

# داروهای سروتونرژیک

قسمت دوم

دکتر مجتبی سرکندی

پرداخته می‌شود.

## ■ ضد افسردگی سه حلقه‌ای

ضد افسردگی سه حلقه‌ای در ابتدای دهه ۵۰ قرن بیستم شناسایی گردیدند و در اواخر همان دهه عرضه شدند. نام‌گذاری این داروها از روی ساختمان شیمیایی آن‌ها که دارای سه حلقه می‌باشند صورت پذیرفته است. در حال حاضر، داروهای ضد افسردگی جدیدتر مانند مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین و داروهای SNRI که عوارض جانبی کمتری دارند، در بیشتر کشورهای جهان به تدریج جایگزین ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای گردیده‌اند. با این حال، هنوز این داروها نسخه می‌شوند.

در شماره قبل در مورد میانجی‌های عصبی به‌خصوص سروتونین و فارماکولوژی داروهایی که بر انتقال عصبی سروتونرژیک اثر می‌کنند، بحث گردید. این داروها عبارت بودند از:

- مهارکنندگان منوآمین اکسیدازها (MAOIs)
  - مهارکنندگان ذخیره‌سازی سروتونین (آمفتامین متیل فنیدیت و مدافنیل)
  - مهارکنندگان بازجذب
  - مهارکنندگان انتخابی بازجذب سروتونین (SSIRs)
  - مهارکنندگان بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین (SNRIs)
  - داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCAs)
- در ادامه نیز به داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین

و اضطراب نقش بازی می‌کنند و نشان داده‌اند که تسهیل فعالیت این دو میانجی عصبی دارای اثرات مفیدی بر اختلال‌های ذهنی می‌باشند.

بسیاری از داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، علاوه بر مهار بازجذب، به عنوان آنتاگونیست تمایل زیادی برای  $5HT_2$  ( $5HT_{2A}$  و  $5HT_{2C}$ )،  $5HT_6$ ،  $5HT_7$  گیرنده  $\alpha_1$  آدرنرژیک و گیرنده‌های NMDA دارند و به صورت آگونیست گیرنده‌های سیگما ( $\delta_1$  و  $\delta_2$ ) عمل می‌کنند که علت برخی از اثرات درمانی و هم‌چنینی عوارض جانبی این داروها هستند. داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای تمایل متغیر اما معمولاً زیادی برای آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های هیستامین  $H_1$  و  $H_2$  و گیرنده‌های موسکارتینی استیل کولین دارا می‌باشند. در نتیجه، این داروها به عنوان داروهای آنتی‌کولینرژیک و آنتی‌هیستامین قوی عمل می‌کنند. به طور کلی، این خواص در یک داروی ضدافسردگی مطلوب نیست و احتمالاً در عوارض جانبی گسترده دارو نقش دارند. اغلب داروهای ضدافسردگی مهارکننده قوی کانال‌های سدیمی و کلسیم از نوع L می‌باشند. بنابراین، مسدودهای کانال سدیمی و کلسیمی نیز می‌باشند. انسداد کانال کلسیمی مسؤول میزان مرگ‌های متعدد به هنگام مصرف بیش از حد داروهای افسردگی سه‌حلقه‌ای در سمیت قلبی است. در دهه ۵۰ قرن بیستم، داروهای نورولپتیک و ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای از آنتی‌هیستامین‌ها توسعه یافته‌اند. چنانچه این داروها بر اساس دانش امروز دوباره طبقه‌بندی گردند، باید در گروه‌های دیگری قرار گیرند. به عنوان مثال، دوکسپین و تریمیپرامین در آنتی‌هیستامین‌ها جا می‌گرفتند زیرا آنتاگونیست قوی  $H_1$  هستند و تمایل اندکی

