



## داروهای سروتونرژیک

قسمت اول

دکتر مجتبی سرکندی

به سه دسته  $5HT_{2A}$ ،  $5HT_{2B}$  و  $5HT_{2C}$  تقسیم می‌شوند.

عمل سروتونرژیک با جذب سروتونین از سیناپس به پایان می‌رسد. این عمل از طریق یک ناقل منوآمین ویژه برای سروتونین (SERT) بر روی نورون پیش‌سیناپسی انجام می‌گیرد. عوامل گوناگون مانند MDMA، آمفتامین، کوکائین، دکسترومتورفان، داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و مهارکنندگان انتخابی جذب مجدد سروتونین می‌توانند از بازجذب آن جلوگیری به عمل آورند. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ توسط دانشگاه واشنگتن انجام گرفت، بیانگر آن می‌باشد

گیرنده‌های سروتونین بر روی غشای سلولی نورون‌ها و سلول‌های دیگر در حیوانات وجود دارند. این گیرنده‌ها اثرات سروتونین و طیف گسترده‌ای از داروها را میانجی‌گر می‌کنند. به غیر از گیرنده  $5HT_3$ ، تمام گیرنده‌های دیگر سروتونین با پروتئین G جفت می‌شوند.

گیرنده‌های سروتونین براساس معیارهای بیوشیمیایی و فارماکولوژیک، به هفت زیرگروه  $5HT_1$  تا  $5HT_7$ ، طبقه‌بندی می‌گردند که از دیدگاه فارماکولوژیک مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از:  $5HT_1$ ،  $5HT_2$ ،  $5HT_4$  و  $5HT_7$ . زیرگروه  $5HT_1$  به سه دسته  $5HT_{1A}$ ،  $5HT_{1B}$  و  $5HT_{1D}$  و زیرگروه  $5HT_2$

که ناقل منوآمین PMAT ممکن است علتی برای کلیرانس میزان معنی داری از سروتونین باشد. برخلاف تمایل زیاد SERT، PMAT ناقلی با تمایل اندک است که  $K_m$  آن برای سروتونین ۱۱۴ میکرومول بر لیتر می باشد (تقریباً ۲۳۰ برابر  $K_m$  مربوط به SERT). با این حال، PMAT علی رغم تمایل نسبتاً اندک به سروتونین، ظرفیت انتقال قابل توجهی نسبت به SERT دارد که منجر به جذب کاملاً موثر سروتونین می شود. این مطالعه نشان می دهد که برخی مهارکنندگان انتخابی جذب مجدد سروتونین (SSRIs) مانند فلوکستین و سرترالین، PMAT را مهار می کنند اما در غلظت مهاری ۵۰ درصدی ( $IC_{50}$ ) که بیشتر از غلظت درمانی می باشد (تا حدود ۴ برابر)، بنا بر این، تک درمانی با SSRIs در مهار PMAT موثر نیست. در حال حاضر، دارویی وجود ندارد که بتواند با مقدار مصرف درمانی، PMAT را مهار کند. PMAT دوپامین و نوراپی نفرین را هم منتقل می سازد. البته، باید دانست که مقدار  $K_m$  حتی بیشتر از میزان مربوط به سروتونین (۱۵۰۰-۳۳۰ میکرومول بر لیتر) می باشد.

سروتونین از طریق مکانیسمی به نام سروتونیلاسیون (Serotonylation) که مربوط به گیرنده نیست، هم عمل می کند و در این مکانیسم سروتونین پروتئین ها را اصلاح می کند. این فرآیند، شالوده اثر سروتونین بر سلول های تشکیل دهنده پلاکت (ترومبوسیت ها) را تشکیل می دهد که در آن باعث اصلاح آنزیم های علامت دهنده به نام GTPase می شود و بعد از آن، آزادسازی محتویات کیسه ها با

اگزوسیتوز را نشانه گیری می کند. این فرآیند مشابه آزادسازی انسولین از پانکراس می باشد. اثرات سروتونین بر تون عضلات صاف عروق بستگی به سروتونیلاسیون پروتئین های درگیر در دستگاه انقباضی سلول های عضلانی دارد. در حیوانات و انسان، سروتونین توسط یک مسیر متابولیک کوتاه شامل دو آنزیم از اسید آمینه ال - تریپتوفان ساخته می شود. این دو آنزیم عبارتند از: تریپتوفان هیدروکسیلاز (TPH) و دکربوکسیلاز اسید آمینه (DDC). واکنشی که توسط تریپتوفان هیدروکسیلاز میانجی گری می شود، مرحله محدودکننده سرعت در مسیر سنتز است. TPH به دو شکل وجود دارد:  $TPH_1$  که در برخی بافت ها وجود دارد و  $TPH_2$  که ایزوفرم خاص مغز است.

