



داروهای سایکوتروپیک آینده

ترجمه: دکتر منیره مدرس مصدق

گروه فارما کولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی - یزد

گرفته‌اند. داروهایی که بیشترین مطالعه روی آنها انجام گرفته عبارتند از داروهای از نوع Piracetam، داروهای کلینرژیک، آلکالوئیدهای وینکا وارگوت و آلکیل گزانتین‌ها.

داروهای Piracetam-Type: پیراستام از

لحاظ ساختمان شیمیایی شبیه به گاما - آمینوبوتیریک اسید یا GABA می‌باشد. و تعدادی از آنالوگهای خیلی مشابه آن مانند:

, BMY-20 046 , C1-933 , pramiracetam , aniracetam , oxiracetam, BMY-21 502 , AHP , Ro-16-2968 ساخته شده‌اند. این داروها علاوه بر تسهیل فراگیری اطلاعات، بیادآوردن اطلاعات پیشین را نیز در حیوانات آزمایشگاهی افزایش می‌دهند. هر چند مکانیزم اثر این داروها روی حافظه مشخص نیست، ولی پیراستام انتقال اطلاعات را در داخل نیم‌کره مغز آسان نموده و افزایش تحریک

نوتروپیک‌ها (Nootropics - محرکهای ادراک) و سرنیک‌ها (Serenics - داروهای ضدتهاجم) نمونه‌ای از داروهای نوظهور سایکوتروپیک هستند که در حال حاضر تحت بررسیهای کلینیکی می‌باشند. این مقاله به اثرات فارما کولوژیکی این داروها می‌پردازد.

نوتروپیک‌ها: این داروها فاقد هرگونه اثر

ضددرد، خواب‌آور، آرام‌بخش، آنتی‌هیستامین، آنتی‌کلینرژیک و یا آنتی‌سروتونرژیک هستند. هدف از تحقیقات اخیر روی نوتروپیک‌ها یا محرکهای آگاهی این بوده که بوسیله این داروها حافظه و یا فراگیری را افزایش دهند، بلکه قصد و منظور این بوده تا درمانی برای اختلال حافظه و یا بهبود بیماران مسن که از دمانسهای قبل پیری و پیری (Senile dementias و Presenile) و بیماری Alzheimer و سندرم‌های وابسته رنج می‌برند یافته شود. تاکنون تعداد زیادی از دسته‌های دارویی محرک ادراک، تحت بررسی قرار

لحاظ اصلاح حافظه در بیماران با دمانس ایجاد نکرده است.

آکالوئیدهای وینکا (Vinca): گروه

دیگری از ترکیباتی هستند که روی حافظه موثرند و برای درمان دمانس مورد استفاده قرار گرفته‌اند. نمونه‌هایی از این داروها که تحت مطالعه می‌باشند عبارتند از:

■ پیراستام انتقال اطلاعات را در داخل

نیمکره مغز آسان نموده و افزایش تحرک

سیناپسی و ترشح دوپامین را سبب می‌گردد.

Vincamine, Vinpocetine, brovincamine,

Vindeburnol آلکالوئیدهای وینکا دارای اثرات

فارماکولوژیکی گوناگونی هستند مانند کاهش مقاومت

عروق مغزی، افزایش جریان خون، تحریک متابولیسم

مغزی و تعدیل ترشح واسطه‌های شیمیایی مغز. بهبود

متابولیسم در مغز منجر به تحمل استرسورهای

(Stressors) هیپوکسیک و فعالیت محافظتی اعصاب

می‌شود. این داروها عمر سلولهای اعصابی را که در

معرض هیپوکسی قرار دارند طولانی کرده و ادم مغزی

و نارسایی نورولوژی ناشی از ایسکمی را کاهش

می‌دهند. بعلاوه Vinpocetine انعطاف‌پذیری

سلولهای قرمز خون را افزایش می‌دهد که ممکن است

به افزایش جریان خون در یک میکروسیرکولیشن

(Microcirculation) با ایسکمی نسبی کمک نماید.