داستان کشف ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای با سنتز کلرپرومازین (Chlorpromazine) در دسامبر ۱۹۵۰ توسط پاول چارپنتییر (Paul Charpentier) آغاز گردید که در سال ۱۹۵۲، اثرات روانی آن در بیمارستانی در شهر پاریس مورد توجه قرار گرفت. اولین داروی ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای که برای درمان افسردگی به کار رفت ایمی‌پرامین بود. گرایش ایمی‌پرامین جهت ایجاد اثرات شیدایی در برخی بیماران، فاجعه بار توصیف گردید. اولین کارآزمایی در مورد ایمی‌پرامین در سال ۱۹۵۵ صورت پذیرفت و اولین گزارش در زمینه اثرات ضد افسردگی آن توسط روانشناس سویسی رونالد کوهن (Ronald Kuhn) در سال ۱۹۵۷ به عمل آمد. دومین عضو این گروه دارویی، آمی‌تریپتیلین در سال ۱۹۶۱ توسط شرکت مرک وارد بازار شد. برخی از داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای عبارتند از: آمی‌تریپتیلین، بوت‌تریپتیلین (Butriptyline) کلومیپرامین (Clomipramine)، دزپیرامین (Desipramin)، دوکسپین (Doxepin) ایمی‌پرامین (Imipramine)، نورتریپتیلین (Nortriptyline)، کینوپرامین (Quinupramine) و تریمیپرامین (Trimipramine).

اکثر داروهای ضدافسردگی با انسداد ناقل سروتونین (SERT) و نوراپی‌نفرین (NET) به صورت اولیه به عنوان مهارکننده سروتونین - نوراپی‌نفرین عمل می‌کنند که منجر به افزایش غلظت خارج سلولی این میانجی‌های عصبی می‌شوند. این داروها تمایل بسیار ناچیزی برای ناقل دوپامین دارند و در نتیجه، اثری بر مهارکنندگان بازجذب دوپامین (DRIs) ندارند. سروتونین و نوراپی‌نفرین در افسردگی

داروهای دیگر این گروه، کمترین تمایل را برای گیرنده موسکاربینی دارد.

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای در درمان بالینی اختلال‌های خلقی مانند اختلال افسردگی عمده اختلال دو قطبی (به ویژه نوع مقاوم به درمان) اضطراب مانند اضطراب عمومی، هراس اجتماعی اختلال وسواسی - اجباری، هراس، استرس پس از حادثه، اختلال‌های خوردن، اختلال‌های شخصیتی نقص یا کاهش توجه ناشی از فعالیت بیش از حد درد مزمن، درد نوروپاتی، سردرد، میگرن، ترک سیگار و ... به کار می‌روند.

سال‌ها، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای انتخاب اول برای درمان افسردگی بالینی بودند. با این حال هنوز هم به عنوان داروهای کاملاً موثر در نظر گرفته می‌شوند. در یک مطالعه اثربخشی داروهای SSRI در افراد مبتلا به افسردگی بررسی گردید. در داروهای ضد افسردگی جدید (نسبت به ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای) میزان و شدت عوارض جانبی کمتر می‌باشد و بنابراین، چنانچه برای خودکشی از آن‌ها استفاده گردد، منجر به آسیب و مرگ کمتری می‌شوند، زیرا دوزی که باعث مرگ می‌گردد اختلاف زیادی با مقدار مصرف درمانی دارد. با این وصف، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای برای افسردگی‌های مقاوم به درمان به کار می‌روند. این داروها اعتیادآور نیستند.

در گذشته، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای به عنوان درمان بالینی کاهش یا نقص توجه ناشی از فعالیت بیش از حد (ADHD) به کار می‌رفتند ولی اکنون داروهایی با عوارض کمتری مانند آتوموکستین (Strallera, Atomoxetine) و محرک‌هایی

برای مهار بازجذب نوراپی نفرین دارند. داروی آنتی‌هیستامین کلرفنیرامین نسبت به بسیاری از داروهای سه حلقه‌ای ضد افسردگی اثر مهارکنندگی بازجذب سروتونین بیشتری دارا می‌باشد. تسکینی که از طریق اثر آنتاگونیستی  $H_1$  به وجود می‌آید ممکن است به لحاظ درمانی مفید باشد اما چنانچه از حد بیشتری بگذرد، می‌تواند زبان‌آور باشد. قویترین و انتخابی‌ترین آنتاگونیست  $H_1$  دوکسپین است که با مقدار مصرف ۲۵ - ۵ میلی گرم اثر تسکینی دارد. گیرنده‌های  $5HT_{2A}$ ،  $5HT_{2B}$ ،  $5HT_{2C}$  در تنظیم الگوی خواب نقش بازی می‌کنند و آنتاگونیست‌های  $5HT_{2A}$  یا  $5HT_{2C}$  ممکن است باعث بهبود خواب در هنگام افسردگی شوند. تمایل برخی از داروهای ضد افسردگی برای گیرنده  $5HT_{2A}$  از لحاظ بالینی با خاصیت بهبود خواب آن‌ها - حداقل تا حدی - مرتبط است.