سروتونینی که به صورت خوراکی مصرف می شود، به مسیرهای سروتونرژیک سیستم اعصاب مرکزی وارد نمی گردد، زیرا از سدخونی - مغزی عبور نمی کند. با این حال، تریپتوفان و متابولیت ۵ - هیدروکسی تریپتوفان (5-HTP) که سروتونین از آن سنتز می شود، می توانند از سد مغزی - خونی بگذرند. این عوامل به صورت مکمل غذایی در دسترس هستند. یکی از محصولات ناشی از تخریب سروتونین، ۵ - هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-HIAA) می باشد که از طریق ادرار دفع می گردد. برخی تومورها یا سرطان ها گاهی اوقات باعث ایجاد میزان بیش از حد سروتونین و 5-HIAA می گردند و اندازه گیری این مواد در ادرار روشی برای آزمون جهت این تومورها می باشد (۱، ۲).

منوآمینی (شامل سروتونین) جلوگیری به عمل می‌آورند و بنابراین، میزان میانجی عصبی در مغز را افزایش می‌دهند. درمان با مهارکنندگان منوآمین اکسیداز با عوارض جانبی زیادی همراه است و بیماران در معرض خطر هیپرتانسیون فوریتهی به خاطر استفاده از غذاهای با محتوی تیرامین بالا و برخی داروهای خاص هستند. بعضی داروها جذب مجدد سروتونین را مهار می‌کنند و باعث می‌شوند تا این میانجی مدت بیشتری در سیناپس باقی بماند. داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای جذب مجدد سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می‌کنند. مهارکنندگان انتخابی جذب مجدد سروتونین جدیدتر عوارض جانبی کمتری دارند و تداخل آن‌ها با داروهای دیگر اندک می‌باشند. عوارض جانبی که مشخص شده شامل کاهش توده استخوانی در بزرگسالان و افزایش خطر پوکی استخوان است.

بعضی داروهای SSRI در صورت مصرف طولانی مدت موجب کاهش میزان سروتونین در حد پایه، علی‌رغم افزایش اولیه می‌شوند. تغییر دارو معمولاً این مشکل را حل می‌کند (در ۷۰ درصد موارد). داروی ضدافسردگی تیان‌اپتین (Tianeptine)، یک افزایش‌دهنده انتخابی جذب مجدد سروتونین، اثر ارتقای خلق و خو دارد. این امر تاییدکننده آن است که سروتونین احتمالاً در تنظیم محدوده و شدت خلق به کار می‌رود.

اگرچه ترس و افسردگی ممکن است با داروهای تغییردهنده سروتونین تقلیل یابند، این امر بدان معنا نیست که موقعیت فرد بهبود یافته بلکه تصور فرد از محیط بهتر شده است. گاهی اوقات، پایین

چند گروه از داروها مانند ضدافسردگی‌ها ضدسایکوزها، ضداستفراغ‌ها، داروهای ضدمیگرن و همین‌طور داروهای مربوط به توهم و ادراک سروتونین را نشانه‌گیری می‌کنند.

داروهای مربوط به توهم مانند سیلوسین / سیلوسیپین (Psilocin/Psilocybin)، DMT (ان و آن دی متیل تریپتامین)، مسکالین و LSD (لیزرژیک اسید دی اتیل آمید) آگونیست‌های گیرنده  $5HT_{2A/2C}$  هستند. MDMA (۳ و ۴ - متیلن‌دی‌اکسی‌متامفتامین) با آزادسازی سروتونین از کیسه‌های نورون‌های پیش‌سیناپسی عمل می‌کند.

فارماکولوژی داروهایی که بر انتقال عصبی سروتونریک اثر می‌کنند، به‌طور خلاصه بدین شرح است:

- ۱- مهارکنندگان تخریب (مهارکنندگان MAO)
  - ۲- مهارکنندگان ذخیره‌سازی سروتونین (آمفتامین متیل‌فنیدیت و مدافینیل)
  - ۳- مهارکنندگان بازجذب
  - ۳- الف- مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)
  - ۳- ب- مهارکنندگان بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین (SNRIs)
  - ۳- ج- داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCAs)
- بیشترین داروهایی که در هر بخش از جهان تجویز می‌گردند، داروهایی هستند که میزان سروتونین را تغییر می‌دهند. این داروها در افسردگی، اختلال اضطراب عمومی و هراس اجتماعی به کار می‌روند. مهارکنندگان منوآمین اکسیداز (MAOIs) از تخریب میانجی‌های عصبی

پذیرد. به علاوه، فن فلورامین و دکس فن فلورامین مشتقات هالوژنه آمفتامین هستند که تقریباً برای سروتونین اختصاصی می‌باشند. این داروها مدت کوتاهی در آمریکا به‌عنوان کاهنده وزن استفاده می‌شدند اما سمیت قلبی شدید باعث جمع‌آوری آن‌ها از بازار گردید.