از خواص فارماکولوژیکی آلکالوئیدهای وینکا

استنباط می‌شود که این مواد در جلوگیری یا کند نمودن

روند از دست دادن حافظه در بیماران با دمانس موثر

باشند. آزمایشات کنترل شده نشان داده‌اند که

Vinpocetine بطور معنی‌داری بهتر از دارونما حافظه

سیناپسی و ترشح دوپامین را سبب می‌گردد. چون

دوپامین در کسب اطلاعات نقش دارد، افزایش ترشح

دوپامین ممکن است در اثرات سودمند این داروها

سهیم باشد. سیستم کلینرژیک نیز نقش مهمی در

ادراک و آگاهی ایفاء می‌نماید و داروهای از نوع

پیراستام بطور غیر مستقیم با جلوگیری از کاهش

استیل‌کولین بوسیله عوامل مختلف موجب افزایش

عمل کلینرژیک می‌شوند علیرغم اثرات یادشده،

می‌بایستی شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر موثر بودن

پیراستام و مواد مشابه آن روی علائم ادراکی دمانس با

مطالعات کنترل شده و بیمارانی که دقیقاً از لحاظ علائم

بالینی مشخص باشند بدست آید. این داروها توسط

بدن بیمار بخوبی تحمل می‌شوند و عوارض جانبی

اندکی را نشان داده‌اند.

داروهای کلینرژیک: با توجه به نقش مهمی

که سیستم کلینرژیک در حافظه دارد و با توجه به

کمبود مشخص کولین‌استیل ترانسفراز در مغز بیماران

مبتلا به Alzheimer، مطالعات بسیاری روی داروهای

کلینرژیک انجام گرفته است. این داروها شامل

مقلدهای استیل‌کولین (بتانکول و آرکولین)،

مهارکننده‌های کولین استراز (فیزوستگمین، تاکرین) و

پیش‌سازهای استیل‌کولین (لسیتین و کولین) می‌شوند.

متأسفانه، آزمایشات با داروهای کلینرژیک و حتی

انفوزیون داخل عنکبوتیه بتانکول جوابهای مطلوبی از

■ برخلاف سایر داروهائی که برای درمان

رفتارهای تهاجمی مصرف می‌شوند،

سرنیک‌ها در دوزهای فارماکولوژیکی باعث

خواب‌آلودگی، شل شدن عضلات و یا

اختلال در اعصاب حسی نمی‌شوند.

میتوکندری و تولید ATP را افزایش داده و بدینوسیله اثرات هیپوکسی را روی بافتهای اعصاب کاهش می‌دهند.

آلکیل گزانتین‌ها: نیز برای درمان دمانس استفاده شده‌اند. سه ترکیب فسفودی استراز با ساختمان شیمیائی نزدیک به هم که تحت بررسی هستند عبارتند از: *propentofylline*, *denbufylline* و *pentoxifylline*. پنتوکسی فیلین نارسایی حافظه وابسته به سن را در حیوانات برگشت داده و برای درمان نارسایی و سکتة مغزی مفید می‌باشد. مطالعات انجام شده روی حیوانات نشان داده که پروپنتوفیلین از بین رفتن سلولهای هیپوکامپ را در مواقع ایسکمی کاهش می‌دهد. همچنین دنبوفیلین فشار اکسیژن را در قشر حرکتی ایسکمیک بالا می‌برد و در نتیجه بافتهایی که کاهش جریان خون دارند بیشتر تغذیه می‌شوند. این داروها ویسکوزیته خون را کاهش و انعطاف پذیری و بقاء سلولهای قرمز خون را تحت شرایط ایسکمیک افزایش می‌دهند. بنابراین سلولهای عصب کمتری در نتیجه هیپوکسی از بین می‌روند. این عمل محافظت اعصاب، ممکن است موجب کاهش پیشرفت دمانس گردد. مطالعات کلینیکی اولیه روی دنبوفیلین نشان داده که این دارو در بیمارانی که چندین بار سکتة داشته و دمانس از نوع Alzheimer موثر بوده است. همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که ترکیبات پیراستام و آنالوگهایش با الکیل گزانتین‌ها نتایج بهتری نسبت به مصرف داروی تکی برای درمان بیماران مبتلا به دمانس داشته‌اند.

اثر اصلی سرنیک‌ها (Serenics): مهار رفتار تهاجمی بدون اثر گذاشتن روی رفتارهای اجتماعی است. *flupracine* و *eltopazine*

■ از خواص فارماکولوژیکی آلکالوئیدهای وینکا استنباط می‌شود که این مواد در جلوگیری یا کند نمودن روند از دست دادن حافظه در بیماران با دمانس موثر باشند.

