

سیتالوپرام در درمان افسردگی



دکتر عباس پوستی، دکتر گلرخ ملیحی
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای که اثر بخشی آنها قبلاً به اثبات رسیده و در دهه قبل به طور وسیعی مصرف می‌شد، در حال حاضر تا اندازه‌ای جای خود را به داروهای جدیدتری با خاصیت مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) مثل سیتالوپرام (Citalopram) داده‌اند. علت این امر آن است که داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و یا ترکیبات چهارحلقه‌ای در برخی از بیماران افسرده به خوبی موثر نبوده و مهمتر از همه وجود عوارض جانبی قلبی عروقی و سایر اثرات ناخواسته آنهاست که کاربرد آنها را محدود کرده است.

وقایع بیوشیمیایی مسئول در افسردگی

آندوژن هنوز به طور کامل مشخص نشده است. اختلالات عملی در بخشی از سیستم عصبی مرکزی را مربوط به واسطه‌های عصبی نورآدرنالین و سروتونین می‌دانند، و به همین جهت امروزه مهمترین تحقیقات در مورد بیماری افسردگی بر روی این دو سیستم متمرکز شده است و توسعه داروهایی که در این زمینه موثر هستند مویید این مطلب است. به نظر می‌رسد مهمترین مکانیسم داروها در درمان افسردگی عمده و انواع دیگری از بیماریها در این زمینه مانند وسواس و حملات پانیک در رابطه با افزایش واسطه عصبی سروتونین از طریق مهار

بازجذب آن باشد. اگر چه افزایش میانجی عصبی نورآدرنالین نیز ممکن است در این جریان شرکت داشته باشد (۵).

داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و تعدادی دیگر از داروهای ضدافسردگی موجود در بازار دارویی یا بر روی جریان عصبی ایجاد شده توسط نورآدرنالین و سروتونین و یا نورآدرنالین به تنهایی اثر می‌کنند. مورد اخیر همان مکانیسمی است که مهارکننده‌های برگشت پذیر مونوآمین اکسیدازها (RMAOI) از آن راه اثر می‌کنند. (۱)

داروهای SSRI ترجیحاً به عنوان مهارکننده‌های باز جذب سروتونین عمل می‌کنند و اثری جزئی یا هیچ بر روی باز جذب نوراپی نفرین ندارند. در هر حال بروز اثر انتخابی این داروها بستگی به این دارد که دارو یا متابولیت آن اثر اختصاصی خود را صرفاً بر روی جذب مجدد واسطه عصبی سروتونین اعمال نماید و بر روی گیرنده یا آنزیم دیگری موثر نباشد. (۵)

●● سیتالوپرام یک مشتق فتالان است که دارای یک گروه آمین نوع سوم در زنجیره کناری خود می‌باشد. ●●

از انواع داروهای گروه SSRI که در حال حاضر مصرف می‌شوند می‌توان از سیتالوپرام، فلوآکستین، فلووکسامین، پاروکستین و سرتالین نام برد. ایندالپین و زایملیدین نیز قبلاً به کار می‌رفته‌اند ولی به علت وجود عوارض جانبی ناخواسته کنار گذاشته شده‌اند (۲ و ۵).

