



## فارماکولوژی CNS

### کاربامازپین

❖ Three Cyclic Antidepressant : TCA

ترکیب شیمیایی آن دارای ۳ حلقه آروماتیک است؛ گاهی اوقات دیده شده که داروی کاربامازپین سوای بحث تشنج، می تواند به طور مثال در بیماری Bypolar به عنوان یک Stabilizer استفاده شود و بیشتر بخاطر همین قرابت ساختاری که با ضدافسردگی های سه حلقه ای دارد، در کنار دارویی مثل سدیم والپروات و لیتیم برای بیمار Bypolar جهت Stable تر کردن مود فرد می تواند استفاده شود. کاربامازپین یک القا کننده آنزیم کبدی است؛ بنابراین هنگامی که با بیماری یا داروی دیگر استفاده می شود، باید به دوز بندی های آن بسیار دقت شود تا با داروی دوم و سومی که به رژیم فرد اضافه می شود، فرد از بین نرود.

### **عوارض :**

- اختلال در جذب ویتامین B12
  - عوارض بینایی
  - عوارض خونی
- ❖ این دارو در دوران بارداری استفاده بسیار محدود دارد.

### فنوباریتال

یک خانواده از دارو های بیهوش کننده داریم به نام بابتورات ها که در فرم های استنشاقی، تزریقی و خوراکی وجود دارند. در بیماری که دچار تشنج می شود، احتمالاً بیشتر به فرم خوراکی استفاده می شود (به طور کلی شکل خوراکی برای فرم های خفیف تر بیماری مورد استفاده است) اما در بیماری که صرع؟؟ دارد شاید فرم تزریقی هم استفاده شود. مکانیسم عمل آن القای سیستم گابا در بدن است (گابا به عنوان یک نوروترانسمیتر مهاری کانال کلراید را باز می کند و کلر با بار منفی وارد سلول شده و سلول مهار می شود). نام تجاری این دارو لومینال است که البته خیلی کاربردی نیست. این دارو نیز القا کننده آنزیم های کبدی است و در استفاده طولانی مدت به همراه دیگر دارو ها، ایجاد مشکل می کند. سرکوب سیستم تنفسی از تیبیک ترین عوارض این دسته از دارو ها است که مخاطره آمیز بوده و اگر فردی به منظور خودکشی یا در دوز بالا استفاده کند، مرگ غم انگیزی خواهد داشت! 😞

## پربمیدون

داروی دیگری از دسته بابتورات ها است که در بدن متابولیزه شده و به فنوباریتال تبدیل می شود. بنابراین اثرات و عوارض فنوباریتال را برای این دارو نیز داریم. نام تجاری این دارو لیسکانتین بوده که نسبتاً پر طرفدار است.

## اتوسوکسیمات

اختصاصاً برای صرع ابسنس استفاده می شود. عملکرد این دارو تا حدی از سایر دارو ها متفاوت است؛ این دارو مهار کننده کانال یونی کلسیمی است. دو خانواده از Calcium Channel Blocker های قلبی داشتیم؛ یکی نیفدیپین، نیمودیپین، نیکاردیپین، آملودیپین و دومی دیلتیازم و وراپامیل که دسته اول برای فشار خون و دسته دوم برای آریتمی مورد استفاده هستند. هر دو این دسته ها Calcium Channel Blocker هستند اما مسئله این است که تایپ کانال کلسیمی موجود در قلب و عروق که این ها بر آن اثرگذار هستند، با تایپ کانال کلسیمی که در مغز داریم متفاوت است. از طرفی صرع ابسنس بیشتر در افراد کم سن و سال ایجاد می شود بنابراین نمی توانیم دارویی تجویز کنیم که کودک کم سن و سال قادر به تحمل آن نباشد چرا که برخی دارو ها ممکن است القای آنزیم های کبدی و تداخل دارویی یا راش پوستی شدید و... بدهند. پس اتوسوکسیمات برای این منظور داروی قابل تحمل تری می باشد زیرا عوارض جانبی کمتری دارد (در حد خستگی، سردرد و یکسری عوارض گوارشی). همچنین داروی اتوسوکسیمات اثری بر مهار یا القای آنزیم کبدی ندارد؛ پس تا به اینجا با ۴ داروی القا کننده و یک داروی بی اثر آشنا شدیم.

