الابتسامة : التي تأخذ حيزا صغيرا من وجهك ، تأخذ حيزا كبيرا في نفوس الكثيرين ..

Neuroleptics and Anti-psychotic drugs
مضادات الذهان

المحاضرة التاسعة

د. طلة المللي

الأمراض النفسية Psychotic Diseases

- يجب التمييز بين نوعين من الأمراض النفسية: **العُصاب والذُهان**
- العُصاب **Neurosis:** اضطراب بسيط تكون فيه شخصية المريض متماسكة، يدرك الواقع ويشعر بأنه مريض ويطلب العلاج.
- الذُهان **Psychosis:** اضطراب نفسي خطير يتميز بتفكك عميق بالشخصية على عكس العُصاب. لا يشعر المريض بمرضه ويرفض واقع مرضه ولا يطلب العلاج بل إن أي محاولة لعلاجه يعتبرها محاولة لأذيته والتخلص منه.
- ويشير الذُهان إلى العديد من الإضطرابات العقلية: الأوهام والإعتقادات الكاذبة، أنماط الهلوسة المختلفة (سمعية وبصرية عادةً) وتفكير غير منظَّم على الإطلاق مع قدرة كاملة على الإحساس بالذات.
- الفُصام / **انفصام الشخصية Schizophrenia**: أحد أنواع الذُهان وهو اضطراب عقلي فكري يتميز بنوبة ذُهان (اضطراب في إدراك الواقع) أو أكثر.
- تُصنَّف أعراض الفُصام ضمن مجموعتين:

ا. الأعراض الإيجابية: وتتضمن تطوير وظائف شاذّة ملفتة للنظر، أهمها:

- **الأوهام Delusions**: الاعتقادات الخاطئة أو المشوَّهة والخطأ في تفسير الأحداث التي يعيشها المريض، فمثلاً يحس الشخص أنه مراقب أو ملاحق، وحتى لو تم مديحه فإنه يشعر أن هناك سبباً مبطَّناً خلف ذلك.

الأمراض النفسية Psychotic Diseases

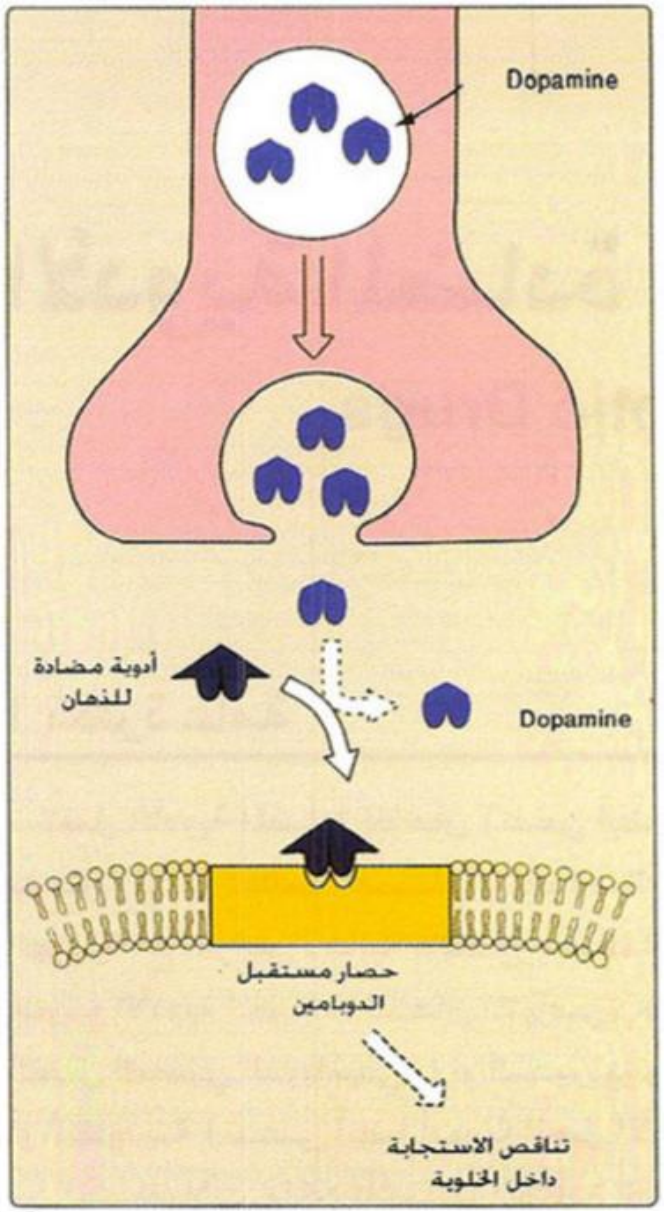
- **الهلوسات Hallucinations:** الإحساسات والإدراكات الشاذة، خاصة السمعية حيث يشعر المريض بوجود أشياء لا وجود لها نتيجة سماع أصوات غير موجودة أصلاً والهلوسات البصرية مثل رؤية أشخاص وهميين.
- **الكلام المضطرِب المشوَّش Disorganized Speech:** الخروج الدائم عن الحديث وعدم ترابط الأفكار.
- **السلوك الجامودي Catatonic Behavior**: يتضمن نوبات من السّلوك شديد التطرّف فأحياناً يمكن أن يبدو المريض وكأنه غير قادر على الكلام أو الحركة أو الإستجابة وأحياناً أُخرى يتكلّم ويتصرّف بطريقة غريبة مفعَمة بالنشاط.

➢ الأعراض السلبية: وتتضمن نقص أو فقدان الوظائف الطبيعية السليمة، أهمها:

- **التسطُّح الشعوري Affective Flattening**: انخفاض مدى أو شدّة التعبير عن المشاعر.
- **فقر الكلام Alogia:** تناقص قدرة المريض على الطلاقة في الحديث.
- **الإفتقار إلى الدافع Avolition**: تناقص التصرف والسلوك من أجل تحقيق هدف معيّن.

➢ الفرضية الأكثر قبولاً لتفسير ما يحصل في مرض الفُصام هي **فرضية الدوبامين Dopamine Hypothesis** التي تقول بأن سبب المرض هو وجود مستويات شاذّة ومرتفعة من النقل العصبي الدوبامينِرجي في الدماغ حيث لوحظ أن تناول حاصرات دوبامينِرجية وخاصةً للمستقبِلات D_2 تؤدي إلى تحسين الأعراض في الكثير من الحالات إضافةً إلى أن أحد أهم الأعراض الجانبية لتناول *L-DOPA* هي حدوث الهَلْوَسات (نتيجة ارتفاع كمية وتأثير الدوبامين في الدماغ).

مضادات الذُهان Neuroleptics or Antipsychotics



- **مضادات الذُهان** (النُفاس) هي الأدوية التي تُستخدم في علاج مختلف حالات الذُهان (بما فيها الفُصام). وعند نجاح العلاج، تفيد هذه الأدوية في الشفاء من الذهان وتسمح للمريض بالإندماج مجدّداً مع المجتمع ومن النادر أن يعود المرضى تماماً إلى حالتهم السابقة.
- يشير مصطلح **Antipsychotics** إلى قدرة هذه الأدوية على معالجة الذهان وتحسين التفكير المضطرب لدى المرضى. أما مصطلح **Neuroleptics** فيشير إلى الأفعال العصبية للدواء التي تظهر غالباً كآثار جانبية للعلاج تسمى:
- التأثيرات الخارج هرمية Extrapyramidal Effects (EPEs): هي تأثيرات جانبية عصبية تسببها بعض الأدوية نتيجة حصرها لمستقبِلات DA في العقد القاعدية وتتضمن **الأعراض الباركنسونية** من بطء الحركة والصلابة والرعشة.
- تُصنف مضادّات الذُهان بحسب شدّة تسبّبها بحدوث EPEs إلى:
  - مضادات الذُهان **النموذجية** Typical Antipsychotics وهي أدوية الجيل الأول لمضادّات الذُهان التي تحصر المستقبِلات D_2 بشكلٍ كبير ← لها تأثيرات جانبية خارج هرمية شديدة (EPEs ↑).
  - مضادات الذُهان **اللانموذجية** Atypical Antipsychotics وهي أدوية الجيل الجديد لمضادّات الذُهان الأقل حصراً للمستقبِلات D_2 ← أقل تأثيرات جانبية خارج هرمية (EPEs↓).

مضادات الذُهان النموذجية *Typical Antipsychotics*

• آلية التأثير: على الرغم من أن هذه الأدوية تحصر مستقبِلات D_2 في كل المسارات الدوبامينِرجية في CNS إلا أن تأثيرها كمضادات ذُهان ناتج بشكل أساسي عن حصرها للمستقبِلات D_2 في السبيل الحوفي.

• أقل فعالية نسبياً في السيطرة على الأعراض السلبية للفُصام. كما أن معظم تأثيراتها الجانبية تكون ناتجة عن ارتباط هذه الأدوية بالمستقبِلات D_2 الموجودة في العقد القاعدية والغدة النخامية. وتتمثّل هذه التأثيرات بـ:

– التأثيرات الخارج هرمية EPEs (أعراض باركنسونية).

– المتلازمة الخبيثة لمضادات الذُهان Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) وهي متلازمة نادرة الحدوث لكنها مهدِّدة للحياة تحصل عند استخدام مضادات الذُهان شديدة الألفة للمستقبِلات D_2 مثل *Haloperidole*.

– ↑ إفراز البرولاكتين (نتيجة تثبيط DA في النخامى) ← إنقطاع الطمث Amenorrhea و↑ إفراز الحليب Galactorrhea.

• تنشأ بعض التأثيرات الجانبية نتيجة حصرها اللانوعي لمستقبلات أُخرى كالمستقبِلات الموسكارينية (جفاف فم، إمساك، صعوبة في التبول وعدم القدرة على المطابقة) و α الأدرينِرجية (انخفاض ضغط انتصابي وصعوبة في القذف لدى الرجال وتهدئة نتيجة حصرها لمسارات α المركزية).

• على الرغم من التنوع في بنيتها الكيميائية وفي ألفتها للمستقبِلات D_2 إلّا أن جميعها يتمتع بفعالية سريرية متشابهة عند تناولها بجرعاتها العيارية.

