



درمانهای دارویی اختلالات افسردگی

دکتر سلیمانی



مدیریت افسردگی

- ✔ ارزیابی تشخیصی جامع (روانپزشکی، طبی و سایکوسوشیال)
- ✔ ارزیابی بی خطر بودن بیمار برای خود و دیگران
- ✔ ارزیابی و مشخص کردن نقایص عملکردی بیمار
- ✔ مشخص کردن محل درمان
- ✔ انتخاب نوع درمان (دارویی، رواندرمانی و یا درمان ترکیبی)
- ✔ ایجاد یک رابطه درمانی
- ✔ مونیتور کردن وضعیت روانپزشکی و بی خطر بودن بیمار
- ✔ آموزش به بیمار و خانواده
- ✔ تقویت پذیرندگی دارویی بیمار
- ✔ مشخص کردن علایم اولیه عود



اندیکاسیونهای بستری کردن

- ✔ لزوم انجام اعمال تشخیصی
- ✔ خطر خودکشی یا آدم کشی
- ✔ کاهش واضح توانایی بیمار در کسب غذا و داشتن سر پناه
- ✔ سابقه پیشرفت سریع علایم
- ✔ متلاشی بودن نظام حمایتی معمول بیمار



آموزش به بیمار

- ✔ توضیح در مورد علل بیوسایکوسوشیال بیماری
- ✔ عدم اعتیاد به داروها
- ✔ نیاز به ۳-۴ هفته زمان برای اثر
- ✔ ظهور عوارض در ابتدا
- ✔ بهبودی خواب و اشتها و بعد افسردگی و نومیدی
- ✔ در نظر داشتن خطر خودکشی



درمان فاز حاد

▼ انتخاب درمان اولیه

- بر اساس شدت بیماری، تاریخچه بیماری و پاسخ مثبت قبلی، عوارض جانبی ...
- دارویی، سایکوتراپی یا ترکیب این دو یا ECT

▼ انتخاب آنتی دپرسانت

- بر اساس عوارض، هزینه، ترجیح بیمار، تحمل بیمار، بیماریهای همراه، نوع افسردگی (آتی پیک، سایکوتیک، BID)

▼ انتخاب سایکوتراپی

- ترجیح بیمار، مشکلات همراه
- ▼ عدم پاسخ درمانی بعد از ۴-۵ هفته
- تقویت دارو
- جایگزینی دارو



فاکتورهای تعیین کننده انتخاب داروی ضد افسردگی

Patient specific

- Patients preference
- Previous history of response/tolerability to medication in the patient or family member
- Past side effects with medication
- Other medication being taken – drug interactions
- Patient's age – with increasing age the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes become more important
- Comorbid medical illness (e.g., glaucoma, cardiac conditions)
- Comorbid psychiatric disorder/symptoms
- Gender issues – sexual dysfunction
- Intellectual and psychological capacities

Drug specific

- Side effects
- Cost
- Dosing strategy
- Type of formulation - Tablet, Cap, Syrup
- Safety in overdose (Relative Toxicity) - fatal overdose is significantly
- Lower with SSRIs than with tricyclic antidepressants



فاز استمرار

۱۶-۲۰ هفته رمیشن کامل و پایدار از فاز حاد ▼



فاز نگهدارنده

❖ ریسک عود

- تعداد و شدت اپیزودهای قبلی، حالات همراه (وجود یک تشخیص روانپزشکی غیر افکتیو اضافی، وجود یک بیماری طبی مزمن)، علایم باقیمانده بین اپیزودها، فاصله کم بین حمله ها و سابقه فامیلی قوی از اختلالات خلقی
- خودکشی، سایکوز، نقایص عملکردی شدید روانی اجتماعی

❖ ترجیح بیمار



قطع درمان حاد

- ✓ در نظر داشتن احتمال عود
- ✓ قطع تدریجی دارو حداقل طی چند هفته
- ✓ در صورت عود، از سر گرفتن درمان موفق قبلی



