشكل واسع عن طريق CYP2D6 إلى Odesmethylvenlafaxine (desvenlafaxine)، لكلاهما عمر نصفي متشابه حوالي 8-11 ساعة، وعلى الرغم من العمر النصفى القصير نسبياً يتوفر كلا الدواءين بتركيبات تسمح بالإعطاء اليومي للجرعات. للفينلأفكسين وديسفينلأفكسين أقل ارتباط بالبروتين بين جميع مضادات الاكتئاب (27-30%)، وعلى عكس معظم مضادات الاكتئاب فإن ديسفينلأفكسين مقترن ولا يخضع لعملية الاستقلاب تأكسدي واسعة النطاق. يطرح حوالي 45% من ديسفينلأفكسين في البول دون تغيير مقارنة مع 4-8% من فينلأفكسين.

يُمتص الدولوكستين جيداً، يبلغ عمره النصفى 12-15 ساعة ولكن يستخدم مرة واحدة يومياً. يرتبط بالبروتين بإحكام (97%) ويخضع لعملية استقلاب تأكسدي عبر CYP2D6 وCYP1A2، ويؤدي الاختلال الكبدي إلى تغيير كبير في مستويات الدولوكستين على عكس ديسفينلأفكسين. يمتص كل من levomilnacipran وmilnacipran بشكل جيد بعد الجرعات الفموية، ولكلاهما عمر نصفي قصير وارتباط أقل بالبروتين من فينلأفكسين (الجدول 1). يطرح milnacipran وlevomilnacipran إلى حد كبير في البول دون تغيير، ويخضع levomilnacipran أيضاً لإزالة إيثيل desethylation عبر A3/43.

2. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

تمتص TCAs بشكل جيد ولها عمر نصفي طويل (الجدول 1)، ونتيجة لذلك يستخدم معظمها بجرعة واحدة يومياً في الليل بسبب آثارها المرنة. تخضع TCAs لعملية استقلاب واسعة النطاق عن طريق إزالة الميتيل، الهدر كسلة العطرية والاقتران بالغلوكورونيد. يطرح حوالي 5% فقط من TCAs دون تغيير في البول، وتعد TCAs ركائز لجملة CYP2D6، لذلك تميل المستويات

المصلية لهذه العوامل إلى أن تتأثر بشكل كبير بالإعطاء المتزامن للأدوية مثل فلوكستين. بالإضافة إلى ذلك قد يؤدي تعدد الأشكال الجيني لـ CYP2D6 إلى استقلاب منخفض أو واسع النطاق لـ TCAs.

لا تعطي TCAs من مجموعة الأمين الثانوي كالديسيبرامين ونورترينيتيلين مستقبلات فعالة ولها حرائك خطية إلى حد ما، بالتالي لهذه TCAs نافذة علاجية واسعة ومستويات مصلية تساعد في التنبؤ بالاستجابة والسمية.

C. مُعدّلات مستقبلات 5HT

يتمتع ترازودون ونيفازودون بسرعة ويخضعان لعملية استقلاب كبدية، يرتبط كلا الدواءين بالبروتين ولهما توافر حيوي محدود بسبب الاستقلاب الواسع. نظراً لأعمارهما النصفية القصيرة يعد تقسيم الجرعات مطلوباً بشكل عام عند استخدام هذه الأدوية كمضادات للاكتئاب، على أية حال غالباً ما يوصف الترازودون كجرعة وحيدة في الليل كمنوم بجرعات أقل من المستخدمة في علاج الاكتئاب. يعطي كل من ترازودون ونيفازودون مستقبلات فعالة تظهر أيضاً فعالية حاصرة لـ 5HT₂. النيفازودون مثبط قوي لجملة CYP3A4 وقد يتفاعل مع الأدوية التي تستقلب بواسطة هذا الإنزيم. بالنسبة للفورتيوكسيتين لا يعتبر مثبط قوي لإنزيمات CYP، لكنه يستقلب على نطاق واسع عبر الأكسدة بواسطة CYP2D6 وأنزيمات مشابهة أخرى ثم يخضع لاحقاً للاقتران بحمض الغلوكورونيك. كذلك يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالبروتين وله حركية دوائية خطية وجرعية.

D. العوامل وحيدة ورباعية الحلقة

يتمتع البوبروبيون بسرعة ويصل معدل ارتباطه بالبروتين إلى 85%، يخضع لاستقلاب كبدي واسع النطاق ويبيدي تأثير مرور كبدي أول كبير، حيث يعطي ثلاثة مستقبلات فعالة مثل هيدروكسي بوبروبيون الذي يتم تطويره كمضاد للاكتئاب. يتمتع البوبروبيون بإزالة ثنائية الطور حيث تستمر المرحلة الأولى حوالي ساعة واحدة، بينما تستمر المرحلة الثانية لمدة 14 ساعة. يتمتع أموكسابين أيضاً بسرعة ويبلغ الارتباط بالبروتين حوالي 85%، العمر النصفى متغير، وغالباً ما يتم إعطاء الدواء بجرعات مجزأة. يخضع أموكسابين لاستقلاب كبدي واسع النطاق، ويعد أحد المستقبلات الفعالة 7-هيدروكسي أموكسابين حاصر قوي لـ D₂ ويرتبط بتأثيرات مضادة للذهان.

بالمثل يتمتع المابروتيلين بشكل جيد عن طريق الفم ويرتبط بالبروتين بنسبة 88%، ويخضع لاستقلاب كبدي واسع النطاق.

يخضع الميرتازابين لإزالة ميتيل demethylated يليها اقتران بالهيدروكسيل والغلوكورونيد، وتشارك العديد من إنزيمات CYP في استقلاب الميرتازابين مثل 2D6، 3A4 و1A2. يبلغ العمر النصفى لميرتازابين 20-40 ساعة، وعادة ما يعطى مرة واحدة في المساء بسبب آثاره المركنة. يُمتص فيلازودون بشكل جيد (الجدول 1)، ويزداد الامتصاص عندما يُعطى مع وجبة دسمة. يستقلب على نطاق واسع بواسطة CYP3A4 مع مساهمات طفيفة من CYP2C19 وCYP2D6. يطرح 1% فقط من فيلازودون في البول دون تغيير.

E. MAOIs

تستقلب MAOIs عبر مسارات مختلفة ولكنها تميل لأن تبدي تأثيرات أولية واسعة النطاق قد تقلل إلى حد كبير من التوافر الحيوي. تخضع حلقة ترانيلسيبرومين للهيدروكسلة وN-acetylated، في حين يبدو أن الأستلة تمثل مسار ثانوي للفينيلزين. يخضع السيليجيلين لـ N-demethylated ثم هيدروكسلة. تمتص MAOIs بشكل جيد من الجهاز الهضمي.

بسبب تأثيرات المرور الأول البارزة وميلها إلى تثبيط MAO في القناة الهضمية (مما يؤدي إلى تأثيرات ضاغطة التيرامين)، يتم تطوير طرق بديلة للإعطاء، فعلى سبيل المثال يتوفر السيليجيلين بأشكال جلدية وتحت اللسان تتجاوز الأمعاء والكبد، حيث تقلل هذه الطرق من مخاطر التداخلات الغذائية وتوفر زيادة كبيرة في التوافر الحيوي.

F. حاصرات مستقبلات NMDA

تتشابه الحرائك الدوائية للكيتامين الراسيمي (يُعطى عادة عن طريق الوريد) والإسكيتامين (داخل الأنف) ولكنها تختلف جزئياً كدالة لطرق الإعطاء المختلفة. يبلغ التوافر الحيوي للإسكيتامين عن طريق الأنف 48%، بينما يكون التوافر الحيوي للكيتامين الوريدي كاملاً. يبلغ العمر النصفى النهائي للإسكيتامين 7-12 ساعة في حين أن لمستقلبه الرئيسي noresketamine عمر نصفى حوالي 8 ساعات؛ ويبيد الكيتامين الوريدي عمر نصفى حوالي 3 ساعات. يبلغ الزمن اللازم لكل تركيز بلازما أقصى للإسكيتامين داخل الأنف 20-40 دقيقة من آخر رذاذ أنفي. يطرح أقل من 1% من الإسكيتامين دون تغيير، ويطرح 78% من جميع المستقلبات في البول و2% في البراز. يطرح الكيتامين الراسيمي IV بسرعة (95 لتر/ساعة/70 كغ)، ويطرح 91% من الجرعة في البول و3% في البراز.

G. مُعدّلات GABA

يستقلب بريكسانولون الوريدي على نطاق واسع عن بطرق غير CYP450 كالاقتران بالغلوكورونيد، السلفنة والإرجاع الكيتوني ketoreduction. يطرح 1% فقط من الجرعة دون تغيير، ويتواجد 47% من المستقلبات في البول و42% في البراز. يرتبط الدواء بالبروتين بشدة

(99%) ويتوزع إلى الأنسجة على نطاق واسع حيث يبلغ حجم التوزع 3 لتر/كغ. يبلغ العمر النصفي النهائي للبريكسانولون حوالي 9 ساعات مع الإعطاء المستمر لأكثر من 60 ساعة، لكن العمر النصفي الأولي من للبريكسانولون حوالي 40 دقيقة فقط بما يتوافق مع آثاره المركنة السريعة.

التأثيرات الدوائية

كما لوحظ سابقاً تعمل جميع مضادات الاكتئاب المتوفرة حالياً على تعزيز النقل العصبي للأمينات الأحادية بإحدى الآليات المتعددة، وتتجلى الآلية الأكثر شيوعاً بتنشيط فعالية SERT أو NET أو كليهما (الجدول 2)؛ حيث تشمل مضادات الاكتئاب التي تثبط SERT أو NET أو كليهما SSRI، SNRIs و TCAs. كذلك توجد آلية أخرى لزيادة توافر الأمينات الأحادية تتمثل بتنشيط تحللها الأنزيمي (بواسطة MAOIs). تتضمن الاستراتيجيات الإضافية لتعزيز تأثيرات الأمينات الأحادية الارتباط بالمستقبلات الذاتية قبل المشبكية (ميرتازابين) أو مستقبلات معينة بعد مشبكية (مضادات 5HT₂ وميرتازابين). في النهاية يؤدي التوافر المتزايد للأمينات الأحادية للارتباط في الفالق المشبكي إلى سلسلة من الأحداث التي تعزز نسخ بعض البروتينات وتنشط البعض الآخر.

جدول 2: التأثيرات الحرجة لبعض مضادات الاكتئاب على العديد من النواقل والمستقبلات.

SERT	NET	5-HT2	H1	$\alpha 1$	ACh M	الدواء
+++	+	+/0	++	+++	+++	أميتربيتلين
+	++	+++	+	++	+	أموكسابين
0	+/0	0	0	0	0	بوبروبيون
+++	0		0	0	0	سيتالوبرام
+++	+	+	+	++	+	كلوايمبرامين
+++	0	+/0	+	+	+	ديسايمبرامين
+	+	+/0	+++	+++	++	دوكسيبين
+++	0	+/0	0	0	0	فلوكسيتين
+++	0	0	0	0	0	فلوفوكسامين
++	+	+/0	+	+	++	إيمبيرامين
0	++	+/0	++	+	+	مابروتيلين
0	+	+	+++	0	0	ميرتازابين
+	+/0	++	0	+	0	نيفازودون
+	++	+	+	+	+	نورترينيتلين
+++	+	0	0	0	+	باروكسيتين
+	+++	+	+	+	+++	بروترينيتلين
+++	0	0	0	0	0	سيرترالين
+	0	++	+/0	++	0	ترازودون
0	0	+/0	+++	++	++	ترياييمبرامين
++	+	0	0	0	0	فينلافاكسين
+++	+	غير متوفر	غير متوفر	غير متوفر	غير متوفر	فورتيوكسيتين

+/0: الحد الأدنى من الألفة؛ +: ألفة خفيفة؛ ++: ألفة معتدلة؛ +++: ألفة كبيرة.