خاصیت آنتاگونیستی گیرنده  $\alpha_1$  آدرنرژیک در همه داروهای این گروه، غیر از دوتیپین (Dothiepin)، شبیه است که در تجربه بالینی هیپوتانسیون وضعیتی ناشی از دارو منعکس می‌گردد و دوتیپین از این لحاظ حداقل اثر را دارد. در کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که اغلب بیماران دوز درمانی را بدون هیپوتانسیون وضعیتی ناتوان کننده، تحمل می‌نمایند. بنابراین، هیپوتانسیون وضعیتی شاخص بالینی میزان این اثر دارو می‌باشد. تمایل برای گیرنده‌های موسکاربینی مسؤول عوارض جانبی آتروپینی مانند خشکی دهان، تاری دید، یبوست، احتباس ادرار، تاکی کاردی راجعه و احتباس ادرار، در حالت خوابیده و نقص حافظه (به ویژه در افراد مسن) می‌گردد. دزیپرامین، نسبت به

تربیتان‌ها گروهی از داروها هستند که برای درمان سردردهای میگرنی حاد به کار می‌روند. این داروها به گیرنده‌های  $5HT_{1B}$  و  $5HT_{1D}$  در عروق جمجمه متصل می‌شوند و منجر به انقباض این عروق و کاهش آزادسازی نوروپپتیدهای درگیر در التهاب استریل می‌گردند. تربیتان‌ها شامل سوماتریپتان (Sumatriptan)، ریزاتریپتان (Rizatriptan) ناراتریپتان (Naratriptan)، زولمی‌تریپتان (Zolmitriptan)، التریپتان (Eletriptan) آلموتریپتان (Almotriptan) فروواتریپتان (Frovatriptan) و آوی‌تریپتان (Avitriptan) می‌باشند.

سوماتریپتان به لحاظ ساختمانی شبیه به سروتونین است و آگونیست گیرنده‌های  $5HT_{1B}$  و  $5HT_{1D}$  می‌باشند. دارو برای گیرنده  $5HT_{1D}$  کاملاً اختصاصی است که این امر تاییدکننده مکانیسم عمل آن می‌باشد. سوماتریپتان تمایل ضعیفی برای گیرنده‌های  $5HT_{1A}$ ،  $5HT_{5A}$  و  $5HT_7$  دارد و بر گیرنده‌های  $5HT_2$ ،  $5HT_3$  و  $5HT_4$ ، آدرنرژیک دوپامینی، موسکارینی و بنزودیپینی اثر ندارد.

گیرنده  $5HT_1$  عروقی که سوماتریپتان باعث فعالیت آن می‌شود، در شریان بازیلار (Basilar) و در سیستم عروقی سخت‌شامه وجود دارد و باعث انقباض عروقی می‌گردد. این اثر در انسان با تسکین سردرد میگرنی همراه است. علاوه بر ایجاد انقباض عروقی، اطلاعات حاصل از مطالعات حیوانی بیانگر آن هستند که سوماتریپتان گیرنده‌های  $5HT_1$  پایانه‌های عصب سه‌قلو را که به عروق جمجمه‌ای عصب‌دهی می‌کنند، فعال می‌سازد و این عمل ممکن است در اثر ضد میگرنی سوماتریپتان نقش

مانند متیل فنیدیت (Ritalin) و آمفتامین جایگزین این داروها شده‌اند. به نظر می‌رسد ADHD در اثر فعالیت ناکافی دوپامین و نوراپی‌نفرین در ناحیه قدامی فرونتال کورتکس مغز می‌باشد. اغلب داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای باعث مهار جذب مجدد نوراپی‌نفرین می‌شوند و در نتیجه، در درمان این اختلال تا حدی اثربخش هستند. این داروها در درمان ویژگی‌های رفتاری حاصل از ADHD بیشتر از نقص شناختی موثر هستند، زیرا فعالیت بیش از حد را محدود می‌سازند اما بر توجه اثر اندکی دارند یا بی‌اثر می‌باشند.

داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای در درمان بالینی چند نوع از دردهای مزمن مانند نوروپاتی و فیبرومیالژی موثر هستند. این داروها در پیش‌گیری از میگرن نیز مفید می‌باشند اما در تسکین سریع حملات حاد میگرنی اثری ندارند (۱، ۲).