یکی از مشتقات آمفتامین به نام متیلن‌دی‌اکسی‌متامفتامین (MDMA) هم مهارکننده اختصاصی ذخیره‌سازی سروتونین و هم لیگاند گیرنده سروتونین می‌باشد که به آن اکستیزی (Ecstasy) هم می‌گویند. MDMA می‌تواند باعث سرخوشی، احساس نزدیکی به دیگران و کاهش اضطراب و افسردگی شود. بسیاری، در حوزه روانشناسی، اعتقاد دارند که MDMA ممکن است اثرات درمانی داشته باشد و باعث تسهیل جلسات درمان در افراد خاصی شود. کارآزمایی‌های بالینی در حال بررسی اثرات بالقوه درمانی MDMA در استرس پس از حادثه (PTSD) و اضطراب همراه با بیماران سرطانی در حال مرگ می‌باشند. در بسیاری از کشورها که پیمان‌نامه سازمان ملل متحد را امضا کرده‌اند صرف MDMA جرم تلقی می‌گردد و ساخت فروش و مالکیت آن عواقب قضایی دارد (۶، ۵).

■ **مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین**  
داروهای SSRI گروهی از ترکیبات هستند که در درمان افسردگی، اختلال‌های اضطرابی و برخی اختلال‌های شخصیتی استفاده می‌گردند. این داروها در درمان بعضی موارد بی‌خوابی هم مفید هستند.

بودن میزان سروتونین ممکن است مفید باشد. به‌عنوان مثال، در یک بازی فینال، بازیکنانی که سطح سروتونین آن‌ها طبیعی می‌باشد، بیشتر مستعد بازی‌های ناجوانمردانه هستند تا بازیکنانی که میزان سروتونین آن‌ها کاهش یافته است. میزان بیش از حد زیاد سروتونین باعث اختلالی به نام سندروم سروتونین (Serotonin Syndrome) می‌شود که اثرات سمی و بالقوه کشنده دارد. در عمل، مصرف بیش از حد یک دوز داروی ضدافسردگی، نمی‌تواند باعث ایجاد این مقدار سمی گردد و نیاز به ترکیبی از عوامل سروتونرژیک مانند یک SSRI با MAOI دارد. شدت علائم سندروم سروتونین دارای طیف گسترده‌ای می‌باشد و اشکال خفیف‌تر آن با مقادیر غیرسمی هم دیده شده‌اند (۴، ۳).

### ■ مهارکنندگان ذخیره‌سازی سروتونین

آمفتامین و داروهای وابسته به آن با توانایی کیسه‌های سیناپسی در ذخیره‌سازی منوآمین‌ها مانند سروتونین تداخل پیدا می‌کنند. بنابراین آمفتامین، متامفتامین و متیل‌فنیدیت سروتونین دوپامین و نوراپی‌نفرین را از کیسه‌های ذخیره‌سازی جابه‌جا می‌کنند. محرک‌هایی مانند آمفتامین متیل‌فنیدیت و مدافی‌نیل (Modafinil) به خاطر اثر ترکیبی بر سروتونین، دوپامین و نوراپی‌نفرین برای درمان افسردگی آتیپیک و افسردگی در افراد مسن به‌عنوان داروی خط دوم درمان مفید هستند. اگرچه داروهای مذکور توانایی ایجاد سایکوز در افراد مستعد را دارند. بنابراین، مصرف آن‌ها در افراد مبتلا به اختلال دو قطبی باید با دقت صورت

(Luvox)، پاروکستین (Paroxetine یا Paxil) سرتالین (Sertraline یا Zoloft)، ویلازودون (Vilazodone یا Viibyrd) و زایمیلیدین (Zime- lidine یا Zelmid).

برخی تحقیقات علاوه بر الگوی منفرد علامت‌دهی شیمیایی (الگوی کلاسیک سیناپسی) به نکات بیشتری اشاره دارند. آستروسیت‌ها (Astrocytes)، سلول‌های کمک‌کننده (Helper cells) در مغز هستند که به‌طور مستقیم در علامت‌دهی شیمیایی شرکت نمی‌کنند اما در هموستاز بسیاری از مواد شیمیایی در مغز نقش دارند. تحقیقی که در سال ۲۰۰۹ صورت پذیرفت بیانگر آن است که سروتونین از هورمون‌هایی می‌باشد که توسط آستروسیت‌ها تنظیم می‌گردند و آستروسیت‌ها مانند اکسون نورون‌ها، سروتونین را جذب، بسته‌بندی و ارسال مجدد می‌نمایند اما پایانه‌های پس‌سیناپسی مشابه ندارند. بنابراین، به نظر می‌رسد که فقط در کنترل سطح سروتونین در مایع مغزی - نخاعی عمل می‌کنند.