مضادات الذُهان النموذجية *Typical Antipsychotics*

• تصنف بحسب تركيبها الكيميائي بشكل أساسي إلى:

1. مشتقات الفينوتيازين *Phenothiazines* أهمها *Chlorpromazine*، *Fluphenazine*.
2. مشتقات البوتيروفِنون *Butyrophenones* مثل *Haloperidole*.
3. مشتقات التيوكزانتين *Thioxantines*.

➢ تُعطى هذه الأدوية:

✓ إما فموياً (للعلاج طويل الأمد أو المزمن).

✓ أو حقناً عضلياً (غالباً لعلاج مرضى الذهان الحاد الذين يمكن أن يشكّلوا خطراً على أنفسهم أو على غيرهم).

➢ بشكلٍ عام، يكون العمر النصفي لمعظم مضادات الذهان النموذجية ما يقارب اليوم لذلك فهي تُعطى غالباً مرة يومياً.

➢ الدواءان *Haloperidol* و *Fluphenazine* يُعطيان حقناً عضلياً وذات أمد تأثير طويل ← يمكن إعطاؤها كل 3-4 أسابيع ← مفيدة في علاج المرضى الذين لا يلتزمون بالعلاج بشكل جيد.

➢ ***مضادات الإستطبابات الرئيسية***:

– أدوية باركنسون (خاصة *L-DOPA* و *Bromocriptine*) فإعطاء مضادات الذهان لمرضى باركنسون يؤدي إلى سوء الأعراض لديهم.

– المهدّئات (مثل *Benzodiazepines* و مضادات الهيستامين) لأنها تزيد من فعلها المهدئ.

مضادات الذُهان اللانموذجية Atypical Antipsychotics

- الأدوية الخمسة الرئيسية التي تنتمي إلى هذه المجموعة هي:
  - ***Clozapine*** (كلوزاپين)
  - ***Olanzapine*** (أولانزاپين)
  - ***Quetapine*** (كِتاپين)
  - ***Ziprasidone*** (زيپراسيدون)
  - ***Risperidone*** (ريسپِريدون)
- تتمتع هذه الأدوية بفعالية وتأثيرات جانبية مختلفة عن مضادات الذُهان النموذجية. وهي أكثر نجاعة E_{max} في علاج الأعراض السلبية للفُصام كما أن تأثيراتها الخارج هرمية (تظهر مع الجرعات العالية) أخف بكثير مما يُشاهد في المجموعة الأولى.
- لهذه المركّبات ألفة ضعيفة للمستقبِلات D_2، وعلى عكس النموذجية فلا علاقة بين ألفتها للمستقبِلات D_2 وبين جرعتها الفعّالة سريرياً.
- غالباً ما تمتلك هذه المركّبات خصائص حاصرة مشتركة للمستقبِلات D_2 ومستقبِلات السيروتونين $5\text{-}HT_2$ بالإضافة إلى المستقبِلات الهيستامينية H_1 ، الأدرينِرجية α والموسكارينية M.

التأثيرات الجانبية لمضادات الذهان

احتباس بولي

زعاش

تخليط

هبوط ضغط انتصابي

خلل وظيفي جنسي

إمساك

مضادات الاستطباب والتحذير

1. لا تُعطى لمرضى باركنسون.
2. لا تعطى لمرضى الزرق لأن قسماً منها مضاد للـ ACh.
3. لا تعطى في فترة الحمل والإرضاع.
4. تعطى بحذر للمسنين وبجرعات صغيرة جداً لمرضى القصور الكبدي والكلوي.
5. تُعطى بحذر لمرضى الصَرع حتى أنه لا يجب أن يُعطى *Chlorpromazine* و *Clozapine* لهؤلاء المرضى.

Anti depressants

مضادات الاكتئاب

اضطرابات المزاج الرئيسية Major Mood Disorders

- يلعب كل من مسارَي النقل العصبي للسيروتونين 5HT و النورإبينفرين NE دوراً هاماً فيما يتعلّق بالمزاج. ولذلك تُستخدم العديد من الأدوية المؤثّرة على هذين الوسيطين في علاج الإكتئاب، كمنوّمات Hypnotics، في علاج صداع الشقيقة وفي متلازمة الكولون المتهيّج Irritable Bowel Syndrome (IBS).

- تُصنَّف اضطرابات المزاج الرئيسية بحسب وجود نوبات اكتئاب و/أو نوبات هَوَس إلى:

– **إضطراب الإكتئاب الأساسي** (**MDD**) Major Depression Disorder يحدث عندما يعاني المريض من نوبات اكتئاب متكرِّرة لا تقلّ في كل مرة عن أسبوعين بدون وجود قصة مَرَضيّة لنوبات هَوَس Mania Episodes.

– **الإضطراب الشعوري ثنائي القطب** (**BPAD**) Bipolar Affective Disorder يحدث عندما يعاني المريض من نوبة هَوَس واحدة على الأقل مع أو بدون أن يكون لديه قصة مَرَضيّة لنوبات اكتئاب Depression Episodes. على الرغم من أن الهوس مميِّز للـ BPAD إلا أن مرضى هذا الإضطراب يقضون وقتاً طويلاً مكتئبين ولديهم نزعة إنتحارية. تُستخدَم عادةً معدِّلات المزاج Mood Stabilizers مثل الليثيوم و *Valproic Acid* لعلاجه.

- يترافق كل من الإضطرابين MDD و BPAD بخطورة عالية للإنتحار حيث تُقدّر نسبة الإنتحارات المستكمَلة 15% من المرضى غير المعالَجين.

- يلعب كل من عاملَي الوراثة والبيئة دوراً هاماً في نوبات الهوس والإكتئاب.

إضطراب الإكتئاب الأساسي Major Depression Disorder

- **إضطراب الإكتئاب الأساسي (MDD)** يتميز بنوبات متكرّرة من المزاج الكئيب الذي يصاحبه عزلة اجتماعية متزايدة (تناقص الرغبة أو القدرة على الشعور بالسعادة، الشعور بعدم الأهمية) بالإضافة إلى أعراض جسمية مميّزة (طاقة متناقصة، تغيرات في النوم والشهية للطعام، ألم عضلي، بطء الحركة مع تأخّر في الكلام). يمكن أن يحدث نتيجة ضغوط إجتماعية قوية أو تلقائياً نتيجة سبب حيوي معين.
- لا تقّل نوبة MDD عن أسبوعين وتتدخّل بشكل واضح في تفاصيل الحياة اليومية للمريض مثل العمل والعلاقات الإجتماعية. وتوجد **3 أنماط فرعية سريرية لـ MDD**:
- الإكتئاب النموذجي Typical Depression: يتميز بالإستيقاظ المبكّر من النوم (الخامسة صباحاً مثلاً) وعدم القدرة على العودة إلى النوم، فقدان الشهية للطعام مع نقص في الوزن ومشاعر قوية بعدم الإنسجام مع المجتمع. يستجيب عادةً بشكلٍ جيد للعلاج بمثبطات إعادة التقاط السيروتونين الإنتقائية (SSRIs).
- الإكتئاب اللانموجي Atypical Depression: هو النمط الأكثر شيوعاً، يتميز بتزايد الشهية للطعام (خاصةً الغني بالدسم والكربوهيدرات) وبميل شديد للنوم ويكون المريض شديد الحساسية للنقض (يجد المريض التعليقات البرينة على أنها نقذ لاذع له) وله القدرة على الشعور بالسعادة أحياناً مع السعي لتحقيقها. يمكن ألّا يتجاوب هؤلاء المرضى للعلاج بـ SSRIs كما في الإكتئاب النموذجي حيث أن الأدوية التي أثبتت فعاليتها في هذه الحالة هي مثبطات المونو أمين أوكسيداز (MAOIs)، لكن بسبب آثارها الجانبية الكثيرة أصبحت MAOIs هي خَيار العلاج الثاني أو الثالث.
- الإكتئاب السوداوي Melancholic Depression: هو النمط الأقل شيوعاً والأكثر ضرراً وشدّة حيث يفقد المريض كل اهتمامه بما يحيط به وغالباً لا يتأثر بأي نقد أو اهتمام على الإطلاق كما أنه غير قادر على الشعور بالسعادة ولو لفترة قصيرة. تُعد SSRIs أو *Mirtazapine* هي الخط الأول في علاج هؤلاء المرضى مع الحاجة أحياناً إلى العلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCAs).

الهَوَس Mania

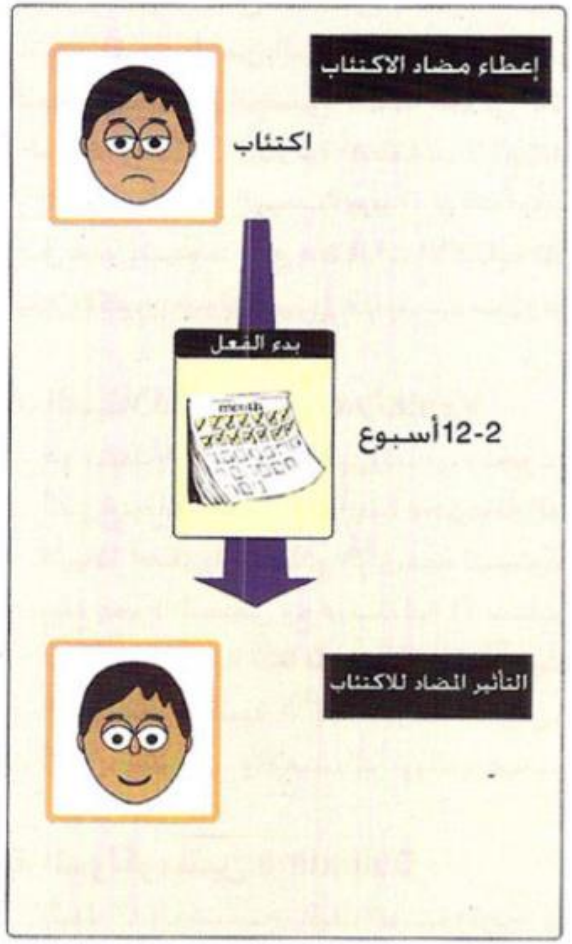
- **نوبة الهَوَس Manic Episode:** هي المعاكس السريري لنوبة الإكتئاب وتتميز بـ:
  - شعور بالحماس وبمزاج جيد
  - الرضى عن النفس
  - التكلم بسرعة وبكثرة وبصوتٍ عالٍ حيث تكون الأفكار متسابقة غير منظمة إلى درجة أن المريض لا يستطيع البقاء على موضوع واحد أكثر من ثوانٍ معدودة
  - نقص الحاجة للنوم (يمكن ألا يناموا لعدة أيام متتالية)
  - الشعور بطاقة كبيرة مع ميل إلى القيام بنشاط ليلي مثل القيادة أو التنظيف أو العمل

➢ يؤدي الهوس عادةً إلى نتائج جانبية (حوادث سير، مخالَفات، إعتقالات، إدخال إلى المستشفى) خلال أيام قليلة. لكن إذا عانى المريض من الأعراض لأكثر من 4 أيام دون حدوث أي من هذه النتائج الجانبية العكسية فتُسمى النوبة عندها بـ **نوبة الهوس الصغير Hypomanic Episode.**

➢ عند وجود أعراض نوبة هَوَس ونوبة إكتئاب في نفس الوقت فتُسمى **نوبة مختَلَطة Mixed Episode** وهؤلاء المرضى هم الأكثر عرضةً للإنتحار (حيث أن مرضى الإكتئاب فقط، غالباً لا تكون لديهم الطاقة الضرورية لتنفيذ خطة الإنتحار).