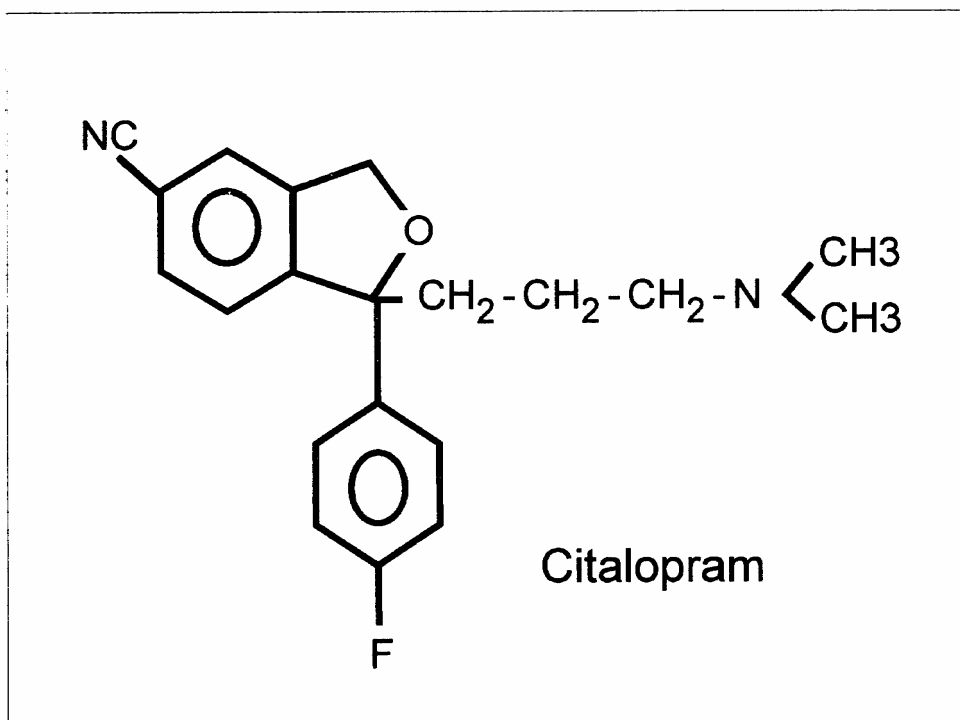
خواص شیمیایی

سیتالوپرام یک مشتق فتالان است که دارای یک گروه آمین نوع سوم در زنجیره کناری خود می‌باشد. این ماده در درجه اول از طریق N-دمتیل‌اسیون به دمتیل سیتالوپرام و یا از راه اکسیداسیون به مشتقات پروپیونیک اسید و سیتالوپرام N-اکساید مبدل می‌گردد. (۱۱ و ۵) این متابولیتها در انواع حیوانات دارای اثرات متفاوتی بوده به طوری که گاه در حیوانات اثرشان از خود سیتالوپرام شدیدتر است. فرمول شیمیایی سیتالوپرام در شکل ۱ آمده است.

مطالعات الکتروفیزیولوژیک در روی اعضاء ایزوله و همچنین در داخل بدن با متدهای پیشرفته همگی اختصاصی بودن سیتالوپرام را برای جلوگیری از بازجذب سروتونین تایید می‌نمایند (۷ و ۵).

فارماکوکینتیک سیتالوپرام

سیتالوپرام از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود. حداکثر سطح پلاسمایی دارو در حدود ۲ تا ۴ ساعت بعد به دست می‌آید. متابولیسم عبور اول ناچیز بوده و کینتیک دارو یک رابطه خطی بین غلظت ثابت و مقدار دارو بدست می‌دهد (۱۰). اتصال پروتئینی پلاسما حدود ۸۰٪ است. تقریباً ۲۰٪ دارو از راه ادرار دفع می‌شود. چهار نوع متابولیت از این دارو در انسان یافت شده است که بی‌اثر بوده‌اند. حذف سیتالوپرام از پلاسما دو مرحله‌ای بوده و نیمه عمر حذفی آن حدوداً ۱/۵ روز طول می‌کشد. شرایط تثبیت دارو به طور معمول در عرض ۱ تا ۲ هفته بدست می‌آید. رابطه غلظت پلاسمایی دارو با پاسخ



شکل ۱- ساختمان شیمیایی سیتالوپرام

از داروهای SSRI قادرند در حیوانات اثر فنی‌توئین را در کاهش حملات تشنجی افزایش دهند که در حقیقت این داروها برای بیماران افسرده دچار صرع ممکن است به عنوان کمکی مطرح باشند. (۵)

اثر بر خواب و بیداری

سیتالوپرام خواب عمیق با امواج آهسته را افزایش می‌دهد ولی این اثر با مهار کننده‌های بازجذب نورآدرنالین دیده نمی‌شود و این خاصیت ممکن است به اثر ضدافسردگی دارو کمک کند. این دارو هم مانند سایر داروهای ضدافسردگی دارای اثر انتخابی در

بالینی آن هنوز باید تایید شود. به علت کاهش کلیرانس دارو در افراد مسن، میزان خونی آن افزایش یافته و کم کردن دوز دارو را ایجاب می‌نماید. در نارسایی کلیه کینتیک سیتالوپرام تغییر مهمی نمی‌کند.