### ■ آگونیست‌های گیرنده سروتونین

آگونیست‌های گیرنده سروتونین کاربردهای بالینی گسترده‌ای دارند. این آگونیست‌ها به دو گروه انتخابی و غیر انتخابی تقسیم می‌گردند که گروه انتخابی عبارتند از: آگونیست گیرنده‌های  $5HT_{1A}$ ،  $5HT_{1B}$ ،  $5HT_{1D}$ ،  $5HT_2$  و  $5HT_4$ .

بوسپیرون یک آگونیست نسبی گیرنده  $5HT_{1A}$  می‌باشد که برای درمان اضطراب و افسردگی به کار می‌رود. این دارو به عنوان آنتاگونیست  $D_2$  و گیرنده‌های آدرنرژیک  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  اما به میزان کمتری عمل می‌کند. بوسپیرون بازجذب نورونی منوآمین‌ها را مهار نمی‌کند و به هنگام استفاده طولانی مدت منجر به تغییر در تعداد گیرنده‌ها نمی‌شود.

داشته‌باشد.

این دارو بعد از مصرف خوراکی یا زیرجلدی به سرعت جذب می‌شود و دارای نیمه عمری در حدود ۲/۵ ساعت است. فراهمی زیستی شکل خوراکی دارو تقریباً ۱۵ درصد می‌باشد که بخشی از آن به خاطر متابولیسم پیش سیستمیک است. فارماکوکینتیک آن در افراد سالم و مبتلا به میگرن مشابه می‌باشد. مطالعات *in vitro* با میکروزوم‌های انسانی بیانگر آن هستند که سوماتریپتان توسط منوآمین‌اکسیداز (اغلب ایزوآنزیم A) متابولیزه می‌شود و مصرف هم‌زمان مهارکنندگان آنزیم MAO-A معمولاً منجر به افزایش سطح پلاسمای سوماتریپتان می‌گردد. متابولیت عمده این دارو ایندول استیک اسید می‌باشد. اثر بخشی سوماتریپتان در درمان سردردهای میگرنی در چند مطالعه تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما بررسی گردیده است. بیمارانی که در این پژوهش‌ها شرکت داشته‌اند، اغلب زن (۸۷ درصد) از نژاد قفقازی (۹۷ درصد) با میانگین سنی ۴۰ سال (دامنه سنی ۱۸ تا ۶۵ سال) بودند. پاسخ درمانی به صورت کاهش درد از شدید به خفیف یا بدون درد تعریف شد. در ضمن، علائم همراه مثل تهوع، ترس از نور و صدا نیز مورد بررسی قرار گرفتند. خلاصه نتایج این تحقیقات بدین شرح هستند: ۴-۲ ساعت بعد از مصرف سوماتریپتان، در مقایسه با دارونما، در تعداد افراد زیادی پاسخ معنی‌داری مشاهده گردید. در ضمن، علائم همراه با میگرن نیز به شدت و به صورت معنی‌دار کاهش پیدا کرده‌اند. مقایسه مقادیر ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی بیانگر آن است که اختلاف معنی‌داری بین گروه ۲۵ میلی‌گرمی و گروه ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی به لحاظ پاسخ درمانی وجود دارد

اما بین گروه ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی از لحاظ پاسخ درمانی اختلاف معنی‌داری ملاحظه نشد.

با توجه به شباهت بالینی سردردهای خوشه‌ای با میگرن، چند مطالعه بر روی استفاده از سوماتریپتان در سردرد خوشه‌ای صورت پذیرفت. یافته‌های حاصل از این تحقیقات بیانگر آن هستند که این دارو سردرد خوشه‌ای را نیز تسکین می‌دهد.

ترازودون قبلاً به عنوان آنتاگونیست گیرنده  $5HT_{2C}$  در نظر گرفته می‌شد. با این حال مقالات اخیر نشان می‌دهند که این دارو به عنوان آگونیست  $5HT_{2C}$  رفتار می‌کند. ترازودون به عنوان ضد اضطراب و خواب‌آور به کار می‌رود. این دارو خواص آنتی کولینرژیک (خشکی دهان، یبوست تاکی‌کاردی) و عوارض جانبی جنسی کمتری نسبت به اغلب ضدافسردگی‌ها دارد.

سزپراید یک آگونیست کولینرژیک و سروتونینی است که به عنوان پیش‌دارو مصرف می‌گردد. این دارو به خاطر سمیت قلبی - عروقی از بازار دارویی آمریکا جمع شده‌است.