را در بیماران با دمانس عروقی و تحلیل عصبی بهبود می‌بخشد. شایعترین عوارض گزارش شده با آلکالوئیدهای وینکا ناراحتی‌های گوارشی و اختلالات خواب هستند.

آلکالوئیدهای ارگوت: جزء رایج‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان علائم کهولت مغزی، منجمله دمانس هستند. در حال حاضر *ergoloid mesylates (Hydergine)* تنها داروی تأیید شده برای درمان کاهش ظرفیت حافظه ناشی از افزایش سن می‌باشد. دوزهای ۴/۵ تا ۱۲ میلی‌گرم در روز برای این امر مصرف شده‌اند. برای قطعی نمودن اثر این دارو، درمان باید تا ۶ ماه (با حداقل دوز ۶mg در روز) ادامه یابد. آلکالوئیدهای ارگوت که در حال حاضر تحت بررسی هستند شامل *CBM-36-733*, *RU-41-656* و *nicergoline* می‌باشند.

آلکالوئیدهای ارگوت دارای خواص فارماکولوژیکی متنوعی بوده و احتمالاً توان آنها در افزایش فشار اکسیژن و فعالیت الکتریکی در ناحیه‌هایی از قشر حرکتی مغز با کاهش جریان خون، بیشتر از سایر خواص این داروها مسئول اثرات کلینیکی آنها است. این داروها اثر آنتاگونیستی گیرنده‌های - آدرنوسپتوری داشته و موجب دوباره پخش شدن خون به بافتهایی می‌شوند که جریان خون در آنها کاهش یافته است.

آلکالوئیدهای ارگوت همچنین متابولیسم

طبقه‌بندی رفتارها				دسته‌های دارویی
میل به کاوش	علائق اجتماعی	تهاجم		
		دفاع	حمله	
↑/-	↑	-	↓	سرنیک‌ها
↓	↓	↓	↓	داروهای ضد جنون
↓	↓	↓	↓	داروهای ضد افسردگی
-	-	↑	↑/↓	داروهای ضد اضطراب

↓ = کاهش ↑ = افزایش - = اثر ندارد

مقایسه داروهای مورد مصرف برای درمان تهاجم

خلاصه: افزایش تعداد افراد مسن در جامعه با افزایش وقوع اختلالات رفتاری و ادراکی مربوط به پاتولوژی مغزی (اختلال در رساندن خون به مغز، اختلالات متابولیسمی، اختلالات تحلیلی) همراه است. درمان اختلالات مغزی (دمانس Alzheimer متوسط تا شدید) مشکل است و پاسخ به دارو درمانی رضایت‌بخش نمی‌باشد. با توجه به این حقیقت و همچنین اثر محافظتی نوتروپیکها روی اعصاب، بنظر می‌رسد که دارو درمانی در مراحل ابتدایی زوال مغزی برای به تعویق انداختن پیشرفت بیماری ارجح باشد. سرنیک‌ها درمان اختصاصی تر و دارای عوارض جانبی کمتری برای بیماری صعب‌العلاج تهاجم می‌باشند.

سرنیک‌هایی هستند که در حال حاضر تحت بررسی کلینیکی می‌باشند. برخلاف داروهای غیر اختصاصی دیگری که برای درمان رفتارهای تهاجمی مصرف می‌شوند، این داروها روی تهاجم‌های دفاعی حیوانات اثری ندارند که خود نشان دهنده این امر است که توانایی حیوانات برای مقابله با تحریکات و یا حالت‌های تهدیدآمیز تغییر نمی‌یابد. همچنین علائق اجتماعی و رفتارهای کاوشگرانه افزایش پیدا می‌کند. برخلاف سایر داروهای که برای درمان رفتارهای تهاجمی مصرف می‌شوند، سرنیک‌ها در دوزهای فارماکولوژیک باعث خواب‌آلودگی، شل شدن عضلات و یا اختلال در اعصاب حسی نمی‌شوند.

مطالعات بر روی سرنیک‌ها در انسان در حال پیشرفت است و امید آن می‌رود که به یک روش جدید در درمان فارماکولوژیک بیماران تهاجمی منتهی گردد. هرچند که درمان اینگونه بیماران بسیار دشوار می‌باشد.

مآخذ:
Bonds, W.S. Psychotropic Drugs of Future.
Facts and Comparisons Drug Newsletter. (17):
49-51, 1992.