A. SSRIs

إن ناقل السيروتونين SERT عبارة عن بروتين سكري يحتوي على 12 منطقة غشاء محتجزة في النهاية المحورية وأغشية جسم الخلية للخلايا العصبية السيروتونينية، وعندما يرتبط السيروتونين الخارج خلوي بالمستقبلات الموجودة على الناقل تحدث تغييرات توافقية في الناقل وينقل السيروتونين، Na^+ و Cl^- إلى الخلية؛ ويؤدي ارتباط K^+ داخل الخلايا إلى إطلاق السيروتونين داخل الخلية وعودة الناقل إلى شكله الأصلي. تعمل SSRIs على تثبيط الناقل فراغياً عن طريق الارتباط بمستقبل SERT في موقع آخر غير موقع ارتباط السيروتونين. يتم تثبيط حوالي 80% من فعالية الناقل في الجرعات العلاجية. يوجد تعدد الأشكال الوظيفي لـ SERT الأمر الذي يحدد فعالية الناقل (الجدول 2).

لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية تأثيرات متواضعة على النواقل العصبية الأخرى، وعلى عكس TCAs و SNRIs يتوفر القليل من الأدلة على أن لـ SSRIs تأثيرات بارزة على مستقبلات بيتا أو NET. يرتبط الارتباط بناقل السيروتونين بتنشيط منشط لنظام الدوبامين وعلى الرغم من وجود تباين كبير بين الأفراد في هذا التأثير، لا ترتبط SSRIs بشدة بمستقبلات الهيستامين أو الموسكارين أو أي مستقبلات أخرى.

B. الأدوية التي تحجب كل من نواقل السيروتونين والنورإبينفرين

يوجد عدد كبير من مضادات الاكتئاب التي لها تأثيرات مثبطة مختلطة على كل من نواقل السيروتونين والنورادرينالين، وتسمى العوامل الحديثة في هذه الفئة (فينلافاكسين ودولوكستين) بـ SNRIs؛ يُطلق على تلك الموجودة في المجموعة الأكبر سناً اسم TCAs على أساس صيغتها. يشبه NET ناقل 5-HT إلى حد كبير من الناحية الهيكلية، ومثل ناقل السيروتونين يتكون من 12 معقد مجال عبر الغشاء يرتبط بشكل فراغي بكل من SNRIs و TCAs. يتمتع NET أيضاً بألفة معتدلة للدوبامين.

1. مثبطات عودة قبض السيروتونين-النورإبينفرين

ترتبط SNRIs بكل من نواقل السيروتونين والنورادرينالين. يعد فينلافاكسين مثبط ضعيف لـ NET؛ في حين يعد كل من ديسفينلافاكسين، دولوكستين، levomilnacipran و milnacipran مثبطات أكثر توازناً لكل من SERT و NET. على أية حال تميل ألفة معظم SNRIs إلى أن تكون أكبر بكثير بالنسبة لـ SERT منه بالنسبة لـ NET. تختلف SNRIs عن TCAs من حيث أنها تفتقر إلى الفعالية القوية المضادة للهيستامين، الحاجة لألpha والمضادة للكولين لـ TCAs؛ ونتيجة لذلك تميل SNRIs لأن تكون مفضلة على TCAs في علاج MDD ومتلازمات الألم بسبب تحملها بشكل أفضل.

2. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

تشبه TCAs الـ SNRIs في وظيفتها، ويعتقد أن فعاليتها المضادة للاكتئاب ترتبط بشكل رئيسي بتنشيط 5-HT وعودة قبط النورإبينفرين. يوجد بين أفراد TCAs تباين كبير في الألفة لـ SERT مقابل NET، فعلى سبيل المثال بيدي كلومبيرامين ألفة قليلة جداً بشكل نسبي لـ NET ولكنه يرتبط بشكل فعال بـ SERT، حيث تساهم هذه الانتقائية لناقل السيروتونين في الفوائد المعروفة للكومبيرامين في علاج الوسواس القهري. من ناحية أخرى تكون مركبات الأمين الثانوية مثل ديسبيرامين ونورتريبتيلين أكثر انتقائية بشكل نسبي لـ NET. على الرغم من أن لـ TCA الأمين الثلاثي الإيمبيرامين تأثير سيروتونيني في البداية، إلا أن مستقبله الديسبيرامين يوازن لاحقاً هذا التأثير مع المزيد من التنشيط لـ NET.

تُعزى الآثار الجانبية الشائعة لـ TCAs كجفاف الفم والإمساك، إلى التأثيرات القوية المضادة للموسكارين للعديد من هذه الأدوية، كما تميل TCAs أيضاً إلى أن تكون مضادات قوية لمستقبلات الهيستامين H1. توصف مضادات الهيستامين مثل دوكسيبين أحياناً على أنها مركبات وتستخدم في علاج الحكة بسبب خصائصها المضادة للهستامين. كما يمكن أن يؤدي الحصار المفروض على مستقبلات ألفا الأدرينالية إلى هبوط ضغط الدم الانتصابي الكبير، خاصة عند المرضى الأكبر سناً.

C. مُعدّلات مستقبلات 5-HT

يبدو أن التأثير الرئيسي لكل من نيفازودون وترازودون يتجلى بحجب مستقبل 5-HT_{2A}، ويرتبط تنشيط هذا المستقبل في كل من الدراسات الحيوانية والإنسانية بتأثيرات مضادة للقلق، مضادة للذهان ومضادة للاكتئاب. على العكس من ذلك غالباً ما تكون ناهضات مستقبلات 5HT_{2A} على سبيل المثال حمض الليسرجيك (LSD) (Lysergic acid) والميسكالين، مسببة للهلوسة والقلق. يعد مستقبل 5HT_{2A} من المستقبلات المقترنة بالبروتين G ويتوزع في جميع أنحاء القشرة المخية. يعد نيفازودون مثبط ضعيف لكل من SERT و NET ولكنه حاصر قوي لمستقبل 5-HT_{2A} بعد المشبك وكذلك مستقبلاته. كذلك يعد ترازودون أيضاً مثبط ضعيف ولكنه انتقائي لـ SERT مع تأثير ضئيل على NET، ويعتبر مستقبله الأساسي الـ mcpp حاصر قوي لـ 5-HT₂، وقد تُعزى الكثير من فوائد الترازودون كمضاد للاكتئاب إلى هذا التأثير. بيدي الترازودون أيضاً خصائص حاصرة ضعيفة إلى معتدلة لمستقبلات ألفا قبل المشبكية، كما يعتبر مضاد متواضع لمستقبل H1. كما هو موضح أعلاه يتمتع فورتيوكسيتين بتأثيرات متعددة الوسائط على مجموعة متنوعة من مستقبلات 5-HT وهو مثبط فراغي لـ SERT، وليس له فعالية مباشرة معروفة على مستقبلات النورإبينفرين أو الدوبامين.

D. مضادات الاكتئاب أحادية ورباعية الحلقات

لا تزال تأثيرات البوبروبيون غير مفهومة جيداً، حيث يعتبر البوبروبيون ومستقلبه الرئيسي الهيدروكسي بوبروبيون مثبطات متوازعة إلى معتدلة لعودة قبط النوربينفرين والدوبامين في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، لكن تبدو هذه التأثيرات أقل من تلك المرتبطة عادةً بفوائد مضادات الاكتئاب. يتمثل التأثير الأكثر أهمية للبوبروبيون بالإطلاق قبل المشبكي للكاتيكول أمينات. ظهر في الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن البوبروبيون يزيد بشكل كبير من توافر النورإبينفرين والدوبامين قبل المشبكي إلى حد أقل. ليس للبوبروبيون أي تأثيرات مباشرة على نظام السيروتونين.

للميرتازابين خصائص دوائية معقدة، حيث يعد حاصر لمستقبلات α_2 الذاتية قبل المشبكية ويعزز إطلاق كل من النورإبينفرين و5-HT. بالإضافة إلى ذلك يعتبر ميرتازابين مضاداً لمستقبلات HT-2 و3-HT5. أخيراً ميرتازابين مضاد قوي لـ H1 مما يفسر التأثيرات المركبة للدواء.

تشبه تأثيرات الأموكسابين والمابروتيلين التأثيرات الخاصة بـ TCAs مثل ديسبيرامين، وكلاهما من مثبطات NET القوية ومثبطات SERT الأقل فاعلية، بالإضافة إلى ذلك يمتلك كلاهما خصائص مضادة كولنرجية؛ وعلى عكس TCAs أو مضادات الاكتئاب الأخرى فإن الأموكسابين مثبط معتدل لمستقبل D2 بعد المشبكي، وعلى هذا النحو يبدي بعض الخصائص المضادة للذهان. إن فيلازودون مثبط قوي لعودة قبط السيروتونين وناهض جزئي لمستقبل 5-HT1A. يُعتقد أن للشادات الجزئية لمستقبل 5-HT1A مثل بوسبيرون خصائص مضادة للاكتئاب ومزيلة للقلق خفيفة إلى معتدلة.

E. MAOIs

تعمل MAOIs عن طريق التخفيف من تأثيرات MAO في الخلايا العصبية وزيادة محتوى الأمينات الأحادية. يوجد نوعان من أشكال MAO، يتواجد MAOA في كل من الخلايا العصبية الدوبامينية والنورادرينالية ويتوضع بشكل أساسي في الدماغ، الأمعاء، المشيمة والكبد؛ تتضمن ركائزه الأساسية النورإبينفرين، الإبينفرين والسيروتونين. بينما ينتشر MAOB بشكل رئيسي في الخلايا العصبية السيروتونينية والهستامينية ويتوضع في الدماغ، الكبد والصفائح الدموية؛ ويعمل MAOB بشكل أساسي على الدوبامين، التيرامين، الفينيل إيتيل أمين والبنزويل أمين. يستقلب كل من MAOA وB التريبتامين.

تصنف MAOIs حسب نوعيتها بالنسبة إلى MAOA أو MAOB وما إذا كانت آثارها عكوسة أو غير عكوسة، وفي هذا الصدد يعتبر فينيلزين وترانيلسيبروماين مثالان على MAOIs غير العكوسة وغير الانتقائية. إن موكلوبميد مثبط انتقائي وعكوس لـ MAOA ولكنه غير متوفر في الولايات المتحدة، يمكن إزاحة موكلوبميد من MAOA بواسطة التيرامين الأمر الذي يخفف من مخاطر التداخلات الغذائية. في المقابل يعد السيليجيلين مثبط نوعي لـ MAOB غير عكوس بجرعات منخفضة، ويعتبر مفيداً في علاج باركنسون بهذه الجرعات المنخفضة، ولكن يصبح بالجرعات العالية MAOI غير انتقائي مثل باقي العوامل الأخرى.

F. حاصرات مستقبلات NMDA

بينما يُعتقد أن الكيتامين والإسكيتامين يؤثران في المقام الأول كحاصرات غير تنافسية لمستقبل NMDA، إلا أنه لهذه الأدوية العديد من التأثيرات الديناميكية الدوائية الأخرى التي يمكن أن تسهم في الفعالية في الاكتئاب والاضطرابات الأخرى؛ تشمل هذه التداخل مع المستقبلات الأفيونية، المستقبلات أحادية الأمين، المستقبلات الكولنرجية وقنوات Ca^{2+} الحساسة للفولتاج. على الرغم من استخدامه كمخدر فلا يبدو أن الكيتامين يؤثر على مستقبلات GABA.

