

مروری کوتاه بر داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای

tricyclic antidepressants (TCA)

دکتر آرش دانش

متخصص روانپزشکی و دستیار فلوشیپ سایکوسوماتیک دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای:

ایمی پرامین

نورتریپتیلین

کلومی پرامین

آمی تریپتیلین

دزیپرامین

داکسپین

تریمی پرامین

داروهای ضد افسردگی چهار حلقه ای:

ماپروتیلین

آموکساپین

متابولیسم: کبدی

نیمه عمر: بیش از 24 ساعت؛ در نتیجه مصرف یک بار در روز آنها کافی است.

مکانیسم: افزایش سطح سروتونین و نوراپی نفرین از طریق مهار جذب آنها

مکانیسم های مرتبط با عوارض جانبی:

مهار گیرنده های موسکارینی که منجر به عوارض آنتی کولینرژیک می شود (خشکی دهان، یبوست، احتباس ادرار تاری دید و گلوکوم زاویه بسته)

بیشترین اثرات آنتی کولینرژیک: **آمی تریپتیلین**

مهار گیرنده های هیستامینی H1 که منجر به اثرات آنتی هیستامینی می شود (خواب آلودگی)

بیشترین اثرات آنتی هیستامینی: **داکسپین**

اثرات نور آدرنرژیک: تعرق و تاکی کاردی

اثر بر کانال سدیم که منجر به اختلال در هدایت قلبی می شود (آریتمی)

اثر بر گیرنده ی گابا و مهار انتقال کلر: تشنج

تاییدیه های FDA:

داکسپین، مایپروتیلین و آموکسایین برای درمان بیماران مبتلا به افسردگی همراه با علائم اضطرابی

همه ی داروهای TCA برای درمان افسردگی **بجز کلومی پرامین**

کلومی پرامین برای درمان اختلال وسواسی جبری

ایمی پرامین در درمان شب ادراری اطفال با دوز 25 تا 50 میلی گرم (خطر مرگ ناگهانی در کودکان زیر 10 سال)

داکسپین برای درمان بی خوابی

اندیکاسیون های درمانی بدون تاییدیه FDA:

نورتریپتیلین برای ترک سیگار

آمی تریپتیلین برای درمان اختلالات درد مزمن و پروفیلاکسی میگرن

همه ی داروهای TCA در درمان اختلالات اضطرابی مثل پانیک، درد مزمن، سردرد، فیبرومیالژیا، مشکلات گوارشی، وزوزگوش و ...

دوز ضد درد داروهای TCA کمتر از دوز ضد افسردگی آن می باشد و اثر ضد درد هم زود تر از اثر ضد افسردگی آن ایجاد می شود (طی دو هفته اول).

تاثیر داروهای TCA بر ارگان های مختلف

بیشترین خطر دیلیریوم: **آمی تریپتیلین**

درمان دارویی دیلیریوم داروهای TCA: **فیزوستیگمین** وریدی یا عضلانی

افراد مبتلا به **دمانس** حساسیت بیشتری به عوارض آنتی کولینرژیک داروهای TCA دارند و در ریسک افزایش یافته برای دیلیریوم ناشی از این داروها قرار دارند.

عارضه ی **تشنج** این داروها **وابسته به دوز** است و در موارد زیر بیشتر است:

- سابقه ی قبلی تشنج
- آسیب مغزی
- مصرف همزمان داروهای ضد جنون
- بیش مصرف داروهای TCA

قلبی عروقی

عارضه ی **تاکی کاردی** داروهای TCA در **جوانان** شایعتر است و یکی از علل شایع قطع دارو در این گروه سنی است.

کمترین میزان اورتواستاتیک هایپوتنشن: **نورتریپتیلین**

شایعترین علت مرگ در بیش مصرف داروهای TCA: **آریتمی**

مصرف داروهای داروهای TCA بعد از MI **خطر مرگ ناگهانی** را افزایش می دهد.

بیمارانی که **QT طولانی تر از 45 ms** دارند کاندید مناسبی برای دریافت داروهای TCA نیستند.

هپاتیت دارویی

افزایش خفیف آنزیم های کبدی به دنبال مصرف داروهای TCA ناشایع نیست.

اما هپاتیت حاد دارویی (برای مثال افزایش آنزیمهای کبدی تا 20 برابر) شیوعی بین 1 در 100 تا 1 در 1000 دارد.

هپاتیت حاد دارویی خطرناک و کشنده است و در صورت بروز آن باید داروهای TCA قطع شوند.

اتونوم

کمترین اثرات آنتی کولینرژیک: **نورتریپتیلین و دزیپرامین**
بیشترین اثرات آنتی کولینرژیک: **آمی تریپتیلین و کلومیپرامین**

افراد **مسن** به عوارض آنتی کولینرژیک داروها بیشتر حساس هستند.

درمان احتباس ادراری داروهای TCA: قرص **بتانکول** 25 میلی گرم 3 تا 4 بار در روز

در صورت ضرورت مصرف داروهای TCA در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه بسته، مصرف منظم **قطره چشمی پیلوکارپین** مفید است.

اختلال عملکرد جنسی

عموما در ماه دوم و سوم ایجاد می شود.

بیشتر از همه با کلومی پرامین دیده می شود.

سایر عوارض

راش پوستی و واکنش حساسیت به نور

دیس کرازی های خونی (نادر)

تأثيرات درمانی

شروع دارو با **دوز کم** و سپس افزایش تدریجی آن هر **3 روز**

شروع اثرات درمانی بعد از **هفته ی دوم تا چهارم**

ممکن است در موارد **شدیدتر** بیماری تاثیر **بیشتری** داشته باشند.