داروهای موجود ضد افسردگی

- ✓ BZD
- ✓ Bupropion
- ✓ Calcium channel inhibitors
- ✓ Carbamazepin , Li , Valproate Na
- ✓ MAOIs
- ✓ Nefazodone
- ✓ Reboxetine
- ✓ **SSRIs**
- ✓ Sympathomimetics and related drugs
- ✓ Thyroid hormones
- ✓ Trazodone
- ✓ **Tricyclics and tetracyclics**
- ✓ Venlafaxine
- ✓ ECT
- ✓ Mirtazapine



SSRIs

- ✓ داروی خط اول درمان افسردگی، OCD، پانیک
- ✓ فلوکستین، پاروکستین، سرتالین، سیتالوپرام، فلووکسامین، اس سیتالوپرام و ویلازودون
- ✓ مکانیسم اثر: مهار اختصاصی باز جذب سروتونین توسط نورونهای پیش سیناپسی

SSRIs

نام دارو	حداکثر سطح پلاسمائی (H)	نیمه عمر	نیمه عمر متابولیت	حداکثر غلظت پایدار (روز)	اتصال به Pr%
فلوئوکستین	۶-۸	۴-۶ روز	۷-۹ روز	۲۸-۳۵	۹۵
فلووکسامین	۳-۵	۱۵ ساعت		۵-۷	<u>۸۰</u>
پاروکستین	۵-۶	۲۱ ساعت		۵-۱۰	۹۵
سرترالین	۴/۵-۸/۵	۲۶ ساعت	۳-۵ روز	۴-۵	۹۵
سیتالوپرام	۴	۳۵ ساعت	۳ ساعت	۷	<u>۸۰</u>
اس سیتالوپرام		۲۷-۳۲ ساعت			کمترین

➤ به خوبی از راه GI جذب می شوند- غذا اثر زیادی روی جذب ندارد و حتی عوارض GI را هم کم می کند - در کبد به سوخت و ساز می رسند.

➤ پاروکستین و فلوئوکستین cyp2D6 فلووکسامین cyp3A4



SSRIs

فارماکودینامیک

✓ مهار باز جذب سروتونین

✓ بدون اثر بر باز جذب D, NE

✓ بدون اثر بر H ، α_1 و اثر کم بر Ach

- فلوئوکستین: مهارکننده ضعیف باز جذب NE
- سرتالین: مهارکننده ضعیف باز جذب D, NE
- پاروکستین: در دوزهای بالاتر با خواص آنتی کولینرژیک
- ویلازودون: اثرات آگونیستی روی گیرنده 5HT1A



مصارف درمانی SSRIs

۱- افسردگی

- ✓ خط اول درمان – بجز فلووکسامین
 - بخصوص در افراد مسن، زنان باردار، افراد دچار بیماری طبی، افسردگی خفیف تا متوسط (سرتالین در نوع شدید)
 - هیچ کدام مزیتی بر هم ندارند ولی سایر داروهای این خانواده باید امتحان شوند.
- ✓ تقویت اثر با بوپروپیون، Li ، لووتیروکسین، مقلدهای سمپاتیک، پیندولول، کلونازپام
- ✓ خودکشی ؟
- ✓ افسردگی در حین حاملگی و دوران پس از زایمان
 - بدون خطر
 - گاهی سندرم ترک در نوزاد (پرش عضلانی و تاکی پنه خفیف) چند روز تا چند هفته بدون خطر
 - دوران شیر دهی ؟
- ✓ افسردگی در سالمندان و بیماران طبی
 - عارضه شناختی، قلبی، آنتی کولینرژیک، آنتی هیستامینرژیک و یا آلفا آدرنرژیک ندارد.
- ✓ افسردگی مزمن
 - مصرف دارو حداقل بمدت یکسال
- ✓ افسردگی کودکان
 - کاهش افسردگی و ریسک مصرف مواد و الکل
 - شروع درمان با مقادیر پائین



