

جامعة الجزائر 2
قسم علم النفس

محاضرات في علم النفس الادوية

أ.د سائل حدة وحيدة

لطلبة سنة ثالثة علم النفس العيادي

19 افريل 2020

o.sail@univ-alger2.dz

تصنيف الأدوية النفسية والأعراض الجانبية

2. مضادات الاكتئاب Les antidépresseurs

إن اكتشاف هذه الفئة من الأدوية النفسية أحدث ثورة في التكفل باضطراب نفسي المسبب للعجز وسمحت لمرضى يتألمون في الجسد وفي الروح سواء تعلق الأمر باكتئاب ثانوي *dépression réactionnelle* أو اكتئاب داخلي *dépression endogène*. تدريجيا تم إثراء هذه الفئة من الأدوية بمراحل مهمة مثل اكتشاف الخصائص المضادة للاكتئاب لدواء *iproniazide* ثم وضع جزيئات *des imipraminiques* (المعروفة بمضادات اكتئاب ثلاثية الحلقات)، وتسويق دواء *la fluoxétine* والأدوية التي تعمل على السيروتونين *les IRS* وحاليا توجد مجموعة من الأدوية ذات تأثير فارماكولوجي متنوع لعلاج اضطرابات المزاج. وتبقى مضادات الاكتئاب موضوع مناقشة ونقد وتعديل لتحسين الصحة النفسية للفرد (Bordet, 2008).

عموما لمضادات الاكتئاب بكل أنواعها تأثيرات على المزاج المكتئب وعلى ببطء النشاط، ولكنها تختلف فيما بينها حسب التأثيرات الجانبية وحسب تأثيرها على الأعراض المرتبطة بها. وعليه توجد مجموعات من الأدوية المضادة للاكتئاب يمكن تصنيفها حسب تأثيرها الكيميائي في الفئات التالية:

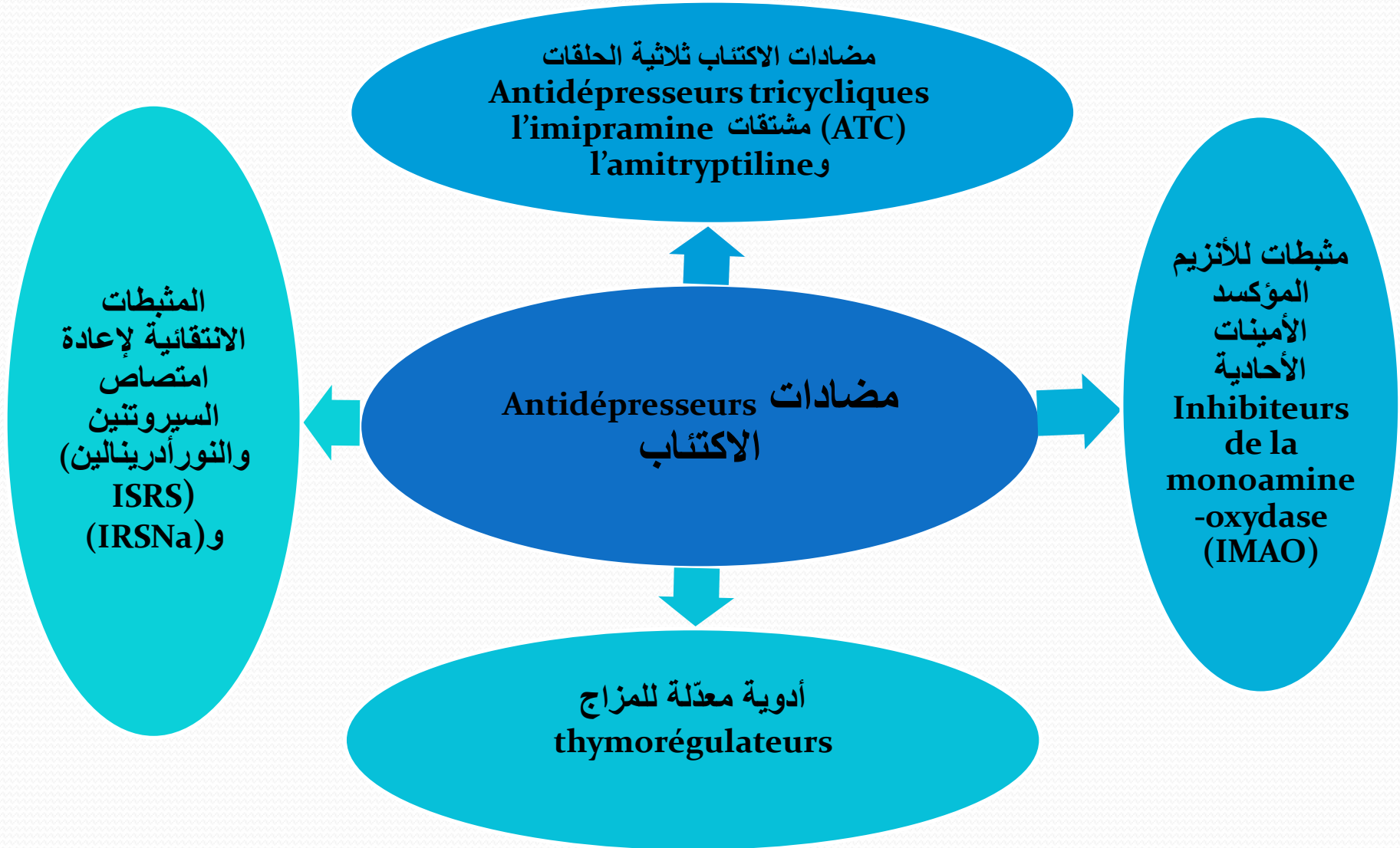
• مضادات اكتئاب ثلاثية الحلقات او les tricycliques (ou imipraminiques)