إن تأثيرات الكيتامين والإسكيتامين على الأمينات الأحادية ليست ثابتة مثل تأثيرات NMDA، وتشير معظم الدراسات وليس كلها إلى أن الكيتامين يمكن أن يزيد بشكل كبير من فعالية الدوبامين من خلال تثبيط عودة قبط الدوبامين، بالتالي يعد هذا التأثير الدوباميني متسقاً مع تأثيرات النشوة والنفسية للدواء. بالإضافة إلى ذلك يُعتقد أن الكيتامين يعزز فعالية المسارات السيروتونينية الهابطة التي قد تكون مهمة لكل من الخصائص المضادة للاكتئاب والمسكنة للدواء.

G. مُعدّلات مستقبلات GABA A

اقترح أن بريكسانولون يعيد ضبط وظائف المخ غير المنتظمة في نوب الاكتئاب من خلال تعديل مستقبل GABAA، حيث تعد مستقبلات GABAA قنوات أيونية مبنية بالبرباط وناقلة للكلوريد ثبت أنها تتوسط تثبيط الشبكات العصبية كتلك المرتبطة بالنشاط الحوفي المفرط في الاكتئاب الشديد. يعتبر بريكسانولون مُعدّل خفيف إيجابي لمستقبلات GABAA قبل وبعد المشبكية، وعلى هذا النحو فإنه يؤدي إلى تثبيط طوري ومنشط سريع لشبكات GABA المتعددة المسؤولة عن تنظيم هذه الشبكات وصيانتها. يُعتقد أيضاً أن بريكسانولون يزيد من التثبيط المنشط من خلال التأثيرات على انتقال GABA من وإلى الأسطح العصبية وأفقياً بين المواقع المشبكية وخارج مشبكية. يشبهه دواء زورانولون (Sage 217) الذي يخضع للمرحلة الثانية من التجارب.

❖ الخصائص الدوائية السريرية لمضادات الاكتئاب:

الاستطبابات السريرية

A. الاكتئاب

إن استطبابات إدارة الغذاء والدواء لاستخدام مضادات الاكتئاب في علاج الاكتئاب الشديد واسعة إلى حد ما، وقد تمت الموافقة على معظم مضادات الاكتئاب لكل من العلاج الحاد والطويل الأمد للاكتئاب الشديد. تميل النوبات الحادة من MDD إلى الاستمرار حوالي 6-14 شهر دون علاج، ولكن تستمر 20% على الأقل من النوبات لمدة عامين أو أكثر.

يتمثل الهدف من العلاج الحاد للاضطراب الاكتئابي الرئيسي بتخفيف جميع الأعراض، ونظراً لأن مضادات الاكتئاب قد لا تحقق أقصى فائدة لها لمدة شهر إلى شهرين أو أكثر فليس من غير المعتاد أن تستمر تجربة العلاج من 8 إلى 12 أسبوع بجرعات علاجية. نجحت مضادات الاكتئاب في تحقيق الهدأة عند حوالي 30-40% من المرضى خلال تجربة واحدة من 8 إلى 12 أسبوع. في حال عدم الحصول على استجابة كافية فغالباً ما يتم تحويل العلاج إلى عامل آخر أو زيادته بإضافة دواء آخر، فعلى سبيل المثال يمكن إضافة البوبروبيون أو مضادات الذهان غير التقليدية، أو ميرتازابين إلى SSRI أو SNRI لزيادة فائدة مضادات الاكتئاب إذا لم ينجح العلاج الأحادي. يكون 70-80% من المرضى قادرين على تحقيق الهدأة من خلال زيادة متسلسلة أو استراتيجيات التبديل. بمجرد تحقيق استجابة مناسبة يوصى باستمرار العلاج لمدة لا تقل عن 6-12 شهر لتقليل خطر الانتكاس الكبير.

يكون لحوالي 85% من المرضى الذين يعانون من نوبة واحدة من MDD تكرار واحد على الأقل خلال الحياة، وللعديد من المرضى نكسات متعددة حيث قد تتطور هذه التكرارات إلى نوبات أكثر خطورة، مزمنة ومقاومة للعلاج؛ وبالتالي ليس من المعتاد أن يحتاج المرضى إلى علاج مداومة لمنع التكرار. على الرغم من أن دراسات العلاج الوقائي لأكثر من 5 سنوات غير شائعة، إلا أن الدراسات طويلة المدى على TCAs، SNRIs و SSRIs تشير إلى فائدة وقائية كبيرة عند إعطائها بشكل مزمن. لذلك يوصى عموماً بأن يتم أخذ استخدام علاج المداوية في الاعتبار على المدى الطويل في حال اشتكى المرضى من نوبتين أو أكثر من نوبات MDD الخطيرة في السنوات الخمس السابقة أو ثلاث نوبات خطيرة أو أكثر في العمر.

ليس من الواضح ما إذا كانت مضادات الاكتئاب مفيدة لجميع أنواع الاكتئاب الفرعية، فعلى سبيل المثال قد لا يستفيد المرضى المصابون بالاكتئاب ثنائي القطب كثيراً من مضادات الاكتئاب حتى عند إضافتها إلى مثبتات الحالة المزاجية، وفي الواقع ترتبط مضادات الاكتئاب أحياناً بالتحول

إلى الهوس أو دورات أكبر. كان هناك أيضاً بعض الجدل حول الفعالية الإجمالية لمضادات الاكتئاب في الاكتئاب أحادي القطب في بعض التحاليل الشمولية التي أظهرت تأثيرات هامة، بينما أظهرت بعض التحاليل الأخرى تأثيرات متواضعة. على الرغم من أنه من غير المحتمل أن تتم تسوية هذا الجدل على الفور إلا أن هناك القليل من الجدل حول أن لمضادات الاكتئاب فوائد مهمة لمعظم المرضى.

يبدو أن تدخلات العلاج النفسي مثل العلاج السلوكي المعرفي فعالة مثل العلاج المضاد للاكتئاب لأشكال الاكتئاب الخفيفة إلى المتوسطة، لكن يميل العلاج السلوكي المعرفي إلى أن يستغرق وقتاً أطول ليكون فعال ويكون عموماً أكثر تكلفة من العلاج بمضادات الاكتئاب. غالباً ما تتم المشاركة بين العلاج النفسي والعلاج المضاد للاكتئاب، ويبدو أن المشاركة بينهما أكثر فعالية من أي من الإستراتيجيتين فقط.

B. اضطرابات القلق

بعد الاكتئاب الشديد تمثل اضطرابات القلق التطبيق الأكثر شيوعاً لمضادات الاكتئاب، وفي هذا السياق تمت الموافقة على عدد من SSRIs و SNRIs لجميع اضطرابات القلق الرئيسية مثل PTSD، OCD، اضطراب القلق الاجتماعي، اضطراب القلق العام واضطراب الهلع. يتسم اضطراب الهلع بنوب متكررة من القلق الشديد تحدث غالباً بدون مسببات. قد يبدأ المرضى في الخوف من التعرض لهجوم، أو يتجنبون المواقف التي قد يتعرضون فيها لهجوم؛ في المقابل يتميز اضطراب القلق المعمم GAD بقلق مزمن غامض السبب وقلق لا داعي له يميل إلى أن يكون مزماً بطبيعته. على الرغم من أن مضادات الاكتئاب والأدوية القديمة من فئة المركبات- المنومات لا تزال تستخدم أحياناً لعلاج اضطرابات القلق، فقد حلت SSRIs و SNRIs محلها إلى حد كبير.

توفر البنزوديازيبينات راحة أسرع بكثير لكل من القلق المعم والذعر أكثر من أي من مضادات الاكتئاب، لكن يبدو أن مضادات الاكتئاب فعالة على الأقل، وربما أكثر فعالية من البنزوديازيبينات في العلاج طويل الأمد لاضطرابات القلق هذه، علاوة على ذلك لا تحمل مضادات الاكتئاب مخاطر الاعتماد والتحمل التي قد تحدث مع البنزوديازيبينات.

من المعروف أن الوسواس القهري يستجيب لمضادات الاكتئاب السيروتونينية، ويتميز بالقلق المتكرر الذي يثير الأفكار (الهواجس) أو السلوكيات المتكررة (الإكراهات) التي تهدف إلى الحد من القلق. تمت الموافقة على كلوميبرامين والعديد من SSRIs لعلاج الوسواس القهري حيث تبدي

فعالية إلى حد ما. يتم عادة المشاركة بين العلاج السلوكي ودواء مضاد الاكتئاب للحصول على فوائد إضافية.

يعتبر اضطراب القلق الاجتماعي حالة غير مشخصة بشكل شائع ولكنها تشيع إلى حد ما حيث يعاني المرضى من قلق شديد في التفاعلات الاجتماعية، وقد يحد هذا القلق من قدرتهم على العمل بشكل مناسب في وظائفهم أو العلاقات الشخصية. تمت الموافقة على العديد من SSRIs والفينيلافاكسين لعلاج القلق الاجتماعي، وإن فعالية SSRIs في علاج القلق الاجتماعي أكبر في بعض الدراسات من فعاليتها في علاج MDD.

يتجلى PTSD عندما يثير حدث صادم أو مهدد للحياة قلق يثير الأفكار أو الهواجس، اليقظة المفرطة، الكوابيس وتجنب المواقف التي تذكر المريض بالصدمة. تعتبر SSRIs بمثابة علاج أولي لـ PTSD ويمكن أن تفيد عدداً من الأعراض كالأفكار المقلقة واليقظة المفرطة. عادةً ما تكون هناك حاجة إلى علاجات أخرى كتدخلات العلاج النفسي بالإضافة إلى مضادات الاكتئاب.

C. اضطرابات الألم

تبدى مضادات الاكتئاب خصائص مسكنة مستقلة عن آثارها المزاجية، وقد تم استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في علاج الاعتلال العصبي وحالات الألم الأخرى منذ الستينيات، وغالباً ما تكون الأدوية التي تبدى خصائص تثبط عودة قبط النوربينفرين والسيروتونين مفيدة في علاج اضطرابات الألم، حيث يبدو أن مسارات الأمينات الأحادية القشرية الصاعدة مهمة في الجهاز المسكن الداخلي. بالإضافة إلى ذلك ترتبط حالات الألم المزمن عادةً بالاكتئاب الشديد لذلك يستمر استخدام TCAs بشكل شائع في بعض هذه الحالات، ويتم استخدام SNRIs بشكل متزايد. في عام 2010 تمت الموافقة على دولوكسيتين لعلاج الآلام المزمنة للمفاصل والعضلات. كما ذكرنا سابقاً تمت الموافقة على milnacipran لعلاج الألم العضلي الليفي في الولايات المتحدة الأمريكية وMDD في بلدان أخرى. يتم فحص SSRIs الأخرى مثل ديسفينلافاكسين لمجموعة متنوعة من حالات الألم من الألم العصبي التالي للهربس إلى آلام الظهر المزمنة.

