

## مضادات الاكتئاب

## مقدمة تاريخية:

بدأ علاج الاكتئاب باستخدام الأمفيتامين في أواخر ثلاثينيات القرن الماضي، وفي أوائل خمسينياته لاحظ أطباء الصدر أثناء علاجهم للدرن الرئوي أن هناك عقاقير تؤدي إلى السرور (أبرونيازيد) وأخري تسبب الحزن (أيزونيازيد) فتم دراستهما حيث وجد أنهما مثبطان للإنزيم المؤكسد للأحماض الأمينية، وفي عام ١٩٥٤ لوحظ التأثير الاكتئابي للزربين (يعالج ارتفاع ضغط الدم) وهو أيضا يعمل على المستقبلات العصبية بالمخ، ومن هنا بدأ الاتجاه نحو البحث عن عقاقير تعمل على الأحماض الأمينية أو مستقبلاتها، فظهر البرومازين عام ١٩٥٧ ثم الإيمبرامين وتتابع ظهور ثلاثيات الحلقات، وفي أوائل الثمانينات بدأ ظهور الأجيال الحديثة من مضادات الاكتئاب مثل الفلوكساتين ١٩٨٠ واستمرت الأدوية في الظهور حتي عام ٢٠٠١ حيث ظهر آخر دواء وهو إيسستالوبرام.

## ملاحظات عامة

- ١- الاستجابة لمضادات الاكتئاب تتأخر عادة لمدة تصل إلى أسبوعين ويستغرق حدوث الإستجابة حد أقصى ستة أسابيع.
- ٢- يوصى بإستعمال جرعات صغيرة في بداية العلاج وخاصة في المسنين. ولا يوصى باستعمال أكثر من مضاد اكتئاب واحد في نفس الوقت لأن هذا لا يعزز الفاعلية وقد ينتج عنه تعزيز للتأثيرات الجانبية.
- ٣- يوصى بمراجعة المرضى كل ١-٢ أسبوع عند بدء العلاج. كما يوصى أن يستمر العلاج لمدة ٤ أسابيع على الأقل (٦ أسابيع في المسنين) قبل التفكير

في التغيير إلى مضاد آخر للاكتئاب بسبب نقص الإستجابة. وفي حالة الاستجابة الجزئية، يمكن الاستمرار في العلاج لمدة أسبوعين آخرين (المسنون قد يستغرقون وقتاً أطول للاستجابة). والتحسن يبدأ عادة بعد ٣-١٢ شهراً. ويجب أن يستمر العلاج بالجرعة العلاجية الكاملة لمدة ٤-٦ أشهر على الأقل بعد تحسن الأعراض (حوالي ١٢ شهراً في المسنين). ويجب عدم سحب العلاج قبل الأوان وإلا فإن الأعراض يحتمل أن تعود.

٤- يوصي أن يتم خفض الجرعة تدريجياً على مدى فترة حوالي ٤ أسابيع أو أكثر إذا ظهرت أعراض انسحاب (٦ أشهر في المرضى الذين كانوا يتلقون معالجة المداومة لفترة طويلة).

الأدوية المضادة للاكتئاب تصنف إلى عدة فئات:

- ١- مثبطات الإنزيم المؤكسد للأحماض الأحادية M.A.O.I.
- ٢- المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية Typical tricyclics
- ٣- المركبات ثلاثية الحلقات غير النموذجية Atypical Tricyclics
- ٤- مثبطات إعادة التقاط السيروتونين Serotonin Reuptake Inhibitors.S.R.I
- ٥- مثبطات إعادة التقاط السيروتونين والنورأدرينالين S.N.R.I.

أولاً - مثبطات الإنزيم المؤكسد للأحماض الأحادية M.A.O.I.:

رغم فاعليتها الشديدة تستخدم بحذر شديد جداً في العلاج لمشكلاتها العديدة، فثبيطها للإنزيم غير راجع (irreversible) ويحتاج مفعوله العلاجي إلى تثبيط من ٦٠-٨٠٪، وتنقسم إلى مجموعتين (١) هيدرازيد (Hydrazide) مثل الفنلزين (٢) غير هيدرازيد (Non Hydrazide) مثل بارنت.

الحركة الدوائية: تمتص بسهولة عن طريق الأمعاء وتوزع بشكل جيد وتتأيض (تستقلب) مركبات الهيدرازين بنفس الطريق الاستقلابي للمركب الأبوي منها وهو الإيزونيازيد والذي يستقلب بطريق الأستلة بواسطة أستيل ترانسفيراز ويخضع هذا الاستقلاب للعوامل الوراثية والجينات.

### آلية التأثير Pharmacodynamic

تثبط نشاط الإنزيم المؤكسد للأحماض الأحادية على مستوى الخلايا العصبية وينجم عن ذلك تثبيط أيض (استقلاب) الأمينات الحيوية مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى النورأدرينالين والتيرامين والسيروتونين والتريبتامين.

بعد تحرر الوسائط الحيوية (مثل الدوبامين و النورأدرينالين و السيروتونين) في المشبك وقيامها بعملها يعاد التقاط الجزء الأكبر منها في حين يستقلب الجزء المتبقي منها بعدة طرق، أحدها يتم بوجود الإنزيم M.A.O.

تقوم مركبات M.A.O.I بتثبيط هذا الإنزيم مسببة حدوث ارتفاع في مستوى الوسائط المستقلبة بواسطة هذا الإنزيم (الدوبامين والنورأدرينالين والسيروتونين). لكن رغم التأثير السابق لا تصنف هذه المركبات مع مشابهاة الودي (إحداثها ارتفاعاً في مستوى النورأدرينالين) وإنما على العكس من ذلك فهي تمتلك تأثيراً حالاً للودي، نفس ذلك بما يلي:

إن ارتفاع مستوى النورأدرينالين والتيرامين يحدث في البدء ارتفاعاً طفيفاً في الضغط الدموي الشرياني لكن ارتفاع النورأدرينالين بتثبيط M.A.O ويؤدي في الوقت نفسه وبآلية التلقيم الراجع السلبي إلى تثبيط أنزيم التيروسين هيدروكسيلاز الأمر الذي يحول مجرى إستقلاب التيروسين إلى تشكيل التيرامين، وبما أن M.A.O مثبت يؤدي ذلك إلى ارتفاع التيرامين وتحول مجرى إستقلابه أيضاً إلى تشكيل مركب

يدعى الأوكتاباميل وذلك بوجود أنزيم □ أو أكسيداز.

والمستقلب الأخير عبارة عن مشابه ودي كاذب يرتبط مع المستقبلات الأدرينالينية ويمنع ارتباط النورأدرينالين بها وبالتالي يحدث توسعاً في الأوعية الإكليلية من ناحية وتوسعاً في الأوعية المحيطة من ناحية أخرى مؤدياً بذلك إلى انخفاض الضغط عند ازدياد مركب الأوكتاباميل إلى درجة كبيرة.

**ملاحظة:** قد يتعرض أولئك الذين يتناولون مركبات M.A.O.I إلى حدوث نوبات من ارتفاع الضغط الشرياني الشديد عند تناوهم للأغذية الحاوية على التيرامين مثل: الموز، المشروبات الكحولية، الجبن وبعض أنواع الشوكولاتا نتيجة حدوث ارتفاع في مستوى التيرامين المشابه للودي.

#### تأثيرات M.A.O.I

يتأخر ظهور التأثيرات القلبية الوعائية والمضادة للاكتئاب لعدة أيام أو أسابيع في بعض الحالات.

#### أهم مثبطات M.A.O

١ - فينيلزين Phenelzine نارديل (Nardil)

الجرعة الدوائية: ١٥ - ٤٥ ملجم/يوم والجرعة القصوى ٧٥ ملجم/يوم

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٥ ملجم.

٢ - إيزوكاربوكسازيد Isocarboxazide ماربلان (Marpan).

الجرعة الدوائية: ١٠ - ٢٠ ملجم/يوم مقسمة على عدة جرعات، والجرعة

القصوى ٣٠ ملجم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٠ ملجم

٣- إيبرونيازيد (Iproniazide): (Marsilid).

الجرعة الدوائية: ٢٥-١٠٠ ملجم/ يوم مقسمة على ثلاث جرعات.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥ و ٥٠ ملجم.