الجيل الأول
1^{ère} génération

• مضادات الاكتئاب الجديدة، المثبطات الانتقائية لإعادة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين (ISRS)
inhibiteurs spécifiques la recapture de la
les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
noradrénaline (IRSNa)

الجيل الثاني
2^{ème} génération

توجد عدة أنواع الاكتئاب المصنفة في الفئات التالية (Varache-Lembège, 2007):



1.2 الاضطرابات الاكتئاب حسب تصنيف DSM5

تشمل اضطرابات الاكتئاب حسب الدليل التشخيصي DSM5 للجمعية السيكاترية الأمريكية APA: اضطراب المزاج المتقلب المشوش مع خلل في تنظيم الانفعال trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle وهو يمس الأطفال قبل 10 سنوات، يتميز أساسا بالعدوانية واضطراب المزاج وقد يستمر لمدة 12 شهرا (Association Psychiatrique Américaine, 2013):

- اضطراب الاكتئاب المميز trouble dépressif caractérisé
- اضطراب الاكتئاب المستمر (اضطراب المزاج) trouble dépressif persistant (dysthymie)
- اضطراب سوء المزاج قبل الطمث trouble dysphorique prémenstruel
- اضطراب الاكتئاب التابع لاستعمال مادة trouble dépressif induit par une substance
- اضطراب الاكتئاب التابع للإصابة بمرض طبي Trouble dépressif dû à une affection médicale.

تدوم أعراض الاكتئاب من أسبوعين إلى 12 شهرا، تتميز
بأعراض مفصلة حسب الاضطرابات المذكورة أعلاه(أنظر في
الدليل) وهي تتميز عموما بـ:

- مزاج اكتئابي(الشعور بالحزن، بفقدان الأمل، بالفراغ)،
- فقدان الاهتمام والرغبة في الأنشطة اليومية،
- فقدان الوزن،
- الأرق أو النوم الزائد كل يوم،
- الانفعال أو بطئ نفسي-حركي يوميا،
- الشعور بالتعب أو فقدان الطاقة تقريبا يوميا،
- الشعور بالدونية وبالذنب المبالغ فيه أو غير المناسب(قد يكون على شكل هذاء)
يوميا،
- ضعف التفكير والتركيز يوميا،
- أفكار الموت المتكررة مع أفكار انتحارية أو محاولة الانتحار.
- قد يدوم الاكتئاب لمدة سنتين ليصبح مستمرا(اضطراب المزاج)، وتختلف
اضطرابات الاكتئاب حسب زمن ظهورها ومدتها.