D. الاضطراب المزعج السابق للحيض

إن لحوالي 5% من النساء في سنوات الإنجاب مزاج بارز وأعراض جسدية خلال المرحلة الأصفرية المتأخرة من كل دورة تقريباً؛ قد تشمل القلق، المزاج المكتئب، التهيج، الأرق، التعب ومجموعة متنوعة من الأعراض الجسدية الأخرى. إن هذه الأعراض أكثر حدة من تلك التي تظهر عادة في متلازمة ما قبل الحيض (premenstrual syndrome) PMS ويمكن أن تكون

مدمرة تماماً للأنشطة المهنية والشخصية. من المعروف أن SSRIs مفيدة للعديد من النساء المصابات بالـ PMDD، وتمت الموافقة على فلوكستين وسيرترالين لهذا الاستطباب. قد يكون العلاج لمدة أسبوعين من الشهر في المرحلة الأصفرية بنفس فعالية العلاج المستمر، كما قد تترافق التأثيرات السريعة لـ SSRIs في PMDD مع زيادات سريعة في مستويات البريغنينولون.

E. الإقلاع عن التدخين

تمت الموافقة على بوبروبيون عام 1997 كعلاج للإقلاع عن التدخين، فبالنسبة لحوالي ضعف عدد الأشخاص المعالجين بالبوبروبيون مقارنة بالدواء الوهمي قلت لديهم الرغبة في التدخين. بالإضافة إلى ذلك يبدو أن المرضى المعالجين بالبوبروبيون يعانون من أعراض مزاجية أقل وربما زيادة أقل في الوزن أثناء الانسحاب من الاعتماد على النيكوتين. يبدو أن البوبروبيون فعال مثل لصاقات النيكوتين في الإقلاع عن التدخين، إلا أن الآلية التي يساعد بها البوبروبيون في هذا التطبيق غير معروفة، ولكن الدواء قد يحاكي تأثيرات النيكوتين على الدوبامين والنورادرينالين وقد يثبط مستقبلات النيكوتين. من المعروف أيضاً أن للنيكوتين تأثيرات مضادة للاكتئاب لدى بعض الأشخاص وقد يكون البوبروبيون بديلاً عن هذا التأثير.

قد يكون لمضادات الاكتئاب الأخرى دور في علاج الإقلاع عن التدخين، فلقد ثبت أن النورتربتيلين مفيد في الإقلاع عن التدخين، لكن التأثيرات لم تكن متسقة مثل التأثيرات التي شوهدت مع البوبروبيون.

من المحتمل أن يكون النهام المرضي العصبي وفقدان الشهية العصبي من الاضطرابات المدمرة. يتميز النهام المرضي بالتناول العرضي لكميات كبيرة من الطعام، ويتبعه تنظيف البطن من خلال التقيؤ، استخدام المسهلات أو طرق أخرى. إن المضاعفات الطبية لعملية التنظيف كنقص بوتاسيوم الدم، شائعة وخطيرة. يعد القهم اضطراب يؤدي فيه انخفاض تناول الطعام إلى فقدان الوزن بنسبة 15% أو أكثر من وزن الجسم المثالي، ويكون لدى الشخص خوف مرضي من زيادة الوزن وتشوه صورة الجسم بدرجة كبيرة. غالباً ما يكون فقدان الشهية مزماً وقد يكون قاتلاً في 10% أو أكثر من الحالات.

يبدو أن مضادات الاكتئاب مفيدة في علاج الشره المرضي ولكن ليس فقدان الشهية، وقد تمت الموافقة على فلوكستين لعلاج الشره المرضي عام 1996، وأظهرت مضادات الاكتئاب الأخرى فائدة في تقليل دورة نوب الشره وتنظيف المعدة. يتمثل العلاج الأساسي لفقدان الشهية في هذا الوقت بإعادة التغذية، العلاج الأسري والعلاج السلوكي المعرفي.

قد يكون للبوبروبيون بعض الفوائد في علاج السمنة، فقد كان المرضى غير المكتئبين والبدناء الذين عولجوا بالبوبروبيون قادرين على فقدان المزيد من الوزن إلى حد ما والحفاظ على

الخسارة مقارنة بمجموعة سكانية مماثلة عولجت بالدواء الوهمي. على أية حال لم يكن فقدان الوزن قوياً ويبدو أن هناك خيارات أكثر فعالية لفقدان الوزن.

6. استخدامات أخرى لمضادات الاكتئاب

تستخدم مضادات الاكتئاب للعديد من التطبيقات الأخرى المصرح وغير المصرح بها، حيث يعتبر سلس البول عند الأطفال استخداماً قديماً لبعض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لكنها أقل شيوعاً الآن بسبب آثارها الجانبية. تم اعتماد الدولوكسيتين في أوروبا لعلاج سلس البول الإجهادي. يبدو أن العديد من مضادات الاكتئاب السيروتونينية مفيدة في علاج الأعراض الحركية الوعائية في فترة ما حول انقطاع الطمث. بالنسبة لديسفنلافاكسين فهو قيد البحث للحصول على موافقة FDA لعلاج هذه الأعراض الحركية الوعائية، وقد اقترحت الدراسات أن مثبطات SSRI، فينلافاكسين ونيغازودون قد تفيد أيضاً. على الرغم من أن مضادات الاكتئاب السيروتونينية ترتبط بشكل شائع بإحداث آثار جانبية جنسية، إلا أن بعض هذه التأثيرات قد تكون مفيدة لبعض الاضطرابات الجنسية، فعلى سبيل المثال من المعروف أن SSRI تؤخر النشوة الجنسية لدى بعض المرضى، ولهذا السبب تُستخدم SSRI أحياناً لعلاج سرعة القذف. بالإضافة إلى ذلك تم استخدام البوبروبيون لعلاج الآثار الجنسية الضارة المرتبطة باستخدام SSRI، على الرغم من أن فعاليته لهذا الاستخدام لم يتم إثباتها باستمرار في التجارب ذات الشواهد.

اختيار مضاد الاكتئاب

يعتمد اختيار مضادات الاكتئاب أولاً على الاستطباب حيث لا تستجيب كل الحالات بشكل متساوٍ لجميع مضادات الاكتئاب، لكن من الصعب في علاج MDD إثبات أن أحد مضادات الاكتئاب يكون دائماً أكثر فعالية من الآخر، وبالتالي يعتمد اختيار مضادات الاكتئاب لعلاج الاكتئاب في المقام الأول على اعتبارات عملية مثل التكلفة، التوافر، الآثار الجانبية، التداخلات الدوائية المحتملة، تاريخ استجابة المريض أو عدمه وتفضيل المريض. قد توجه عوامل أخرى مثل عمر المريض، جنسه وحالته الطبية أيضاً اختيار مضادات الاكتئاب، فعلى سبيل المثال يكون المرضى الأكبر سناً حساسين بشكل خاص للتأثيرات المضادة للكولين. من ناحية أخرى قد تجعل التأثيرات المثبطة لـ CYP3A4 للفوفوكسامين خياراً إشكالياً لبعض المرضى الأكبر سناً لأن فوفوكسامين قد يتداخل مع العديد من الأدوية الأخرى التي قد يحتاجها المرضى كبار السن. توجد بعض الاقتراحات بأن المريضات قد يستجيبن ويتحملن مضادات الاكتئاب السيروتونينية بشكل أفضل من مضادات الاكتئاب الأدرينالينية أو TCA، لكن البيانات التي تدعم هذا الاختلاف

بين الجنسين لم تكن متسقة. بالنسبة للمرضى المصابين بالزرق ضيق الزاوية فقد يعانون من تفاقم الحالة مع مضادات الاكتئاب النورادرينالية، في حين أنه من المعروف أن البوبروبيون ومضادات الاكتئاب الأخرى تخفض عتبة النوبة لمرضى الصرع.

تعتبر SSRIs في الوقت الحاضر أكثر عوامل الخط الأول شيوعاً في علاج كل من MDD واضطرابات القلق، وتأتي شعبيتها من سهولة استخدامها، تحملها وسلامتها بالجرعات الزائدة. عادة ما تكون جرعة البدء لـ SSRIs هي نفس الجرعة العلاجية لمعظم المرضى، وبالتالي قد لا تكون المعايير المطلوبة. بالإضافة إلى ذلك تتوفر معظم SSRIs الآن بشكل عام وهي غير مكلفة. أما العوامل الأخرى مثل SNRIs، بوبروبيون وميرتازابين فتعتبر أيضاً عوامل أولية معقولة لعلاج MDD. يمثل بوبروبيون، ميرتازابين ونيفازودون مضادات الاكتئاب الأقل ارتباطاً بالآثار السلبية الجنسية وغالباً ما يتم وصفها لهذا السبب، لكن لا يُعتقد أن البوبروبيون فعال في علاج اضطرابات القلق وقد لا يتحملة المرضى القلقون. يتمثل الاستطباب الأساسي لاستخدام البوبروبيون بعلاج الاكتئاب الشديد كالإكتئاب الموسمي (الشتوي). تشمل الاستخدامات غير المصرح بها للبوبروبيون علاج اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD attention deficit hyperactivity disorder)، وعادة ما تتم المشاركة بين البوبروبيون ومضادات الاكتئاب الأخرى لزيادة الاستجابة العلاجية. يتمثل الاستطباب الأساسي لميرتازابين بعلاج الاكتئاب الشديد، لكن ساهمت خصائصه القوية المضادة للهيستامين في استخدامه من حين لآخر كمنوم وكعلاج مساعد لمضادات الاكتئاب.

تم تحويل TCAs و MAOIs الآن إلى علاجات خط ثاني أو ثالث من أجل MDD، فمن المحتمل أن تكون كل من MAOI و TCAs قاتلة بالجرعات الزائدة، تتطلب معايير للحصول على جرعة علاجية، لها تداخلات دوائية خطيرة والعديد من الآثار الجانبية المزعجة. نتيجة لذلك يقتصر استخدامها في علاج الاضطراب الاكتئابي الرئيسي أو القلق حالياً على المرضى الذين لم يستجيبوا للعوامل الأخرى، ومن الواضح أن هناك مرضى يستجيب اكتئابهم فقط لـ MAOIs أو TCAs، بالتالي من المحتمل أن تكون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات و MAOIs غير مستخدمة بشكل كافٍ لمرضى الاكتئاب المقاوم للعلاج.

يميل استخدام مضادات الاكتئاب خارج علاج MDD إلى طلب عوامل محددة، فعلى سبيل المثال يبدو أن TCAs و SNRIs مفيدة في علاج حالات الألم، ولكن يبدو أن فئات مضادات الاكتئاب الأخرى أقل فعالية بكثير. يعد كل من SSRIs والكولميبرامين فعالين في علاج الوسواس القهري، لكن لم تثبت مضادات الاكتئاب النورادرينالية أنها مفيدة لهذه الحالة. للبوبروبيون والنورتريتيلين فائدة في علاج الإقلاع عن التدخين، لكن لم تثبت فائدة SSRIs، وبالتالي يعتمد اختيار مضادات

الاكتئاب خارج علاج الاكتئاب بشكل رئيسي على الفائدة المعروفة لمضاد اكتئاب معين أو فئة معينة لاستطباب معين.