بعضی تحقیقات دیگر این موضوع را پیش کشیده‌اند که مکانیسم عمل در نظر گرفته شده برای داروهای SSRI ممکن است اشتباه باشد. همان‌گونه که ذکر گردید، تیان‌اپتین، یک افزایش‌دهنده باز جذب سروتونین دارای اثر ضدافسردگی، به‌خصوص در بیماران مقاوم نسبت به داروهای SSRI، می‌باشد. اثر افزایش‌دهنده باز جذب سروتونین، در مقایسه با داروهای SSRI نیاز به آن دارد که ماهیت علامت‌دهی سروتونین در ارتباط با خلق و خو و ادراک در مغز بیشتر روشن گردد. چنانچه شلیک سروتونین به‌صورت

داروهای SSRI با مهار باز جذب سروتونین به نورون پیش‌سیناپسی، میزان آن را در خارج از سلول افزایش می‌دهند و افزایش سروتونین در شکاف سیناپسی منجر به اتصال این میانجی عصبی به گیرنده پس‌سیناپسی می‌شود. میزان انتخابی بودن این داروها برای دیگر ناقل‌های منوآمینی متفاوت است. داروهای SSRI خالص تمایل اندکی برای دوپامین و نورآدرنالین دارند. اثربخشی این داروها مورد بحث می‌باشد. فورنیر (Fournier) و سایر همکارانش در یک بررسی جامع‌نگر (Meta-analysis) بر روی ۶ مطالعه (۷۱۸ بیمار) در سال ۲۰۱۰، نشان دادند که میزان اثربخشی داروی ضدافسردگی، در مقایسه با دارونما، بر روی بیماران دچار علائم خفیف تا متوسط ممکن است حداقل یا بی‌اثر باشد و برای افراد مبتلا به نوع شدید افسردگی، اثربخشی این داروها بیشتر از دارونما است (۷).

داروهای SSRI اولین گروه از داروهای سایکوتروپیک می‌باشند که با استفاده از فرآیند طراحی منطقی دارو کشف گردیده‌اند. بهتر است به این داروها، مهارکنندگان باز جذب سروتونین (SRI) گفت، همان‌گونه که به مهارکنندگان باز جذب دوپامین یا نوراپی‌نفرین DRI یا NRI اطلاق می‌گردد و به انتخابی بودن آن‌ها توجه نمی‌شود.

داروهای این گروه عبارتند از: سیتالوپرام (Citalopram یا Celexa)، داپوکستین (Dapoxetine یا Priligy)، اسیتالوپرام (Escita-) (Lexopro یا Iopram)، فلوکستین (Fluoxetine) یا (Prozac)، فلووکسامین (Fluvoxamine) یا

داروها، پاسخ به آن‌ها موجب کاهش گیرنده‌های پس‌سیناپسی طی زمان و اصلاح نسبت سروتونین به گیرنده می‌شود. کاهش گیرنده‌های  $5HT_{2A}$  هنگامی روی می‌دهد که اثرات ضدافسردگی داروها مشخص گردیده‌اند. افرادی که خودکشی می‌کنند یا افسرده هستند، نیز دارای تعداد گیرنده‌های  $5HT_{2A}$  بیش‌تری نسبت به بیماران عادی می‌باشند. این نکات نشان می‌دهند که فعالیت بیش از حد  $5HT_{2A}$  در پاتوژنز افسردگی دخیل است.

اغلب گیرنده‌های سروتونینی موجود بر سطح سلول با پروتئین G جفت می‌شوند. این پروتئین‌ها پیامبر ثانویه را فعال یا مهار می‌کنند که به نوبه خود، بر عوامل رونویسی تأثیر می‌گذارند. عوامل رونویسی، پروتئین‌هایی هستند که برای شروع یک ژن مناسب هستند و مصرف مداوم و چند هفته‌ای داروهای SSRI تا بروز اثر ضدافسردگی به‌خاطر این تطابق‌های نوروفیزیولوژیک بافت مغز می‌باشد. داروهای SSRI بر روی مسیرهای مانند cAMP در سلول نوروئی پس‌سیناپسی عمل می‌کنند که منجر به آزادسازی فاکتور نوروتروفیک مغزی (BDNF) می‌شوند. رشد و بقای نوروئ‌های کورتیکال و سیناپسی را افزایش می‌دهد.

مطالعات بیانگر آن هستند که داروهای SSRI ممکن است موجب رشد مسیرهای نوروئی جدید یا نوروژنز در رت‌ها شوند. این داروها باعث حفاظت از سمیت عصبی به‌وجود آمده توسط ترکیبات دیگر یا افسردگی می‌گردند. داروهای SSRI موجب القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی

مرحله‌ای منظم (مرتبط با امواج مغزی) یا سریع و منفصل باشد، داروهای SSRI بر روی گیرنده‌های متاثر، پتانسیل علامت‌دهی را با ایجاد یک علامت باقیمانده ثابت (سروتونین باقیمانده در شکاف سیناپسی) که با علائم ضعیف‌تر بعدی (به خاطر کاهش سروتونین) جفت می‌شوند، فشرده می‌سازند (حداکثر پتانسیل را کاهش و حداقل آن را افزایش می‌دهد). با در نظر گرفتن این فرضیه، افزایش‌دهنده‌های بازجذب با کاهش سطح آزاد سروتونین مغزی - نخاعی و افزایش جذب به آکسون‌ها به منظور ارسال علائم جدید جداسازی پتانسیل عمل (حداقل به حداکثر) را در جایگاه سروتونین بیشتر می‌سازد.