ارگوتامین چند زیرگروه گیرنده‌های سروتونین را فعال می‌سازد. این دارو به گیرنده‌های  $5HT_{1B}$ ،  $5HT_{1A}$ ،  $5HT_{1D}$ ، دوپامینی (D2) و نوراپی‌نفرین متصل می‌گردد. اثر منقبض‌کننده عروق این دارو باعث می‌شود تا در درمان حملات میگرنی مفید باشد. به نظر می‌رسد که آلکالوئیدهای ارگو اثر ضد میگرنی خود را با اتصال محکم به گیرنده‌های  $5HT_{1B}$  و  $5HT_{1D}$  در عروق خونی سخت‌شامه و پوست سر و در نتیجه، مهار عصب سه قلو اعمال می‌کنند. ارگوتامین یک آگونیست غیرانتخابی  $5HT_1$  است. در حال حاضر به خاطر سمیت حاصل از آن

تقلیل یافته‌است. این دارو ممکن است بر خواب اثر مثبت داشته باشد.

برخی آنتاگونیست‌های  $5HT_3$  مانند اوندانسترون گرانیسترون و تروپیسترون داروهای ضد استفراغ مهمی هستند. این داروها در درمان تهوع و استفراغ که طی شیمی درمانی با استفاده از داروهای سیتوتوکسیک به کار می‌روند، بسیار اهمیت دارند. یکی دیگر از موارد استفاده این داروها درمان تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی می‌باشد (۷-۵).

افزایش تعداد موارد سردرد و کمتر از این دارو استفاده می‌گردد. اثر بخشی ارگوتامین به تجویز آن در هنگام شروع درد میگرن بستگی دارد.

دی هیدروارگوتامین (DHE) که یک آلکالوئید صناعی ارگو و آگونیست غیر انتخابی گیرنده  $5HT_1$  می‌باشد.

برای درمان میگرن‌های شدید مناسب‌تر است. از آلکالوئیدهای ارگو به دلیل خاصیت گشادکنندگی عروق نمی‌توان به صورت دایم و مرتب استفاده کرد (۴، ۳).

#### منابع

1. Van Den Broek WW, Mulder PGH, Van Os E, Birkenhager TK. Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 708-713.
2. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I. Efficacy and Tolerability of Tricyclic Antidepressants and SSRIs Compared With Placebo for Treatment of Depression in Primary Care: A Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3: 449-456.
3. Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010;50(2):264-272.
4. Wander TJ, Nelson A, Okazaki H, Richelson E. Antagonism by antidepressants of serotonin 5<sub>1</sub> and 5<sub>2</sub> receptors of normal human brain in vitro. *Eur J Pharmacol* 1986; 132 (2-3): 115-121.
5. George E, Hornuss C, Apfel CC. Neurokinin-1 and novel serotonin antagonists for postoperative and postdischarge nausea and vomiting. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010; 23(6): 714-721.
6. Diemunsch P, Joshi GP, Brichant JF. Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2009; 103: 7-13.
7. Bonnet MP, Marret E, Josserand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 311-319

#### ■ آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین

آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین به دو گروه:  $5HT_{2A/2C}$  و  $5HT_3$  تقسیم‌بندی می‌گردند.

کتانسین یک آنتاگونیست گیرنده  $5HT_{2A/2C}$  می‌باشد که برای درمان هیپرتانسیون به کار می‌رود. به علاوه، این دارو به گیرنده  $\alpha_1$  نیز تمایل دارد که در اثر ضد هیپرتانسیونی آن نقش دارد.

کلوزاپین یک داروی آنتی‌سایکوتیک آتیپیک می‌باشد که به عنوان آنتاگونیست  $5HT_{2A/2C}$  عمل می‌کند. این دارو تمایل زیادی برای گیرنده‌های دوپامینی هم دارد. یکی از مزایای این گروه نسبت به آنتی‌سایکوتیک‌های کلاسیک، کاهش عوارض جانبی خارج هرمی آن است. کلوزاپین احتمالاً اثر بیشتری بر علائم منفی اسکیزوفرنی دارد.

آگوملاتین (Agomelatine) یک داروی ضدافسردگی است که آنتاگونیست گیرنده  $5HT_{2C}$  می‌باشد. این دارو به عنوان آگونیست گیرنده ملاتونین هم عمل می‌کند. آگوملاتین در اختلال افسردگی عمده به کار می‌رود و عوارض جانبی آن