مصارف درمانی SSRIs

۲- اختلالات اضطرابی

فلوکسامین، سرتالین، پاروکستین، فلوئوکستین ✓ OCD

سرتالین، پاروکستین، **فلوئوکستین** ✓ پانیک

پاروکستین و تا حدی همه ✓ جمعیت هراسی

PTSD ✓

GAD , SAD ، فوبی ها ✓



مصارف درمانی SSRIs

- ۳- اختلالات خوردن
 - ۴- PMDD
 - ۵- PME
 - ۶- پارافیلیاها
 - ۷- ADHD
 - ۸- اوتیسم
- فلوئوکستین دربولیمی و کمتر آنورکسی و چاقی
- فلوئوکستین، سرتالین
- فلوئوکستین و سرتالین
- بیشتر وسواسهای جنسی
- خط سوم درمان بعد از داروهای مقلد سمپاتیک
- سرتالین و فلووکسامین کاهش پرخاشگری و خود زنی و رفتارهای تکراری



SSRIs

احتیاطها و واکنشهای جانبی

- ✓ ۳/۴ بیماران بدون عارضه
- ✓ ۱/۴ عوارض در یکی دو هفته نخست و بعد رفع آن
- ✓ ۱۵-۱۰٪ عدم تحمل دارو و قطع آن
- ✓ شروع تدریجی دارو در ۳-۶ هفته نخست و بعد بالا بردن آن

عوارض جانبی



Table 13.7–2.

Prevalence of Side Effects among Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Serotonin- and Norepinephrine-Reuptake Inhibitors

Drug Class	Recommended Dose Range (mg)	Side Effect Frequency	
		10–30%	>30%
SSRI			
Citalopram	20–40	Nausea, dry mouth, sweating	None
Escitalopram	10–20	Male sexual dysfunction and nausea	None
Fluoxetine	20–60	Nausea, dry mouth, somnolence, nervousness, anxiety, insomnia, tremor, anorexia	None
Fluvoxamine	100–300	Dry mouth, headaches, somnolence, agitation, insomnia, sweating, tremor, anorexia, dizziness, constipation	Nausea
Paroxetine	20–60	Nausea, diarrhea, dry mouth, headaches, somnolence, insomnia, sweating, asthenia, male sexual dysfunction, dizziness	None
Sertraline	50–200	Nausea, diarrhea, dry mouth, headaches, somnolence, insomnia, fatigue, tremor, male sexual dysfunction, dizziness	None



SSRIs

احتیاطها و واکنشهای جانبی

دیسفانکشن جنسی

- مهار جنسی ۵۰-۸۰٪ با تمام SSRIs، مهار و فقدان ارگاسم و کاهش میل جنسی وابسته به دوز و ادامه تا زمان مصرف دارو
- درمان : کاهش دوز دارو، تغییر دارو، جایگزینی با بوپروپیون یا میرتازاپین، افزودن بوپروپیون، بوسپیرون، یوهمبین، سیپروهپتادین و آگونیستهای دوپامین، سیلدنافیل

عوارض گوارشی

- بیشتر با سرتراپین، فلووکسامین
- تهوع، اسهال، بی اشتهایی، استفراغ، سوء هاضمه وابسته به دوز و گذرا گاهی افزایش وزن (۱/۳) و یبوست بیشتر با پاروکستین

عوارض قلبی عروقی

سردرد

- ۱۸-۲۰٪ ↑ flx ضد سردرد هم هستند



SSRIs

احتیاطها و واکنشهای جانبی

- ✓ عوارض قلبی عروقی
- ✓ افزایش QTc بخصوص در ترکیب با یک APD و بیشتر با سیتالوپرام
- ✓ توصیه های FDA برای تجویز سیتالوپرام:
 - حداکثر دوز برای افراد پرخطر ۲۰ میلی گرم در روز
 - دوزهای بالای ۴۰ میلی گرم در روز تجویز نشود
 - عدم مصرف در سندرم QTc طولانی مادرزادی
 - اصلاح هیپوکالمی و هیپومنیزیمی قبل از تجویز
 - کنترل الکترولیت ها در موارد ضروری
 - مونیتورینگ ECG در CHF یا برادی آریتمی