الإكتئاب Depression

- **آلية حدوث الإكتئاب:** أكثر النظريات اعتماداً على تفسير سبب حدوث الإكتئاب هي:
- نظرية الأمينات الأحادية لتفسير الإكتئاب Monoamine Theory of Depression: والتي تقول بأن الإكتئاب ناتج عن ***نقص مَرَضي في النقل العصبي للأمينات الأحادية NE و/أو 5-HT*** ← زيادة النقل العصبي لكلا الوسيطين أو أحدهما يمكن أن يخفف أو يعكس الإكتئاب.



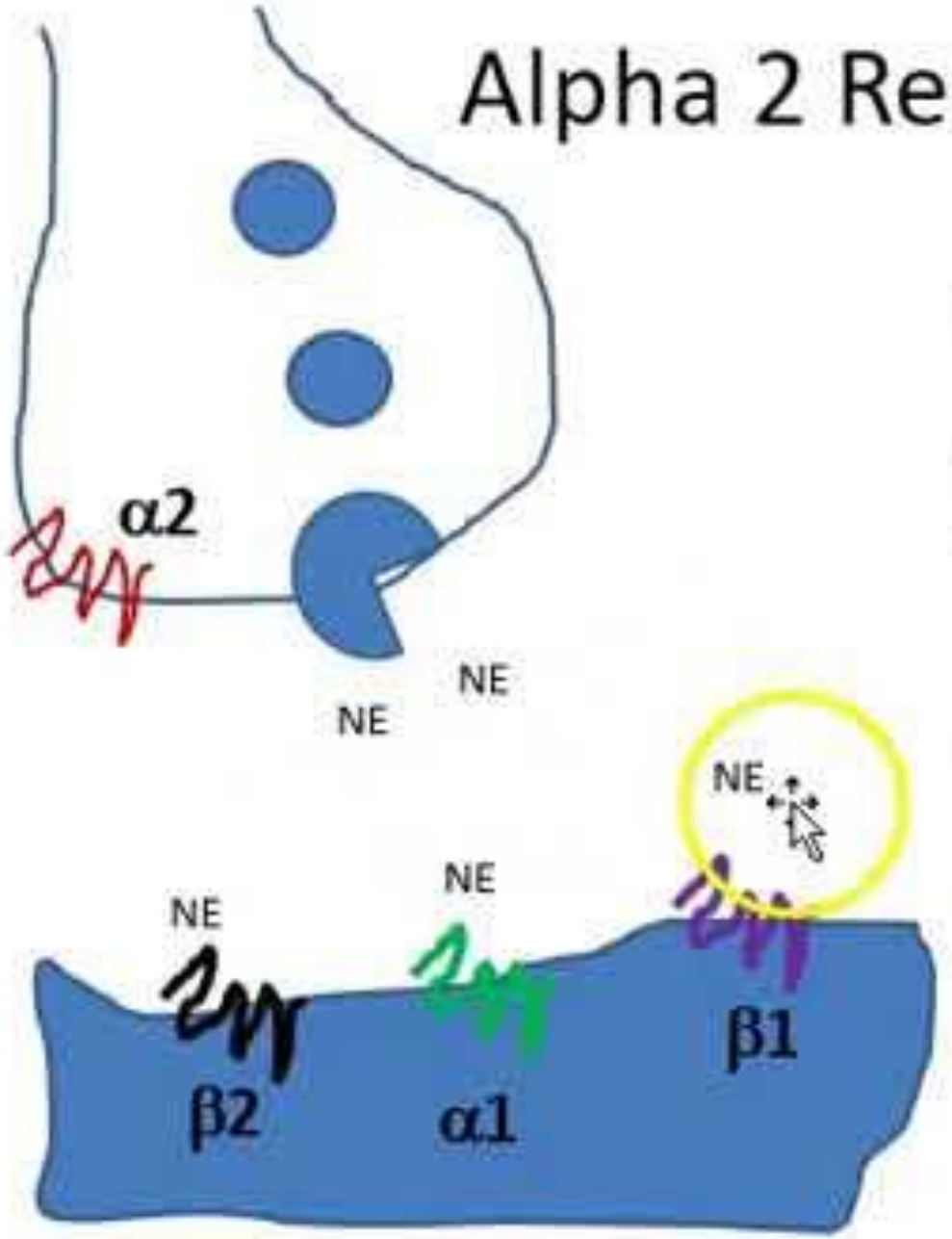
- على الرغم من أن كل أصناف مضادات الإكتئاب فعالة دوائياً في مواقع تأثيرها الجزيئية والخلوية مباشرةً تقريباً إلا أن تأثيراتها السريرية المضادة للإكتئاب لا تُشاهَد إلى بعد مرور 3-4 أسابيع من العلاج المستمرّ. يمكن تفسير هذا التأخر الزمني في ظهور الفعالية السريرية بوجود آليات التنظيم الذاتي Autoregulatory المؤثّرة في عصبونات الأمينات الأحادية قبل المشبك والتي تعمل كما يلي:

✓ بعد إعطاء هذه الأدوية يرتفع تركيزها في الفالق المشبكي ← ترتبط بنسبة كبيرة **بالمستقبِلات قبل المشبكية** (α_2، 5-HT_{1D}) ← تلقيم راجع سلبي حاد لإطلاق NE, 5-HT من العصبونات وبالتالي فالنتيجة الأولية لإعطاء الدواء لا تكون بزيادة النقل بعد المشبك.

✓ وعلى العكس من ذلك، فالإعطاء المزمن لهذه الأدوية ← نقص التعبير عن المستقبِلات الذاتية Autoreceptors المثبّطة قبل المشبكية ← زيادة النقل العصبي للوسائط العصبية وبدء ظهور الإستجابة العلاجية والنتيجة النهائية للإعطاء المزمن (وليس الحاد) للدواء هي الزيادة في إشارة الوسيط الثاني cAMP عن طريق مسارات NE و/أو 5-HT.

- هذا يفسر سبب التراجع الحاد في حالة بعض المرضى فيما يتعلق بالإكتئاب والنزعة الإنتحارية في الأيام الأولى من العلاج وهذا يؤكد على أهمية متابعة المرضى عن كثب خلال أسابيع العلاج الأولى.

Alpha 2 Receptors



Alpha 2

- **Location:** Mostly, pre-junctional
- Very few post-junctional
- Role: *Inhibitory* secretion of NE from same neuron (auto-receptor)
- Also affects release of Ach through a hetero-receptor action.
- **Agonist:** Clonidine
- **Antagonist:** Yohimbine

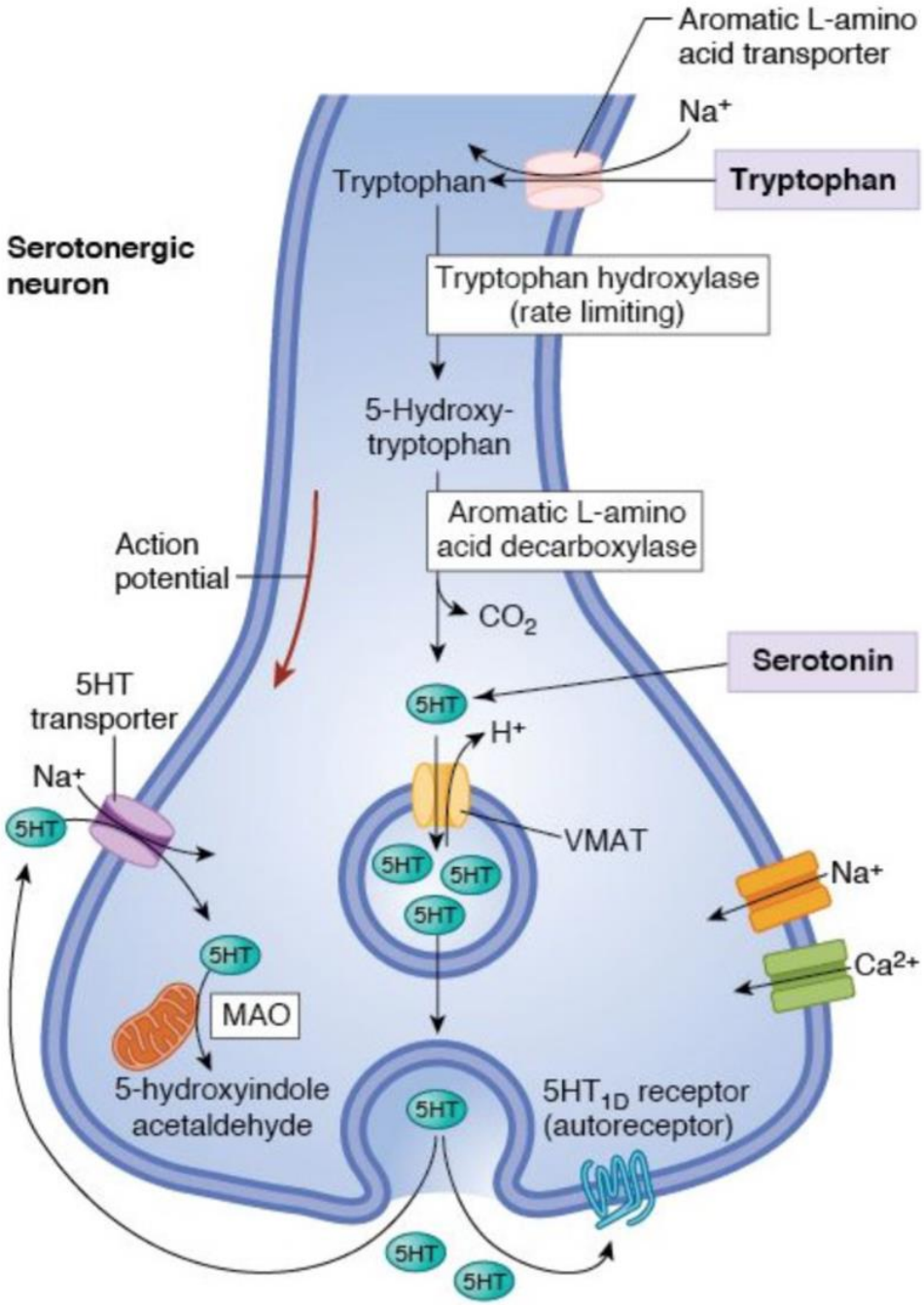
الآلية المتوقعة لسبب تأخر الاستجابة الدوائية عند إعطاء مضادات الاكتئاب