٤- ترانيل سيبرومين (Tranyl cipromine) بارنت (Parnate)

الجرعة الدوائية: ١٠-٣٠ ملجم/ يوم مقسمة على عدة جرعات، والجرعة

القصى ٣٠ ملجم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٠ ملجم

٥- مكلوباميد (Moclobemide) مانريكس (Manerix)

الجرعة الدوائية: ٣٠٠-٦٠٠ ملجم/ يوم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ١٠٠ - ١٥٠ ملجم

٦- سيلجيلينيوم (Selegilnum) جومكس (Jumex)

الجرعة الدوائية: ١٠-٣٠ ملجم/ يوم مقسمة على عدة جرعات، والجرعة

القصى ٣٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ ملجم.

وهناك نوعين من الإنزيم A,B وهناك أدوية تثبطها معا (الأدوية من ١-٤)

وأدوية تثبط A فقط (٥) وأدوية B فقط (٦)

### التداخلات الدوائية

١- مشاركة M.A.O.I مع الباربيتورات أو الكحول تؤدي إلى تدعيم التأثير

المنوم للباربيتورات أو الكحول.

٢- مشاركة M.A.O.I مع الأمفيتامين تؤدي إلى تثبيط استقلاب الأمفيتامين وتثبيط تحوله إلى باراهيدروكسي أمفيتامين تؤدي إلى وصول الأمفيتامين للدماغ بتركيز عالٍ جداً وزيادة تأثيره المنبه للدماغ.

٣- مشاركة M.A.O.I مع مشابهات الودي والأغذية أو المشروبات الغنية بالتيرامين تسبب نوبات حادة من ارتفاع الضغط الشرياني.

٤- مشاركة M.A.O.I مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تؤدي إلى: هبوط ضغط شرياني، ارتفاع درجة الحرارة، إختلاجات عضلية، سبات عابر قد يتحول في بعض الأحيان إلى سبات ممت لذا يحتاج إلى فترة ما بين ١٠-١٤ يوم عند تعاطيها بعد مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، وتحتاج إلى خمسة أسابيع قبل الفلوكساتين.

٥- مشاركة M.A.O.I مع كاربامازيبين تسبب ارتفاع درجة الحرارة، هذيان، إختلاجات عضلية.

### الأثار الجانبية

هبوط ضغط الدم الإنتصابي، دوار، صعوبة في التبول، صداع، جفاف فم، الوهن، التعب العام، صعوبة في القذف المنوي، زيادة إفراز العرق.

### محاذير الاستخدام:

المشاركة مع المخدرات العامة أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو مضادات b، المياة الزرقاء، الرقاص والإختلاج العضلي.

تعطي بحذر مع مرضي القلب، القصور الكبدي.

### دواعي الاستعمال:

تحتل M.A.O.I المرتبة الأخيرة في علاج الاكتئاب بسبب محاذيرها الكثيرة

وتأثيراتها الجانبية الكثيرة حيث يلجأ إليها في حال فشل المركبات ثلاثية الحلقات  
النموذجية وغير النموذجية أو مثبطات إعادة التقاط السيروتونين S.R.I..

يشترط في حالة للتوقف عن هذه المركبات ألا يتم قطع العلاج فجأة وإنما  
يكون الإنسحاب تدريجياً حيث تخفض الجرعة كل ٤-٥ أيام.

كما يشترط أن يبدأ العلاج بالجرعات الصغيرة ثم تزداد الجرعة تدريجياً حتى  
نصل إلى الجرعة العلاجية الفعالة.

### ثانياً - المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية Typical Tricyclics

أكثرها شيوعاً وهي أكثر سلامة من M.A.O.I. مضادات الاكتئاب ثلاثية  
الحلقات ويمكن تقسيمها إلى تلك التي لها تأثير مهدئ أكثر (أميتريبتيلين) أو  
أقل (إيمبرامين). وهذه الأدوية هي الأكثر فعالية في علاج الاكتئاب المصاحب  
باضطرابات حركية نفسية

ويتألف بناؤها الكيميائي من حلقتين سداسيتين بينهما حلقة سباعية، ويتراوح  
عمرها النصفى من ١٠-٧٠ ساعة، وتحتاج إلى ٥-٧ أيام حتي تصل إلى مستوي  
ثابت بالدم، وتضم المركبات التالية:

١ - إيمبرامين Imipramine: توفرانيل Tofranil

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠، ١٥، ٢٥ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم/يوم.

٢ - كلومبرامين Clomipramine: أنافراميل Anaframil

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠، ٢٥، ٧٥ ملجم. أمبول ٢٥ ملجم/مل

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم/يوم.

كما يعطى أيضاً ٢٥ ملجم I.M وفي الحالات الطارئة I.V ثم نتقل للعلاج بالفم. وهو اكثرهم انتقائياً للسيروتونين.

٣- تري ميبرامين Trimipramine: سيرمونثيل Sormontil

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ٥٠ ملجم. أمبول ٢٥ ملجم/ مل.  
الجرعة الدوائية: ٥٠-٣٠٠ ملجم/ يوم.

٤- ديسيبرامين Desipramine نوربرامين Norpramin

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ ملجم - ٢٥ ملجم. أمبول ٢٥ ملجم/ مل.

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم/ يوم. اقلهم في احداث النعاس.

٥- أميتربتلين Amitryptiline: تريبتزول TryptiZole

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ ملجم - ٢٥ ملجم. شراب ٥-١٠ ملجم/ ٥ مل، أمبول ١٠ ملجم/ مل.

ويتمتع بتأثير منشط للمزاج ومهدئ ومضاد للشعور بالقلق علماً أن آلية تأثيره غير معروفة بدقة، من آثاره الجانبية الإمساك وإحتباس البول واضطرابات عينية وزيادة ضربات القلب والنعاس.

٦- نور تربتلين Nortryptiline: أفنتيل Aventyl

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠ ملجم - ٢٥ ملجم.  
الجرعة الدوائية: ٢٠-١٠٠ ملجم/ يوم.

ويتميز بأن تأثيره المهدئ ضعيف ويستعمل في الاضطرابات المرافقة لسن

اليأس عند النساء. وأقلهم مسبب لانخفاض الضغط الانتصابي.

٧- بروتربتلين Protryptiline: كونكوردين Concoridin.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥-١٠-١٥ ملجم

الجرعة الدوائية: ١٥-٦٠ ملجم/يوم.

٨- مابروتربتلين Maprotryptiline: لوديوميل Ludiomil

مشتق رباعي الحلقات لكن يصنف مع هذه الفئة.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٥-٣٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ١٥-٦٠ ملجم/يوم، وكحد أقصى ٢٠٠ ملجم/يوم.

هو من مضادات الاكتئاب التي تنشط المزاج، كما يتميز بتأثيره المضاد للقلق والمهدئ ويجب عدم تناول الكحول أثناء استخدامه. وأقلهم في أعراضه الجانبية الكolinية.

٩- دوكسي بين Doxepine: سينكوين Sinequan

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٠، ٢٥، ٥٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٧٥-١٥٠ ملجم.

يستعمل مضاداً للاكتئاب ويتميز بتأثيره المهدئ كما يعطى في حالات القلق. وهو مضاد هيستامين قوي لذا يستخدم كعلاج مساعد في قرحة المعدة. وكذلك في القلق العام.

١٠- أوبي برامول Opipramole: انسيدون Insidone.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ٥٠-٣٠٠ ملجم/يوم.

١١- أموكسيسين Amoxapin أسيندين Asendin

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٥، ٥٠، ٧٥، ١٠٠ ملجم.

الجرعة الدوائية: ١٥٠-٤٠٠ ملجم/يوم.

مضاد دوبامين قوي، قد يحدث معه باركنسون كاذب، زلز، NMS، ولا يسبب أعراض كولينية.

### الحركة الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية:

١- تمتص بسرعة عن طريق الأمعاء وتصل لأعلي تركيز خلال ساعة.

٢- نسبة ارتباطها مع البروتينات ٩٢٪.

٣- تتوزع بشكل جيد في مختلف أنسجة الجسم.

الأبيض (الإستقلاب): تتأىض في الكبد بفعل الإنزيمات الميكروزومية ويشمل ذلك التفاعلات التالية:

١- نزع جذر المثيل من السلسلة الجانبية [ مثال: استقلاب الإيميرامين إلى ديسييرامين (وهو مستقلب فعال)] وكذلك الأمر بالنسبة إلى الأمي تربتلين والدوكسي بين.

٢- الإماهة (الهدر كسلة) تتشكل نتيجتها مركبات قابلة للانحلال في الماء ترتبط بحمض الجلوكورونيك مثال: الإيميرامين يتميه إلى هيدروكسي إيميرامين وديسييرامين يتميه إلى هيدروكسي ديسييرامين.