SSRIs

احتیاطها و واکنشهای جانبی

CNS ▼

- اضطراب
- بی خوابی و رخوت زایی
- flx در چند هفته اول
- ۱/۴ مشکلات خواب، flx ↑، سیتالوپرام و پاروکستین خواب آلودگی
- درمان با BDZ، ترازدون و گاهاً تعویض دارو
- رویاهای روشن و کابوسهای شبانه
- بر طرف شونده، داروهای دیگر از این خانواده
- حملات تشنجی
- ۰/۲-۰/۱٪ بیشتر در مقادیر بالا
- اکستر اپیرامیدال
- ترمور ۵-۱۰٪
- آکاتژی، دیستونی، لرزش، سفتی چرخ دنده ای، تورطیکولی، اپیستوتونوس، اختلالات راه رفتن و برادی کینزی، تاردیو دیسکینزی
- کندی هیجانی
- خمیازه
- میوکلونوس و پاهای بیقرار
- دندان قروچه
- درمان با بوسپیرون، بیشتر با flx ↑ (۴۰mg)



SSRIs

احتیاطها و واکنشهای جانبی

▼ آنتی کولینرژیک

- پاروکستین
- خشکی دهان ۱۵-۲۰٪

▼ عوارض خونی

- کارکرد پلاکت، کبود شدگی، نوتروپنی برگشت پذیر (flx- par)

▼ اختلالات الکترولیت و گلوکز

- کاهش گلوکز-SIADH، هیپوناترمی در بیماران تحت درمان با مدر

▼ واکنشهای غدد درون ریز و آلرژیک

- افزایش سطح پرولاکتین برگشت پذیر، بشورات ۴٪ (قطع دارو)

▼ گالاکتوره برگشت پذیر

▼ تعریق



SSRIs

احتیاطها و واکنشهای جانبی

▼ سندرم سروتونین

- همزمان با MAOI، L، تریپتوفان، Li
- اسهال، بیقراری، سراسیمگی مفرط، تشدید رفلکسها، بی ثباتی اتونوم، میوکلونوس، حملات تشنجی، پردمایی، لرز غیر قابل کنترل و سفتی عضلات، دلیریوم، اغماء، صرع استاتوس، کلاپس قلبی عروقی، مرگ

• درمان

- قطع داروی مسبب
- حمایتی
- (NTG)، سیپروهپتادین، متی سرژید، پتوهای خنک کننده، بنزودیازپین، کلرپرومازین، دانترولن، داروهای فلج کننده، ضد تشنج ها، تهویه مکانیکی



سندرم قطع مصرف SSRI

- ✔ پاروکستین یا فلووکسامین، کمتر flx
- ✔ سرگیجه، ضعف، سردرد، افسردگی بازگشتی، اضطراب، بیخوابی، ضعف تمرکز، نشانه های دستگاه تنفس فوقانی، مورمور شدن و نشانه های شبیه میگرن
- ✔ بعد از هفته ۶ درمان ظاهر شده و ظرف ۳ هفته خود به خود برطرف میشود.



تداخلات دارویی

▼ تداخلات فارماکودینامیک

- MAOI
- تریپتوفان
- تریپتان
- آنتاگونیست های رسپتور دوپامین

▼ تداخلات فارماکوکینتیک

- فلووکسامین مشکل سازترین
- سرتالین، سیتالوپرام و اس سیتالوپرام کمترین تداخل



Table 34.27–4.