2.2 دواعي وصف مضادات الاكتئاب

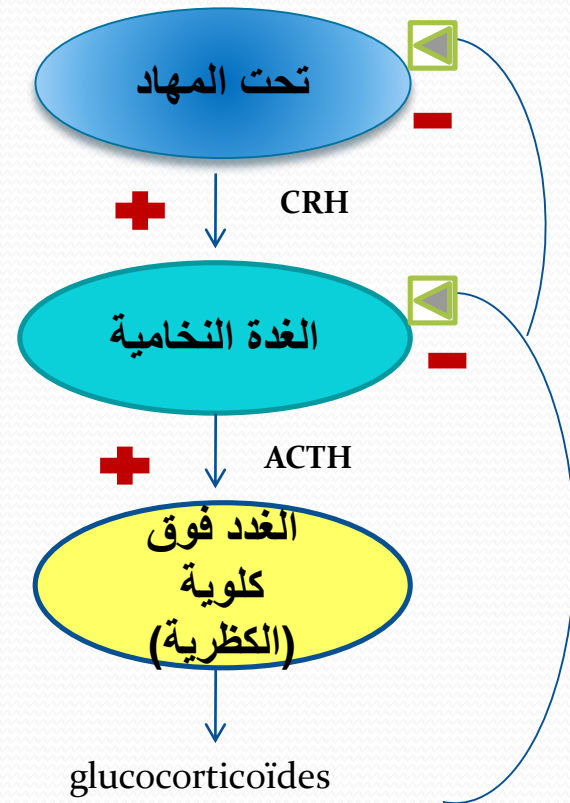
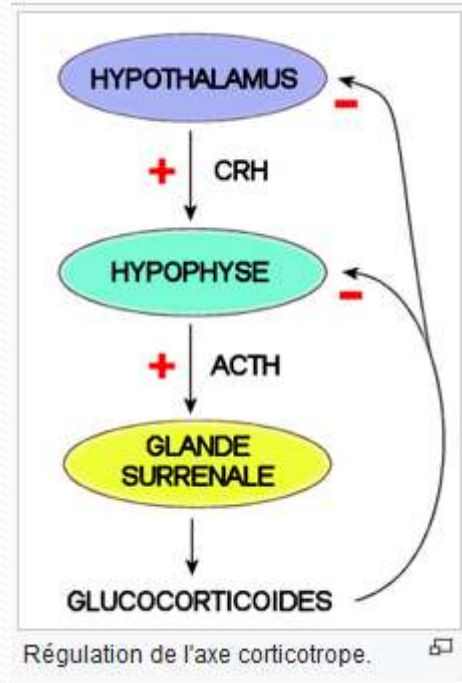
- تستعمل مضادات الاكتئاب حسب طبيعة الحالة ونتائج تأثيرها لهذا توصف حسب الخصائص الفردية لدى أطفال من 6-8 سنوات إلى 18 سنة والراشدين لعلاج الحالات التالية:
- كل أنواع الاكتئاب (التابعة للحصر، الفصام، الإدمان على الكحول والمخدرات)
- اضطرابات الوسواس القهري
- اكتئاب قبل الطمث
- اضطراب الهلع
- الحصر العام والحصر الاجتماعي
- اضطراب الأكل (شره الطعام)
- الم التابع لمرض السكري
- اضطراب الضغط ما بعد الصدمة (Milea, 2010).

3.2 المظاهر الفيزيولوجية للاكتئاب

- سمحت البحوث في البيولوجيا العصبية (Bordet, 2008)، خاصة تلك التي تناولت ميكانيزمات نشاط مضادات الاكتئاب، بتحقيق التطور في المعرفة حول الفيزيولوجيا الاكتئاب. وأصبح معروفا تأثير الضغط والمحور الهيپوتلاموس-النخامية-الكظرية *l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien* التابع للتأثيرات نشاط *des glucocorticoïdes*. يشمل ذلك أيضا اضطراب عام للأنظمة البيولوجية التي تلاحظ عند المرضى المصابين بالاكتئاب. إن اضطراب النقل العصبي بسبب قصور نشاط الأنظمة احادية الأمينات *monoaminergiques* يمثل الميكانيزم العصبي الكيميائي الذي حضي بالدراسة حول الاكتئاب.
- ويتأثر النظام الدوبامينرجي من الاكتئاب (Bordet, Thomas & Dupuis, 1999) وبالتحديد في المسار الدامغ المتوسط-القشرة *mésocorticolimbique* بحيث ينخفض نشاط مستقبلات الدوبامين فيه، خاصة في نواة *accumbens* التي تتدخل في الاستجابات السلوكية والانفعالية، يتدخل هذا المسار في القدرة على الشعور بالمتعة، واضطرابها يساهم في ظهور الاكتئاب