اثر بر آستانه تشنج

بسیاری از داروهای ضدافسردگی آستانه تشنج را در بیماران صرعی کاهش می‌دهند ولی در مورد داروهای SSRI این موضوع صادق نیست و بطور تجربی دیده‌اند که این داروها قادرند اثر ضدصرعی پیش‌تاز سروتونین را تشدید نمایند. ضمناً برخی

توقف مرحله رویا (REM، حرکات سریع چشم) می‌باشد.

این دارو در درمان افسردگی باشد (۵).

اثرات قلبی عروقی سیتالوپرام

در تجربیات مختلف نشان داده شده است که سیتالوپرام بر خلاف داروهای سه حلقه‌ای هیچگونه تغییری در الکتروکاردیوگرام نمیدهد.

●● سیتالوپرام از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود و حداکثر سطح پلاسمایی آن در حدود ۲ تا ۴ ساعت بعد به دست می‌آید. ●●

این پاسخ با آنچه که در مطالعات بالینی در بیماران مشاهده شده است مطابقت دارد، به طوری که هیچ گونه عارضه خاصی از این دارو روی قلب مشاهده نشده است. (۵)

مطالعات بیوشیمیایی

بررسی‌ها نشان داده‌اند که سیتالوپرام مانند ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای باعث کاهش گیرنده‌های دوپامین D1 می‌گردد ولی در روی D2 اثری ندارد. همچنین دانسیته گیرنده‌های GABA را افزایش می‌دهد که البته بعدها باید تایید گردد (۷).

مطالعات فوق‌الذکر نشان می‌دهند که هیچیک از عوامل یاد شده مسئول اثربخشی بالینی این دارو به طور مستقیم نمی‌باشند. اما پل (۱) و همکارانش در سال ۱۹۹۴ با مطالعات دقیقتر خود پیش‌بینی کردند که تغییرات تطبیقی ایجاد شده پس از تشکیل کمپلکس دارو با گیرنده N-متیل D-آسپاراتات (NMDA) ممکن است مکانیسم اصلی

اثر سیتالوپرام در درمان افسردگی عمده

برپایه مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که سیتالوپرام، یک داروی پر قدرت مهارکننده بازجذب سروتونین و یک داروی موثر ضدافسردگی و با عوارض نسبتاً کم می‌باشد. تاثیر این دارو معادل داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCA) از قبیل آمی‌تریپتیلین، ایمپرامین، و داروهای چهارحلقه‌ای چون میانسیرین و مپروتیلین است. کمترین دوز موثر

●● در تجربیات مختلف نشان داده شده است که سیتالوپرام بر خلاف داروهای سه حلقه‌ای، هیچگونه تغییری در الکتروکاردیوگرام نمی‌دهد. ●●

این دارو ۲۰ میلی‌گرم در روز بوده و بیمارانی که از افسردگی شدید رنج می‌برند، نیاز به دوزهای بالاتر دارند، لذا پیشنهاد می‌شود که دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز باید به عنوان دوز اولیه بکاربرده شود. در صورت نیاز ۲۰ میلی‌گرم دیگر تا حداکثر ۶۰ میلی‌گرم اضافه شود. دراکثر بیماران مقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز کافی است. (۸)

مدارک کافی وجود دارد که سیتالوپرام نسبت به داروهای دیگر گروه خود مانند فلووکسامین و فلووکستین دارای اثر انتخابی‌تر و درصد پاسخدهی بیشتری بوده است. از سوی دیگر خطر بروز عوارض با آن کمتر می‌باشد و بیماران آن را بهتر از سایر داروها تحمل می‌کنند.