Cytochrome P450 (CYP) Inhibitory Potential of Commonly Prescribed Antidepressants

Relative Rank	CYP 1A2	CYP 2C	CYP 2D6	CYP 3A
Higher	Fluvoxamine (Luvox)	Fluoxetine	Bupropion	Fluvoxamine
	Grapefruit	Fluvoxamine	Fluoxetine Paroxetine	Grapefruit Nefazodone Tricyclics
Moderate	Tertiary amine tricyclics	Sertraline	Secondary amine tricyclics	Fluoxetine
	Fluoxetine (Prozac)		Citalopram (Celexa) Escitalopram (Lexapro) Sertraline	Sertraline
Low or minimal	Bupropion (Wellbutrin)	Paroxetine	Fluvoxamine	Citalopram
	Mirtazapine (Remeron)	Venlafaxine (Effexor)	Mirtazapine	Escitalopram
	Nefazodone (Serzone)		Nefazodone	Mirtazapine
	Paroxetine (Paxil)		Venlafaxine	Paroxetine
	Sertraline (Zoloft) Venlafaxine			Venlafaxine



تداخلات دارویی

✓ فلوئوکستین

cyp2D6 CBZ، ضد سرطانها، دیازپام،

فنی توئین ← کاهش سرعت متابولیسم

✓ سرتالین

افزایش زمان پروترومبین با قطع اتصال وارفارین به
پروتئین ها

✓ پاروکستین

cyp2D6 سایمتدین، فنوبارب و فنی توئین،
فنوتیازینها و ضد آریتمی ها، وارفارین، ترامادول

✓ فلووکسامین

cyp3A4 کتوکونازول، ترفنادین، آلپرازولام،
تریازولام، دیازپام، تئوفیلین، وارفارین، کاربامازپین،
متادون، پروپرانولول، دیلتیازم، کلوزاپین

✓ سیتالوپرام

سایمتدین، متوپرولول

مقدار مصرف و رهنمودهای بالینی

فلوئوکستین

- مقدار مصرف $20-100 \text{ mg/day}$ ، صبحها، با غذا، اثر ضد افسردگی ۴-۶ هفته بعد
- شروع تدریجی، حداکثر دوز 80 mg/day

سرترالین

- 50 mg یکبار در روز اکثراً شب با غذا، حداکثر دوز 200 mg/day

پاروکستین

- شروع با $20-10 \text{ mg/day}$ اگر پاسخ نداد باید افزایش دهیم
- یکبار در شب، حداکثر دوز 50 mg/day

فلووکسامین

- شروع با 50 mg موقع خواب و افزایش تدریجی دارو تا حداکثر 300 mg/day

سیتالوپرام

- شروع تدریجی صبح یا شب، حداکثر دوز 40 mg/day

اس سیتالوپرام

- دوز توصیه شده 10 mg/day

ویلازودون

- دوز توصیه شده 40 mg/day ، شروع تدریجی، مصرف با غذا



Vortioxetine

▼ آنتی دپرسانت آتی پیک با پاسخ بالاتر و رمیشن بیشتر نسبت به SSRIs

▼ مهارکننده بازجذب سروتونین

▼ آگونیست گیرنده های 5HT1A

▼ آگونیست نسبی گیرنده های 5HT1B و آنتاگونیست گیرنده های 5HT3, 5HT1D, 5HT7

▼ عوارض جانبی: تهوع، یبوست و استفراغ

▼ دوز شروع ۱۰ میلی گرم یک بار در روز

▼ CYP2D6



داروهای سه حلقه ای و چهار حلقه ای (TCA)

▼ آمین های ثالثیه

▼ آمین های ثانویه

▼ چهار حلقه ایها

ایمی پرامین، آمی تریپ تیلین، کلومی پرامین،
تریمی پرامین، داکسپین

دزی پرامین، نورتریپ تیلین، پروتریپ تیلین
آموکساپین، ماپروتیلین، میانسرین



اثرات داروشناختی

- ✓ جذب خوراکی کامل
- ✓ حداکثر غلظت پلاسمایی ۲-۸ ساعت
- ✓ نیمه عمر ۷۰-۱۰ ساعت
- ✓ حالت پایدار ۵-۷ روز
- ✓ متابولیسم با cyp2D6
- ✓ اثر بر نوراپی نفرین، سروتونین، استیل کولین، H_1 ، α_1 ، α_2