4.2 المظاهر الفيزيولوجية للاكتئاب (تابع) في الحالة العادية

في الحالة العادية



CRH : corticotropin-releasing hormone. ACTH : adrenocorticotrophic hormone

HSS: hypothalamo-hypophyso-surrénalien

✚ يفرز تحت المهاد CRH وهي هرمونات تنشط قشرة الغدة النخامية التي بدورها تفرز ACTH وهو هرمون ينشط قشرة الغدة الكظرية او فوق الكلوية التي تنشط افراز الادرينالين والكورتيزول، عبر المحور تحت المهاد- نخامية- كظرية HSS

✚ الكورتيزول (glucocorticoïdes) يرسل بدوره عبر ترديد للغدة النخامية وتحت المهاد لتوقيف افرازاتهما. فهو يمارس تحكم الارتدادي السلبي rétrocontrôle négatif

في الحالة الاكتئاب

ماذا يحدث؟

ينتج انخفاض التحكم الارتدادي السلبي من انخفاض في نشاط الهيبتالاموس-النخامية تجاه مستقبلات glucocorticoides التي يفترض أنها تثبط نشاط النورونات التي تعمل بـ CRH. بالتالي تعمل مضادات الاكتئاب على رفع من نشاط هذه المستقبلات بعد عدة أسابيع.

من جهة أخرى يرتبط هذا الخل الفيزيولوجي (Bordet, 2008) بضمور في مناطق عصبية مثل حسان البحر hippocampe. وتعتبر اضطرابات مشبكية أساس الخل في أنظمة الأمينات الأحادية. تتمثل هذه الأخيرة في: الدوبامين، النورأدرينالين والسيروتين التي تعمل في العادة على التحكم في وظائف: المعرفة، الانفعال والمزاج. وحين تكون هذه الأنظمة مضطربة، يجد المرضى صعوبة في تسيير انفعالاتهم، مع اضطرابات المزاج من نوع الاكتئاب. وتعتبر السيروتين والنورأدرينالين الأنظمة التي تنشط أكثر تحت تأثير العلاج بمضادات الاكتئاب. ويتم ذلك بثلاث طرق: كفت الأنزيم المسؤول عن تفكيك هذه النواقل العصبية l'enzyme de dégradation ، كفت أنظمتها في إعادة الامتصاص de recapture ، وكفت المستقبلات قبل المشبكية.

على سبيل المثال يعمل دواء l'imipramine على تعطيل إعادة امتصاص الأمينات الأحادية les mono-amines (الدوبامين، النورأدرينالين والسيروتينين).
وتعمل مضادات الاكتئاب على كفّ بطريقة غير منتقاة لأنظمة النورأدرينالي والسيروتيني، أما الكفّ الانتقائي يتم في النقل السيروتيني بالتالي ولدت أدوية تعرف بـ inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) (Bordet, 2008).

5.2 تصنيف الأدوية المضادة للاكتئاب

يتم عرض قائمة الأدوية المستعملة في الجزائر: الأدوية التي تم تحيين قائمتها في 2017 وكذا الاعتماد على (Pollet & Berchot, 2014, pp.24-26).