أنصاف أعمار المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية فهي:

١- أميتربتلين: ٤٠-١٠٠ ساعة.

٢- إيميبرامين: ٦-٢٠ ساعة.

٣- نورتربتلين: ١٥-٩٥ ساعة.

٤- ديسيبرامين: ٨-٢٨ ساعة.

الإخراج: تخرج ببطء بمعدل ٧٠٪ من الجرعة المعطاة عن طريق البول خلال ٧٢ ساعة بإستثناء مركب دوكسيامين (الذي يخرج حوالي ٦٠٪ منه خلال ٢٤ ساعة، ويتميز هذا المركب الأخير بأنه الأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية القلبية الوعائية).

#### آلية التأثير:

تتميز مركبات الإميرامين والكلوميبرامين والأميتربتلين وبدرجة أقل مركب نورتربتلين بأنها تثبط إعادة التقاط النورأدرينالين والسيروتونين. أما مركب الديسيبرامين ومركب البروتربتلين فيثبطان إعادة التقاط النورأدرينالين فقط دون السيروتونين.

إن تثبيط إعادة التقاط النورأدرينالين من الغشاء ما قبل المشبك يؤدي إلى زيادة النورأدرينالين في الفجوة المشبكية. في حين أن تثبيط إعادة التقاط السيروتونين في الدماغ وخاصة في مستوى النواة اللوزية في الجهاز الحوفي (المسؤول عن الانفعالات والفرح والحزن...) يؤدي إلى زيادة تركيزه في تلك المناطق.

وبالتالي إن زيادة الأمينات الحيوية (النورأدرينالين والسيروتونين) يؤدي إلى علاج الاكتئاب.

#### الأثار الجانبية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية:

١- تزيد هذه المركبات تأثير الأدرينالين والنورأدرينالين وتنبه الأعصاب الودية وبالتالي تحدث بالجرعات الخفيفة ارتفاعاً في ضغط الدم الشرياني

٢- تتميز بتأثيرات أثروبينية: جفاف الفم، إمساك، إتساع حدقة العين، احتباس البول، تشوش الرؤية.

٣- تأثيرات قلبية وعائية: هبوط ضغط الدم الانتصابي Orthostatic Hypotension، سرعة ضربات القلب، إطالة QT وتسطح T وانخفاض ST.

٤- تأثيرات عصبية عضلية: وهن عضلي، أرق، رجفة في الأطراف، تعب عام، صداع، التعرق، ارتفاع الحرارة.

٥- تحدث هذه المركبات يرقاناً ركودياً، تورماً للخصيتين، تورم الثدي عند الذكور والإناث وإفراز الحليب عند الإناث.

٦- تأثيرات دموية: نقص كرات الدم البيضاء (المحبيات).

٧- تأثيرات جنسية: إرتخاء القضيب وخاصة مع الأموكساين (يقلل الدوبامين)، تأخر القذف، القذف المرتجع.

٨- حساسية: بقع جلدية، زيادة الحساسية نحو الضوء.

التأثيرات السمية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية: تحدث عند تناول هذه المركبات بجرعات عالية:.

١- تأثيرات سمية قلبية: اضطرابات في تنظيم القلب والنقل الأذيني البطيني، سرعة ضربات القلب، وتحدث هبوطاً شديداً في الضغط الشرياني.

٢- تأثيرات سمية عصبية: هذيان، هلاوس بصرية، سبات، اختلاجات عضلية تشنجات.

٣- تأثيرات أثروبينية: مياة زرقاء حادة (ارتفاع ضغط داخل البيت الأمامي للعين)،

جفاف الفم، التهاب اللسان، شلل الأمعاء، توسيع حدقة العين، احتباس البول.

### العلاج:

يجب نقل المريض إلى وحدة العناية المركزة وإجراء تخطيط مستمر للقلب ويعطى مركبات البنزوديازيبين لعلاج الإختلاجات العضلية كما يعطى مركب البروبرانولول أو الليدوكاين أو الإيزيرين لمعالجة اضطرابات نظم القلب أو سرعه الضربات ومعاكسة التأثيرات الأتروبينية.

**ملاحظة:** الإيزيرين مشابه نظير ودي (مضاد للكولين إستراز) يمكنه إجتياز

.B.B.B

### محاذير الاستخدام:

المياة الزرقاء ذات الزاوية الحادة المغلقة، تضخم البروستاتا، قصور أو احتشاء العضلة القلبية، فرط نشاط الغدة الدرقية، قصور كبدي أو كلوي، الصرع، إدمان كحولي. حمل وخاصة في الأشهر الثلاثة الأولى

### الاستخدامات:

حالات الاكتئاب واضطرابات القلق، حالات الهذيان المصاحب بالاكتئاب، حالات الوسواس القهري، الاضطرابات النفس جسمانية ، التبول اللا إرادي عند الأطفال ذي المنشأ النفسي.

### طريقة العلاج

نبدأ بإعطاء الجرعات الصغيرة ثم تزداد تدريجياً، يفضل تناول الجرعة المضادة للاكتئاب مساءً بعد الطعام وقبل النوم للتخفيف من التأثيرات الجانبية الوعائية القلبية الأتروبينية وعند إضطرار الطبيب للتوقف عن العلاج يجب أن يتم التوقف تدريجياً ويجب الإنتظار لمدة ٤-٥ أيام قبل إعطاء مركبات أخرى بهدف خروج هذه

المركبات بالكامل عن طريق البول.

في حالة توفر الأمبولات، تبدأ المعالجة بالحقن الوريدي أو العضلي لمدة ٢-٣ أيام ثم تتحول المعالجة إلى طريق الفم ويتأخر ظهور نتائج العلاج لعدة أيام.

### التداخلات الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقات النموذجية

١- المركبات ثلاثية الحلقات النموذجية مع M.A.O.I يؤدي إلى إنخفاض في الضغط الدموي الشرياني ورجفة وإرتفاع درجة الحرارة وهذيان وسبات عابر قد يصبح مميتاً.

٢- مع مشطبات C.N.S (مثل المورفين والكحول والباربيتورات) يؤدي إلى زيادة التأثير المشط لـ C.N.S.

٣- مع مقلدات الودي يؤدي إلى زيادة التأثيرات الودية بسبب تثبيط عود التقاط النورأدرينالين (تخفف من هذه التأثيرات المركبات المقلدة لنظير الودي).

٤- مع مشابهات نظير الودي يؤدي إلى التخفيف من التأثيرات نظيرة الودية

### المركبات الدوائية

١- أيمي تربتلين (مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات) ٥, ١١٢ ملجم + كلورديازيبوكسيد (مضاد قلق من فئة البنزوديازيبين) ٥ ملجم ينتج عنها مستحضر: ليمبي ترول Limbitrole تستخدم هذه المشاركة في علاج حالات الاكتئاب المصاحب بالقلق.

الجرعة: قرص واحد ثلاث مرات يومياً.

٢- نور تربتلين (مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقات) ٥ ملجم + فلوفينازين (مضاد ذهان من مشتقات الفينوثيازين) ٥, ٢ ملجم ينتج عنها مستحضر: موتيفال

Motival (توجد هذه المشاركة على شكل أقراص مثلثية ذات لون زهري) وتستخدم هذه المشاركة في علاج حالات الاكتئاب المصاحب بالذهان أو القلق.

الجرعة: قرص واحد ثلاث مرات يومياً.

### ثالثاً - مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات غير النموزجية.

Atypical Tricyclic Anti-Depressant Drugs: وتشمل أربعة مركبات:

١- مركب بوبروبيون Bupropione والبيتارين Welbutrin.

الجرعة الدوائية: ٢٠٠-٣٠٠ ملجم يومياً.

١- نبدأ بجرعة ١٠٠ ملجم والجرعة القصوى ٤٥٠ ملجم/يوم.

٢- يعمل على زيادة النورأدرينالين والدوبامين، ويشيط مستقبلات النيكوتين.

٣- يمتص كاملاً من القناة الهضمية، ويصل خلال ٢-٣ ساعة إلى أعلى مستوي له، عمره النصفى من ٨-٤٠ ساعة بمتوسط ١٢ ساعة.

٤- لا يبدي تأثيرات منومة أو تأثيرات أتروبينية. لا يحدث زيادة في الوزن قد يحدث إختلاجات عضلية.

٥- يفيد في حالات الاكتئاب المصاحب بالقلق، كما أنه مفيد في علاج نقص الإنتباه وفرط الحركة في الأطفال، علاج إدمان الكوكايين (يقلل الإشتياق للكوكايين)، علاج التدخين، أقل مضادات الاكتئاب إستثارة للهوس، لا يسبب خللاً جنسياً أو نعاس.