الجرعة

تعتمد الجرعة المثلى لمضاد الاكتئاب على الاستطباب وعلى المريض، فبالنسبة لـ SSRI، SNRIs وعدد من العوامل الجديدة تكون جرعة البداية لعلاج الاكتئاب عادةً جرعة علاجية (الجدول 3). بالنسبة المرضى الذين يظهرون فائدة قليلة أو معدومة بعد 4 أسابيع على الأقل من العلاج قد يستفيدون من جرعة أعلى على الرغم من أنه كان من الصعب إظهار ميزة واضحة لجرعات أعلى من SSRI، SNRIs ومضادات الاكتئاب الأحدث الأخرى. يتم معايرة الجرعة بشكل عام إلى الحد الأقصى للجرعة الموصى بها أو إلى أعلى جرعة يمكن تحملها إذا كان المريض لا يستجيب للجرعات المنخفضة. قد يستفيد بعض المرضى من جرعات أقل من الحد الأدنى المعتاد للجرعة العلاجية الموصى بها، وعادةً ما تتطلب TCAs و MAOIs معايرة الجرعة العلاجية على مدار عدة أسابيع. كما قد يتم توجيه جرعات TCAs من خلال مراقبة المستويات المصلية لـ TCA.

جدول 3: مجال الجرعات للعوامل المضادة للاكتئاب.

الدواء	الجرعة العلاجية المعتادة (ملغ/يوم)
سيتالوبرام	60-20
إيسيتالوبرام	30-10
فلوكسيتين	60-20
فلوفوكسامين	300-100
باروكسيتين	60-20
سيرترالين	200-50
فينلافاكسين	375-75
ديسفينلافاكسين	200-50
دولوكسيتي	120-40
Milnacipran	200-100
أميتربتيلين	300-150
كلوإمبيرامين	250-100
ديسايمبيرامين	300-150
دوكسيبين	300-150
إيمبيرامين	300-150
نورتربتيلين	150-50
بروتربتيلين	60-15
تري إيمبيرامين	300-150
نيفازودون	500-300
ترازودون	300-150
أموكسين	400-150
بوبروبيون	450-200
مابروتيلين	225-150
ميرتازابين	45-15

60-30	إيزوكاروبوكسازيد
90-45	فينيلزين
50-20	سيليجيلين
60-30	ترانيلسيبروماين
84-56	إسكيتامين
0.5 ملغ/كغ/ساعة	كيتامين (وريدياً)
90-30 مكغ/كغ/ساعة	بريكسانولون (وريدياً)

قد تتطلب بعض اضطرابات القلق جرعات أعلى من مضادات الاكتئاب المستخدمة في علاج الاكتئاب الشديد، فعلى سبيل المثال غالباً ما يحتاج المرضى الذين عولجوا من الوسواس القهري إلى جرعات قصوى أو أعلى إلى حد ما من الحد الأقصى لجرعات MDD الموصى بها لتحقيق الفوائد المثلى، وبالمثل فإن الحد الأدنى من جرعة الباروكستين للعلاج الفعال لاضطراب الهلع أعلى من الحد الأدنى للجرعة المطلوبة للعلاج الفعال للاكتئاب.

أما في علاج اضطرابات الألم فغالباً ما تكون الجرعات الخفيفة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات كافية، فعلى سبيل المثال قد تكون جرعة 25-50 ملغ/يوم من إيميبرامين مفيداً لعلاج الألم المرتبط باعتلال الأعصاب، ولكنها جرعة فرعية علاجية في علاج MDD. في المقابل توصف SSRIs عادةً لاضطرابات الألم بنفس الجرعات المستخدمة في علاج الاكتئاب.

الآثار الجانبية

على الرغم من أن بعض التأثيرات الجانبية المحتملة شائعة بين جميع مضادات الاكتئاب، إلا أن معظم آثارها الجانبية خاصة بفئة فرعية من العوامل وتأثيراتها الدوائية. يتمثل تحذير إدارة الغذاء والدواء FDA المطبق على جميع مضادات الاكتئاب بخطر زيادة الانتحار لدى المرضى الذين تقل أعمارهم عن 25 عاماً، ويشير التحذير إلى أن استخدام مضادات الاكتئاب مرتبط بالتفكير الانتحاري والإيماءات، لكن لم تحدث حالات انتحار كاملة، عند حوالي 4% من المرضى الذين تقل أعمارهم عن 25 عام الذين عولجوا بمضادات الاكتئاب في التجارب السريرية، ويبلغ هذا المعدل ضعف معدل العلاج الوهمي. بالنسبة للذين تزيد أعمارهم عن 25 عام، فلا يوجد خطر متزايد أو منخفض للأفكار والإيماءات الانتحارية بالعلاج بمضادات الاكتئاب خاصة بعد سن 65. على الرغم من أن أقلية صغيرة من المرضى قد تعاني من زيادة طارئة في العلاج في التفكير الانتحاري باستخدام مضادات الاكتئاب، إلا أن عدم علاج نوبة اكتئاب كبرى في جميع الفئات العمرية يعتبر عامل خطر مهم بشكل خاص في حالات الانتحار المكتملة.

A. SSRIs

يمكن التنبؤ بالآثار الجانبية لمضادات الاكتئاب الأكثر شيوعاً - SSRIs - من خلال تثبيطها القوي لـ SERT، حيث تعمل على تعزيز التثبيح السيروتونيني، ليس فقط في الدماغ ولكن في جميع

أجزاء الجسم. ترتبط الفعالية السيروتونينية المتزايد في القناة الهضمية بشكل شائع بالغثيان، اضطراب الجهاز الهضمي، الإسهال وأعراض هضمية أخرى. عادة ما تظهر الآثار الجانبية المعوية المعوية في وقت مبكر من مسار العلاج وتميل إلى التحسن بعد الأسبوع الأول. ترتبط زيادة التنبيه السيروتونيني على مستوى النخاع الشوكي وما فوقه بانخفاض الوظيفة والاهتمام الجنسيين. نتيجة لذلك يبلغ حوالي 30-40% من المرضى المعالجين بـ SSRIs عن فقدان الرغبة الجنسية، تأخر النشوة الجنسية أو قلة الإثارة؛ وغالباً ما تستمر الآثار الجنسية طالما بقي المريض على مضادات الاكتئاب، إلا أنها قد تتضاءل مع مرور الوقت.

تشمل الآثار الجانبية الأخرى المرتبطة بالتأثيرات السيروتونينية لـ SSRIs وفورتيوكسيتين زيادة في الصداع والأرق أو فرط النوم؛ كذلك يزداد وزن بعض المرضى أثناء استخدام SSRIs وخاصة الباروكستين. يرتبط الإيقاف المفاجئ لـ SSRIs القصيرة العمر القصيرة مثل باروكسيتين وسيرترالين بمتلازمة التوقف عند بعض المرضى حيث تتميز بالدوار، التنمل وأعراض أخرى تبدأ بعد يوم أو يومين من إيقاف الدواء وتستمر لمدة أسبوع أو أكثر.

تنتمي معظم مضادات الاكتئاب عوامل للفئة C من نظام تصنيف المسخية لـ FDA. يوجد ارتباط بين الباروكستين وعيوب الحاجز القلبي في حالات التعرض للثلث الأول من الحمل، وبالتالي فإن الباروكستين عامل من الفئة D. لم يتم تحديد ارتباطات محتملة أخرى لـ SSRIs مع مضاعفات ما بعد الولادة كارتفاع ضغط الدم الرئوي بشكل واضح.

B. مثبطات عودة قبط السيروتونين-النورإبينفرين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات
تبدى SNRIs العديد من التأثيرات السيروتونينية الجانبية المرتبطة بـ SSRIs، بالإضافة إلى ذلك قد يكون لـ SSRIs أيضاً تأثيرات نورأدرينالية كزيادة ضغط الدم ومعدل ضربات القلب، وتنشيط الجهاز العصبي المركزي مثل الأرق، القلق والإثارة. تميل التأثيرات الدموية لـ SSRIs إلى أن تكون إشكالية لمعظم المرضى. لوحظ حدوث زيادة مرتبطة بالجرعة في ضغط الدم بشكل أكثر شيوعاً مع الأشكال آنية التحرر للفينلافاكسين مقارنةً بـ SNRIs الأخرى. بالمثل تتزايد التقارير عن السمية القلبية بجرعة زائدة من فينلافاكسين أكثر من SSRIs أو SNRIs الأخرى. نادراً ما يرتبط دولوكستين بالسمية الكبدية عند المرضى الذين لديهم تاريخ من الأذية الكبدية. ارتبطت جميع SNRIs بمتلازمة إيقاف تشبه الملاحظة مع SSRIs.

ربما تكون التأثيرات المضادة للكولين الأكثر شيوعاً لـ TCAs، حيث تشمل هذه الآثار جفاف الفم، الإمساك، احتباس البول، عدم وضوح الرؤية والارتباك؛ وهي أكثر شيوعاً مع TCAs الأمينية الثالثة مثل أميتريبتيلين وإيميبرامين مقارنة بالأمينات الثانوية ديسايبيبرامين ونورترينيلين. كذلك غالباً ما تؤدي الخاصية القوية الحاجبة لمستقبلات ألفا لـ TCAs إلى هبوط ضغط الدم

الانتصابي. يرتبط حجب H1 بـ TCAs بزيادة الوزن والتركين. تعد TCAs عوامل مضادة لاضطراب النوم من الفئة A1 وتسبب عدم انتظام ضربات القلب بالجرعات العالية. الآثار الجنسية شائعة لا سيما مع TCAs عالية السيروتونينية مثل الكلوميبرامين. تتميز TCAs بمتلازمة توقف بارزة تتميز بارتداد كولنجي وأعراض تشبه أعراض الانفونزا.

C. مُعدّلات مستقبلات 5-HT

تتمثل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً المرتبطة بحاصرات 5-HT₂ التركين واضطرابات الجهاز الهضمي، وتكون التأثيرات المركنة واضحة تماماً خاصة مع ترازودون، وبالتالي ليس من المستغرب أن يكون علاج الأرق التطبيق الأساسي للترازودون حالياً. يبدو أن التأثيرات الهضمية ترتبط بالجرعة وتكون أقل وضوحاً من التأثيرات التي تظهر مع SRINs أو SSRIs. الآثار الجنسية غير شائعة مع العلاج بالنيفازودون أو الترازودون نتيجة للتأثيرات السيروتونينية الانتقائية نسبياً لهذه الأدوية على مستقبلات 5-HT₂ بدلاً من SERT. لكن نادراً ما يرتبط الترازودون بتحريض القساح. يعتبر كل من نيفازودون وترازودون من العوامل التي تحجب ألفا وقد يؤديان إلى هبوط ضغط الدم الانتصابي المرتبط بالجرعة لبعض المرضى. ارتبط نيفازودون بالسمية الكبدية كالوفيات النادرة وحالات الفشل الكبدي الخاطف التي تتطلب الزرع، وقد تم تقدير معدل السمية الكبدية الخطيرة مع نيفازودون بحوالي 1 من كل 250000 إلى 1 من كل 300000 مريض/سنة من العلاج بالنيفازودون.

كما هو الحال مع SSRIs فإن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً للفورتيوكسيتين سيروتونينية وتشمل تأثيرات معدية معوية معتمدة على الجرعة وخاصة الغثيان فضلاً عن العجز الجنسي. كذلك تميل الجرعات العالية للفورتيوكسيتين إلى زيادة معدل GI والآثار الجانبية الجنسية. لا تُعرف مخاطر ماسخة للفورتيوكسيتين ولكن يعتبر مثل معظم مضادات الاكتئاب الأخرى عامل من الفئة C.

D. وحيدات ورباعيات الحلقة

يرتبط الأموكسيسين أحياناً بمتلازمة باركنسون بسبب تأثيره الحاجب لـ D₂، للميرتازابين تأثير مركن كبير. يبدي مابروتيلين ألفة مرتفعة إلى حد ما لـ NET وقد يتسبب بإحداث تأثيرات جانبية تشبه TCA، ونادراً ما تحدث اختلاجات. يرتبط البوبروبيون أحياناً بالإثارة، الأرق وفقدان الشهية. قد يكون للفيلازودون معدلات أعلى إلى حد ما من الاضطرابات الهضمية كالإسهال والغثيان من SSRIs.