A. **قبل العلاج:** تتحرر النواقل العصبية بمستويات متدنية إمراضية وتُبدي تراكيز حالة الثبات Steady-State لآلية التلقيم الراجع السلبي. تكون محصلة التأثير حدوث انخفاض شاذ في الفعالية (النقل العصبي) على مستوى العصبونات بعد المشبكية.

B. **العلاج الحاد (قصير الأمد)** بمضادات الإكتئاب يؤدي إلى زيادة تحرر الوسائط العصبية و/أو زيادة فترة تأثير الوسيط العصبي ضمن الفالق المشبكي. يتسبب هذان التأثيران في زيادة تحريض وتفعيل المستقبلات المثبطة (على العصبونات قبل المشبكية) حيث تمارس هذه المستقبلات فعاليتها في تثبيط تصنيع الوسيط العصبي إضافة إلى تثبيط عملية تحرر الوسيط من الحويصلات في الفالق المشبكي. تؤدي محصلة التأثير إلى معاكسة وتقليل تأثير الدواء كما تبقى فعالية العصبونات قبل المشبك (المثبطة) بنفس مستوياتها ما قبل المعالجة.

C. **العلاج المزمن (طويل الأمد)** بمضادات الإكتئاب يؤدي إلى نقص التعبيرعن وتقليل اصطناع المستقبلات قبل المشبكية ← يقل التأثير المثبط على كل من اصطناع وتحرر الوسيط العصبي ← المحصلة النهائية هي ازدياد فعالية المستقبلات بعد المشبكية ← الوصول إلى التأثير العلاجي المطلوب.

النقل العصبي في المستقبلات السيروتونية



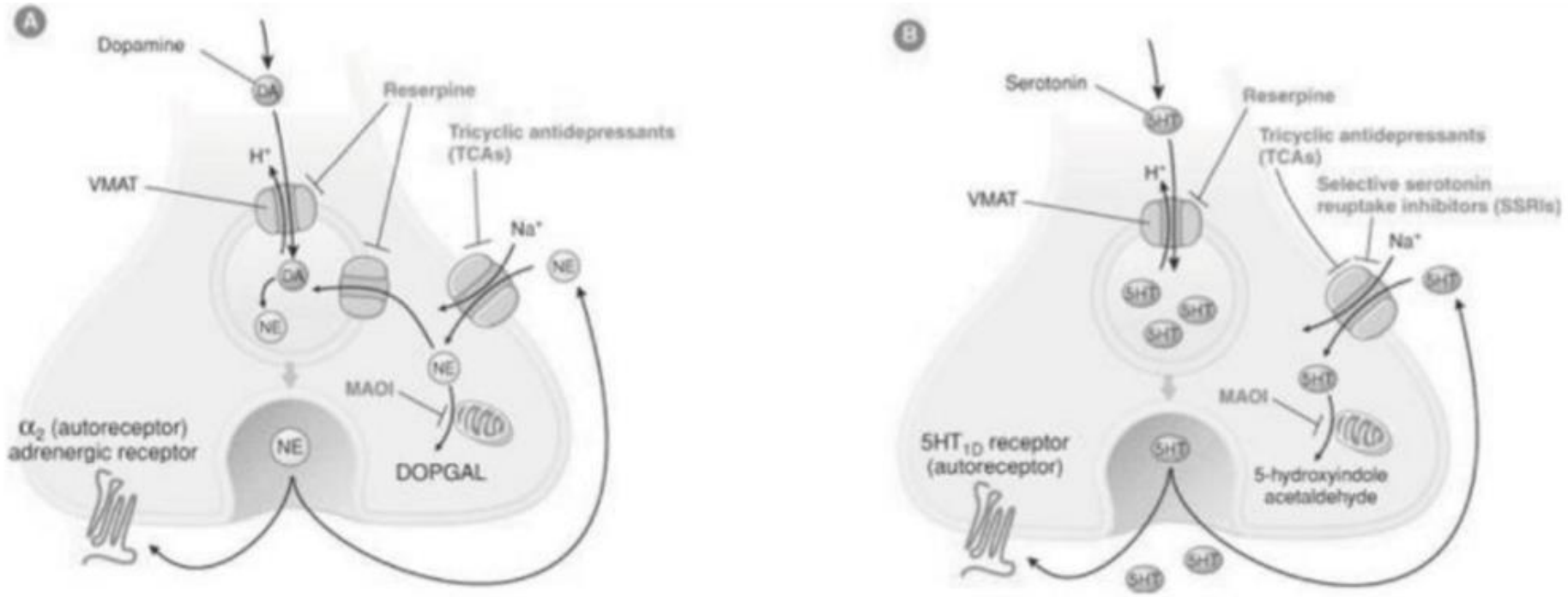
- يتم اصطناع السيروتونين في العصبونات السيروتونرجية بآلية مشابهة لإصطناع DA حيث تتم هَدْرَكْسَلة الحمض الأميني تربتوفان Tryptophan بواسطة أنزيم Tryptophan Hydroxylase فيتشكّل 5-hydroxytryptphan وهي الخطوة الأهم في اصطناع السيروتونين.
- ثم يتم نزع الكربوكسيل من المركّب السابق بواسطة أنزيم AADC وتشكيل السيروتونين 5-hydroxytryptamine (5-HT).
- يتم نقل 5-HT إلى داخل الحويصلات المشبكية عبر الناقل VMAT وتخزينه فيها.
- يؤدي وصول السيالة العصبية إلى تدفق شوارد Ca^{2+} إلى داخل النهاية العصبونية واندماج الحويصلات بالغشاء ثم تحرير 5-HT الفالق المشبكي.
- تتم إزالة 5-HT من الفالِق المشبكي عن طريق نواقل خاصّة به أو عن طريق ارتباطه بمستقبِلاته الذاتية قبل المشبك ($5\text{-}HT_{1D}$) المسؤولة عن التلقيم الراجع السلبي لتحرير 5-HT.
- إما أن يتم تخزين 5-HT السيوبلازمي في الحويصلات المشبكية أو أن يتم تفكيكه بأنزيم MAO.

مضادات الإكتئاب Antidepressants

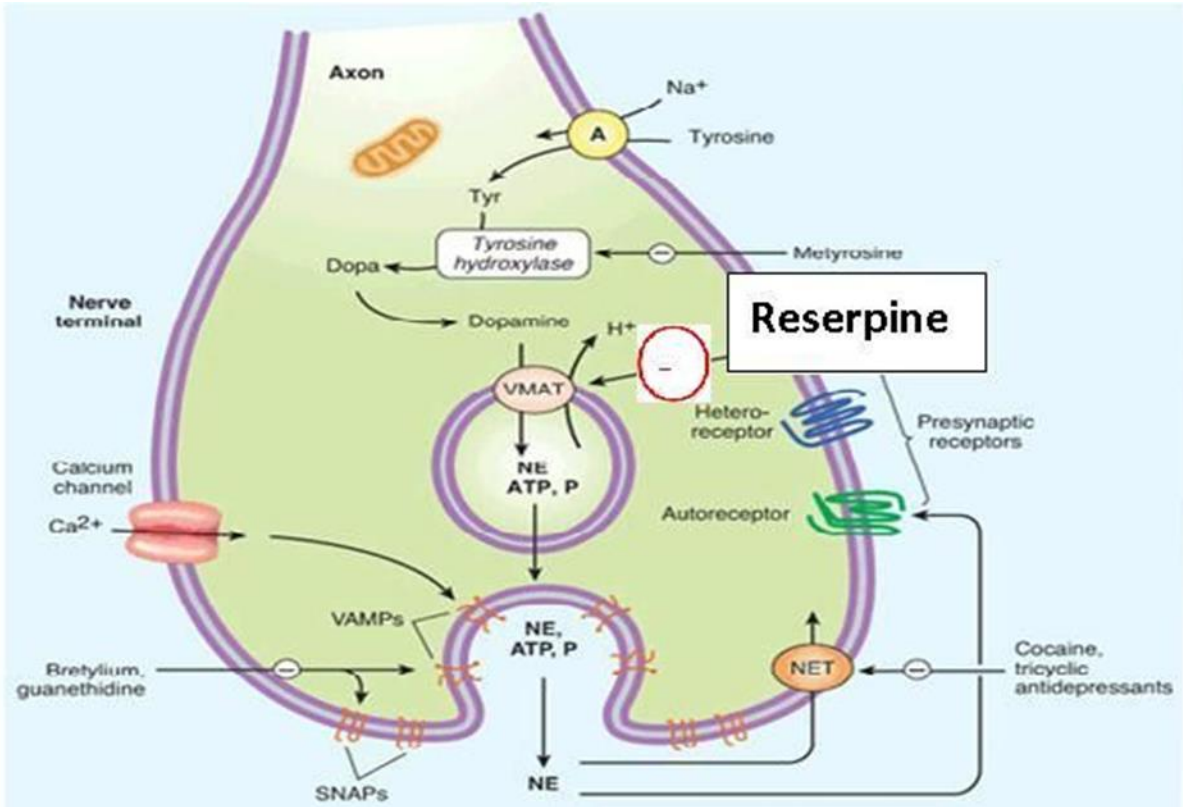
- تؤثر هذه الأدوية على تخزين أو تحطيم أو إعادة إلتقاط السيروتونين أو تؤثر على مستقبِلاته.
- تتضمن مضادّات الإكتئاب زمر العلاج التالية:

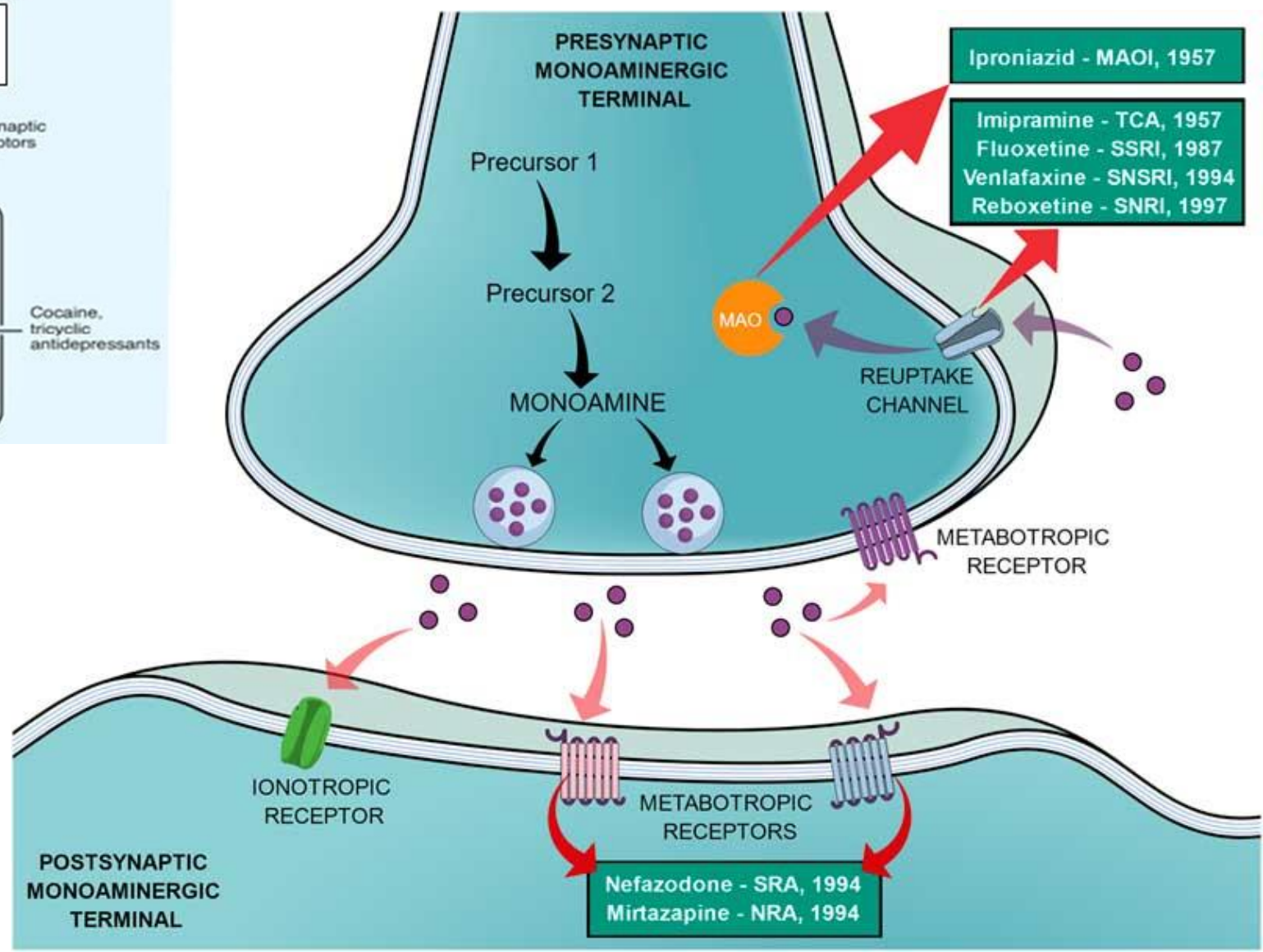
1. مثبطات تخزين السيروتونين 5-HT
2. مثبطات تحطيم السيروتونين 5-HT وهي عبارة عن مثبطات المونو أمين أوكسيداز (***MAOIs***)
3. مثبطات عودة إلتقاط السيروتونين 5-HT وهي تضمّ 3 مجموعات أساسية:
   a. مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة **T**ricyclic **A**ntidepressants (***TCAs***)
   b. مثبّطات عودة التقاط السيروتونين الإنتقائية **S**elective **S**erotonin **R**euptake **I**nhibitors (***SSRIs***)
   c. مثبّطات عودة التقاط السيروتونين ـ نورإبينفرين **S**erotonin-**N**orepinephrine **R**euptake **I**nhibitors (***SNRIs***)
4. مضادات الإكتئاب اللا نموذجية (اللا نمطية) Atypical Antidepressants
5. شادّات مستقبِلات السيروتونين Inhibitors of Serotonin Receptors

ملاحظة: تتنوع تأثيرات المركبات الدوائية بتنوع مستقبلات السيروتونين وباختلاف التأثير على هذه المستقبلات (شادات أوحاصرات). هناك 7 أنماط لمستقبلات السيروتونين تتدرج من $5HT_1$ إلى $5HT_7$.



- **يمثل الشكل موقع وآلية تأثير الأدوية المضادة للإكتئاب.** تمت الإشارة إلى مواقع وآليات تأثير الأدوية المضادة للإكتئاب وللـ *Reserpine* (يمكن أن يسبب الإكتئاب) في كل من العصبونات النورأدرينرجية (A) والعصبونات السيروتونرجية (B). تثبط مثبطات (*MAOIs*) أنزيم MAO ← زيادة في تركيز الأمينات الأحادية ← زيادة الإلتقاط الحويصلي للوسائط العصبية وزيادة تحرر هذه الوسائط في الفالق المشبكي. تثبط مضادات الإكتئاب ثلاثية ومتعددة الحلقات التقاط كل من *NE* و *5HT* ← زيادة في تراكيزهما في الفالق المشبكي. تؤدي مثبطات عودة التقاط السيروتونين النوعية (*SSRIs*) إلى تثبيط نوعي لعودة إلتقاط الوسيط العصبي *5HT*. تزيد كل من *TCAs* و *SSRIs* ومضادات الإكتئاب متعددة الحلقات فترة تأثير الوسيط العصبي في الفالق المشبكي ← زيادة في نقل الإشارات العصبية للعصبونات ما بعد المشبك.
- يثبط *Reserpine* (وهو مركب قادر على إحداث الإكتئاب عند البشر وعند حيوانات التجربة) الإلتقاط المتواسَط بالنواقل *VMAT* للأمينات الأحادية إلى الحويصلات المشبكية.


Axon
Na+
A
Tyrosine
Tyr
Tyrosine hydroxylase
Dopa
Metyrosine
Nerve terminal
Dopamine
H+
Reserpine
VMAT
Hetero-receptor
Presynaptic receptors
NE ATP, P
Calcium channel
Ca2+
Autoreceptor
VAMPs
NE, ATP, P
Bretylium, guanethidine
NET
Cocaine, tricyclic antidepressants
SNAPs
NE


PRESYNAPTIC MONOAMINERGIC TERMINAL
Iproniazid - MAOI, 1957
Imipramine - TCA, 1957
Fluoxetine - SSRI, 1987
Venlafaxine - SNSRI, 1994
Reboxetine - SNRI, 1997
Precursor 1
Precursor 2
MONOAMINE
MAO
REUPTAKE CHANNEL
METABOTROPIC RECEPTOR
IONOTROPIC RECEPTOR
METABOTROPIC RECEPTORS
POSTSYNAPTIC MONOAMINERGIC TERMINAL
Nefazodone - SRA, 1994
Mirtazapine - NRA, 1994

1. مثبّطات تخزين السيروتونين
Inhibitors of Serotonin Storage

- أهمها ***Amphetamine*** ، ***Methamphetamine*** ، ***Methlyphenidate***.

✓ **آلية التأثير:** تتداخل هذه المركبات في قدرة الحويصلات المشبكية على تخزين الأمينات الأحادية وبالتالي فهي تزيح 5-HT و NE و DA من حويصلات التخزين ← يتحرّر الوسيط في الفالق المشبكي لكن دون وصول السيالة العصبية (فقط كمية الوسيط التي لم تتحرّر في الفالق تتخرّب بأنزيم MAO).

✓ لقد أثبتت المنشطات Stimulants مثل أمفِتامين ومتيل فِنيدات فائدتها في علاج الإكتئاب اللانموذجي والكبار في السن وتُستخدم كخَيار ثاني للعلاج.

2. مثبّطات تحطيم السيروتونين ـ مثبطات أنزيم MAO
Inhibitors of Serotonin Degradation-MAO Inhibitors (MAOIs)

✓ بما أن المسار الأساسي في تحطيم السيروتونين يتم عن طريق MAO ← MAOIs ذات تأثيرات كبيرة على النقل العصبي للسيروتونين.

✓ **آلية التأثير**: تمنع نزع الأمين من الأمينات الأحادية عن طريق الإرتباط بالجزء الفلاڤيني للأنزيم وتثبيطه. وبتثبيطها لتحطيم الأمينات الأحادية تؤدي إلى زيادة NE و 5-HT المتوافرة في سيتوبلازما العصبونات قبل المشبك ← زيادة إلتقاط وتخزين NE و 5-HT في حويصلات التخزين مع بعض التسريب للأمينات الأحادية إلى الفالِق المَشبكي.

✓ مركّبات MAOIs القديمة غير إنتقائية وغالباً غير عكوسة مثل ***Iproniazide*** (إيپرونيازيد) و ***Phenelzine*** (فِنِلزين). لم تَعُد خَيار العلاج الأول للإكتئاب بسبب احتمال حدوث سمية جهازية بالتيرامين. ويمكن أن تُعطى فقط للمرضى الذين يلتزمون بحميتهم الغذائية.