موارد استعمال سیتالوپرام در درمان سندرم‌های مربوط به اختلالات سیستم سروتونرژیک

مطالعه اعمال سروتونرژیک در سیستم عصبی مرکزی سریعاً در حال تکمیل و توسعه است. سیستم سروتونرژیک قطعاً در انواع مختلفی از اعمال مغزی دخالت داشته و مدارک فراوانی وجود دارد که اختلالات سروتونرژیک در چندین بیماری روانی عمده حضور دارد از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد.

۱- اضطراب و هیجان: به نظر می‌رسد کاهش فعالیت سیستم سروتونرژیک مرکزی موجب تشدید اضطراب میگردد و مصرف این داروها باعث بهبود اختلالات هیجانی و اضطراب می‌شوند (۳ و ۶). بعلاوه تشدید انتقال عصبی سروتونرژیک موجب بهبود حملات پانیک نیز می‌گردد. در بیماریهای دیگری چون اختلالات وسواسی، اختلال در غذا خوردن، اختلال شخصیت و اعتیاد به الکل سیتالوپرام همانند مواردی که در فوق ذکر گردید از خود نتایج مفیدی در زمینه بهبود بیماران نشان داده است. (۳)

۲- اختلال فعالیت نوروآندوکراین و متابولیسم سروتونین: در موارد افسردگی مهم و اختلالات زوال عقلی، افزایش در فعالیت محور آدرنال هیپوفیز-هیپوتالاموس (HPA) نیز مشاهده می‌شود. مدارکی وجود دارد که در تمامی این اختلالات و روند افزایش سن (aging)، نورونهای مربوط به هورمون آزاد کننده هورمون کورتیکوتروپین در هیپوتالاموس فعال می‌گردند. (۴) مطالعات نشان می‌دهد که ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به افسردگی و زوال عقلی در محور HPA دارای افزایش فعالیت می‌باشند

که با تست DST (تست توقف دگزامتازون) نشان داده شده است. احتمالاً فعالیت زیاد این سیستم به علت کاهش فعالیت سیستم فیدبکی تنظیم کننده فعالیت هیپوتالاموس می‌باشد. (۵ و ۹)

در بیماران مبتلا به زوال عقلی، غلظت سروتونین در هیپوتالاموس و هیپوکمپوس کاهش می‌یابد. (۵ و ۹). داروهای SSRI قادرند با اثرات فارماکولوژیک خود این پدیده بیماری را تا اندازه‌ای اصلاح نمایند. ضمناً مشخص شده است که اثرات آندوکراین داروهای فوق ممکن است با واسطه گیرنده HT7 - 5 در هیپوتالاموس اعمال گردد. (۵)

۳- بیماری زوال عقلی و یا سایر اختلالات روانی در افراد مسن: در تحقیقات مختلفی که پس از مرگ در روی بیماران روانی مسن در رابطه با تغییرات واسطه‌های عصبی یا آسیبهای آناتومیکی اعصاب به عمل آمده و به همراه آن مطالعات دیگری که بر روی پاسخ مغزی نخاعی بوقوع پیوسته نشان داده شده است که اختلالات

بر طبق مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که سیتالوپرام برای مصرف طولانی مدت داروی مناسبی است. ۶۶

مختلفی در زمینه واسطه‌های شیمیایی در این بیماران وجود دارد. اختلالات مربوط به درک و آگاهی از علائم مهم و اولیه بوده است و تغییرات احساسی، عاطفی و رفتاری نسبت به آن ثانویه می‌باشند که به هر حال این مطالب در بررسیهای بعدی باید تایید شود. درمان فارماکولوژیک بیماران مبتلا به زوال عقلی نباید تنها به اساس قوه ادراک و آگاهی پی‌ریزی شود. درمان

اختلالات پانیک و ترسهای ناگهانی و بخصوص بیماری وسواس به کار رفته و کاملاً موثر بوده‌اند. همچنین خواص ضدتهاجمی برای این داروها قائلند. (۳ و ۶)

بی‌خطری سیتالوپرام و تحمل آن در بیماران

بر طبق مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد سیتالوپرام برای مصرف طولانی مدت داروی مناسبی است. عوارض جانبی و تحمل پذیری آن نسبت به داروهای دیگر گروه TCA متفاوت بوده و همانند دیگر داروهای SSRI می‌باشد. مهمترین