٦- يسبب فوران، عدم الراحة، أرق، صداع، وقد يسبب أعراض ذهانية، تشنجات في الجرعات الكبيرة.

٧- يزيد من مستوي الديباكين في الدم، بينما التجريتول يزيد من مستواه بالدم.

٢- مركب ترازودون Trazodone: ترتيكو Tretico.

الجرعة الدوائية: ١٥٠-٢٠٠ ملجم يومياً.

نبدأ بجرعة ٥٠ ملجم والجرعة القصوى ٦٠٠ ملجم/يوم.

٣- مركب نيفازودون Nifazodone: سيرازون Serzon.

الجرعة الدوائية: ٣٠٠-٤٠٠ ملجم، نبدأ بجرعة ١٠٠ ملجم والجرعة

القصوى ٦٠٠ ملجم.

مميزات وخصائص ترازودون Trazodone ونيفازودون Nifazodone:

التأثير على C.N.S: يبدي الترازودون والنيفازودون تأثيرات مسكنة لكنها لا

تحدث تأثيرات أتروبينية (حالة لنظير الودي) ولا تحدث إختلاجات عضلية

التأثير القلبي الوعائي: يبدي الترازودون تأثيراً خافضاً للضغط الشرياني أكثر

من النيفازودون لكن ليس لكليهما أي تأثير على نظم القلب ولا يسبب سرعة في ضربات القلب.

يسبب الترازودون والميفازودون زيادة في الوزن.

آلية تأثير الترازودون والنيفازودون: يعملان على زيادة تركيز السيروتونين

HT<sub>5</sub> وذلك بآلية تثبيط إعادة التقاطه من قبل الغشاء ما قبل المشبك بدرجة ضعيفة

فهما مثبطان ضعيفان لإعادة التقاط السيروتونين. ولهما تأثيرا حاجباً لمستقبلات ألفا

ولا تزال آلية تأثيره المضاد للاكتئاب غير معروفة بدقة، وتأثيرهما السابق أقل من

تأثير الفلوكستين (من مثبطات إعادة التقاط السيروتونين) بنسبة ٣٥ مرة وأقل من

الباروكسين بحوالي ٧٥ مرة.

٤- مركب ميانسرين Mianserine: تولفون Tolvon.

الجرعة الدوائية: ١٥-٣٠ ملجم ويفضل إعطاؤها مساءً.

نبدأ بـ ١٥ مجم، والجرعة القصوى ٢٠٠ ملجم.

يعمل على تعزيز تحرر النور أدرينالين ويشبط السيروتونين نسبياً ويحجب مستقبلاته وتتميز بتأثيرات مضادة للهيستامين.

لا يحدث تأثيرات أتروينية أو اضطراب في نظم القلب. ويسبب التسكين والميل للنوم. ويمكن استخدامه عند مرضى الماء الأزرق أو تضخم البروستاتا.

يتمص بشكل جيد عن طريق الأمعاء ويبلغ نصف عمره البيولوجي عند البالغين ١٠ ½ ساعات أما عند المسنين فهو حوالي ٣٠ ½ ساعة لذلك يجب إنقاص الجرعة عند المسنين.

يستقلب في الكبد ويتحول إلى: ديس ميثيل ميانسرين و٨-هيدروكسي ميانسرين.

التأثيرات الجانبية: غثيان، قيء، الميل للنوم (نعاس) والشعور بالتعب العام، دوار، صداع، أرق وأحياناً جفاف الفم، إنتصاب مؤلم في القضيب

### محاذير الاستخدام:

القصور الكبدي والكلوي، هبوط الضغط الشرياني، الحمل والرضاعة.

### الندخلات الدوائية:

تداخل المركبات ثلاثية الحلقات غير النموذجية مع (المركبات المورفينية أو الباربيتورات أو البنزوديازيبينات أو الكحول أو خافضات الضغط الشرياني) يؤدي إلى زيادة التأثيرات الدوائية للدواء الثاني.

٥- ميرتازين Mertazepine Remeron ريمرون

الأشكال الصيدلانية: أقراص ١٥، ٣٠، ٤٥ مجم (يتوافر في مصر ٣٠)

الجرعة: ١٥-٤٥ مجم يوميا.

١- أحد الأدوية الحديثة التي تعالج الاكتئاب، عمره النصفى ٢٠-٤٠ ساعة، ويصل لمستواه الثابت بالدم خلال خمسة أيام، ويحتاج إلى أسبوعين ليعطي بعض النتائج.

٢- يثبط مستقبلات الفاز ٢ قبل المشبك (ينشط إفراز النورأدرينالين) ومستقبلات السيروتونين ٢ و٣ بعد المشبك، مستقبلات هستامين ١ والمسكارين.

٣- أعراضه الجانبية بعضها شائع وبعضها قليل الحدوث. أما أعراض النوع الأول فتشمل زيادة النوم، وزيادة الشهية للطعام، وجفاف الحلق، والإمساك والدوخة، وتغير في طبيعة الأحلام. أما النوع الثاني قليل الحدوث فيشمل آلام الظهر، والغثيان، والرعدة الخفيفة بالأطراف، وزيادة التبول، وصعوبة التنفس، زيادة دهون الدم، يقلل عدد كرات الدم البيضاء.

وينصح عادة بعدم القيام بقيادة السيارة أو القيام بأي أنشطة تتطلب يقظة ذهنية عالية.

رابعاً - مثبطات إعادة التقاط السيروتونين Serotonine Reuptake Inhibitors.S.R.I

كانت قديماً تعتبر إنتقائية للسيروتونين وثبت عدم صحة ذلك.

آلية تأثير.S.R.I

تعمل على تثبيط إعادة التقاط السيروتونين HT٥ وخاصة HT 1A٥ و HT 1D٥ من قبل الغشاء ما قبل المشبك بجانب بعض الأمينات الأخرى بدرجات مختلفة.

التأثيرات الدوائية لـ S.R.I.:

- ١ - جميعها خالية من التأثيرات المنومة.
- ٢ - جميعها ليس لها تأثيرات أترابينية.
- ٣ - جميعها خالية من التأثيرات الخافضة للضغط ولا تسبب تثبيطاً للعضلة القلبية.
- ٤ - جميعها خالية من التأثيرات المحدثة للاختلاجات العضلية عدا الفلوكسيتين.

التركيز العلاجي الفعال: السيرترالين: ٢٥-٥٠ نانوجرام/ مل بلازما

الباروكسيتين: ٣٠-١٠٠ نانوجرام/ مل بلازما.

الفلوكسيتين: ١٠٠-٣٠٠ نانوجرام/ مل بلازما.

الاستقلاب: يتم بنزع جذر الميثيل، ومثال ذلك: فلوكسيتين يستقلب إلى نورفلوكسيتين. وسيراتالين يستقلب إلى نورسيراتالين، كما يستقلب مركب الفلوفوكسامين بالأستلة أيضاً.

نصف العمر البيولوجي: سيراتالين =  $60 - 70$  ساعة ومستقلبه

نورسيراتالين  $150 - 200$  ساعة نسبة الارتباط مع بروتينات البلازما هي حوالي ٨٠٪.

التأثيرات الجانبية لـ S.R.I.:

- ١ - تأثيرات هضمية: غثيان، قيء، إسهال، عسر هضم.
- ٢ - تأثيرات عصبية: صداع، دوام، ميل للنوم، توتر، قلق، آلام بطنية.

## ٣- الآثار الجنسية

من أجل أن يكونَ فهمنا للآثار الجنسية الجانبية للماسا ممكنا لابد من معرفة دور الناقلات العصبية في الوظيفة الجنسية، فالآثار الجانبية للماسا تحدث من خلال عملها على السيروتونين ويمكنها التأثير في مرحلة دون أخرى، وقد يختلف ذلك من شخص لشخص أو حسب الجنس، فالتأثير في مرحلة قد يراه بعض الناس إيجابيا بينما يراه الآخرون أمرا مزعجا، فمثلا أكثر وأشهر تأثيرات الماسا الجنسية وهو تأخير القذف، فنراه مطلوبا في معظم الرجال مرفوضا في النساء.