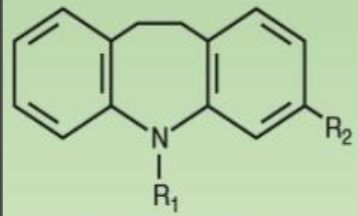
2. مثبّطات تحطيم السيروتونين ـ مثبطات أنزيم MAO
Inhibitors of Serotonin Degradation-MAO Inhibitors (MAOIs)

- ✓ مركّبات MAOIs الحديثة مثل ***Befloxatone*** (بِفلوكزاتون) و ***Brofaromine*** (بروفارومين) إنتقائية لـ MAO_A وعكوسة ← تُسمى المثبطات العكوسة للـ MAO_A (**R**eversible **I**nhibitors of **MA**OIs; **RIMAs**).
- ✗ الأثر الجانبي السمي الأهم للـ MAOIs هو **سمية التيرامين الجهازية** Systemic Tyramine Toxicity فهي تثبط *MAO* في الجهاز الهضمي والكبد ← تتداخل مع الأطعمة الغنية بالتيرامين (جبن قديم وكبد دجاج وسمك مدخن ونبيذ أحمر) لأنه لم يعد يستقلب ← ارتفاع تركيزه في الدوران. وبما أن التيرامين هو مقلّد ودي غير مباشر فهو يمكن أن يحفّز تحرير كميات كبيرة من الكاتيكولامينات المخزنة وإحداث نوبات شديدة من ارتفاع الضغط Hypertensive Crisis تتميز بألم رأس، تسرع قلبي، غثيان، لانظيمات قلبية وصدمة.
- ✓ بما أن MAOIs الحديثة عكوسة لذلك يتم استبدالها بالتراكيز المرتفِعة للتيرامين ← زيادة استقلابه ← نقص سميته.
- ✗ يمكن أن تسبب كغيرها من مضادات الإكتئاب نوبات هَوَس أو هَوَس صغير لدى بعض مرضى الإضطراب BPAD يترافق استعمالها مع حدوث نعاس وهبوط ضغط انتصابي وتشوش رؤية وجفاف بالفم واحتباس بولي وإمساك إضافة إلى الزيادة في الوزن.
- ✗ لهذه المركبات تأثيرات كبيرة على أنزيمات P450 الكبدية ← الكثير من التداخلات الدوائية ← عند إعطائها يجب الحذر في إعطاء الأدوية الأخرى.
- ✗ لا تعطى مع مقلّدات الودي حتى تلك المستعملة منها كأدوية رشح (مقبضات وعائية) ولا حتى مع TCAs.
- ✗ تعد خط العلاج الأخير بسبب تداخلاتها وتأثيراتها الجانبية، وتستعمل لعلاج الإكتئاب لمن لا يستجيب على مضادات الإكتئاب الأخرى.

مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة

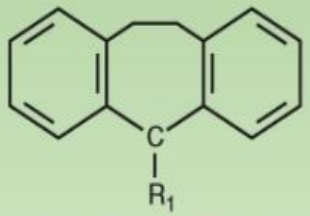
Tricyclic Antidepressants (TCAs)

- تحوي في بنيتها الكيميائية 3 حلقات (اثنان عطريتان متصلتان بحلقة سيكلوهبتان).
- **آلية التأثير**: تعمل على تثبيط عودة التقاط *NE* و *5HT* من الفالق المشبكي من خلال تثبيطها لنواقل عودة الإلتقاط الخاصة بهذه الوسائط العصبية والموجودة في النهايات قبل المشبكية ← ↑زمن بقائها في الفالِق المشبكي ← ↑تفعيل المستقبِلات بعد المشبك.
- المركّب القياسي في هذه المجموعة هو *Imipramine* ومن أهم أفرادها:
- *Desipramine* (دِسيپرامين)
- *Clomipramine* (كلوميپرامين)
- *Amitryptiline* (أميتريپتيلين)
- *Nortriptyline* (نورتريپتيلين)



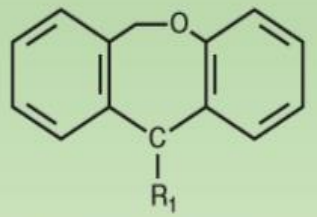
R_1:–$(CH_2)_3N(CH_3)_2$
R_2: H

Imipramine



R_1: = $CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$

Amitriptyline



R_1: = $CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$

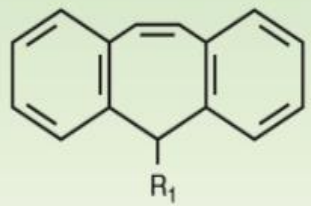
Doxepin

R_1: = $(CH_2)_3NHCH_3$
R_2: H

Desipramine

R_1: = $CH(CH_2)_2NHCH_3$

Nortriptyline



R_1: = $(CH_2)_3NCH_3$

Protriptyline

R_1: = $(CH_2)_3N(CH_3)_2$
R_2: – Cl

Clomipramine

R_1: = $CH_2CH(CH)_3CH_2N(CH_3)_2$
R_2: – H

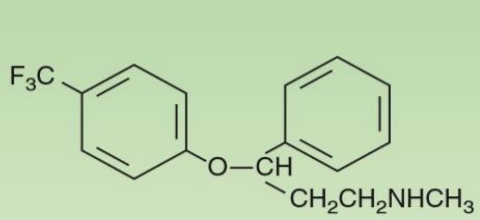
Trimipramine

مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة
Tricyclic Antidepressants (TCAs)

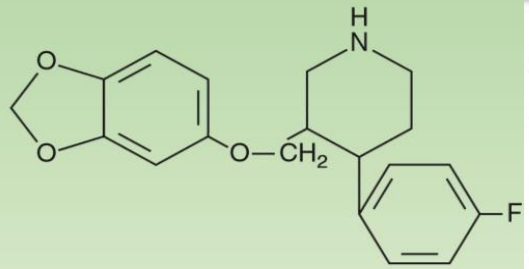
- ✓ تستعمل ***TCAs*** في معالجة الإكتئاب عند من لا يستجيبون لزمرة مثبطات عودة التقاط السيروتونين الإنتقائية (*SSRIs*) علماً أن ***TCAs*** تملك نفس الفعالية لكنها تترافق بآثار جانبية عديدة وهي أقل أماناً.
- ✓ تُستخدم في تدبير متلازمات الألم بجرعات أقل من المستخدمة كمضادات إكتئاب كما أنها فعالة في علاج صداع الشقيقة Migraine Headache.
- ✓ يُعد دواء ***Clomipramine*** خَيار العلاج الثاني بعد SSRIs في علاج اضطراب الوسواس القهري Obsessive-Compulsive Disorder (OCD).
- ✓ **الحرائك الدوائية:** امتصاصها جيد بعد الإعطاء الفموي، منحلة بالدسم لذلك تصل *CNS* كما تستقلب كبدياً لذلك فهي حساسة تجاه العوامل التي تثبط أو تحفز أنزيمات الكبد.
- ✗ ***أهم تأثيراتها الجانبية:*** (تنتج بشكل أساسي عن ارتباطها بعدد من القنوات والمستقبِلات بالإضافة إلى أهدافها العلاجية)
  - الأكثر خطورة على الجملة القلبية الوعائية (تؤخر الناقلية بشدّة فتسبب اضطرابات مثل الحصار الأذيني البطيني).
  - من الممكن أن تقلب المزاج (من مريض اكتئاب إلى مريض هوس).
  - نتيجة حصرها لمستقبِلات NE: هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي، دوخة وتعب.
  - نتيجة حصرها لمستقبِلات M: غثيان، إقياء، جفاف فم، رؤية غير واضحة، إمساك، تسرع قلبي واحتباس بول.
  - نتيجة حصرها لمستقبلات الهيستامين H: تهدئة، زيادة وزن، تشويش وارتباك (لدى كبار السن).

مثبطات عودة التقاط السيروتونين الإنتقائية

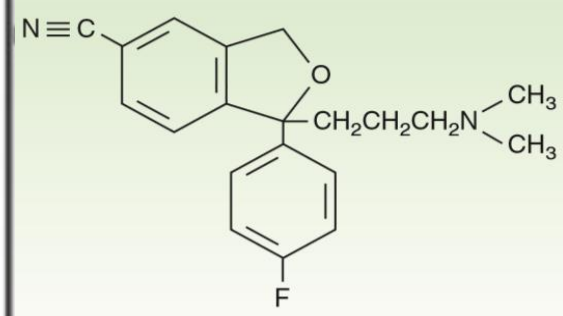
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)



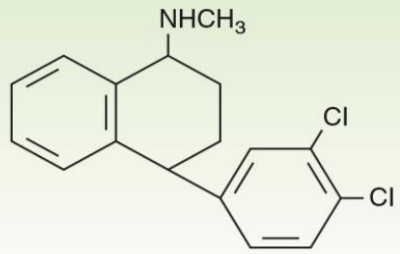
Fluoxetine



Paroxetine



Citalopram, escitalopram



Sertraline

- ينتمي إلى هذه المجموعة: *Fluoxetine* (فلوكسِتين)، *Paroxetine* (پاروكسِتين)، *Citalopram* (سيتالوپرام)، *Escitalopram* (إسيتالوپرام)، *Sertraline* (سِرترالين).
- ✓ تستعمل هذه الأدوية كخط أول لعلاج الإكتئاب والقلق Anxiety والوسواس القهري (OCD) رغم أنها لا تملك فعالية علاجية أقوى من الأدوية السابقة لكنها تتميز بأنها أكثر إنتقائية وأقل آثاراً جانبية ← تحملها من قبل المريض أكبر ← التزام المريض بها أكثر ← زيادة احتمال تحسنه.
- ✓ مشعرها العلاجي أكبر من TCAs وخطر الإنسمام بها ضعيف جداً وهو أمر بالغ الأهمية لأن خطر استعمالها في الإنتحار بجرعة زائدة من الدواء يكون ضئيلاً (أكثر أماناً).

✓ تتشابه مع بعضها ومع TCAs في فعاليتها السريرية وبالتالي فاختيار الدواء يعتمد على أمور مثل الكلفة وتحمل الآثار الجانبية من قبل المريض.