## والپروئیک اسید (سدیم والپروات)

یک داروی بسیار پر طرفدار و پر کاربرد در صرع، Bypolar و افسردگی است با نام های تجاری معروفی همچون دپاکین و اورلپت. این دارو به عنوان یک مود Stabilizer در کنار لیتیم و کاربامازپین می تواند کاربردی باشد. در مورد صرع، مکانیسم آن القای سیستم گابا است. این دارو پروتئین بایندینگ بالایی دارد و یک مهار کننده آنزیم کبدی است. عوارض جانبی بسیار زیادی دارد.

### **عوارض :**

- عوارض گوارشی : افزایش اشتها و چاقی (برگشت پذیر)
- ریزش مو (برگشت پذیر)

- سوزش معده
- سمیت کبدی شدید
- Spina Bifida Syndrom (بیرون زدگی نخاع از کانال نخاعی) به همین دلیل رده D بارداری است.

## بنزودیازپین ها

۳ اثر از بنزودیازپین ها به صورت تیپیک انتظار داریم : ضد اضطراب، خواب آور و شل کننده عضلات. برای صرع، اثر شل کنندگی مدنظر است. این دارو ها پر طرفدار هستند و معتاد به بنزودیازپین زیاد است (البته اعتیاد فیزیکی ایجاد نمی کنند).

شلی عضله : دیازپام و میدازولام (برای آندوسکوپي نیز استفاده می شود)

اضطراب : پروکساید و آلپرازولام (برای خواب هم مفید است)

آلپرازولام برای مثال در افرادی که کشیک های طولانی مدت دارند و پس از آن به خواب خوب و طولانی تری نیاز دارند کاربردی است. اما در بحث صرع و برای شلی عضله، خیلی به درد نمی خورد. همچنین اگر فرد دچار حمله تشنجی غیرقابل کنترل شود، با تزریق عضلانی دیازپام آرام گرفته و به خواب می رود.

درمورد زولپیدم (جزو بنزودیازپین ها نیست) هم صحبت هایی کردیم. این دارو باید در حالت خواب مصرف شود. اگر فرد پس از مصرف به خواب نرود، دچار توهم می شود.

## پرگابلین و گاباپنتین

جزو دارو های پر مصرف در درد های عصبی هستند؛ برای مثال گزرگ اندام های انتهایی دست و پا. مکانیسم عمل این ها نیز القای گابا می باشد. جدیداً مصرف زیرزمینی این دو دارو بسیار زیاد شده؛ بخصوص پرگابلین با نام تجاری معروف لایریکا. پرگابلین دوز های ۱۵۰، ۱۰۰، ۷۵، ۵۰ دارد. دیده شده که مصرف ۳ تا ۴ عدد خوراکی از دوز ۱۵۰، می تواند تا ۵۰-۶۰٪ اثراتی مشابه داروی روان گردانی مثل اکستازی داشته باشد. به همین دلیل برای اهداف درمانی باید این دارو ها را با احتیاط مصرف کرد.

## دارو های ضد افسردگی

افسردگی بسیار بیماری پیچیده ای است. یک سری اصطلاحات را در این زمینه با هم مرور می کنیم.

**OCD (Obsessive-Compulsive Disord)** : این افراد یک سری وسواس ها دارند؛ برای مثال زمان راه رفتن سعی می کنند پای خود را روی خط بین کاشی ها نگذارند، یا اینکه صدای تلیویزیون حتماً باید روی مضربی از عدد خاصی تنظیم شود. برخی افراد هم وسواس تمیزی دارند که می تواند برای اطرافیان بسیار آزار دهنده باشد. حقیقت این است که همه ما کم و بیش درگیر برخی از این موارد هستیم.

**PMS** : سندروم پیش از قاعدگی است که در برخی افراد شدید تر است. دارو های ضد افسردگی مثل سیتالوپرام و آسنترا می توانند کمک کننده باشند.

**PPD (Postpartum depression)**: افسردگی پس از زایمان می باشد. بانوان پس از زایمان بدلیل شرایط جسمی و اضافه وزنی که پیدا کرده اند، مواجه شدن با چالش های نگهداری از فرزند و... دچار این افسردگی می شوند. Supportive بودن پارتنر زندگی فرد در این زمینه بسیار حائز اهمیت است.

وقتی در ارتباط با دارو های ضد افسردگی صحبت می کنیم، عمده ترین هدف ما CNS است. در مغز ارتباطات عمدتاً به صورت بین نورونی، یعنی از یک نورون به فضای سیناپسی و سپس به نورون پس سیناپسی می باشد. اصلی ترین تئوری بیماری افسردگی، کاهش سطح سروتونین به عنوان نوروترانسمیتر است؛ همچنین دومیین علت افسردگی، کاهش سطح نوراپی نفرین است. گیرنده سروتونین (5-HT) ۵ نوع مختلف دارد. نشان داده شده که در بحث مود و سیستم سایکولوژیک، 5-HT ۱ و ۲ بیشتر دخیل هستند. 5-HT3 هدف دارویی به نام اوندانسترون می باشد که یک داروی ضد تهوع است.