وهناك تأثيرات أخرى على الشبق (الإرجاز)، وأيضًا على مرحلة الرغبة وهو فقدان الرغبة الجنسية، وعلى مرحلة الإثارة فمن النساء من تشكو مثلا من نقص التزليق المهبلي أو قلة الإحساس الجنسي بسبب استخدامها لعقار يعمل على السيروتونين، ومن الرجال من يلحظ ضعفا في الانتصاب أيضًا، ورغم أن الآثار الجانبية الجنسية التي تعزى الآن إلى الماسا كانت تحدث أيضًا مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة tricyclic وغيرها من العقاقير القديمة إلا أن المعلومات الدقيقة القائمة على الدراسات العلمية كانت قليلة نظرا لقلة الدراسات التي اهتمت بهذه النقطة، ومن بينها دراسة أوضحت شيوع اللارجاز anorgasmia (أي الفشل في الوصول إلى الإرجاز) في مستخدمي عقار (الكلوميبرامين) من مرضى الوسواس القهري.

## دور الناقلات العصبية في الوظيفة الجنسية:

يعتقد العلماء أن عددا كبيرا من الناقلات العصبية والهرمونات تقوم بدور ما في الحفاظ على وظيفة جنسية طبيعية، ولكن دور كل من هذه المواد الحيوية غير مفهوم بدقة حتى الآن، وقد بينت الأبحاث على حيوانات التجارب أن زيادة السيروتونين

في المخ عن معدلاته الطبيعية يمكن أن تثبط السلوك الجنسي وزيادة السيروتونين في المخ هي الأثر العلاجي المطلوب من عقاقير الماس (TCA) والماسا (SRI)، ومن المعروف الآن أن زيادة نشاط السيروتونين يقابلها تثبيط لنشاط الدوبامين في المخ، وقد يكون لتقليل نشاط الدوبامين تأثيرا يقلل من كفاءة الأداء الجنسي فقد يؤثر ذلك على الشهية للجنس وقد يؤثر وبدرجة أقل على الانتصاب في الذكر أو التزليق المهبل في الأنثى.

والتفسير العلمي الحالي لذلك هو أن تثبيط إسترجاع السيروتونين يؤدي إلى زيادة تركيزه في المخ وزيادته في مناطق معينة تؤدي إلى تثبيط نشاط الدوبامين ونقصه بالتالي ويؤدي ذلك إلى تقليل الحافز والرغبة للأنشطة الممتعة ومنها الجنس كما يؤدي إلى زيادة مستوى هرمون البرولاكتين وهو نفس ما ينتج عند استخدام مضادات الدوبامين كالعقاقير المضادة للذهان.

### الأثار الجنسية للماسا

(١) للماسا تأثير على الرغبة الجنسية، وهي من أشهر الآثار الجانبية المستمرة وبعيدة الظهور خلال استخدام الماسا، والرجال والنساء المستخدمين لتلك العقاقير يعانون من هذه المشكلة تقريبا بنفس المعدل وإن كان الرجال أكثر شكوى وأكثر استعدادا بالطبع للشكوى.

(٢) وقد بينت بعض الدراسات حدوث فقدان الشهية الجنسية أو نقصها في ٦, ١٪ من مستخدمي عقار الفلوكستين، وفي ٣, ٣٪ من مستخدمي الباروكستين وذلك مقارنة بالموه Placebo (العقار الزائف). والغريب وجود تأثير آخر هو إنفلات الرغبة الجنسية بحيث يشغل المريض أو المريضة بالجنس بصورة زائدة عما اعتاده وقد يصل الأمر إلى من يشتهي أو تشتكي من زيادة مرعبة في الشهية أو

الرغبة الجنسية، وأحيانا الوقوع في السلوك الجنسي غير المنضبط، والتفسير المقدم لذلك هو احتمال أن يكون ذلك الإنفلات الجنسي جزءاً من نوبة هوسية قد يظهر وحده أو قد تكتمل صورة نوبة الهوس، وربما يكون بتأثير غير مفهوم الآلية للماسا على الرغبة الجنسية.

(٢) التأثير الذي تحدثه الماسا على مرحلة الإثارة هو تثبيط الإثارة أو جعلها أبطأ أو أقل تصاعداً ويحدث في نسبة تصل إلى ما بين ٣٠٪ و ٥٠٪ من المنتظمين على العقار، ولعله يحدث مع إستعمال الماس أو الماسا من عدة طرق:

(أ) تأثيرها المثبط على الإنزيم المخلق لأكسيد النيتريك nitric oxide synthetase، ذلك الإنزيم اللازم لتحويل الحمض الأميني «الأرجينين Arginine إلى أكسيد النيتريك، وأكسيد النيتريك مسئول عن إحداث الإنتصاب في الذكور والتزليق المهبلية وإنتفاخ الأعضاء التناسلية في الإناث أثناء مرحلة الإثارة، وكثيرا ما يصف الذكور والإناث الدرجات الخفيفة من تأثير الماسا هنا بأنه يشبه الخدر في الأعضاء الجنسية، ولنقل قلة الاستمتاع أو التلذذ، وبعض الذكور يرون ذلك أمرا لا بد منه لتأخير الوصول إلى مرحلة القذف، إلا أنهم يشكون عندما يصل الأمر إلى التأثير على الإنتصاب، وأما الإناث فإن تقليل حساسية الأعضاء الجنسية لا يمكن أن يكون مرغوبا.

(ب) قد يحدث ذلك من خلال تقليل الدوبامين وزيادة هرمون البرولاكتين.

(ج) من الممكن تفسير التأثير المثبط لمرحلة الإثارة من خلال فرضية أن توفر السيروتونين بكثرة في الفلج المشبكي يدفع مستشعراته على مستقبلاته البعد مشبكي إلى أن تخفض من حساسيتها للسيروتونين، وينتج عن ذلك هبوط في قوة التحفيز العصبي لمراكز الإثارة في الحبل الشوكي وإن كان ذلك أكثر ظهورا مع

جرعات الماسا العالية، ويستجيب بالتالي لتقليل جرعة الماسا.

(٤) للماسا تأثير معيق للشيق (الإرجاز) هو الأثر الجانبي الأشهر للماسا ويحدث أيضًا في نسبة تصل إلى ما بين ٣٠٪ و ٥٠٪ وربما أكثر من ذلك لأن كثيرين لا يشكون، وعندما تنتقل للكلام عن الإناث اللاتي يستعملن الماس أو الماسا فإن تأخير أو منع حدوث الإرجاز لم يكن ليناقدش إلا كأثر جانبي، ومطالعة الدراسات على صغار السن وجد حدوث تأخير أو إنعدام الإرجاز في نسبة ٢٠٪ - ٣٠٪ مع عقار الباروكستين، وبين ٢٠٪ - ٦٧٪ مع عقار السيرترالين، وبين ٢٠٪ - ٧٥٪ مع عقار الفلوكستين، وهذه النتيجة الأخيرة تبدو متناقضة بشدة مع نتيجة دراسة الشركة المنتجة للفلوكستين والتي لم تزد عن ٩, ١٪.

(٥) أما التأثير الأقل شهرة والأكثر التباسا بالنسبة للفهم الطبي النفسي المعاصر فهو الانفلات الإرجازي، أي أن يحدث الإرجاز دون مناسبة أو مع حركة مفاجئة يقوم بها الشخص أو مثلا عندما يتشاب في زملة تسمى متلازمة التثاؤب الاهتياج yawning-excitement syndrome، حيث يشعر المريض بالتهيج الجنسي المتصاعد غالبا حتى مرحلة الإرجاز.

(٦) تأثير الماسا والماسا على مرحلة الاسترخاء Resolution Phase نادرا ما يلتفت إليه، ففي الذكور وجد إطالة فترة الركود عن المعتاد، وأما الإناث فقد وصفن زيادة القابلية للشعور بالإرهاك الجسدي.

#### علاج الآثار الجنسية للماسا

يجب على الطبيب النفسي أولاً أن يستعلم من مريضه عن حدوثها من عدمه ولا يكتفي بانتظار شكوى المريض خاصة بعد إختفاء أعراض الاكتئاب، وثانيا على الطبيب النفسي أن يتبع أيا من الاستراتيجيات التالية للتعامل مع تلك الآثار الجانبية الجنسية.

## ١ - انتظار اختفاء الآثار الجانبية تلقائياً:

أشارت دراسة أجريت على عقار الفلوكستين إلى أن بعض المرضى لاحظوا إختفاء أو تحسن الآثار الجانبية للماسا مع مرور الوقت والإستمرار في العلاج، وأجريت دراسة ضمت مرضى يستخدمون واحداً من أربعة أنواع من الماسا حيث وجدت أن نسبة ١٩٪ منهم يقرون بتحسّن أو إختفاء الأعراض الجانبية بعد أربعة أو ستة شهور من الإستمرار على العلاج، وغالبا ما يكون هؤلاء الذين تتحسن أعراضهم الجانبية بمرور الوقت هم أصحاب الشكاوى الخفيفة وغالبا تلك المتعلقة بتأخير الإرجاز لا بفقدان الرغبة للجنس، إلا أننا يجب أن نتساءل ماذا عن إختفاء أو تحسن ذلك الأثر الجانبي في الإناث، وهو ما يحدث في نسبة قد تكون أقلّ من تلك المذكورة في الدراسة الأخيرة.