✓ يمكن لجميع SSRIs أن تسبب خللاً في الوظيفة الجنسية واضطرابات هضمية (إمساك و/أو إقياء) وأن تسبب تحوّلاً في المزاج من الإكتئاب إلى الهوس لدى مرضى BPAD.

✗ لا يجب أن تُعطى مركّبات SSRIs مع MAOIs في نفس الوقت لأنها تسبب ارتفاعاً خطيراً في السيروتونين.

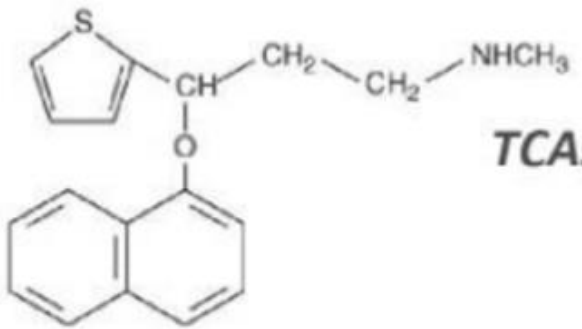
الشكل 7.12
بعض التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

الشكل 5.12
بعض التأثيرات الضائرة الملحوظة الشائعة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية

مثبطات عودة التقاط السيروتونين ـ نورإبينفرين
Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)

✓ أهم مركّبات هذه المجموعة:

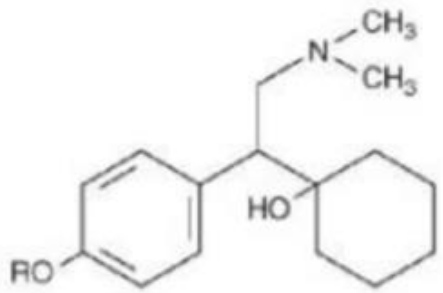
✚ *Duloxetine* (ديولوكسِتين) و *Venlafaxine* (فِنلافاكسين).



Duloxetine

✓ تمثل هذه المجموعة الجيل الأحدث من مضادات الإكتئاب وتتميز عن ***TCAs*** بتركيبها الكيميائي لكنها تعمل بنفس الآلية.

✓ *Venlafaxine* يثبط عود التقاط 5HT بجرعات منخفضة بالإضافة إلى NE بجرعات عالية. بينما يثبط *Duloxetine* عود إلتقاط NE, 5HT انتقائياً.

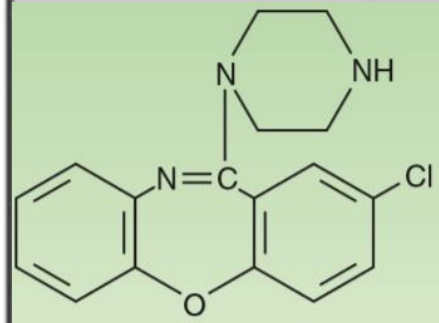


R = CH_3 : **Venlafaxine**
R = H : Desvenlafaxine

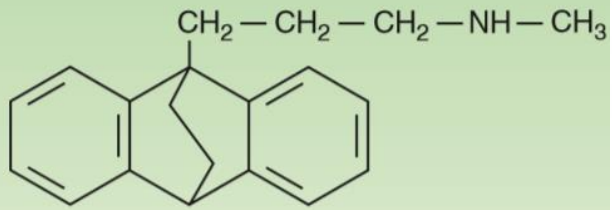
✓ فعالة في معالجة الإكتئاب المعند على العلاج بـ ***SSRIs*** (لمن تكون لديه ***SSRIs*** غير فعالة).

✓ تمت الموافقة على استخدام ***Duloxetine*** لعلاج ألم الإعتلال العصبي Neuropathic Pain وغيرها من متلازمات الألم.

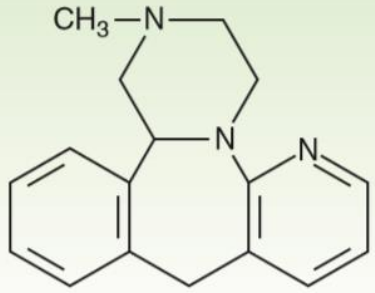
4. مضادات الإكتئاب اللانمطية (اللانموذجية)
Atypical Antidepressants



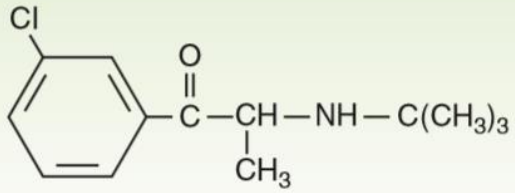
Amoxapine



Maprotiline



Mirtazapine



Bupropion

- ✓ تتداخل هذه الأدوية مع عدة أهداف وأهمها الأدوية الأربعة في الشكل:
  - ***Amoxapine*** (أموكساپين)
  - ***Maprotilline*** (ماپروتيلّين)
  - ***Mirtazapine*** (ميرتازاپين)
  - ***Bupropion*** (بوپروپيون)
- ✓ آثارها الجانبية قليلة نسبياً وفعاليتها السريرية متشابهة على الرغم من اختلاف آليات تأثيرها.
- ***Bupropion:*** مفيد بشكل خاص لعلاج الإكتئاب اللانموذجي، وما يميزه أنه مضاد الإكتئاب الأقل تأثيراً جانبياً على الوظيفة الجنسية كما أنه الأقل تسبباً بحالة التحول إلى الهوس لكنه مضاد استطباب في اضطرابات النوب لأنه ينقص من عتبة حدوث النوبة.
- ***Mirtazapine***: حاصِر للمستقبِلات α_2 ،$5HT_{2C}$ ،$5HT_{2A}$ ، يُعد دواءً منوّماً Somnorific وفاتحاً للشهية Apetite Stimulant لذلك فهو مفيد بشكل خاص لدى المرضى كبار السن (لأنه غالباً ما يكون لديهم أرق وفقدان وزن).

5. شادّات مستقبِلات السيروتونين
Atypical Antidepressants

✓ تُعد مركّبات الإرغوت شادّات طبيعية لمستقبِل 5HT يمكن أن تسبب تقبضاً وعائياً شديداً نتيجة عملها كشادات لمستقبِلات 5HT في العضلات الملساء الوعائية.

- *Lysergic Acid Diethylamide (LSD)* (حمض الليزرجي): مركب إرغوت نصف صنعي يسبب بجرعات تبلغ من الصغر 50 مكغ هلوسات وخللاً في الإحساس بسبب تأثيره على مستقبلات $5HT_{2A}$ مما يسيء لحالة مريض الفُصام.

✓ تستخدم الشادات الإنتقائية لمستقبِلات السيروتونين بشكل خاص في علاج القلق Anxiety وصداع الشقيقة:

- *Busperone* (بوسبرون): حالّ للقلق غير بنزوديازِبيني ولا يرتبط بمستقبِلات GABA لكنه شاد إنتقائي للمستقبِل $5HT_{1A}$-R. ويتميز بأنه ليس مهدئاً مع خواص معتدلة حالّة للقلق. لا يسبب التعود والإدمان مثل البنزوديازِبينات. وقد وُجد بأن شادّات $5HT_{1A}$-R الإنتقائية فعّالة في علاج صداع الشقيقة بسبب تأثيرها المقبِّض القوي (على اعتبار أن صداع الشقيقة ناتج عن توسع وعائي دماغي مع تفعيل لاحق لألياف الألم الصغيرة).

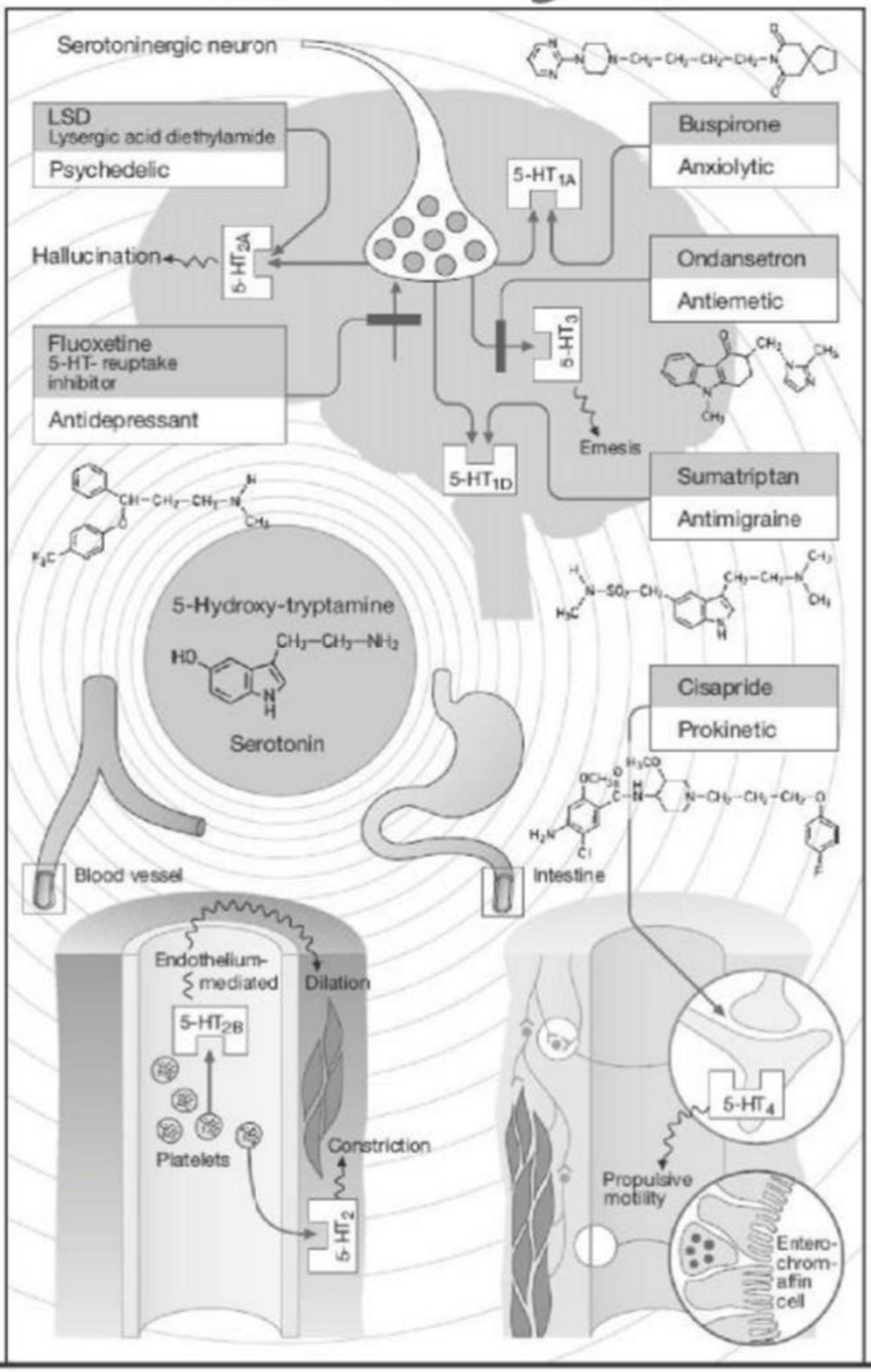
- *Sumatriptane* (سوماتريبتان): شاد للمستقبِل $5HT_{1D}$-R وهو أحد أفراد مجموعة التريبتان Triptanes وتعمل هذه المركبات كشادات لمستقبِلات $5HT_1$-R في الأوعية لتغيير جريان الدم داخل الجمجمة ← شديدة الفعالية في علاج هجمات الشقيقة الحادّة عند تناولها في بدء النوبة (الأفضل في مرحلة الأورة) وليس للوقاية.