❖ سیتالوپرام خواب عمیق با امواج آهسته را افزایش می‌دهد، ولی این اثر با مهار کننده‌های بازجذب نورآدرنالین دیده نمی‌شود و این خاصیت ممکن است به اثر ضدافسردگی دارو کمک کند. ۶۶

این عوارض شامل: تهوع، خشکی دهان، خواب آلودگی، تعریق بیش از حد، لرزش، اسهال و نارسایی در فعالیت جنسی می‌باشد. این دارو در مقایسه با داروهای TCA در تجربیات بالینی در مورد ۱۰ گروه از عوارض متداول به جز موارد تهوع و نارسایی جنسی در بقیه موارد قابل تحمل‌تر از سایر داروها بوده است که در جدول ۱ آمده است. تحمل به این داروها در افراد مسن همانند تحمل آن در جوانان گزارش شده است. به نظر می‌رسد این دارو در دوزهای بالاتر هم نسبتاً بی‌خطر باشد. به خصوص در بیماران که در معرض اقدام به خودکشی بوده‌اند، استفاده از تعداد زیاد قرصهای آن مسمومیت

دارویی موثر با هدف جان‌نشین کردن واسطه‌های عصبی دیگر ممکن است بیش از خود استیل کولین در بیماران مبتلا به دمانس مفید واقع گردد. در این میان سیستم سروتونرژیک به طور آشکار برای اعمال فیزیولوژیک روانی حائز اهمیت بوده زیرا این ماده در بیماران فوق شدیداً دچار اختلال می‌شود. علائم ناراحتی این بیماران شبیه به علائم کمبودهای سروتونینی می‌باشد که شامل خُلق پایین (افسردگی) حالت گوشه‌گیری، اضطراب، حالت تهاجمی، هیجان، اختلالات مربوط به غذا خوردن و بی‌نظمی‌های نورآندوکراین می‌باشد. مطالعات و آزمایشات بالینی که در مورد داروهای دیگر گروه SSRI و سیتالوپرام انجام شده نشان داده است که سیتالوپرام در هر دو حالت ملایم و شدید افسردگی به طور قابل ملاحظه‌ای در تست روانشناسی GBS (یکی از تست‌های معروف روانشناسی است که برای تعیین شدت افسردگی بکار می‌رود) قادر بود نمره افسردگی را کاهش دهد. در صورتی که درمان با پلاسبو هیچگونه اثرات مثبتی نشان نداده است. پس از ۸ تا ۱۲ هفته درمان با سیتالوپرام مقدار ۵-هیدروکسی-ایندول استیک اسید، (5H IAA)، متابولیت سروتونین در مایع مغزی نخاعی به طور مشخص کاهش می‌یابد. مطالعات بالینی انجام شده تاکنون نشان داده است که بیماران مبتلا به زوال عقلی و بیماران مسن نسبت به درمان با سیتالوپرام جوابهای رضایتبخشی را ارائه داده و سیتالوپرام در این مورد طیف درمانی وسیعتری را نسبت به TCA دارا بوده است. داروهای SSRI به طور روزافزونی در درمان اختلالات هیجانی مانند بیماری هیجانی عمومی،

داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و داروهای دیگر %	سیتالوپرام %	علائم
		عوارضی که بیشتر با مصرف سیتالوپرام اتفاق می‌افتد
۱۲/۹	۱۸/۸	تهوع
۰/۸	۵/۳	نارسایی جنسی
		عوارضی که بیشتر با مصرف سه حلقه‌ایها اتفاق می‌افتد
۴۸/۶	۲۸/۳	خشکی دهان
۲۹/۶	۲۰/۴	تعریق شدید
۲۶/۲	۱۵/۱	لرزش
۱۹/۸	۱۳/۹	خواب آلودگی
۲۸/۸	۱۳	یبوست
۱۸/۳	۹/۵	رفتارهای تطبیقی غیرطبیعی
۲۱/۶	۹/۴	گیجی
۱۷/۲	۸/۹	هیپوتانسیون وضعیتی
۱۳/۱	۶/۹	طپش قلب
۷/۵	۳/۷	احساس غیرطبیعی در چشایی
		عوارضی که با هر دو گروه دارویی در اغلب موارد نسبتاً به طور یکسان اتفاق می‌افتد
۱۳/۴	۱۷/۷	بیخوابی
۱۵/۷	۱۵/۴	سردرد
۱۰/۵	۱۲/۳	ضعف
۳/۹	۶/۵	اسهال
۹/۳	۶/۳	تحریک پذیری
۸	۵	اختلال در ترشح ادرار
۵/۴	۵	پارستزی
۵/۱	۳/۵	تاکیکاردی