MAOIs .E

تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لـ MAOIs التي تؤدي إلى التوقف عن تناول هذه الأدوية هبوط ضغط الدم الانتصابي وزيادة الوزن، بالإضافة إلى ذلك ترتبط MAOIs غير الانتقائية غير العكوس بأعلى معدلات التأثيرات الجنسية لجميع مضادات الاكتئاب، ويعد فقد الإرجاز anorgasmia شائع إلى حد ما مع الجرعات العلاجية لبعض MAOIs. تساهم الخصائص الشبيهة بالأمفيتامين لبعض MAOIs بالتنشيط والأرق لدى بعض المرضى. يميل فينيلزين إلى أن يكون أكثر تركيزاً من سيليجيلين أو ترانيلسيبروماين. كما يرتبط الارتباك أحياناً بجرعات أعلى من MAOIs، ونظراً لأنها تثبط استقلاب التيرامين والأمينات المشابهة المتناولة فقد تسبب MAOIs تداخلات خطيرة مع بعض الأطعمة ومع الأدوية السيروتونينية. أخيراً ترتبط MAOIs بمتلازمة التوقف المفاجئ التي تتجلى بأعراض تشبه الهذيان مع الذهان، الإثارة والارتباك.

F. حاصرات مستقبلات NMDA

تتوافق الآثار الجانبية للكيتامين والإسكيتامين مع ملفهما الدوائي، حيث تشمل الآثار الجانبية قصيرة المدى لهذه الأدوية التركيب، الانفصال، ارتفاع ضغط الدم، الغثيان، تسرع القلب والضعف الإدراكي. تحدث معظم هذه التأثيرات في الفترة القريبة من إعطاء الدواء وعادة ما تتبدد في غضون دقائق إلى ساعات. في تجارب تسجيل السكيتامين كان لـ 8-17% من المرضى زيادة في ضغط الدم الانقباضي بمقدار < 40 ملم زئبقي و < 25 ملم زئبقي للانقباضي في أول 1.5 ساعة بعد الإعطاء. اشتكى حوالي 75% من المرضى أعراض فصامية (على سبيل المثال تبدد الشخصية، تبدد الواقع، تجارب الخروج من الجسم وشذوذات زمنية)، وكانت هذه الأعراض أكثر شيوعاً في أول ساعتين من الإعطاء، لذلك يتطلب بروتوكول وصف السكيتامين أن يتم مراقبة المرضى في العيادة لمدة ساعتين على الأقل بعد إعطائه.

كان الكيتامين أحد الأدوية التي يتم تعاطيها بشكل كبير في بعض أنحاء العالم، ولا سيما في أجزاء من الصين وجنوب شرق آسيا، وقد ارتبط تعاطي الكيتامين على المدى الطويل بالاعتماد، والتأثيرات النفسية (كالهلوسة السمعية، البصرية والأوهام بجنون العظمة)، التهاب المثانة والتقرحات. في تجارب الاكتئاب طويلة الأمد على الإسكيتامين الأنفي الذي يُعطى بشكل متقطع (مرتين أسبوعياً لمدة 4 أسابيع، مرة أسبوعياً لمدة 4 أسابيع، ومرة كل أسبوعين بعد ذلك)، لم تكن هناك حالات إدمان أو تقرحات في المثانة أو أي آثار جانبية أخرى طويلة الأمد لمتعاطي الكيتامين.

G. معدلات مستقبلات GABA_A

شملت الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لبريكسانولون الوريدي في التجارب السريرية الصداع، الدوخة والنعاس؛ كما عانى حوالي 27% من المرضى في تجارب اكتئاب ما بعد الولادة من التركيز مقارنة بـ 14% من المرضى المعالجين بدواء وهمي. يبلغ العمر النصف النهائي للبريكسانولون حوالي 12 ساعة، ولا يبدو أن التركيز يستمر بعد توقف التسريب. حدث الإغماء وفقدان الوعي عند 4 مرضى (1.4%) أثناء التسريب، لكنها زالت مع وقف التسريب، اشتكى 4% من المرضى من تركيز مفرط أو كادوا أن يفقدوا الوعي وقد زال ذلك بإيقاف التسريب. بشكل عام كان معدل الآثار الجانبية لبريكسانولون تقريباً نفس المعدل في مجموعة الدواء الوهمي، وتوقف >2% من المرضى المعالجين ببريكسانولون عن العلاج به بسبب آثاره الجانبية. من المتوقع أن يتم إعطاء بريكسانولون IV من قبل ممرضات الصحة المنزلية، الأطباء في العيادة أو مراكز التسريب التي ستكون متاحة لمدة الـ 60 ساعة الكاملة للتسريب لتقييم التركيز المفرط أو الآثار الجانبية الأخرى.

يتم حالياً تطوير عدد من مُعدّلات مستقبلات $GABA_A$ الفموية لعلاج الاكتئاب واضطرابات القلق الرئيسية التي من المحتمل أن تتجنب الحاجة إلى التسريب الوريدي المطول.

الجرعة المفرطة

تعد محاولات الانتحار نتيجة شائعة ومؤسفة للاكتئاب الشديد، وقد يصل خطر إتمام الانتحار على مدى الحياة في المرضى الذين تم إدخالهم إلى المستشفى سابقاً مع MDD إلى 15%. تعد فرط الجرعة الزائدة من أكثر الطرق المستخدمة شيوعاً في محاولات الانتحار، وكثيراً ما تستخدم مضادات الاكتئاب وخاصة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. يمكن أن تؤدي الجرعة الزائدة إلى لا نظميات قاتلة كتسرع القلب البطيني والرجفان. بالإضافة إلى ذلك تظهر أحياناً تغيرات في ضغط الدم وتأثيرات مضادات كولنرجية كالحالة العقلية المتغيرة والاختلاجات بالجرعات الزائدة من TCA. تعد جرعة 1500 ملغ من إيميبرامين أو أميتريبتيلين (أقل من 7 أيام من الجرعات المضادة للاكتئاب) كافية لتكون قاتلة لكثير من المرضى، من المرجح أن يظهر الأطفال الصغار المعالجين بـ 100 ملغ دليلاً على السمية. يشمل العلاج عادةً مراقبة القلب، دعم مجرى الهواء وغسل المعدة؛ وغالباً ما يتم إعطاء بيكربونات الصوديوم لإزاحة TCA من قنوات الصوديوم القلبية.

يمكن لجرعة زائدة من MAOIs أن تنتج مجموعة متنوعة من التأثيرات كعدم الثبات الذاتي، أعراض فرط الأدرينالين، الأعراض الذهانية، الارتباك، الهذيان، الحمى والنوب المرضية. عادةً ما يتضمن تدبير الجرعات الزائدة من MAOI مراقبة القلب، دعم العلامات الحيوية والغسيل (التخلص من الجرعة الزائدة).

مقارنةً بـ TCAs و MAOIs فإن مضادات الاكتئاب الأخرى بشكل عام أكثر أماناً بالجرعات الزائدة. إن الوفيات الناجمة عن جرعة زائدة من SSRIs وحدها غير شائعة للغاية، وبالمثل تميل SSRIs إلى أن تكون أكثر أماناً بالجرعات الزائدة من TCAs. على أية حال فقد ارتبط فينلافاكسين ببعض السمية القلبية عند تناول جرعة زائدة ويبدو أنه أقل أماناً من SSRIs. يرتبط البوبروبيون بالاختلاجات في الجرعات الزائدة؛ وقد يترافق ميرتازابين مع التريكين، الارتباك وتسرع القلب. بالنسبة للعوامل الأحدث فغالباً ما تتضمن الجرعات الزائدة المميته مزيجاً من مضادات الاكتئاب مع أدوية أخرى والكحول. عادةً ما يتضمن تدبير الجرعة الزائدة لمضادات الاكتئاب الأحدث إفراغ محتويات المعدة ودعم العلامات الحيوية كتدخل أولي.

التداخلات الدوائية

عادة ما توصف مضادات الاكتئاب مع غيرها من العوامل النفسية وغير النفسية، وهناك احتمالية للتداخلات الدوائية مع جميع مضادات الاكتئاب، ولكن يشمل أخطرها MAOIs وبدرجة أقل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

A. SSRIs

تتمثل التداخلات الأكثر شيوعاً مع SSRIs بتداخلات الحرائك الدوائية، فعلى سبيل المثال يعتبر الباروكستين والفلوكستين من مثبطات CYP2D6 القوية (الجدول 4)، وبالتالي يؤدي الإعطاء مع ركائز 2D6 مثل TCAs إلى ارتفاعات دراماتيكية وغير متوقعة في بعض الأحيان في تركيز الدواء ثلاثي الحلقات، وتكون النتيجة سمية بـ TCA. بالمثل قد يرفع فلوفوكسامين (مثبط CYP3A4) مستويات الركائز المعطاة بشكل متزامن لهذا الإنزيم مثل الديلتيازيم ويؤدي إلى ببطء القلب أو انخفاض ضغط الدم. إن SSRIs الأخرى مثل سيتالوبرام وإسيتالوبرام خالية نسبياً من التداخلات الدوائية. يتمثل التداخل الأكثر خطورة مع SSRIs بالتداخلات الديناميكية الدوائية مع MAOIs مما يؤدي إلى متلازمة السيروتونين.

جدول 4: بعض التداخلات الدوائية بين مضادات الاكتئاب-CYP450.

المحفزات	المثبطات	الركائز	الإنزيم
التبغ والأوميبرازول	فلوفوكسامين، فلوكستين، موكلوبيميد، راميليتون	TCAs الأمينية الثلاثية، دولوكستين، تيوفيلين، فيناسيتين، TCAs (منزوعة الميتيل)، كلوزابين، ديازيبام، كافئين	1A2
الريفامبين	فلوكستين، فلوفوكسامين، سيرترالين، إيمبيرامين، كيتوكونازول، أوميبرازول	TCAs، سيتالوبرام (جزئياً)، وارفارين، تولوتاميد، فينتونين، ديازيبام	2C19
الفينوباربيتال	فلوكستين،	TCAs، بنزتروبين، كلوزابين،	2D6

والريفامبين	باروكسيتين، دولوكسيتين، هيدروكسي بوبروبيون، ميتادون، سيميتيدين، هالوبيريدول، كينبيدين، ريتونافير	هالوبيريدول، كودئين/أوكسيكودون، ريسبيريدون، مضادات اللائمية IC، حاجبات بيتا، ترازودون، باروكسيتين، مابروتيلين، أموكسابين، دولوكسيتين، ميرتازابين، فنلافاكسين، بوبروبيون	
الباربيتورات، الستيروئيدات القشرية، ريفامبين، مودافينيل، كاربامازيبين	فلوفوكسامين، نيفازودون، سيرترالين، فلوكسيتين، سيميتيدين، فلوكونازول، إريترومايسين، مثبطات البروتياز، كيتوكونازول، فيراباميل	سيئالوبرام، إسيئالوبرام، TCAs، الستيروئيدات القشرية، الاندروجينات/الإستروجينات، الكاربامازيبين، الأريترومايسين، حاصرات الكالسيوم، مثبطات البروتياز، سيلدينافيل، تريازولام، ألبرازولام، فنكستين/فنبلاستين، تاموكسيفين، زولبيديم	3A4

B. TCAs و SNRIs

تبدي SNRIs تداخلات مع CYP450 بشكل أقل نسبياً من SSRIs، ويعد فينلافاكسين ركيزة ولكن ليس مثبطاً لـ CYP2D6 أو غيره من الإنزيمات، في حين أن الديسفينلافاكسين عبارة عن ركيزة صغرة لـ CYP3A4؛ أما دولوكسيتين فيعتبر مثبط معتدل لـ CYP2D6 وبالتالي قد يرفع TCA ومستويات ركائز CYP2D6 الأخرى. نظراً لأن milnacipran ليس ركيزة ولا محفز قوي لأنزيمات CYP450، لا يرتبط بإحكام بالبروتين، وي طرح إلى حد كبير دون تغيير في البول، فمن غير المرجح أن يسبب تداخلات دوائية هامة سريرياً. من ناحية أخرى أبلغ أن levomilnacipran يمثل ركيزة لـ CYP3A4، ويجب خفض جرعة الدواء عند المشاركة مع مثبطات قوية لـ CYP3A4 مثل الكيتوكونازول. كجميع مضادات الاكتئاب السيروتونينية، يُمنع استخدام SNRIs مع MAOIs.