داروهای SSRI بازجذب سروتونین به سلول پیش‌سیناپسی را مهار می‌کنند و میزان آن را در شکاف سیناپسی افزایش می‌دهند. با این حال، یک اثر متضاد هم دیده می‌شود. میزان سروتونین بالا، نه تنها گیرنده‌های پس‌سیناپسی را فعال می‌کنند بلکه اتورسپتورهای پیش‌سیناپسی را نیز آکنده می‌سازند. اتورسپتورها به‌عنوان حساسه پس‌خور سلول عمل می‌کنند. فعال شدن اتورسپتورها (توسط آگونیست‌هایی مانند سروتونین) باعث می‌گردد تا دیگر سروتونین تولید نشود. در نتیجه، برای مدتی کمبود سروتونین مشاهده می‌گردد اما بدن به تدریج با کاهش حساسیت اتورسپتورها، خود را با این وضعیت تطابق می‌دهد.

فرآیند تطابقی دیگر که توسط داروهای SSRI به وجود می‌آید، کاهش گیرنده‌های  $5HT_{2A}$  پس‌سیناپسی می‌باشد. بعد از مصرف این

جامع‌نگر مطالعه گردیده‌اند و همان‌گونه که بیان شد، اثر این داروها، در مقایسه با دارونما، در افسردگی خفیف و متوسط، کم یا بی‌اثر می‌باشند در حالی که در افسردگی شدید، اثر آن‌ها به‌طور بالینی معنی‌دار هستند.

یک بررسی جامع‌نگر در سال ۲۰۰۸ که بر روی ۳۵ کارآزمایی بالینی و قبل از تصویب ۴ داروی جدید (شامل دو داروی SSRI، پاروکستین و فلوکستین و دو داروی دیگر نفازودون و ونلافاکسین) صورت پذیرفته، نشان داد که داروهای ضدافسردگی به لحاظ آماری بر دارونما ارجح بودند.

کاربرد اصلی این داروها در افسردگی بالینی است و معمولاً برای اختلال‌های اضطرابی مانند اضطراب اجتماعی، اختلال‌های هراسی، وسواسی - اجباری، اختلال‌های خوردن، درد مزمن و گاهی استرس پس از حادثه به کار می‌روند (۸، ۹).

### ■ مهارکنندگان بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین (SNRIs)

مهارکنندگان بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین گروهی از داروهای ضدافسردگی هستند که در درمان افسردگی عمده و اختلال‌های دیگر خلق و خو به کار می‌روند. این داروها قبلاً برای درمان اختلال‌های اضطرابی، وسواسی - اجباری، کاهش دقت ناشی از فعالیت بیش از حد، درد نوروپاتی مزمن، سندروم فیبرومیالژی و تسکین علائم یائسگی استفاده می‌شدند.

دو میانجی نوراپی‌نفرین و سروتونین نقش مهمی در خلق و خو بازی می‌کنند و داروهای

در لنفوم بورکیت و تومورهای مغزی نوروبلاستوم و گلیوم با حداقل اثر بر روی بافت‌های عادی می‌گردند.

تحقیقات نشان داده‌اند که علاوه بر بیماری جسمی (افزایش حساسیت خودایمن)، فرآیندهای پیش‌التهابی سایتوکین در افسردگی، مانیا و اختلال‌های دو قطبی نقش دارند و احتمال دارد که علائم بروزیافته در این بیماران با اثر فارماکولوژیک داروهای ضدافسردگی روی سیستم ایمنی تخفیف پیدا کنند. داروهای SSRI اثر تنظیم‌کننده ایمنی و ضدالتهابی علیه فرآیندهای پیش‌التهابی سایتوکینی به‌ویژه تنظیم انترفرون گاما، انترلوکین ۱۰، انترلوکین ۶ و TNF- $\alpha$  دارند. داروهای SSRI به‌عنوان انتخابی توصیف می‌گردند، زیرا فقط بر پمپ‌های بازجذب سروتونین اثر دارند. داروهای ضدافسردگی قبلی میانجی‌های عصبی منوآمینی دیگر را هم تحت تاثیر قرار می‌دادند. در نتیجه، داروهای SSRI دارای عوارض جانبی کمتری هستند.