جدول ۱ - عوارض ناخواسته سیتالوپرام و مقایسه آن با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای

برعکس ممکن است در درمان برخی اشکال مصرف نابجای داروها موثر واقع شوند(۵).

تداخل عمل با داروهای دیگر

از نظر تداخل عمل داروی سیتالوپرام برخلاف داروهای دیگر گروه SSRI مصرف همزمان آن با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای اثرات سمی آنها را تشدید نموده و غلظت پلاسمايي آنها را افزایش نمی‌دهد. در حالی که مصرف توام این دارو با مهارکننده‌های MAO همانند (Moclobemide) خطرناک خواهد بود. در افراد الکلیک استفاده از سیتالوپرام در ترک الکل تا ۴۵٪ می‌تواند موثر باشد، بنابراین در درمان الکلیسم داروی مفیدی به حساب می‌آید. اثرات سیتالوپرام به همراه لوپرومازین، لیتیموم و ایمپیرامین تشدید می‌شود. غلظت پلاسمايي آن همراه مقادیر زیاد سایمتیدین تا ۴۳٪ افزایش می‌یابد. (۵)

خطرناک و کشنده ایجاد ننموده و در این قبیل بیماران خطراتش کمتر از سایر داروها بوده است. (۱۱)

با اکثر داروهای SSRI گاهگاهی عوارض حرکتی دیده می‌شود. سندرم سروتونرژیک بندرت اتفاق می‌افتد که با علائمی چون فشار خون بالا، افزایش حرارت بدن، تاکیکاردی، تحریک‌پذیری و میوکلونوس همراه می‌باشد. این عوارض به خصوص توام با داروهای MAOI و تریپتوفان و یا لیتیموم گزارش شده است. حالت تسکین و خواب‌آلودگی ناشی از این دارو، اختلالی در اعمال روانی حرکتی فرد بوجود نمی‌آورد. عوارض اختصاصی سیتالوپرام در جدول ۱ خلاصه شده است. (۱۱)

وابستگی فیزیکی و مصرف نابجای دارو

به نظر نمی‌رسد که داروهای SSRI پتانسیلی برای مصرف نابجا یا وابستگی داشته باشند.

منابع:

1. Anderson G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of post - stroke depression with the serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994; 25: 1099 - 1104.
2. Bech P. Clinical effects of selective serotonin reuptake inhibitors. in: Dahl SG. et al. *Clinical pharmacology in psychiatry*. First ed. Berlin Springe. 1989. PP: 81 - 93.
3. Bech P, Cialdella P. Citalopram in depression - meta analysis of intended and unintended effects. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 6(suppl): 45 - 54.
4. Gottfries CG, Karlson I, Nyth A I. Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 6(suppl): 55 - 64.
5. Hyttel J, Arnt J, Sanchez C. The pharmacology of citalopram. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995; 6: 271 - 285.
6. Lepola U, Koponen H, Leinonen E. Citalopram in the treatment of social phobia. *Pharmacopsychiatry.* 1994; 217: 186 - 187.
7. Milen RJ, Goa KL. Citalopram. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depressive illness. *Drug* 1991; 41: 450 - 477.
8. Montgomery SA, Pedersen V, Tanghoj P, Pasmussen C, Rioux P. The optimal dosing regimen for citalopram - meta analysis of nine placebo controlled studies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 9(suppl): 35 - 40.
9. Nyth AI, Gottfries CG, Lybyk BF, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992; 86: 138 - 145.
10. Bauman P, Larsen F. The pharmacokinetics of citalopram. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1995; 6: 315 - 325.