## ٢ - تقليل جرعة عقار الماسا:

ويعني ذلك أن يلجأ الطبيب بالاتفاق مع مريضته أو مريضه إلى تقليل جرعة العقار بعد حدوث التحسن المنشود أي أن تصبح الجرعة الدائمة (التي تمنع الإنتكاسة أو تكرار النوبة) Maintenance Dose أقل من الجرعة المبدئية التي أحدثت التحسن، ويجب ألا يلجأ الطبيب النفسي لذلك إلا مع مريض متفهم وعلى تواصل ومتابعة مع طبيبه المعالج لأن في الأمر مخاطرة ولا شك، وهناك في الدراسات ما يبين صلاحية هذه الاستراتيجية (Moore & Rothschild 1999)، وينصح أيضاً في هذه الحالة بجعل موعد أخذ جرعة الماسا مباشرة قبل أو بعد اللقاء الجنسي.

## ٣ - أخذ عطلة أسبوعية من الماسا Drug Holiday:

والمقصود التوقف عن تناول العقار يومين كل أسبوع من أجل تقليل الآثار

الجانبية وتحسين الوظيفة الجنسية وبما لا يؤثر على استمرار التحسن، وهذه الإستراتيجية تصلح مع بعض عقاقير الماسا وليس كلها فكلما كانت نواتج استقلاب العقار Drug Metabolism قصيرة المكوث في الدم كلما كانت العطلة الأسبوعية أفضل، لكن هذه الإستراتيجية لا تصلح مثلا مع عقار الفلوكستين لأن ناتج استقلابه طويل المكوث في الدم.

#### ٤ - استخدام عقار مضاد للمشكلة الجنسية الموجودة:

وإذا فشلت هذه الاستراتيجيات الثلاث يلجأ الطبيب إلى استخدام عقار يضاد أثر الماسا الجنسي، إلا أن المسألة هنا ليست أكثر من تجريب مبني على فهمنا الحالي لدور الناقلات العصبية في الوظيفة الجنسية، وهناك بعض العقاقير تستخدم للتعامل مع المشكلة منها:

(١) عقار الأمانتادين Amantadine: وهو عقار يزيد من نشاط الدوبامين الدماغي وبضاد أثر زيادة نشاط السيروتونين، وقد يستخدم باستمرار بجرعة صغيرة يوميا أو كبيرة فقط عند اللزوم قبل يومين على الأقل من موعد اللقاء الجنسي.

(٢) عقار البوسبيرون Buspirone: وذلك من خلال تأثيره على السيروتونين ولكن بألية مختلفة عن عمل الماسا، وقد بينت الدراسات أثرا طيبا للبوسبيرون في تحسين الأداء الجنسي للمعالجين بالماسا، وليس من الغريب أن آلية عمله غير مفهومة وهناك نظريات ترجع أثره العلاجي هنا إلى تأثيره الدوباميني، وغيرها ترجعه إلى تأثيره السيروتونيني المختلف نوعيا عن تأثير عقاقير الماسا، وبعضها لأحد نواتج استقلاب البوسبيرون، وكل ذلك غير مؤكد.

(٣) عقار البيوبروبيون Bupropion: وهو أحد مضادات الاكتئاب ويعمل من

خلال زيادة حثّ النور أدريئالين والدوبامين، أي من خلال آليّة مختلفة عن مضادات الاكتئاب العاملة على السيروتونين، وقد نشر عنه أنه جرب لتعديل آثار الماسا الجنسية الجانبيّة، وجدير بالذكر أن التفاعلات التي يمكن أن تنتج من استخدام البيوبريون مع الماسا في نفس الوقت قد تنتج آثارا مزعجة أو خطيرة في المريض.

(٤) عقار الميرتازيين الذي يعمل على النور أدريئالين والسيروتونين أيضًا، وجرب كذلك عقار النيفازودون كمضافات تضاد أثر الماسا الجنسي، وأعطى كل من هذين العقارين نتائج لا بأس بها.

(٥) عقار السيلدنافيل Sildenafil الفياجرا ويستخدم عند الحاجة، وقد أثبت العقار الأخير تأثيرا طيبا خاصة في النساء ويرجعون ذلك إلى قدرة السيلدنافيل من خلال أثره على أكسيد النيتريك على زيادة الدم والسخونة في منطقة الحوض وتسهيل التزليق المهبلي بالتالي، أي تحسين الأداء الجنسي للأثنى وتسهيل الإثارة، ويستخدم قبل اللقاء الجنسي بساعة أو نصف ساعة.

(٦) عقار السيروهيتادين Cyproheptadine: وهو مضاد للسيروتونين serotonin antagonist: يستخدم عند الحاجة أيضًا، واستخدام هذا العقار الأصلي هو علاج الحساسية وزيادة الشهية ولكنه يحسن من إعاقة الإرجاز الناتجة عن الماسا، ولعله أكثر الخيارات استخداما لأنه أرخص الخيارات، ومن عيوبه أنه يزيد النعاس.

(٧) مستخلص عشب الجينكو بيلوبا Ginkgo Biloba Extract:

واستخدمت أيضًا بعض المنشطات العصبية العامة كمشتقات الأمفيتامين، وبعض المنشطات الجنسية كاليوهيمين.

## اضطرابات النوم sleep disturbances

يعتبر من أشهر الآثار الجانبية للماسا حيث وجد أن ١٥-٢٠٪ من المرضى يعانون من الأرق insomnia، فهناك من يجدون صعوبة في الدخول في النوم فقط في بداية العلاج وهناك من تستمر معاناتهم ماداموا على العقار، وكذلك يشتكي كثيرون من عدم القدرة على النوم بعمق، ومن تكرر الإستيقاظ خلال الليل، وعلى العكس نجد من يزيد عقار الماسا من عمق أو ثقل نومهم، وإضافة إلى الأرق بأشكاله المختلفة نجد من يعانون من صرير الأسنان الليلي bruxism وأيضاً من التعرق الليلي، وهناك أيضاً كثرة التثاؤب وإن لم يتبعه نوم، أو لنقل تثاؤبا دون نعاس، وأخيرا يشتكي بعض المرضى بعد فترة من العلاج من زيادة الأحلام والكوابيس.

## الوزن

من أكثر الآثار الجانبية المتأخرة في الظهور والأكثر إيلا ما للمرضى زيادة وزن الجسد، بسبب إلترام المرضى بعقاقيرهم من مجموعة الماسا، وهذا الأثر لا يبدأ في الظهور قبل شهور طويلة من العلاج وربما بعد أكثر من سنة، ورغم أن زيادة الوزن على المدى البعيد من الإستمرار على أي من مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة بما فيها الماسا أو الكلوميبرامين، إلا أن ذلك لم يكن واردا في الأذهان مع أي من مجموعة الماسا التي اشتهرت وجربت حتى كمساعد على تطبيق برامج الحمية المنحفة ذلك أنه لما كان من المعروف أن زيادة السيروتونين المتاح في المشابك العصبية تعطي الإحساس بالشبع فقد جربت بعض عقاقير الاكتئاب من مجموعة الماسا SRIs (مبثبات إسترجاع السيروتونين ولكنها لم تعط نتائج يُعتدُّ بها في أغلب الحالات رغم ما تسببه من تثبيطٍ للشهية في بداية استخدامها، لم يكن متوقعا إذن أن تكون

عقاقير الماسا نفسها مثل عقاقير علاج الاكتئاب كلها تسبب زيادة في الوزن تختلف من شخص لشخص بطبيعة الحال.