### خانواده های دارویی :

— گفتیم که مسیر عصبی از نورون پیش سیناپسی به فضای سیناپسی، و سپس نورون پس سیناپسی می باشد و نوروترانسمیتر (مثل سروتونین و...) به فضای سیناپسی ترشح می شود. ترکیباتی مانند سروتونین، نور اپی نفرین و دوپامین، "مونو آمین" نام دارند؛ از طرفی آنزیمی داریم به نام مونو آمینو اکسیداز (MAO) که مشخصاً مونو آمین ها را تجزیه می کند. با توجه به این موضوع، یکی از مکانیسم های درمانی می تواند مهار این آنزیم باشد و می توان نتیجه گرفت که یکی از خانواده های دارویی ما را **MAO Inhibitor** ها تشکیل می دهند که قدیمی ترین خانواده دارویی دارو های ضد افسردگی است.

— روی نورون پیش سیناپسی، یک سری پمپ ها به نام پمپ بازبرداشت وجود دارد که نوروترانسمیتر باقی مانده را از فضای سیناپسی به داخل نورون پیش سیناپسی پمپ می کنند. به پمپی که مخصوص بازبرداشت نور اپی نفرین است، پمپ **NET (NEP Serotonin Reuptake Transporter)** گفته می شود. به پمپی که مسئول بازبرداشت کردن سروتونین است، پمپ **SET (Serotonin Reuptake Transporter)** گفته می شود. بنابراین یکی دیگر از راه ها، مهار این پمپ ها می باشد. خانواده دارویی که به صورت اختصاصی پمپ SET را مهار می کند، خانواده **SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)** نام دارد. به دارو هایی که هر دو پمپ SET و NET را با هم مهار می کنند، خانواده دارویی **SNRI (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor)** گفته می شود. همچنین یک خانواده دارویی دیگر داریم که بیشتر بر پمپ NET و به مقدار جزئی بر پمپ SET تاثیر می گذارند که به آن ها **TCA (Tricyclic Antidepressant)** می گوئیم.

از هر خانواده دارویی، چند داروی معروف را بررسی می کنیم :

**TCA**: کلونپیرامین، ایمی پرامین و آمیتریپتیدین معروف ترین دارو های این خانواده هستند. از پر کاربرد ترین دارو های ضد افسردگی هستند که در انواع اختلالات اضطرابی نیز کاربرد دارند. از این خانواده، داروهایی مانند کلونپیرامین را داریم که گفتیم جلوی بازبرداشت نور اپی نفرین را می گیرند. در این حالت، افزایش سطح نور اپی نفرین عوارضی مانند بیخوابی، خشکی دهان و تاری دید برای بیمار ایجاد می کند. نکته ای که در مورد دارو های TCA وجود دارد، این است که دارو هایی مثل ایمی پرامین و آمیتریپتیدین سواى بحث افسردگی، می توانند در افرادی که دچار درد شدید عصبی-عضلانی هستند یا کسانی که مبتلا به زونا شده اند و درد شدیدشان به داروی دیگری پاسخ نمی دهد، استفاده شوند.

❖ گفتیم که در کل این خانواده های دارویی، باعث افزایش سطح نور اپی نفرین و سروتونین می شوند. افزایش سروتونین ۲ عارضه تیپیک به جا می گذارد: ۱- عوارض گوارشی، ۲- کاهش میل جنسی (به همین دلیل بسیاری از دارو های خانواده SSRI می توانند در اختلال زودانزالی نیز استفاده شوند)

**SSRI**: دارو های معروف این خانواده شامل فلوکستین، سرتالین، سیتالوپرام و دو دارو که اختصاصاً در اختلال زود انزالی استفاده می شوند، یعنی داپوکستین و پاروکستین هستند. همانطور که در بالا گفته شد، افزایش سروتونین ۲ عارضه تیپیک دارد. اکثر بیماران که داروی SSRI استفاده می کنند، در اوایل مصرف به دلیل عوارض گوارشی شدید اذیت می شوند. دل پیچه، حالت تهوع و اسهال جزو تیپیک ترین حالت هایی است که برای این بیماران رخ می دهد.

**SNRI**: این خانواده دو داروی معروف دارد که نسبتاً پر کاربرد هستند؛ ونلافاکسین و دولوکستین. در کل SNRI ها نسبت به TCA و SSRI کم کاربرد تر هستند.