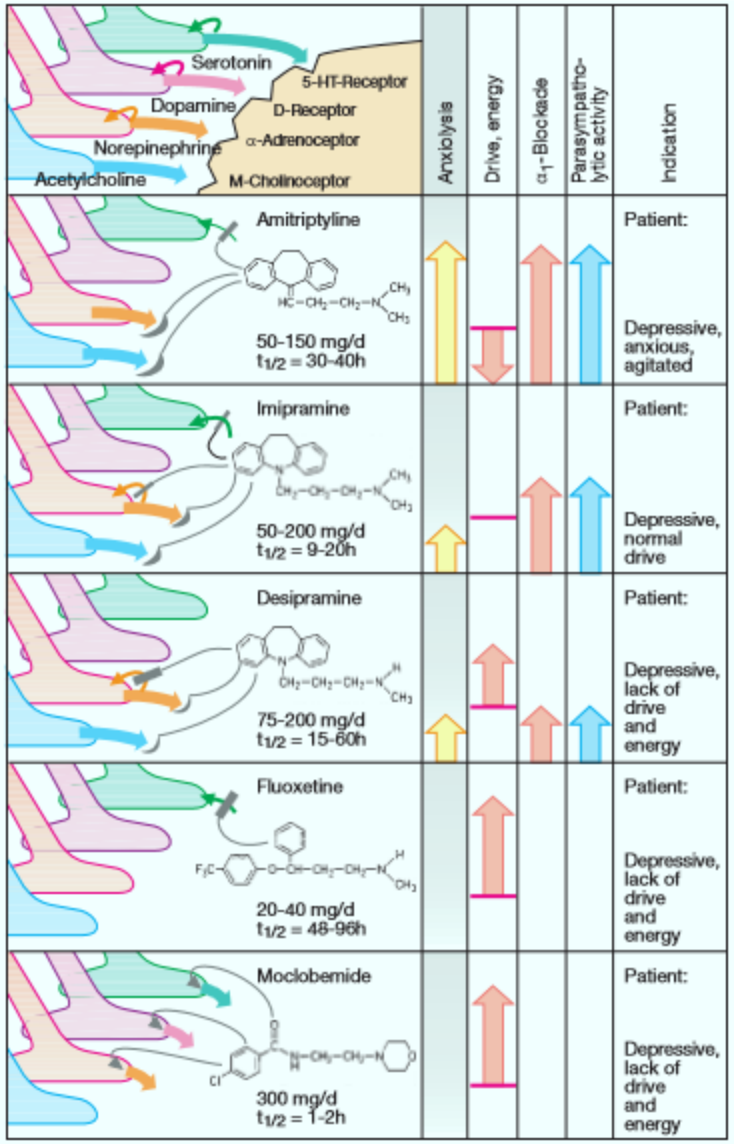
- *Cisapride* (سيساپريد) يعمل على تحسين حركية المعدة والأمعاء من خلال تأثيره على مستقبلات $5HT_4$ (يلعب تأثير السيروتونين على هذه المستقبِلات في جهاز الهضم دوراً هاماً في الحركيّة) لذلك يستعمل لتحفيز الحركيّة المعدية. لكن تمّ سحب المستحضَر بعد ذلك نتيجة تأثيراته السمية القلبية (لا نظميات).

ملاحظات هامّة متعلّقة بالعلاج بمضادات الإكتئاب

- ✓ من الهام التحرّي لدى جميع مرضى الإكتئاب عن وجود أي نزعة للإنتحار Suicidality لديهم والتحرّي أيضاً عن وجود أي علامات للذُهان (على الرغم من أن الذهان أكثر نمطية للإضطراب BPAD إلّا أن المرضى شديدي الإكتئاب يمكن أن يُصابوا بالذُهان). وبالتالي فإن وجود أحد هذين المكوّنين أو كليهما معاً يشير إلى وجوب التوجه إلى طبيب نفسي أو عيادة نفسية.
- ✓ على الطبيب أن يميز أيضاً بين:
  - مريض اكتئاب قادر على الإنتحار (لا يتكلم، يخطط ويفكر بصمت، غالباً ما تكون خطة انتحاره محكمة ونادراً ما تفشل).
  - مريض اكتئاب يحاول الإنتحار (لا يريد الموت لكن فقط يريد لفت الإنتباه ونشاهد لديه نوع من الهستيريا).
- ✓ المشكلة الأساسية في مضادات الإكتئاب أنها تزيل التثبيط الحركي قبل إزالة التثبيط النفسي. فعندما يكون المريض خامل ومكتئب يكون غير قادر على الإنتحار لعدم وجود العزم لديه، لكن عندما يعطى مضاد اكتئاب يزول التثبيط الحركي أوّلاً فينشط المريض لكنه نفسياً مازال حزيناً وبالتالي يُقدم في هذه المرحلة على الإنتحار (أي أن الأيام 4-5 الأولى من العلاج هي أكثر الفترات خطورة من ناحية الإنتحار) لذلك يفضل وجود مرضى الإكتئاب في المشفى وتحت المراقبة خلال هذه الفترة.

التأثير على مستقبلات 5HT





A. Antidepressants: activity profiles

Lüllmann, Color Atlas of Pharmacology © 2000 Thieme
All rights reserved. Usage subject to terms and conditions of license.

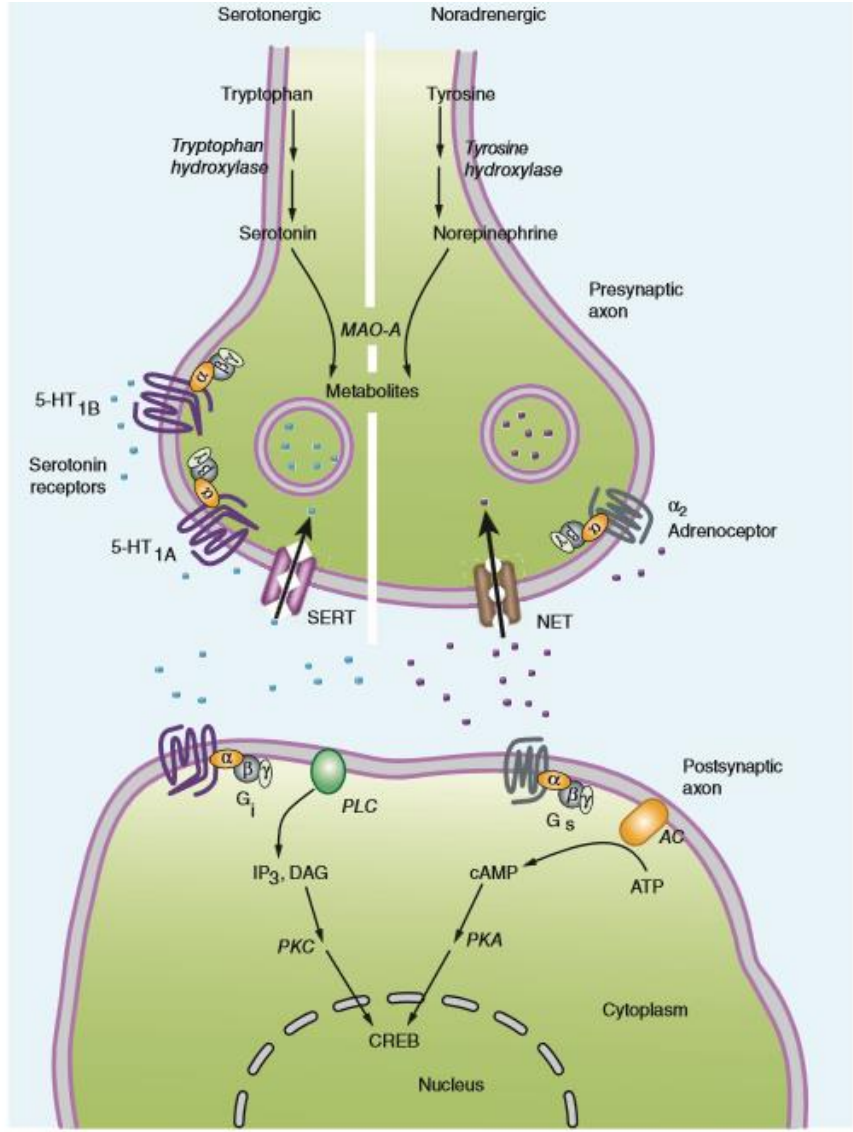


FIGURE 30–2 The amine hypothesis of major depression. Depression appears to be associated with changes in serotonin or norepinephrine signaling in the brain (or both) with significant downstream effects. Most antidepressants cause changes in amine signaling. AC, adenylyl cyclase; 5-HT, serotonin; CREB, cAMP response element-binding (protein); DAG, diacyl glycerol; IP_3, inositol trisphosphate; MAO, monoamine oxidase; NET, norepinephrine transporter; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C; SERT, serotonin transporter. (Adapted from Belmaker R, Agam G: Major depressive disorder. N Engl J Med 2008;358:59.)