قد تحدث مستويات مرتفعة من TCA عندما يتم مشاركة هذه الأدوية مع مثبطات CYP2D6 أو من العوامل البنيوية. لحوالي 7% من سكان القوقاز في الولايات المتحدة تعدد أشكال لـ CYP2D6 يرتبط بعملية الاستقلاب البطيئة لـ TCAs وركائز 2D6 الأخرى. قد تؤدي المشاركة بين مثبط معروف لـ CYP2D6 و TCA لمريض بطيء الاستقلاب إلى تأثيرات متزايدة بشكل ملحوظ، وقد يساهم مثل هذا التفاعل وإن كان بشكل نادر في حالات سمية TCA. قد يكون هناك أيضاً تأثيرات مضافة لمضادات الكولين أو مضادات الهيستامين عندما يتم مشاركة TCAs مع

عوامل أخرى تشترك في هذه الخصائص مثل بنزتروبين أو ديفينهيدرامين. بالمثل قد تؤدي الأدوية الخافضة للضغط إلى تفاقم هبوط ضغط الدم الانتصابي الناجم عن TCAs.

C. معدلات مستقبلات 5-HT

يعد النيفازودون مثبط لإنزيم CYP3A4، لذلك يمكنه رفع المستوى وبالتالي مفاومة الآثار الجانبية للعديد من الأدوية المعتمدة على 3A4، فعلى سبيل المثال تزداد مستويات تريازولام بالإعطاء المترام لنيفازودون بحيث يوصى بتخفيض جرعة تريازولام بنسبة 75%؛ وبالمثل فإن إعطاء نيفازودون مع سيمفاستاتين قد ارتبط بزيادة قدرها 20 ضعف في المستويات البلازمية للسيمفاستاتين.

الترازودون عبارة عن ركيزة وليس مثبط قوي لـ CYP3A4، ونتيجة لذلك قد تؤدي المشاركة بين الترازودون والمثبطات القوية لـ CYP3A4، مثل ريتونافير أو الكيتوكونازول إلى زيادات كبيرة في مستويات الترازودون.

الفورتيوكسيتين عبارة عن ركيزة لـ CYP2D6 و 2B6، ويوصى بتخفيض الجرعة إلى النصف عند استخدامه مع فلوكستين أو بوبروبيون. تخفض محفزات إنزيمات CYP مثل ريفامبين، كاربامازيبين وفينيتوين المستويات المصلية للفورتيوكسيتين وقد تتطلب زيادة جرعة.

D. مضادات الاكتئاب أحادية ورباعية الحلقة

يستقلب البوبروبيون بشكل أساسي بواسطة CYP2B6، ويمكن تغيير استقلابه بواسطة أدوية مثل سيكلوفوسفاميد الذي يعد ركيزة لـ 2B6. كما يعد المستقبل الرئيسي للبوبروبيون الهيدروكسي بوبروبيون مثبط معتدل لـ CYP2D6 وبالتالي يمكنه رفع مستويات ديسايمبرامين. لذلك يجب تجنب البوبروبيون عند المرضى المعالجين بـ MAOIs.

يعد الميرتازابين ركيزة للعديد من إنزيمات CYP450 مثل 2D6، 3A4 و 1A2؛ بالتالي قد ترفع الأدوية التي تثبط هذه الإنزيمات ترفع مستويات الميرتازابين، على أية حال فإن ميرتازابين ليس مثبطاً لهذه الإنزيمات. قد تكون التأثيرات المركبة لميرتازابين مضافة مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول والبنزوديازيبينات.

يشترك أموكسابين ومابروتيلين في معظم التداخلات الدوائية الشائعة لمجموعة TCA، فكلاهما عبارة عن ركائز CYP2D6 ويجب استخدامهما بحذر مع مثبطات مثل فلوكستين. يبدي كل من أموكسابين ومابروتيلين أيضاً خصائص مضادة للكولين ومضادة للهستامين قد تكون مضافة مع الأدوية التي تشترك بنفس خصائصه.

نظراً لأن فيلازودون ركيزة أساسية لـ CYP3A4، يمكن لمثبطات CYP3A4 القوية مثل الكيتوكونازول أن تزيد من التركيز المصلي للفيلازودون بنسبة 50% أو أكثر. من ناحية أخرى

لا يعد فيلازودون مثبط قوي ولا محفز قوي لأي من نظائر CYP، لكنه ربما قد يكون محفز ض لـ CYP2C19.

.E MAOIs

ترتبط MAOIs بفئتين من التداخلات الدوائية الخطيرة، أولها التفاعل الديناميكي الدوائي لـ MAOIs مع العوامل السيروتونينية مثل SSRIs و SNRIs ومعظم TCAs جنباً إلى جنب مع بعض العوامل المسكنة مثل ميبيريدين. قد تؤدي هذه المشاركات من MAOIs مع سيروتونيني إلى متلازمة السيروتونين التي تهدد الحياة، ويُعتقد أن متلازمة السيروتونين تنتج عن التحفيز المفرط لمستقبلات 5-HT في النواة الرمادية المركزية والنخاع. تتراوح الأعراض من خفيفة إلى قاتلة وتشمل ثلوث من التأثيرات الإدراكية (الذهيان، الغيبوبة)، الذاتية (ارتفاع ضغط الدم، تسرع القلب، التعرق) والجسدية (الرمع العضلي، فرط المنعكسات، الرعاش). يجب إيقاف معظم مضادات الاكتئاب السيروتونينية قبل أسبوعين على الأقل من بدء MAOIs، كما يجب إيقاف استخدام فلوكستين بسبب عمره النصف الطويل 4-5 أسابيع قبل بدء MAOI. على العكس من ذلك يجب إيقاف MAOI لمدة أسبوعين على الأقل قبل البدء بعامل سيروتونيني.

يحدث التداخل الخطير الثاني مع MAOIs عند مشاركة MAOIs مع التيرامين في النظام الغذائي أو مع ركائز محاكية ودياً لـ MAO. يمنع MAOI تخرب التيرامين في القناة الهضمية مما يؤدي إلى ارتفاع المستويات المصلية التي تعزز تأثيرات النورأدرينالية المحيطة بارتفاع ضغط الدم بشكل كبير. قد يعاني المرضى المعالجين بـ MAOIs الذين يتناولون كميات كبيرة من التيرامين الغذائي من ارتفاع ضغط الدم الخبيث وبالتالي السكتة الدماغية أو احتشاء عضلة القلب؛ وبالتالي يحتاج المرضى المعالجين بـ MAOIs إلى نظام غذائي منخفض التيرامين ويجب عليهم تجنب الأطعمة مثل الجبن القديم، بيرة الصويا، منتجات الصويا والنقانق المجففة التي تحتوي على كميات عالية من التيرامين. قد تسبب المحاكيات الودية المماثلة أيضاً ارتفاعاً ملحوظاً في ضغط الدم عند مشاركتها مع MAOIs، وبالتالي يمنع استخدام مستحضرات الزكام التي لا تستلزم وصفة طبية التي تحتوي على السودايفيدرين وفينيل بروبانولامين للمرضى المعالجين بـ MAOIs.

.F حاصرات مستقبلات NMDA

ييدي الكيتامين والإسكيتامين تداخلات متواضعة نسبياً مع CYP450 ولكن عدد من التداخلات الدوائية المحتملة، فالإسكيتامين محفز ضعيف لـ CYP2B6 و CYP3A4، وليس بركيزة للبروتين السكري.

تشمل الآثار الجانبية للكيثامين والإسكيتامين التركين، ارتفاع ضغط الدم وتسرع القلب؛ ويمكن لمثبطات الجهاز العصبي المركزي مثل الكحول، البنزوديازيبينات والباربيتورات أن تزيد من التركين المرتبط بالإسكيتامين والكيثامين. يمكن للمنشطات (ميتيل فينيدات، ديكسترو أمفيتامين، مودافينيل، أرمودافينيل)، MAOIs ومقلدات الودي أن تزيد من ضغط الدم ومعدل ضربات القلب عند المشاركة مع الكيثامين والإسكيتامين.

G. مُعدّلات مستقبلات GABA_A

يستقلب البريكسانولون عبر مسارات بديلة متعددة وبالتالي من غير المحتمل أن يكون لها تداخلات هامة في الحرائك الدوائية، ومن غير المتوقع أن يكون لمحفزات أو مثبطات CYP450 تأثير كبير على مستويات البريكسانولون. يبدو أن البريكسانولون مثبط ضعيف لـ CYP2C9 في الزجاج، لكن لم تظهر الدراسات السريرية أي تأثير على الحرائك الدوائية للإعطاء المتزامن للفينيوئين (ركيزة CYP2C9). من المتوقع أن يوصف البريكسانولون بشكل متكرر مع مضادات الاكتئاب الأخرى، ولم تلاحظ أي تداخلات مهمة سريرياً.

جدول 5: ملخص مضادات الاكتئاب.