به نظر می‌رسد که تفاوتی در اثربخشی بین داروهای SSRI و ضدافسردگی سه حلقه‌ای وجود ندارند. با این حال، از مزایای مهم داروهای SSRI، بالا بودن میزان دوز سمی آن‌ها می‌باشد و بنابراین، استفاده از آن‌ها برای خودکشی بسیار سخت می‌باشد. به علاوه، عوارض جانبی این داروها کمتر و خفیف‌تر هستند. داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای خطر عوارض جانبی قلبی - عروقی بالاتری نسبت به این داروها (که فاقد آن می‌باشند) دارند.

اثربخشی داروهای SSRI، در دو بررسی

درمان اختلال اضطراب عمومی و برخی انواع اضطراب همراه با افسردگی به کار می‌رود. در سال ۲۰۰۷، ونلافاکسین عنوان ششمین داروی ضدافسردگی تجویز شده را به خود اختصاص داد و میزان فروش آن ۳/۸ میلیارد دلار بود که در سال ۲۰۰۸، به ۳/۹۳ میلیارد دلار رسید.

این دارو مانند دیگر داروهای ضدافسردگی، توانایی تقویت اندیشه خودکشی و تلاش برای آسیب به خود را دارد.

ونلافاکسین به شکل قرص ۲۵، ۳۷/۵، ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرمی عرضه می‌شود. شکل آهسته رهش آن به صورت کپسول ۳۷/۵، ۷۵ و ۱۵۰ میلی‌گرمی می‌باشد. این دارو از اوت سال ۲۰۰۶ در آمریکا و از دسامبر همان سال در کانادا به صورت ژنریک هم عرضه گردید. ونلافاکسین یک داروی ضدافسردگی دو حلقه‌ای می‌باشد که معمولاً از گروه داروهای SNRI محسوب می‌شود اما در حقیقت باید آن را در گروه مهارکننده بازجذب سروتونین - نوراپی‌نفرین - دوپامین (SNDRI) طبقه‌بندی کرد. این دارو با جلوگیری از پروتئین‌های ناقل بازجذب میانجی‌های اصلی که خلق و خو را تحت تاثیر قرار می‌دهند، عمل می‌کند و باعث می‌گردد تا میانجی‌های عصبی به صورت فعال در شکاف سیناپسی باقی بمانند. میانجی‌هایی که این دارو بر روی آن‌ها اثر دارند، سروتونین و نوراپی‌نفرین می‌باشند. به علاوه، ونلافاکسین در مقادیر مصرف بالا، بازجذب دوپامین را هم به میزان اندک مهار می‌کند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که ناقل نوراپی‌نفرین، مقداری هم دوپامین را انتقال

SNRI، میزان این دو میانجی عصبی را در مغز افزایش می‌دهند. این داروها بر میانجی عصبی دیگر هم اثری می‌گذارند. به نظر می‌رسد تغییر تعادل میان این مواد شیمیایی به سلول‌های مغزی کمک می‌کند تا پیام‌ها را ارسال و دریافت کنند که به نوبه خود، باعث ارتقای خلق و خو می‌گردد. داروهای SNRI جدیدتر از داروهای SSRI می‌باشند و در نتیجه، تعداد آن‌ها کمتر است. با این حال، داروهای مذکور به صورت گسترده‌تری جهت درمان افسردگی به کار می‌روند، زیرا اثربخشی آن‌ها به میزان اندکی بیشتر و هم‌چنین شدت عوارض جانبی این داروها کمتر از داروهای SSRI می‌باشد.

یکی از شکایت‌های عمده مصرف‌کنندگان داروهای SSRI، عوارض جانبی منفی بر رفتار جنسی می‌باشد که به سختی درمان می‌گردند. با این که داروهای SNRI می‌توانند عوارض جانبی مشابه داشته باشند، بسیاری از آن‌ها اثر عکس دارند و باعث افزایش میل جنسی می‌شوند.

استراترا (Strateraa) و ساولا (Savella) افزایش میل جنسی در مردان و زنان مصرف‌کننده این داروها را گزارش کرده‌اند.

داروهای این گروه عبارتند از: ونلافاکسین (Venlafaxine یا Effexor)، دسونلافاکسین (Desvenlafaxine یا Pristia)، دولوکستین (Duloxetine یا Cymbalta)، میلاناسیپران (Milansipran یا Daticipran)، سبوترامین (Sibutramine یا Reductil) و بیسیفادین (Bicifadine).

ونلافاکسین در درمان اختلال عمده افسردگی،



دارد و بهتر از آمی‌تریپتیلین تحمل می‌شود. اثربخشی آن بهتر از سرتالین و فلوکستین است. مقدار مصرف بالای ونلافاکسین موثرتر می‌باشد و بسیاری از بیماران بهبودی پیدا می‌کنند یا خیلی بهتر می‌گردند. گلدن (Golden) و همکارانش در یک بررسی جامع‌نگر (Meta-analysis) که اثر ونلافاکسین با مصرف هم‌زمان داروهای SSRI با ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مقایسه شده بود، نشان دادند که اثربخشی ونلافاکسین بهتر می‌باشد. ونلافاکسین از نظر اثر با داروی ضدافسردگی آتیپیک بوپروپیون مشابه است اما میزان بهبود در مصرف‌کنندگان ونلافاکسین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه بوپروپیون بود. در یک تحقیق دوسوکور، بیمارانی که به داروهای SSRI پاسخ ندادند، دارو تغییر داده شد و برای آن‌ها ونلافاکسین یا سیتالوپرام تجویز گردید. در هر دو گروه میزان بهبودی مشابه بود.