جدول(4): مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات من الجيل الأول
Première génération : les tricycliques (ou imipraminiques)

DCI	الاسم التجاري	طبيعة الدواء	الصورة المتاحة	الجرعة	بداية النشاط	زمن نصف الحياة
Clomipramine	Anafranil	مضاد للاكتئاب الاساسي كما يوصف لعلاج نوبة الهلع والتوسوس القهري وغيرها	أقراص 75-25 ملغ حقن: 25 ملغ/مل	75-150 ملغ	عموما من 1-3 أسابيع	21 ساء
Amitriptylline	Laroxyl		أقراص 25-10 ملغ نقط 4% حقن شراب 50 ملغ/2مل	75-250 ملغ		40-22 ساء
Trimipramine	Surmonti 1		أقراص 100-25 ملغ نقط 1 ملغ شراب 4%	75-150 ملغ		24 ساء

- اكتشفت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات في السنوات 1960، وهي فعالة في علاج اضطرابات الاكتئاب الشديدة، كما توصف لعلاج نوبات الهلع، اضطرابات الوسواس القهري، والاضطرابات الأخرى.
- تحمل أعراضاً جانبية مختلفة كانهخفاض ضغط الدم، الإمساك، جفاف الحلق، واضطرابات في الرؤية.
- كما يوجد مضاد اكتئاب من نوع آخر ذو نشاط مختلط وهو Miansérine (Athytil) ينشط برفع نسب تجديد الأدرينالين تعدّل النوم الذي يكون مضطرب أثناء نوبات الاكتئاب.

جدول (5): مضادات الاكتئاب من الجيل الثاني (ISRS) و (IRSNa)



DCI	الاسم التجاري	طبيعة الدواء	الصورة المتاحة	الجرعة	بداية النشاط	زمن نصف الحياة
Paroxétine	Deroxat	ISRS مضاد للاكتئاب كما يوصف لعلاج اضطرابات الحصر ذوية الهلع والوسواس القهري وغيرها وهي	أقراص 20 ملغ	50-10 ملغ	عموماً من 1-3 أسابيع	24 ساء
Fluoxétine	Prozac		كبسولات 20 ملغ	60-20 ملغ		6-4 أيام
Sertraline	Zoloft		كبسولات 50 ملغ	200-50 ملغ		26 ساء
Citalopram	Seropram		أقراص 20 ملغ	60-20 ملغ		33 ساء
Escitalopram	Seroplex		أقراص 10-20 ملغ	20-10 ملغ		30 ساء
Venlafaxine	Effexor	ISRN مضاد للاكتئاب الأساسي كما يوصف لعلاج اضطرابات الحصر ذوية الهلع والوسواس القهري وغيرها وهي	كبسولات 37.5-75 ملغ	225-75 ملغ		15 ساء

تعتبر الأدوية المضادة للاكتئاب من الجيل الثاني الأكثر وصفا وهي تحمل أعراضا جانبية هضمية (غثيان، تقيء، الدوخة) أو اضطرابات جنسية، وغالبا ما يتم وصفها على شكل علاج وحيد .monothérapie

6.2 الحركة الدوائية

للأدوية المضادة للاكتئاب نفس الحركة الدوائية التي تم عرضها سابقا، يكون امتصاص على المستوى المعوي-المعدي يتم بشكل جيد لدى أغلبية المرضى، بينما يكون الاسقلاب على مستوى الكبد مختلف من شخص لآخر. ويكون توزيعها في الجسم مهما جدا. ويتم الاستخراج عن طريق الكلية، يكون الاختلاف بين الجيل الأول والثاني في الأعراض الجانبية ومدة التأثير وكذا مدة بقاءها داخل الجسم.

وأغلبية هذه الأدوية مدة نصف حياتها 24 ساعة ويتحقق التأثير بعد 2-3 اسابيع بجرعات ثابتة. تعتبر الأعراض الجانبية لثلاثية الحلقات كثيرة نسبيا وتعتبر مشكلا كبيرا، تسبب عدم الالتزام بالعلاج لدى المرضى.

تبلغ نصف مدة الحياة لدواء miansérine (Athymil) من 15 إلى 20 ساعة، يرتبط اسقلابه بالأنزيم (كما هو الحال في كل مضادات الاكتئاب) CYP450 وهو يختلف من مريض لآخر.

وتبلغ نصف مدة حياة الدواء الانتقائي المثبط لإعادة امتصاص النواديرينالين ISRN 12 ساعة.
كما تبلغ نصف مدة حياة ISRS بين 12 ساعة الى 15 يوما حسب الدواء (Aubry, Berney, Besson & Curtis, 2015, pp.7-22).