إنسحاب الماسا: منذ ما يزيد على ثلاثة عقود هناك تقارير عن أعراض إنسحابٍ تحدثُ بعد إيقاف عقاقير الاكتئاب، فبعد سبع سنوات من ظهور أول عقار من عقاقير الماسا وهو الفلوكستين Fluoxetine ظهر سنة ١٩٩٢ أول تقرير طبي (Szabadi, 1992) عن أعراض الانسحاب من عقار الفلوفوكسامين Fluvoxamine، وتلاه في كل سنة واحد من مجموعة الماسا فلحقه الباروكسيتين (Paroxetine Gelenberg, 1993) ثم السيرترالين Sertraline (Louie et al.,1994) حتى وصلنا إلى آخرهم وأقلهم إحداثاً لأعراض الانسحاب وهو الفلوكستين (Einbinder, 1995) سنة ١٩٩٥، وتأخر ظهور التقارير عن عقار السيتالوبرام Citalopram، حتى سنة ١٩٩٨، وتلاه تقرير حالة بعد سنتين (Fernando et al.,2000)

#### معدلات الحدوث:

معدلات الحدوث الحقيقية لأعراض إنسحاب الماسا غير معروفة، إلا أن احتمالات الحدوث تزيد كلما كانت مدة بقاء العقار أو نواتج استقلابه أطول في الدم، ولذا فإن أكثر تقارير الحالات كانت من نصيب عقار الباروكسيتين (١, ٥%) وأقلها كانت من نصيب الفلوكستين إلا أن من المهم التنبيه إلى كون هذه النسب غالباً أقل من الحقيقية لأن النوعية المتاحة من الأبحاث هنا تعتمد على تقارير الأطباء، وكثيرون منهم لا يتوقعون أصلاً حدوث أعراض انسحاب للماسا وبالتالي لا يسألون المرضى عنها، فقد تكون المعدلات أعلى وقد تكون أعراض انسحاب أخفَّ شدة فيتم تجاهلها من قبل المرضى.

ويبقى سؤال هل تحدث أعراض الانسحاب في غير المرضى من الجنس القوقازي؟ وليس هذا بمستغرب لأن طريقة تعامل الجسد البشري مع عقاقير الماسا تختلف بحسب الأصل العرقي، فهناك أجساد يحدث فيها استقلاب سريع للماسا (٩٠٪) من القوقازيين (وهناك أيضاً أجساد تستقلب الماسا ببطء Slow Metabolisers of SSRIs، وهؤلاء أقل عرضة للمعاناة من أعراض الانسحاب بعد الماسا (Lejoyeux et al., 1996)، وغالب الظن أن العرب من هؤلاء لأن كثيراً من الآثار والتفاعلات الدوائية التي تحدث في القوقازيين مع الماسا لا تحدث عندنا.

#### أعراض متلازمة سحب الماسا:

تظهر أعراض انسحاب الماسا خلال مدة يوم وحتى عشرة أيام (باستثناء الفلوكستين الذي قد تظهر أعراض سحبه بعد أربعة أسابيع) من الإيقاف أو تخفيض الجرعة لأحد عقاقير الماسا بعد فترة من الاستخدام المنتظم لفترة لا تقل عن أربعة أسابيع، وتختلف تلك الأعراض عن كل من أعراض الماسا الجانبية وأعراض إرتداد أو إنتكاس الاضطراب النفسي الأصلي الذي أستخدم العقار لعلاجه، وعادة ما تكون أعراض انسحاب الماسا عابرة لا تطول أكثر من عشرة أيام وإن كانت في بعض الحالات تطول وتكون مزعجة جداً للمريض، لكنها تستجيب بسرعة لإعادة المريض إلى جرعته الأخيرة وعادة ما تستجيب المشكلة لتدرج عملية سحب العقار أي أن يتم سحبه ببطء أكثر وعلى مدى مدة أطول.

وقد يشتكي المرض من عرضٍ أو أكثر لكن ليس من كل الأعراض التالية:

في المجموع العصبي: خلل الإتزان، الشعور بالدوخة Dizziness وخفة الرأس Light-Headness، الدوار Vertigo، الرعشة، الزلز (التململ)

الحركي (Akathisia)، ونادرا تحدث تقلصات عضلية شديدة كتلك المعهودة مع مضادات الذهان.

في المجموع الحسي: إحساسات جلدية غير معتادة وغير مريحة كالتمميل وغيره، وأحيانا شعور لحظي بتيار من الكهرباء Electric Shock Sensations في جزء من الجسد غالبا بعد حركة ما لذلك الجزء، ومنها ما يحدث عند ثني الرقبة للأمام ما يشبه علامة تشخيصية عند طبيب الأمراض العصبية تدعى علامة ليرميت Lhermitte's sign التي تعني خللا وظيفيا في عمل الجزء الخلفي من الحبل الشوكي Posterior Spinal Cord.

في المجموع النفسي: القلق، نوبات بكاء Crying Spells، قابلية إستثارة مفرطة Irritability، نشاط زائد Overactivity، سلوك عدواني Aggression، وأحيانا نوبة هوس Mania شعور باختلال الإنية Depersonalisation، نقص التركيز، التوهان الواعي Confusion، مشكلات مع الذاكرة مزاج متدني Lowered Mood، وفيها يتعلق بالنوم: الأرق، أحلام نشطة حية الصور Vivid Dreams، كوابيس مزعجة Nightmares.

في المجموع الهضمي: نقص الشهية، الغثيان و/ أو القيء، نوبات المغص، وربما الإسهال.

أعراض الأنفلونزا: الصداع، الشعور بالإعياء، وجع العضلات، العرق، الضعف، الخفقان Palpitations، أي ما يشبه أعراض الأنفلونزا،

لماذا تحدث أعراض الانسحاب:

ولما كانت أعراض الانسحاب معروفة مع عقاقير الاكتئاب القديمة (ثلاثية الحلقة)، فإن محاولات تفسير سبب حدوث أعراض الانسحاب كانت كثيرا ما تتهم

أثر عقار الماسا على غير السيروتونين بالتسبب في حدوث تلك الأعراض، فمثلا أرجع السبب في حالة الباروكستين إلى تأثيره المضاد للأستيل كولين، وإلى قصر عمر بقائه في الدم بعد إيقاف الجرعة أو تغييرها، بينما أرجعت في حالة الفلوكستين إلى أثره على كل من الأستيل كولين والأدرينالين، وكذلك في عقار الفينللافاسن الذي يعمل على مستقبلات السيروتونين والأدرينالين ويشترك مع الماسا في عديد من الآثار الجانبية عند الاستخدام والانسحابية عند الإيقاف، إلا أن من الواضح أن سبب الأعراض الانسحابية يمكن أن يرجع أيضًا إلى رد فعل الجهاز العصبي على قلة المتاح من السيروتونين بعد فترة من توفره في مناطق الالتقاء العصبي، حيث أن تعود مستقبلات السيروتونين خلال فترة العلاج على وجود تركيز عالٍ من السيروتونين يؤدي بها غالبًا إلى تخفيض حساسيتها له، وعندما ينقص تركيزه بسبب إيقاف العقار فإن النقص الناتج في الأثر السيروتونيني قد يكون مسؤلاً عن الأعراض الانسحابية، لكن أفضل قول حتى الآن هو أن أعراض الانسحاب الناتجة عن إيقاف الماسا لا يمكن إرجاعها لتأثير العقار على ناقل عصبي واحد نظراً لأن الناقلات العصبية بوجه عام تعمل بتناغم مع بعضها البعض وتأثير عقار على أحدها يقابله الجهاز العصبي بتغييرات في الناقلات الأخرى زيادة أو نقصاً، وباختصار فإن تفسير آلية حدوث أعراض انسحاب الماسا غير معروفة.

### كيف يتعامل الطبيب النفسي مع أعراض الانسحاب؟

يجب تقييم شدة الأعراض الانسحابية أولاً، وفي حالة الأعراض الخفيفة الشدة يتم طمأنة المريض إلى كون هذه الأعراض عابرة لا تطول عن عشرة أيام على الأغلب.

والخيار الثاني فهو أن يعيد الطبيب مريضه إلى عقاره الذي أوقف ربما إلى جرعة

أقل من الجرعة الأخيرة أو إلى نفس الجرعة الأخيرة حسب شدة الأعراض ثم يتم بعد ذلك تخفيض الجرعة بتدرج أبطأ، والحقيقة أنه لا يوجد نظام تدرج في السحب متفقا عليه أو مدعوما بدراسات موضوعية وأما الخيار الثالث فهو معالجة أعراض الانسحاب بعقاقير أخرى فتستخدم مضادات الأستيل كولين مثل عقار البنزوتروپين Benztropine لعلاج أعراض المجموع الهضمي وكذلك زيادة العرق، وبعض أعراض المجموع العصبي كالتقلصات، وتستخدم عقاقير علاج القلق من مجموعة البنزوديازيبين Benzodiazepine وكذلك العقاقير المثبطة للبيتا Beta blocker مثل البروبرانولول Propranolol لعلاج أعراض المجموع الحسي والنفسي وبعض أعراض المجموع العصبي كالزلازل.