بسیاری از پزشکان ونلافاکسین را برای درمان نوروپاتی دیابتی و پیش‌گیری از میگرن تجویز می‌کنند. البته، این موارد مصرف دارو به تصویب نرسیده‌اند و در اصطلاح خارج از موارد مندرج بر روی برچسب دارو می‌باشند (Off label). پژوهش‌ها اثربخشی ونلافاکسین در این موارد را نشان داده‌اند. در ضمن، محققان دریافته‌اند که این دارو شدت گر گرفتگی در زنان یائسه را کاهش می‌دهد. ونلافاکسین برای درمان مرحله افسردگی اختلال دوقطبی به تصویب نرسیده است. این دارو در چنین شرایطی باعث القای شیدای، حالت‌های ترکیبی، دوره‌های سریع بیماری و یا سایکوز می‌شود، به‌ویژه اگر این بیماران با داروهایی که

می‌دهد. داروهای SNRI ممکن است انتقال دوپامین را افزایش دهند. زیرا این داروها با مهار بازجذب عمل می‌کنند. با این حال، اگرچه احتمالاً افزایش هم‌زمان دوپامین هم رخ می‌دهد، اثرات ضدافسردگی هر دارو به‌طور عمده مربوط به تنظیم میزان سروتونین و نوراپی‌نفرین می‌باشد. به‌نظر می‌رسد که دوپامین نقش کوچکی در افسردگی بازی می‌کند.

ونلافاکسین به هنگام مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شود و حداقل ۹۲ درصد مقدار مصرف خوراکی به گردش خون می‌رسد. این دارو از طریق آنزیم  $CYP_{2D_6}$  به میزان زیادی در کبد به دسونلافاکسین متابولیزه می‌شود که یک مهارکننده قوی بازجذب سروتونین - نوراپی‌نفرین مانند ونلافاکسین، می‌باشد. بنابراین، در افراد متابولیزه‌کننده ضعیف و قوی از لحاظ اثربخشی دارو تفاوت معنی‌دار بالینی وجود ندارد اما میزان عوارض جانبی در افراد متابولیزه‌کننده ضعیف شدیدتر است. غلظت ثابت ونلافاکسین و متابولیت آن در خون طی سه روز حاصل می‌گردد. اثرات درمانی معمولاً ۳-۴ هفته پس از مصرف ملاحظه می‌شوند. به هنگام مصرف طولانی مدت دارو تجمع آن در افراد سالم مشاهده نگردید. راه اولیه دفع ونلافاکسین و متابولیت آن از طریق کلیه می‌باشد. نیمه عمر این دارو نسبتاً کوتاه می‌باشد. در نتیجه، بیمار نباید حتی یک دوز دارو را فراموش کند، زیرا ممکن است منجر به سندروم قطع گردد. چند مطالعه دوسوکور بیانگر اثربخشی ونلافاکسین در درمان افسردگی می‌باشد. این دارو اثر مشابهی با آمی‌تریپتیلین و ایمی‌پرامین

باعث ثبات خلق و خو می‌گردند، درمان نشوند. ونلافاکسین به خاطر اثرات دوگانه آن بر سیستم‌های آدرنرژیک و سروتونرژیک به‌عنوان درمان مرحله کاتاپلکسی (نوعی ضعف عضلانی) در بیماران مبتلا به اختلال نارکولپسی نیز به‌کار می‌رود. اثر این دارو در اختلال وسواسی - اجباری با کلومیپرامین برابر است اما عوارض آن کمتر می‌باشد.

از آنجایی که این دارو باعث افزایش فشار خون می‌شود و بر سیستم اعصاب خودکار هم اثر تنظیمی دارد، برای درمان سندروم تاکی‌کاردی وضعیتی در حالت ایستاده و عدم تحمل حالت ایستادن به‌کار می‌رود.

در مطالعه‌ای، مقایسه میزان عوارض جانبی در این دارو با مقدار مصرف مشخص صورت پذیرفت و بررسی مقادیر ۷۵، ۲۲۵ و ۳۷۵ میلی‌گرم در روز با دارونما مشخص کرد که برخی از عوارض جانبی وابسته به دوز هستند. معیار در نظر گرفتن یک عارضه جانبی آن بود که میزان بروز آن در یکی از گروه‌های مصرف‌کننده ونلافاکسین حداقل ۵ درصد باشد یا در یکی از گروه‌های مصرف‌کننده این دارو حداقل دو برابر گروه دارونما باشد. عوارض جانبی وابسته به دوز در این تحقیق عبارت بودند از: لرز، هیپرتانسیون بی‌اشتهایی، تهوع، بیقراری، سرگیجه، بی‌خوابی ترمور، خمیازه، تعریق و انزال غیرعادی.