اثر بر اعضاء و دستگاههای خاص

▼ اثر بر CNS

▼ اثرات ضد کولینرژیک

▼ اثرات کبدی

▼ اثرات قلبی و عروقی

– تاکی کاردی

– کاهش فشار خون

– کاهش قدرت انقباضی قلب

– افزایش تحریک پذیری عضله قلب



مصارف درمانی

- ✓ اختلال افسردگی عمده
 - افسردگی در BID ، خصایص ملانکولیک، داشتن سابقه حملات افسردگی عمده در فرد و خانواده
- ✓ اختلال پانیک همراه با آگورافوبیا ایمی پرامین
- ✓ GAD داکسپین- آمی تریپ تیلین
- ✓ OCD کلومی پرامین
- ✓ اختلال درد
- ✓ سایر اختلالات
 - انورزی اطفال با ایمی پرامین
 - گاستریت با داکسپین
 - نارکولپسی، کابوس، PTSD، ADHD ، خوابگردی، SAD ، PME (کلومی پرامین)، اختلالات حرکتی و رفتار وسواسی در کودکان دچار اوتیسم



عوارض جانبی

▼ عوارض روانپزشکی

- احتمال ایجاد حمله مانیا در BID و تشدید سایکوز

▼ عوارض آنتی کولینرژیک

- آمی تریپ تیلین، ایمی پرامین، تریمی پرامین و داکسپین (قوی ترین)، دزی پرامین (کمتر از همه)
- خشکی دهان، یبوست، تاری دید، احتباس ادرار، تشدید گلوکوم زاویه باریک، دلیریوم، کانفیوژن

▼ رخوت

- آمی تریپ تیلین، تریمی پرامین، داکسپین (قوی ترین)، دزی پرامین و پروتریپ تیلین (کمترین)

▼ عوارض اتونوم

- کاهش وضعیتی فشار خون ($\alpha 1$ بلوکر) ، تعریق ، تپش قلب
- کمترین نورتریپ تیلین
- درمان با فلودروکورتیزون 0.5 mg/Bd



عوارض جانبی

▼ عوارض قلبی

- تا کی کاردی، تخت شدن موج T، طولانی شدن QT، افتادن ST
- ایمی پرامین در سطح درمانی شبیه کینیدین و کاهش PVC ها
- قطع حین جراحی الکتیو ← حملات هیپرتانسیون

▼ عوارض CNS

- رخوت، دلیریوم، تحریک روانی حرکتی (دزی پرامین و پروتیرپ تیلین)
- انقباضات ناگهانی میوکلونیک، ترمور زبان و اندامهای فوقانی، پارسازی، فلج، آتاکسی
- آموکسپاین علایم اکستراپیرامیدال
- ماپروتیلین تشنج

▼ عوارض خونی و حساسیتی

- بثورات جلدی ۵ - ۴ % با ماپروتیلین
- زردی
- آگرانولوسیتوز، لکوسیتوز، لکوپنی، ائوزینوفیلی

▼ سایر عوارض

- افزایش وزن، ناتوانی جنسی، هیپرپرولاکتینمی، SIADH، تهوع، استفراغ، هپاتیت
- ▼ احتیاط در حاملگی و شیر دهی، بیماریهای کبدی و کلیوی، ECT



تداخلات دارویی

✔ داروهای ضد فشارخون (گوانیتدین، کلونیدین، β بلوکر، متیل دوبا)

