

مراجعة علمية حول الاكتئاب والجديد حول أدويته

د. سليمان دوبا*، بتول الابراهيم**

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Suliman.Doba@manara.edu.sy)**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: batolibm@gmail.com)

المخلص

تقدم هذه الوثيقة مراجعة علمية حديثة حول الاكتئاب كتعريف وتشخيص والجديد حول أدويته، وتتناول الأدوية المسجلة لعلاج هذا المرض، وآلية عملها، بالإضافة لأهم التأثيرات الدوائية الإضافية التي تتمتع بها أدوية الاكتئاب على سبيل المثال التأثير المضاد للميكروبات لمضادات الاكتئاب على ميكروبات الأمعاء وآلية تأثيرها وأيضاً العلاقة الوطيدة بين مضادات الاكتئاب والألم والآلية الديناميكية لهذا التأثير، بالإضافة الى أهم مضادات الاكتئاب المستخدمة في بعض الاضطرابات الهضمية وفي حالة الفيبروميالغيا. إضافة الى ذلك تم ذكر أهم الاستخدامات الغير مصرح بها لأدوية الاكتئاب (off lable) وبالأخص دور مضادات الاكتئاب في علاج اضطرابات الأكل (بشكل خاص ثلاثة اضطرابات أساسية في الأكل: فقدان الشهية العصبي، والشره العصبي، واضطراب الشراهة عند تناول الطعام). إضافة لذكر أهم مضادات الاكتئاب فعالية كوسيلة مساعدة للإقلاع عن التدخين، وللوقاية من الصداع النصفي، وأيضاً استخدام مضادات الاكتئاب للتخفيف من اضطرابات النوم.

كلمات مفتاحية _ الاكتئاب، مضادات الاكتئاب، ديناميكية دوائية، آلية التأثير.

ABSTRACT

This review provides a modern report on depression, focusing on its definition, diagnosis, and recent advancements in its medications. It discusses the medications approved to treat this disease, their mechanism of action, and the significant additional pharmacological effects of depression medications. For example, the antimicrobial effect of antidepressants on intestinal microbes and the mechanism of their effect. Furthermore, the close relationship between antidepressants and pain, and the dynamic mechanism of this effect. In addition, it was reported the most important antidepressants used in some digestive disorders and in the case of fibromyalgia.

In addition, this review highlights the most significant off-label uses of antidepressants, particularly emphasizing the role of antidepressants in treating eating disorders, including three major types: anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder. Moreover, it was discussed the most effective antidepressants for quitting smoking, preventing migraines, and alleviating sleep disorders.

Keywords _ Depression, antidepressants, pharmacodynamics, pharmacological effects, off-label uses.

1. مقدمة:

أ. تعريف الاكتئاب [1]:

يختلف الاكتئاب عن التغيرات المزاجية المنتظمة والمشاعر المتعلقة بالحياة اليومية. يمكن أن يؤثر على جميع جوانب الحياة، بما في ذلك العلاقات مع العائلة والأصدقاء والمجتمع. يمكن أن ينتج عن أو يؤدي إلى مشاكل في المدرسة والعمل.

الاضطراب الاكتئابي (المعروف أيضاً باسم الاكتئاب) هو اضطراب عقلي شائع. وهو ينطوي على مزاج مكتئب أو فقدان المتعة أو الاهتمام بالأنشطة لفترات طويلة من الزمن.

- اضطراب الاكتئاب المتكرر، مما يعني أن الشخص لديه تاريخ من نوبتين من الاكتئاب على الأقل.
- الاضطراب ثنائي القطب، أي أن نوبات الاكتئاب تتناوب مع فترات من أعراض الهوس، والتي تشمل النشوة أو التهيج، وزيادة النشاط أو الطاقة، وأعراض أخرى مثل زيادة الثروة، وتسابق الأفكار، وزيادة احترام الذات، وانخفاض الحاجة إلى النوم، والتشتت، والاندفاع والسلوك المتهور.

ت. التشخيص والعلاج [1]:

هناك علاجات فعالة للاكتئاب. وتشمل هذه العلاج النفسي والأدوية.

العلاجات النفسية هي أولى علاجات الاكتئاب. ويمكن دمجها مع الأدوية المضادة للاكتئاب في حالات الاكتئاب المعتدل والشديد. ليست هناك حاجة للأدوية المضادة للاكتئاب لعلاج الاكتئاب الخفيف.

يمكن للعلاجات النفسية أن تعلم طرقاً جديدة للتفكير أو التأقلم أو التواصل مع الآخرين. وقد تشمل تبادل أطراف الحديث مع المتخصصين والمعالجين الخاضعين للإشراف. يمكن أن يُنفذ العلاج النفسي بالكلام شخصياً أو عبر الإنترنت. يمكن الوصول إلى العلاجات النفسية من خلال أدلة المساعدة الذاتية والمواقع الإلكترونية والتطبيقات.

تشمل العلاجات النفسية الفعالة للاكتئاب ما يلي:

✓ التنشيط السلوكي: كتحفيز الاهتمام بالسلوكيات المفضلة من جديد والشعور بالإنجاز والقيمة والثقة بإمكانية تحقيق النجاحات والتقليل من المشاعر السلبية كما الابتعاد عن المزاج المتقلب والاقتناع بأن الحياة لا تزال ممتعة بما فيه الكفاية.