پژوهشی بر روی ۷۰ بیمار به عمل آمد تا میزان تحمل نسبت به مقادیر مصرف استاندارد (۳۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز) در مقابل مقادیر بالا (۳۷۵-۴۰۰ میلی‌گرم در روز) که به‌ندرت نسخه

می‌شوند، بررسی گردد. ۴۴ درصد مصرف‌کنندگان از کاهش حافظه شکایت داشتند که شدت این عارضه ناشی از دارو با افزایش مقدار مصرف و طول زمان، بیشتر می‌شد.

سندروم سروتونین، به‌ویژه در هنگام مصرف هم‌زمان ونلافاکسین با داروهای سروتونرژیک (شامل داروهای SSRI، دیگر داروهای SNRI و ...)، بسیاری از داروهای توهم‌زا مانند تریپتامین‌ها و فن‌اتیل‌آمین‌ها (LSD/LA، DMT، MDMA و ...)، دکسترومتورفان، ترامادول، مپریدین / پیتیدین و داروهایی که باعث نقص متابولیسم سروتونین می‌شوند، به‌وجود می‌آید. این سندروم ممکن است شامل تغییر در وضعیت ذهنی (بیقراری، توهم و اغما)، عدم پایداری در سیستم اعصاب خودکار (تاکی‌کاردی، هیپرترمی)، مشکلات عصبی - عضلانی (هیپرفلکسی، عدم هماهنگی)، و یا علائم گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال) باشد. سندروم سروتونین ناشی از ونلافاکسین نیز در هنگام استفاده از این دارو به تنهایی با مقدار مصرف زیاد هم گزارش شده، البته، یک مورد از چنین سندرومی با مقدار مصرف کم ونلافاکسین مطالعه‌های *in vitro* بیانگر آن هستند که این دارو تقریباً هیچ تمایلی برای گیرنده‌های مخدر، بنزودیازپین و ان‌متیل - د - آسپارتیک اسید (NMDA) ندارد. بسیاری از بیماران که مصرف ونلافاکسین را قطع می‌کنند، سندروم قطع داروهای SSRI را تجربه می‌نمایند. این حالت به‌خصوص در هنگام فراموش کردن استفاده از دارو دیده می‌شود، اما می‌تواند به هنگام کاهش

#### منابع

1. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *Menopause Int* 2006; 12: 7-11.
2. Fink KB. Gothert M. 5-HT Receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 360-417.
3. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005; 95: 434-441.
4. Werneke U. Turner T. Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: Review of effectiveness and safety. *Br J Psych* 2006; 188: 109-121.
5. Smith ID. On speed: The many lives of amphetamine. *Br J Psych* 2009; 194: 383-384.
6. Campbell GA. Rosner MH. The agony of Ecstasy: MDMA (3, 4-Mathylenedioxy methamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1852-1860.
7. Fournier JC. Derubeis RJ. Hollon SD. Dimidjian S. Antidepressant drug effects and depression severity a patient level meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2010; 303(1): 47-53.
8. Dharmshaktu P. Tayal V. Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: A review. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 6-17.
9. Reid S. Barbui C. Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. *Br Med J* 2010; 340: c1468.
10. Sie SD. Wennink JMB. Van Driel JJ. Te Winkel AG. Boer K. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011; 10: 1136-1138.

تدریجی مصرف نیز رخ دهد. از آن جایی که نیمه عمر این دارو کوتاه می باشد، فراموش کردن حتی یک دوز دارو ممکن است باعث بروز سندروم طبع در برخی بیماران گردد.

در پژوهشی بر روی ۱۸ بیمار نشان داده که علائم قطع مصرف این دارو، طی سه روز پس از استفاده نکردن ناگهانی آن مشاهده می گردد. حداد (Haddad) در گزارشی بیان داشت که یک استراتژی، تغییر دارو به فلوکستین می باشد. با این روش می توان علائم قطع مصرف را از بین برد و در نهایت، می توان مصرف فلوکستین را نیز خاتمه داد. برخی از روان پزشکان برای تخفیف علائم سندروم قطع مصرف ونلافاکسین از یک داروی SSRI استفاده می کنند.

اگرچه بسیاری از داروهای دیگر می توانند باعث ایجاد سندروم قطع مصرف شوند و در عین حال، وابستگی یا اعتیاد ایجاد نکنند (داروهای ضدصرع، مسددهای بتا، نیترات ها، مدرها، لیتیم و ...)، وابستگی و اعتیاد با داروهایی که برای بهبود وضعیت ذهنی به کار می روند، بسیار شایع است (۱۰-۸).