✔ داروهای ضد آریتمی

✔ داروهای آنتی سایکوتیک و MAOI

✔ داروهای تضعف CNS

✔ مقلد سمپاتیک

✔ OCP، نیکوتین، اسکوربیک اسید، باربیتورات، کاربامازپین و لیتیوم

✔ استازولامید، اسید استیل سالیسیلیک، سایمتیدین، مدرهای

تiazیدی، فلوکستین، پاروکستین و فلووکسامین

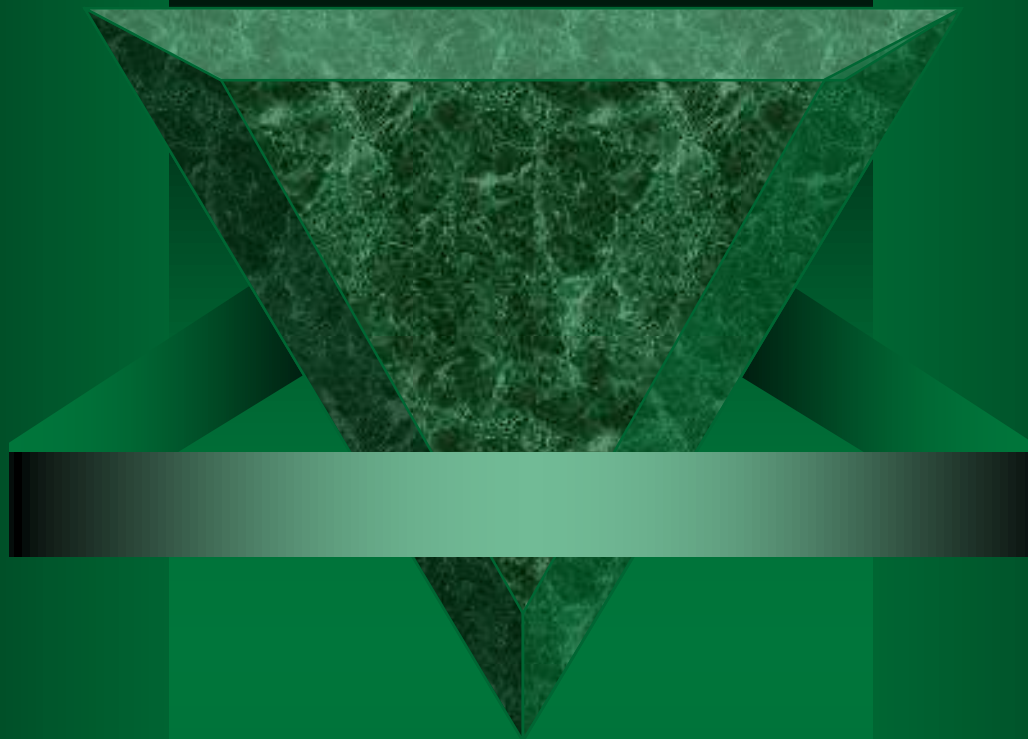


مقدار مصرف

- معاینه جسمی
- بررسی آزمایشگاهی (CBC ، الکترولیت های سرم، LFT) قبل از شروع درمان
- **ECG**
- موارد بیش مصرف
 - آریتمی، دلیریوم، صرع، تشدید رفلکسهای وتری، فلج روده و مثانه، دیس رگولیشن فشارخون و دما، اتساع مردمک ها، اغما و ضعف تنفسی

شروع با مقادیر کم و افزایش تدریجی دوز دارو

نام دارو	شکل دارویی (Tab)	دوز معمول درمانی
Imipramine	۱۰، ۲۵، ۵۰	۱۵۰-۳۰۰
Desipramine	۲۵	۱۵۰-۳۰۰
Trimipramine	۲۵، ۱۰۰ Drop ۴/۱۰۰	۱۵۰-۳۰۰
Amitriptyline	۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰	۱۵۰-۳۰۰
Nortriptyline	۱۰، ۲۵	۵۰-۱۵۰
Protriptyline	-	-
Amoxapine	۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰	۱۵۰-۴۰۰
Doxepin	Cap ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۱۵۰ Syr ۱۰ mg/cc	۱۵۰-۳۰۰
Maprotiline	۲۵، ۷۵	۱۵۰-۲۳۰
Clomipramine	۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵	۱۳۰-۲۵۰



خسته نباشید