**MAO Inhibitors**: این دارو ها به دلیل این که قدیمی بوده و عوارض و تداخل غذایی و دارویی زیادی دارند، کمتر استفاده می شوند. همچنین با غذا های حاوی تیرامین زیاد مثل سویا، پنیر، جگر، الکل، حبوبات، نوشیدنی های گازدار و... منع مصرف دارند. چند داروی معروف از این خانواده، ایزوکربوکسازید، سلژیلین و فنلژین هستند. نکته ای که راجع به دارو های MAO Inhibitor وجود دارد، این است که عوارض کبدی زیادی دارند و همچنین تداخل با غذا و دارو که گفتیم با غذا های حاوی تیرامین بالا تداخل می کند؛ اگر به همراه غذاهای حاوی تیرامین بالا مصرف شوند، عوارض کبدی آن ها بیشتر بیماران را آزار می دهد. امروزه چون ۳ خانواده دیگر از دارو ها که در بالا ذکر شد موفق تر هستند، این خانواده کمتر استفاده می شود.

مهم ترین دارو های ضد افسردگی را با هم بررسی کردیم. حال، به بررسی دو داروی دیگر خارج از این ها می پردازیم:

**ترازودون**: یکی از اختلالات بیماری افسردگی، *Insomnia* (بی خوابی) است که به دلایلی همچون فکر و خیال و... ایجاد می شود. دارو های SSRI خودشان می توانند *Insomnia* را به بیمار القا کنند و نکته این است که مثلاً فرد داروی ضد افسردگی می گیرد، ۳ یا ۴ ماه بعد یک مقدار تفکرات منفی اش کاهش می یابد به طوری که خود بیمار این تغییر را حس می کند؛ اما دچار بی خوابی می شود و شب تا صبح بیدار است؛ از طرفی نمی توان برای بیماری که افسرده است آلپرازولام یا زولپیدم تجویز کرد زیرا این ها خود **CNS Suppresant** هستند یعنی سیستم مغزی را سرکوب می کنند. داروی ترازودون، دارویی است که روی گیرنده 5-HT اثر می گذارد اما اثر ضد افسردگی خیلی خاصی ندارد و یکی از عوارض جانبی آن، خواب آلودگی شدید است؛ پس برای بیماران افسرده ای که تحت درمان هستند اما *Insomnia* آن ها حل نمی شود، می توان به رژیم درمانی فرد داروی ترازودون را اضافه کرد برای اختلال خواب.

**بوپروپیون**: دیده شده که تا حدی می تواند سطح نوروترانسمیتر های دوپامین، نور اپی نفرین و سروتونین را افزایش دهد و در ۲ جای مهم استفاده می شود؛ یک مورد آن، ترک سیگار است؛ برای فردی که سیگاری (*Smoker*) است، معمولاً کام اول بسیار لذت بخش است (انگار بهشت رو وارد سینه اش می کنه!). بوپروپیون بعد از حدود ۲ هفته مصرف، لذت این کام اول را از فرد می گیرد زیرا زمانی که فرد اقدام به سیگار کشیدن می کند، حالش بد می شود، دچار حالت تهوع و... می شود بنابراین میل خود را از دست می دهد. کاربرد دوم این دارو، در بیماری بولیمیا نروزا است. آنورکسیا نروزا (بی اشتها بی عصبی) و بولیمیا نروزا (پر خوری عصبی) دو

نوع از اختلالات مرتبط با غذا خوردن هستند؛ معمولاً افرادی دچار آنورکسیا می شوند که در فشن شو... به عنوان مدل فعالیت می کنند و برای مدت های طولانی تحت رژیم های غذایی سخت قرار می گیرند. این افراد از یک جایی به بعد دچار بی اشتهاهی عصبی شده و مصرف همان مقدار کم غذا نیز با چالش رو به رو می شود به طوری که همان مقدار را نیز ممکن است فرد بالا بیاورد. بیماری دیگر پرخوری عصبی است که معمولاً در افرادی که مقداری تپل هستند و مدام در فکر گرفتن انواع رژیم و انجام ورزش ها برای روی فرم آمدن هستند دیده می شود؛ به این صورت است که فرد با دیدن غذا کنترلی روی میزان غذا خوردن خود نداشته و آنقدر می خورد که حالش بد شده و بالا می آورد. گفتیم که بوپروپیون برای این دسته از افراد که وزن آن ها یک سره در حال افزایش است و عملاً کنترلی روی غذا نخوردن ندارند مورد استفاده است.