الدواء	آلية التأثير	التأثيرات	التطبيقات السريرية	الحرانك، السمية والتداخلات
SSRIs				
<ul style="list-style-type: none"> فلوكستين سيتالوبرام إسيتالوبرام الباروكستين سيرترالين 	<p>حصار انتقائي للغاية لناقل السيروتونين SERT تأثير ضئيل على NET</p>	<p>تؤدي الزيادة الحادة في الفعالية المشبكية السيروتونينية إلى إبطاء التغيرات في العديد من مسارات الإشارات والفعالية التغذوية العصبية</p>	<ul style="list-style-type: none"> الاكتئاب الشديد واضطرابات القلق اضطراب الهلع اضطراب الوسواس القهري اضطراب ما بعد الصدمة أعراض وعائية حركية قبل انقطاع الطمث اضطراب الأكل (النهام) 	<ul style="list-style-type: none"> العمر النصفى: 15 إلى 75 ساعة بالإعطاء الفموي السمية: جيدة التحمل، لكنها تسبب خللاً في الوظيفة الجنسية خطر متلازمة السيروتونين مع MAOIs التداخلات: بعض مثبطات CYP (فلوكستين 2D6، 3A4؛ فلوفوكسامين A21؛ باروكستين 2D6)
SNRIs				
<ul style="list-style-type: none"> دولوكسيتين فنلافاكسين Levomilnacipran 	<p>حجب متوسط الانتقائية لـ NET و SERT</p>	<p>زيادة حادة في الفعالية المشبكية السيروتونينية والأدرينالينية، تأثيرات شبيهة بـ SSRIs</p>	<ul style="list-style-type: none"> الاكتئاب الشديد، اضطرابات الألم المزمن الألم العضلي الليفي، أعراض فترة ما حول انقطاع الطمث 	<ul style="list-style-type: none"> السمية: تأثيرات مضادة للكولين، تركين، ارتفاع ضغط الدم التداخلات: يثبط بعضها CYP2D6 (دولوكسيتين، ديسفينلافكسين)، يتداخل Levomilnacipran مع CYP3A4
TCAs				
<ul style="list-style-type: none"> إيميبرامين مركبات أخرى 	<p>حجب مختلط ومتنوع لـ NET و SERT</p>	<p>مثل SNRIs بالإضافة إلى حصار كبير للجهاز العصبي اللاإرادي</p>	<ul style="list-style-type: none"> الاكتئاب الشديد غير المستجيب لباقي الأدوية 	<ul style="list-style-type: none"> أعمار نصفية طويلة مستقلبات فعالة

<ul style="list-style-type: none"> السمية: تأثيرات مضادة للكولين، مضادة لمستقبلات ألفا، التركيب، زيادة الوزن، اختلاجات ولا نظميات بالجرعات المفرطة التداخلات: تحريض وتنشيط CYP 	<ul style="list-style-type: none"> اضطرابات الألم المزمن الوسواس القهري (كلوإمبيبرامين) 	<ul style="list-style-type: none"> ومستقبلات الهستامين 		
معدلات مستقبل 5-HT				
<ul style="list-style-type: none"> أعمار نصفية قصيرة مستقبلات فعالة السمية: حصر ضعيف لمستقبلات ألفا و H1 (ترازودون) التداخلات: يثبط نيفازودون CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> الاكتئاب الشديد التركيب والتنويم (ترازودون) 	<ul style="list-style-type: none"> يشكل الترازودون مستقبل m-cpp يحصر مستقبلات 5-HT_{2A,2C} 	<ul style="list-style-type: none"> حصر مستقبل 5-HT₂، كما يحصر نيفازودون SERT بشكل ضعيف 	<ul style="list-style-type: none"> نيفازودون ترازودون
مضادات الاكتئاب أحادية ورباعية الحلقة				
<ul style="list-style-type: none"> استقلاب كبدي شديد السمية: تقلل عتبة الاختلاجات (أموكسابين، بوبروبيون)، تركيب وزيادة الوزن (ميرتازابين) التداخلات: تنشيط CYP2D6 (بوبروبيون) 	<ul style="list-style-type: none"> الاكتئاب الشديد إيقاف التدخين (بوبروبيون) تركيب (ميرتازابين) نادراً ما يستخدم أموكسابين ومابروتيلين 	<ul style="list-style-type: none"> تحرر قبل مشبكي للكاتيكول أمينات، دون تأثيرات على السيروتونين (بوبروبيون)، تشبه تأثيرات أموكسابين ومابروتيلين TCAs 	<ul style="list-style-type: none"> زيادة فعالية النورأبنيفيرين والدوبامين (بوبروبيون)، تنشيط SERT < NET (أموكسابين، مابروتيلين)، زيادة تحرر النورأبنفرين، 5-HT₂ (ميرتازابين) 	<ul style="list-style-type: none"> بوبروبيون أموكسابين مابروتيلين ميرتازابين
MAOIs				
<ul style="list-style-type: none"> إطراح بطيء جداً السمية: 	<ul style="list-style-type: none"> الاكتئاب الشديد غير المستجيب لباقي الأدوية 	<ul style="list-style-type: none"> تحقق لصاقات سيلاجيلين مستويات تثبط MAOA 	<ul style="list-style-type: none"> تنشيط MAOA و MAOB (فنليزين، غير انتقائي)، 	<ul style="list-style-type: none"> فنليزين ترانسيلوبروماين

<ul style="list-style-type: none"> • هبوط ضغط الدم، أرق التداخلات: • أزمة ارتفاع ضغط الدم مع التيرامين، والمحاكيات الودية الأخرى، متلازمة السيروتونين مع العوامل السيروتونينية كالميريدين 	<ul style="list-style-type: none"> • باركنسون (سيلاجيلين) 		<ul style="list-style-type: none"> • تثبيط انتقائي غير عكوس لـ MAOB (سيلاجيلين، جرعة منخفضة) 	<ul style="list-style-type: none"> • سيلاجيلين
معدلات مستقبلات NMDA				
<ul style="list-style-type: none"> • الكيتامين: وريدي • الاسكيتامين: استنشاق أنفي، بدء تأثير سريع • السمية: • أعراض فصامية، إساءة استخدام، زيادة الضغط 	<ul style="list-style-type: none"> • الكيتامين: تخدير • الاسكيتامين: الاكتئاب المعند (مخدر خارج الولايات المتحدة) 	<ul style="list-style-type: none"> • تخدير، زيادة محتملة في الفعالية السيروتونينية، فعالية دوامينية 	<ul style="list-style-type: none"> • حصر غير تنافسي لمستقبل NMDA 	<ul style="list-style-type: none"> • كيتامين (غير مصرح به) • إسكيتامين
معدلات مستقبلات GABA_A				
<ul style="list-style-type: none"> • تسريب وريدي خلال 60 ساعة • السمية: • تركيز شديد، فقدان محتمل للوعي 	<ul style="list-style-type: none"> • اكتئاب بعد الولادة فقط 	<ul style="list-style-type: none"> • غير واضحة: تعويض محتمل للألوبيريغنانولون الذي ينخفض بشكل ملحوظ بعد الولادة 	<ul style="list-style-type: none"> • معدل فراغي إيجابي لقناة الكلوريد لـ GABAA، يرتبط بموقع غير موقع ارتباط البنزوديازيبينات 	<ul style="list-style-type: none"> • بريكسانولون

جدول 6: المستحضرات المتوفرة.

الاسم التجاري	الاسم العلمي
Celexa	سيتالوبرام
Lexapro	إسيتالوبرام
Prozac	فلوكستين
Paxil	باروكستين
Zoloft	سيرترالين
Pristiq	ديسفينلافكسين
Cymbalta	دولوكستين
Fetzima	Levomilnacipran
Savella	Milnacipran
Effexor	فنلافكسين
Desyrel	ترازودون
Trintellix	فورتيوكستين
Elavil	أميتربتيلين
Anafranil	كلوإمبيرامين
Norpramin	ديساإمبيرامين
Sinequan	دوكسيبين
Tofranil	إمبيرامين
Pamelor	نورتربتيلين
Vivactil	بروتربتيلين
Surmontil	تريمامبيرامين
Wellbutrin	بوبروبيون
Remeron	ميرتازابين
Vilbryd	فيلازودون
Marplan	إيزوكاربوكسازيد
Nardil	فينيلزين
Eldepryl	سياليجيلين
Spravato, Ketanest	إسكيتامين
Zulresso	بريكسانولون

❖ خاتمة:

يعتبر الاكتئاب أكثر الأمراض النفسية شيوعاً ومن الأمور الهامة التي يجب الإشارة إليها ومن الضروري تسليط الضوء على أعراضه وطرق العلاج وزيادة الوعي ونشر الثقافة حول الاكتئاب والعوامل المساهمة بالاصابة به وطرق الوقاية منه .
بالإضافة الى تأكيد دور الغذاء والصحة البدنية بالاصابة بالاكتئاب.

References:

- [!\[\]\(3da2b303d29c1ea489bbe26a3f5ac664_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705040](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705040)
- [!\[\]\(9421cea5a5b5319f79b58962509475ab_img.jpg\) http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=423649](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=423649)
- [!\[\]\(17cce402a0380c36f25e02ecf91578f5_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088204](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18088204)
- [!\[\]\(1086da34995924f924c8e8e23387d139_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809204](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809204)
- [!\[\]\(ffa6dd4cd8800071ccc1a355540c540c_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092243](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18092243)
- [!\[\]\(dfba61b58454dd961d978e324a1fb5e5_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921842](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921842)
- [!\[\]\(9580d03b8c5bd7e23dc602a02886460d_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172175](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172175)
- [!\[\]\(406c76dc95713637836155a54c3b56d5_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087204](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18087204)
- [!\[\]\(b950fe96ed6737d8544db83990032195_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640631](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640631)
- [!\[\]\(ec7b82925343491880a39b127070bd34_img.jpg\) http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=423649](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=423649)
- [!\[\]\(bb20e4cc9af9ca0b97fbe827353956b8_img.jpg\) http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426649](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426649)
- [!\[\]\(c214ddf0ae2379eaabf8c69e717ce4dc_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17953159](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17953159)
- [!\[\]\(4ab8b8afe6b00cdef47511259a876ad4_img.jpg\) http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=423649](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=423649)
- [!\[\]\(98c88aacf7bacdc4699eadf00b1c0084_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401476](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401476)
- [!\[\]\(8c8472ec338d907500225220409b1481_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953656](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953656)
- [!\[\]\(2b5e107f13a13f50a6b1482f36f06f97_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631126](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631126)
- [!\[\]\(39482ed3bcfe2ba50520433d9205a285_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376013](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376013)
- [!\[\]\(837fdffbdc2714c7326eb13becbfe609_img.jpg\) http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=422577](http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=422577)
- [!\[\]\(47027272cb017b71934656bdd9d247f7_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762425](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762425)
- [!\[\]\(f39c08ad814448bc9fd9119d7e9e997e_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460699](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460699)
- [!\[\]\(875aba60b25c511429b8790b3476101c_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471183](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471183)
- [!\[\]\(e3013b12b4e44d57ea23ebcbdf9e1db3_img.jpg\) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229074](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229074)

- <http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=426819>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31483961>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019933>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10775017>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251627>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17963465>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877309>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951984>
- <http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx?GbosID=427182>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11329053>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070667>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17370288>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374843>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023876>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139079>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221624>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607643>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17933520>

جواب الحالة

استجابت المريضة سابقاً للفلوكستين لذا فإن هذا الدواء هو اختيار واضح، لكنها تستخدم أدوية أخرى للفلوكستين (النموذج الأولي لـ SSRI) عدد من التداخلات الدوائية والديناميكية الدوائية؛ فالفلوكستين مثبط CYP450 2D6 وبالتالي يمكن أن يثبط استقلاب ركائز 2D6 مثل بروبرانولول وحاصرات بيتا أخرى، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الترامادول، الميتادون، الكوديين والأوكسيكودون، مضادات الالتهاب مثل هالوبيريديول وتيوريدازين، والعديد من الأدوية الأخرى؛ ويمكن أن يؤدي تثبيط الاستقلاب إلى مستويات بلازمية أعلى بشكل ملحوظ من الدواء المستخدم بشكل متزامن، الأمر الذي يؤدي إلى التداخلات الضارة المرتبطة بهذا الدواء.

كمثبط قوي لناقل السيروتونين يرتبط فلوكستين بعدد من التداخلات الدوائية التي تشمل ناقل السيروتونين، حيث ترتبط المشاركة بين ترامادول وفلوكستين أحياناً بمتلازمة السيروتونين التي تتميز بالتعرق، عدم الاستقرار الذاتي، الرمع العضلي، الاختلاجات والغيبوبة. كما يُمنع استخدام فلوكستين مع MAOIs بسبب خطر الإصابة بمتلازمة السيروتونين القاتلة، بالإضافة إلى ذلك يُمنع استخدام ميبيريدين على وجه التحديد بالمشاركة مع MAOIs، ومن غير المحتمل حدوث تداخل مع هيدروكلوروتيازيد.