يظهر تحسن في بعض أعراض الاكتئاب بعد أسبوع من تناول مضادات الاكتئاب ولكن نشاطها طويل يظهر بعد أسبوعين على الأقل، تتوقف التأثيرات على الجرعة وخصائص المريض والالتزام بالعلاج. غالبا ما تستعمل ثلاثية الحلقات في الحالات الخطيرة، بينما تستعمل الأدوية المنتقة في الاكتئاب المتوسط والبسيط.

وقد تضاف لها أدوية أخرى حسب شدة المرض مثل أو مضادات القلق في حالات اضطرابات الحصر المصاحبة باكتئاب كما توصف مضادات الذهان مع مضادات الاكتئاب في الحالات الاكتئابية الخطيرة المصحوبة بالملاخوليا للتخفيف من الحصر وخطر الانتحار (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2006, pp.7-8).

7.2 الأعراض الجانبية لمضادات الاكتئاب

تتميز مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات بخصائص مثبطة لمستقبلات الهيستامين H₁، والموسكارينية و α -1 الأدرينارجية، بالتالي فهي تحدث اضطرابات على مستوى مختلف الأجهزة وأهمها اضطرابات قلبية وعائية بسبب التسمم بالدواء لهذا يتطلب الأمر إجراء فحص منتظم بمخطط القلب للكشف عنها (Giaroli, 2010).

تظهر أعراض جانبية (Konne, 2012): ترتبط بطبيعة المرض: خطر الانتحار خاصة إذا تم تناول آخر كمشتق البنزوديازيبين في بداية العلاج، وقد تظهر حالة الهوس، والهذاء.

كما تظهر أعراض في الجهاز العصبي المستقل: تأثيرات مضادة للكولين كالإمساك، وجفاف الحلق، زغللة الرؤية، توسع حدقة العين، عدم انتظام دقات القلب، عدم القدرة على الانتصاب لدى الرجل، احتباس البول، التعرق مع نفث الحرارة، ضعف الإدراك في المواضيع مع المخاطر (كبار السن والخرف) حتى الهذيان، وخطر الزرق glaucoma.

كما تسجل تأثيرات وعائية قلبية مرتبطة بالنشاط الأدرينالين، انخفاض في ضغط الدم الوضعي orthostatique، الدوخة، السقوط، ارتفاع دقات القلب، اضطراب في نظام القلب، اضطراب التوصيل في القلب.

كما تظهر تأثيرات عصبية: ارتعاش في الأطراف، اضطرابات اليقظة، النعاس المتكرر، انخفاض عتبة الصرع لدى أفراد لهم استعداد للإصابة به، عسر الكلام، والهذيان.

كما تظهر اضطرابات بسبب التأثير المضاد للهيستامين مثل زيادة الوزن.

وقد تظهر اضطرابات أخرى: في الكبد والكلى وفي الجهاز الهضمي (الغثيان) وانخفاض الرغبة الجنسية (Konne, 2012).

7.2 الأعراض الجانبية لمضادات الاكتئاب (تابع)

وتتعلق تأثيرات ISRS باضطرابات هضمية: إسهال، غثيان، تقيء (بسبب التأثير على مستقبلات $5HT_3$). كما تظهر اضطرابات النوم (أرق)، التهيج، الصداع، والتعرق، اضطرابات الرغبة الجنسية، تناذر سيروتونارجي بسبب زيادة تركيزها في المشبك العصبي، الإثارة، حمى، قشعريرة، والإسهال، وعدم انتظام دقات القلب، انخفاض أو ارتفاع ضغط الدم، فرط المنعكسات، والحركات غير طبيعية، واضطراب اليقظة وتناذر الخلط العقلي قد يتطلب التوقف عن العلاج، وحتى الاستشفاء. زيادة أو انخفاض في الوزن، تغير المزاج، وانخفاض عتبة الصرع.