### مخاطر الاستخدام لـ S.R.I.:

قصور كبدي وكلوي، الحمل والرضاعة، الداء السكري، الصرع، الهوس Mania والهوس الخفيف.

### النداخلات الدوائية لـ S.R.I.:

لا يجوز تداخل S.R.I. مع (أملاح الليثيوم)، تريتوفان، M.A.O.I مثل فلنزين، الكحول، مسكنات الألم المورفينية، باربيتورات، أدوية الصرع مثل الفينيتوين).

وتشتمل المجموعة على المركبات التالية:

١ - الفلوكستين Flouoxetine: بروزاك: Prozac. ديوراذاك

الجرعة الدوائية: تبدأ بـ ٥ ملجم وكحد أقصى ٨٠ ملجم والجرعة المتوسطة ٢٠-٤٠ ملجم.

الشكل الصيدلاني: أقراص ٢٠ ملجم. كبسولات ٩٠ مجم

٢- فلوفوكسامين Flvoxamine: فافرين Faverin.

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ٥٠ ملجم وكحد أقصى ٣٠٠ ملجم والجرعة المتوسطة ١٠٠-٢٠٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥٠، ١٠٠ ملجم.  
ألية عمل الفافرين:

مثبط قوي لارتجاع الناقل العصبي السيروتونين في الفواصل بين الخلايا العصبية في الدماغ مما يؤدي لزيادة السيروتونين في هذه الفواصل.

### الآثار الجانبية:

معظم الآثار الجانبية خفيفة ومؤقتة في بداية العلاج أو عند زيادة الجرعة ولا يوجد عرض أو ضرر دائم أو مخل بوظائف أجهزة الجسم.

(١) الجهاز العصبي المركزي: القلق الهيجان النفسي الدوخة الصداع العصبية الرجفة اضطرابات النوم.

(٢) القلب والجهاز الدوري الدموي: الخفقان.

(٣) العين والأنف والأذن والحنجرة: (إظلام البصر) تغير حاسة التذوق.

(٤) الجهاز الهضمي: إنخفاض الشهية الإمساك أو الإسهال جفاف الفم القيء أو الرغبة في القيء اضطراب الهضم.

(٥) الجهاز التناسلي والبولي: اضطراب القدرة الجنسية مثل نقص الرغبة نقص الإنتصاب، تأخر أو عدم حدوث القذف، تكرار أو إحتباس في التبول.

(٦) الجهاز التنفسي: إحساس بضيق التنفس، كثرة التثاؤب.

(٧) الجلد: كثرة التعرق.

تفاعلات وتضاربات الدواء وتنبهات مهمة:

(١) يستعمل بحذر مع إعتلالات الكبد. ومع مرضى الصرع.

(٢) التدخين يقلل من فاعلية الفافرين.

(٣) لا يصلح ولا يستعمل الفافرين لعلاج الأطفال.

(٤) يستعمل بحذر مع كبار السن وتحت إشراف الطبيب فقط.

(٥) يتعارض بشدة مع تناول الخمر.

٣- باروكسيتين Paroxetine سيروكسات Paxetin باروكسيتين Paxetin.

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ١٠ ملجم وكحد أقصى ٥٠ ملجم والجرعة المتوسطة

٢٠-٤٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: موجود على شكل أقراص بقوة ١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٠

ملجم وحديثا قدم على شكل أقراص بمفعول طويل بقوة ٢٥ ملجم. كما يوجد على

شكل شراب (معلق) بطعم البرتقال بقوة ١٠ ملجم / ٥ مل. (الموجود في مصر

٢٠ مجم)

### الأعراض الجانبية:

(١) الجهاز العصبي المركزي: أحلام مزعجة، قلق وتوتر (بداية العلاج غالبا)،

دوخه وصداع، اضطرابات النوم (زيادة أو نقصان)، رجفه، خدر في الجسم.

(٢) القلب والجهاز الدوري الدموي: ألم في الصدر، هبوط بسيط في ضغط الدم،

خفقان.

(٣) الجهاز الهضمي: ألم البطن، إمساك أو إسهال، جفاف الفم، زيادة أو نقص

الشهية للطعام وكذلك الحال بالنسبة للوزن، القيء.

٤) الجهاز التناسلي والبولي: ضعف الرغبة الجنسية، مشاكل في القذف (التأخر مثلاً) وهذا قد يستخدم كأحد دواعي استعمال السيروكسات، تأخر أو عدم الوصول للرغبة الجنسية (الشبق) لدى الرجال والنساء، عدم أو ضعف الانتصاب لدى الرجال، التبول المتكرر.

٥) الجلد: زيادة التعرق، الحكة والحساسية.

٦) أعراض أخرى: كثرة الشاؤب.

### محاذير:

يفضل أخذ السيروكسات مع الطعام.

لا يتم تناول الدواء مع الأدوية المسيلة للدم مثل الورفارين (Warfarin) إذ أن استخدام السيروكسات يتعارض تماماً مع هذه الأدوية.

٤ - سيرترالين Sertraline: لوسترال: Lustral. سيرباس

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ٥٠ ملجم والحد الأقصى ٢٠٠ ملجم.

والجرعة المتوسطة ١٠٠-١٥٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٥٠ ملجم، ١٠٠ ملجم (سيرباس).

٥ - سيتالوبرام Citalopram سيرام، سيرامكس

الجرعة الدوائية: نبدأ بـ ١٠ ملجم وكحد أقصى ٨٠ ملجم والجرعة المتوسطة

٢٠-٤٠ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٢٠، ٤٠ ملجم. شراب بتركيز ١٠ ملغم/٥ مل.

### آلية العمل:

مثبط قوي لإرتجاع الناقل العصبي السيروتونين في الفواصل بين الخلايا

العصبية في الدماغ مما يؤدي لزيادة السيروتونين في هذه الفواصل.

### الآثار الجانبية:

- ١) الجهاز العصبي المركزي: ضعف التركيز، رجفة، العصبية، قلق، صداع، دوخة، اضطراب النوم
- ٢) القلب والجهاز الدوري الدموي: انخفاض ضغط الدم، تسارع ضربات القلب.
- ٣) الجهاز الهضمي: ألم البطن، جفاف الفم، القيء، نقص (أحيانا زيادة) الشهية، تغير الطعم.
- ٤) الجهاز التناسلي والبولي: اضطراب الطمث، ضعف القدرة الجنسية واضطراب القذف، تكرار التبول.
- ٥) اضطرابات الايض: انخفاض (أحيانا زيادة) الوزن.
- ٦) الجهاز العضلي: آلام العضلات.
- ٧) الجلد: الحكة، زيادة التعرق، طفح.
- ٨) أخرى: كثرة التثاؤب.

### نبيه

يتعارض الدواء بشدة مع شرب الخمر، ومفعول الدواء لا يتأثر بالطعام.

٦- فينلافاكسين Venlafaxine: إيفكسور: Effixor.

الجرعة الدوائية: تبدأ ب ٥, ٣٧ ملجم والجرعة القصوى ٣٧٥ ملجم.

والجرعة المتوسطة ٧٥-٢٢٥ ملجم.

الأشكال الصيدلانية: أقراص ٧٠، ١٥٠ ملجم.

- ١- مركب الفينيلافاكسين يثبط إعادة التقاط السيروتونين والنورأدرينالين في الجرعات العلاجية، والدوبامين في الجرعات الكبيرة أيضاً.
- ٢- لا يثبط المستقبلات الكولينية أو الهستامينية أو الأفيونية أو الأدرينالية.
- ٣- الفينيلافاكسين يسبب أعراض هضمية، وسن، عصبية، دروخة، أعراض جنسية، وقد يسبب ارتفاعاً طفيفاً في ضغط الدم الشرياني.
- ٤- يسحب تدريجياً خلال ٢٠٤ أسابيع لأنه قد يسبب أعراض انسحابية.
- ٥- يرفع مستوى الهالوبريدول بالدم

(٧) إيسيتالوبرام Escitalopram سبرابرو، سبرالكس

- ١- منح مكتشفو طريقة تصنيعه جائزة نوبل للكيمياء عن سنة ٢٠٠١.
- ٢- نصف عمره النصفى ٢٧-٣٢ ساعة.
- ٣- أكثر أنواع المجموعة انتقاءاً للسيروتونين وبالتالي أعراضه الجانبية الهضمية والجنسية هي الأشهر.
- ٤- جرعته الدوائية من ١٠-٢٠ مجم يومياً ولا علاقه له بالطعام أو بالنوم.

\*\*\*