شانس **سوییچ** به مانیا با داروهای TCA در بیماران افسرده ای که در طیف دوقطبی هستند در مقایسه با داروهای سروتونرژیک و بوپروپیون بیشتر است.

داروهای TCA در افراد **مسن** موثر هستند اما در مقایسه با افراد جوان تاثیر آنها **کمتر** است

استفاده از این داروها در **اطفال و نوجوانان** **تایید نشده** است.

بیش مصرف داروهای TCA به میزان ده برابر دوز روزانه ی مصرفی کشنده است.

عوارض بیش مصرف داروهای TCA:

دیلیريوم

آريتمی قلبی

تشنج

کما

بالاترین میزان کشندگی (مرگ به ازای موارد قرص خوردن): دزیپرامین

بارداری و شیر دهی

داروهای TCA از جفت **عبور** می کنند و پس از اتمام بارداری می توانند منجر به بروز سندرم **ترک** بشوند: تاکی پنه، تحریک پذیری، سیانوز و رفلکس مکیدن ضعیف

توصیه می شود این داروها **یک هفته قبل از زایمان قطع** شوند.

این داروها در **شیر** مادر ترشح می شوند با غلظتی **مشابه** پلاسمای مادر.

تداخلات دارویی:

دزیپرامین فقط با ایزوانزیم کبدی 2D6 متباولیزه می شود و مهار کننده های این آنزیم مثل **فلوکستین**، **پاروکستین** و **بوپروپیون** می تواند سطح دزیپرامین را **افزایش** دهند.

(داروهای ضد افسردگی با حداقل اثر بر 2D6: **میرتازاپین** و **ونلافکسین**)

فنوباربیتال سطح دزیپرامین را 40 درصد **کاهش** می دهد.

نیکوتین القا کننده ی 1A2 می باشد و می تواند سطح داروهای TCA را **کاهش** دهد.

مصرف حاد الک از طریق مهار متابولیسم کبدی سبب **افزایش** سطح داروهای TCA می شود.

مصرف مزمن الک از طریق القای متابولیسم کبدی سبب **کاهش** سطح داروهای TCA می شود.

مروری بر اسلاید های مهم

مکانیسم های مرتبط با عوارض جانبی:

مهار گیرنده های موسکارینی که منجر به عوارض آنتی کولینرژیک می شود (خشکی دهان، یبوست، احتباس ادرار تاری دید و گلو و زاویه بسته)

بیشترین اثرات آنتی کولینرژیک: **آمی تریپتیلین**

مهار گیرنده های هیستامینی H1 که منجر به اثرات آنتی هیستامینی می شود (خواب آلودگی)

بیشترین اثرات آنتی هیستامینی: **داکسپین**

تاییدیه های FDA:

داکسپین، مایپروتیلین و آموکسایپین برای درمان بیماران مبتلا به افسردگی همراه با علایم اضطرابی

همه ی داروهای TCA برای درمان افسردگی **بجز کلومی پرامین**

کلومی پرامین برای درمان اختلال وسواسی جبری

ایمی پرامین در درمان شب ادراری اطفال با دوز 25 تا 50 میلی گرم (خطر مرگ ناگهانی در کودکان زیر 10 سال)

داکسپین برای درمان بی خوابی

تاییدیه های FDA:

داکسپین، مایپروتیلین و آموکسایپین برای درمان بیماران مبتلا به افسردگی همراه با علائم اضطرابی

همه ی داروهای TCA برای درمان افسردگی **بجز کلومی پرامین**

کلومی پرامین برای درمان اختلال وسواسی جبری

ایمی پرامین در درمان شب ادراری اطفال با دوز 25 تا 50 میلی گرم (خطر مرگ ناگهانی در کودکان زیر 10 سال)

داکسپین برای درمان بی خوابی

قلبی عروقی

عارضه ی **تاکی کاردی** داروهای TCA در **جوانان** شایعتر است و یکی از علل شایع قطع دارو در این گروه سنی است.

کمترین میزان اورتواستاتیک هایپوتنشن: **نورتریپتیلین**

شایعترین علت مرگ در بیش مصرف داروهای TCA: **آریتمی**

مصرف داروهای داروهای TCA بعد از MI **خطر مرگ ناگهانی** را افزایش می دهد.

بیمارانی که **QT طولانی تر از 45 ms** دارند کاندید مناسبی برای دریافت داروهای TCA نیستند.

اتونوم

کمترین اثرات آنتی کولینرژیک: **نورتریپتیلین و دزیپرامین**
بیشترین اثرات آنتی کولینرژیک: **آمی تریپتیلین و کلومیپرامین**

افراد **مسن** به عوارض آنتی کولینرژیک داروها بیشتر حساس هستند.

درمان احتباس ادراری داروهای TCA: قرص **بتانکول** 25 میلی گرم 3 تا 4 بار در روز

در صورت ضرورت مصرف داروهای TCA در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه بسته، مصرف منظم **قطره چشمی پیلوکارپین** مفید است.

اختلال عملکرد جنسی

عموما در ماه دوم و سوم ایجاد می شود.

بیشتر از همه با کلومی پرامین دیده می شود.

داروهای TCA در افراد **مسن** موثر هستند اما در مقایسه با افراد جوان تاثیر آنها **کمتر** است

استفاده از این داروها در **اطفال و نوجوانان** **تایید نشده** است.

بارداری و شیر دهی

داروهای TCA از جفت **عبور** می کنند و پس از اتمام بارداری می توانند منجر به بروز سندرم **ترک** بشوند: تاکی پنه، تحریک پذیری، سیانوز و رفلکس مکیدن ضعیف

توصیه می شود این داروها **یک هفته قبل از زایمان قطع** شوند.

این داروها در **شیر** مادر ترشح می شوند با غلظتی **مشابه** پلاسمای مادر.