بينما تكون تأثيرات IRSNA مضادة للكولين: جفاف الحلق، احتباس البول. ولها تأثير على الأدرينالين بالتالي قد يرتفع أو ينخفض ضغط الدم. أما تأثيرها على السيروتونين في الجهاز العصبي المحيطي يظهر على شكل غثيان وتقيء واضطرابات جنسية، والتعرق. بالإضافة الى تأثيرات هذه الأدوية المضادة لمستقبل H_1 : النعاس، الأرق. وقد تحدث بعض هذه الأدوية وهي غير مستعملة في الجزائر إلى الانتحار بسبب تخفيض عتبه لدى المريض مثل دواء milnacipran.

8.2 تعليمات حول معاينة مضادات الاكتئاب

- نظرا للتنوع الكبير للأدوية المضادة للاكتئاب والحاجة إلى تحسين العلاج، أجمع عدد كبير من الخبراء المنظمات على تحديد تعليمات للتسيير الحسن للعلاج منها:
- الاتحاد العالمي لجمعيات الطب النفسي البيولوجي World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
- في فرنسا الهيئة العليا للصحة -HAS- Haute Autorité de Santé
- le NICE في المملكة المتحدة،
- والولايات المتحدة، الجمعية الأمريكية للطب النفسي - American Psychiatric Association (APA) (على الرغم من أنها تعود إلى عام 2000)،
- ومركز البحوث أمريكي للبحث في الصحة - Health Research Center - AHRQ.
- والشبكة الكندية لعلاج المزاج والقلق le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT)، يحدّد خبراء هذه الهيئات كيفية معاينة هذه الأدوية واتخاذ الحذر الشديد في ذلك.

8.2 تعليمات حول معاينة مضادات الاكتئاب (تابع)

- يتم اختيار العلاج حسب خطورة الأعراض الاكلينيكية وكذا تفضيل المريض، وعليه ينصح
- بالعلاج المعرفي السلوكي كعلاج وحيد لعلاج نوبات الاكتئاب الخفيفة والمتوسطة إذا أراد المفحوص ذلك،
- كما يتم تعيينها في النوبات الشديدة إلى جانب العلاج النفسي، يتم العلاج خلال 4-9 أشهر ثم تخفض الجرعات.
- في معظم البلدان يتم علاج الاكتئاب بالأدوية (ISRS, IRSN et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO) للعلاج الخارجي،
- أما بالنسبة لحالات الاكتئاب الخطيرة التي تستدعي الاستشفاء، يتم وصف les imipraminiques (surtout amitriptyline) وقد توصف مع أدوية أخرى حسب ما هو معمول به في البلد.

3. العلاج بمعدّلات المزاج les thymorégulateurs ou normothymiques

هي أدوية توصف في حالات خاصة، منها ما هو مضاد للصرع وفي نفس الوقت تعدّل المزاج توصف لعلاج الاضطراب ثنائي القطب وهي توصف كعلاج مساند في هذا النوع من الاضطراب لأن العلاج الموحد بمضادات الاكتئاب يؤدي إلى تكرار نوبات الهوس والاكتئاب. وأهم ما يستعمل في الجزائر نجد:

جدول (6): معدّلات المزاج les thymorégulateurs ou normothymiques

الاسم التجاري	DCI	طبيعة الدواء	الصورة المتاحة	الجرعة	بداية النشاط	زمن نصف الحياة
Tegretol	Carbamazépine	علاج نوبات الاكتئاب في الاضطراب ثنائي القطب والنوبات الحادة للمرض	أقراص -200 400 ملغ	800-400 ملغ		24-16 سا
Dépakin e	Valproate de sodium		أقراص -250 -300 500 ملغ	-750 1200 ملغ		17-15 سا
Lamictal	Lamotrigine		أقراص -50 -25 100 ملغ	300-200 ملغ		14 سا

اكتشفت معدّلات المزاج في السنوات 1960، وهي فعالة في علاج نوبات الاكتئاب التي تظهر في الاضطراب ثنائي القطب، وتوصف للوقاية من نوبات الاكتئاب والهوس، والحالات الحادة لهذا المرض. ويساعد العلاج بهذه الأدوية في التخفيف من عدد النوبات وفي شدة المرض، وتحسن من الحالة العامة للمريض. يدوم العلاج من 2 إلى 3 سنوات حسب التفاوض مع المريض، بالتالي هو علاج طويل المدى (Pollet & Berchot, 2014).