✓ العلاج السلوكي المعرفي: يركز هذا العلاج على التعامل مع التحديات اليومية لدى المريض، وعلى مساعدته على السيطرة على أفكاره وسلوكياته.

✓ العلاج النفسي البيئي التفاعلي (بين الأشخاص): يُنشئ المعالج مجموعة علاجية مع إجراء انتقال موافٍ للدفع،

الاكتئاب يمكن أن يحدث لأي شخص. الأشخاص الذين عاشوا سوء المعاملة أو الخسائر الفادحة أو غيرها من الأحداث المجهدة هم أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب. النساء أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب من الرجال.

على الرغم من وجود علاجات معروفة وفعالة للاضطرابات النفسية، إلا أن أكثر من 75% من الأشخاص في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل لا يتلقون أي علاج. وتشمل العوائق التي تحول دون الرعاية الفعالة نقص الاستثمار في رعاية الصحة العقلية، ونقص مقدمي الرعاية الصحية المدربين، والوصم الاجتماعي المرتبط بالاضطرابات النفسية.

ب. أعراض الاكتئاب:

خلال نوبة الاكتئاب، يعاني الشخص من مزاج مكتئب (الشعور بالحزن، والغضب، والفراغ). قد يشعرون بفقدان المتعة أو الاهتمام بالأنشطة.

تختلف نوبة الاكتئاب عن التقلبات المزاجية العادية. وتستمر معظم اليوم، كل يوم تقريباً، لمدة أسبوعين على الأقل.

توجد أيضاً أعراض أخرى، والتي قد تشمل:

- تركيز ضعيف
- الشعور بالذنب المفرط أو تدني قيمة الذات
- اليأس بشأن المستقبل
- أفكار حول الموت أو الانتحار
- النوم المتقطع
- تغيرات في الشهية أو الوزن
- الشعور بالتعب الشديد أو انخفاض الطاقة
- يمكن أن يسبب الاكتئاب صعوبات في جميع جوانب الحياة، بما في ذلك المجتمع والمنزل والعمل والمدرسة.
- يمكن تصنيف نوبة الاكتئاب على أنها خفيفة أو معتدلة أو شديدة اعتماداً على عدد الأعراض وشدها، فضلاً عن تأثيرها على أداء الفرد.

هناك أنماط مختلفة من نوبات الاكتئاب بما في ذلك:

- اضطراب اكتئابي ذو نوبة واحدة، أي النوبة الأولى والوحيدة التي يعاني منها الشخص.

والتعاطف، والتعاطف العاطفي، وتشجيع وجود علاقة انتقالية إيجابية يمكن للمريض من خلالها طلب المساعدة من المعالج.

✓ العلاج بحل المشكلات: شكل من أشكال العلاج يوفر للمرضى أدوات لتحديد وحل المشكلات التي تنشأ عن ضغوط الحياة سواءً الكبيرة أو الصغيرة منها، ويهدف إلى تحسين جودة حياتك عموماً وتقليل التأثير السلبي للأمراض النفسية والجسدية.

لا ينبغي استخدام مضادات الاكتئاب لعلاج الاكتئاب لدى الأطفال، كما أنها ليست الخط الأول للعلاج لدى المراهقين، ومن بينهم يجب استخدامها بحذر إضافي.

يتم استخدام أدوية وعلاجات مختلفة للاضطراب ثنائي القطب على سبيل المثال يمكن استخدام الليثيوم ك مثبت مزاج.

ث. الجمع بين الدواء والدعم النفسي

علاوةً على تناول مضادات الاكتئاب، من المهم أن نتذكر أن طلب الدعم النفسي فعال للغاية أيضاً للأشخاص الذين يعانون من الاكتئاب، لأن الدواء وحده قد لا ينجح إذا لم يتم التعامل مع المشكلات الأساسية للاكتئاب أو جعلها قابلة للتحكم.

من الضروري أولاً فهم عوامل الخطر البيئية بالنسبة لشخص يعاني من الاكتئاب، وغالباً ما يكون الدعم النفسي ضرورياً لتحديد وتعلم كيفية إدارة عوامل الخطر البيئية هذه.

إذا كانت هناك محفزات بيئية للاكتئاب لدى بعض الأشخاص، ولم يتم تحديد تلك المحفزات / مسببات الأمراض البيئية ولم نتعلم كيفية ربط مسببات الأمراض وأعراض الاكتئاب، في نهاية المطاف قد لا يكون لمضادات الاكتئاب تأثير دائم لهؤلاء الناس.

II. أدوية الاكتئاب:

أ. الأدوية المستخدمة في علاج الاكتئاب تقسم بحسب الية عملها الى [2,3].

1. مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية SSRIs

2. مثبطات إعادة قبط السيروتونين/النورإينفرين SNRIs

3. مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs

4. مضادات مستقبلات السيروتونين

5. شادات مستقبلات الميلاتونين

6. مثبطات MAO

7. مضادات الاكتئاب اللانمطية (مضادات الاكتئاب

رباعية أو أحادية الحلقة)

8. الأدوية المستخدمة في معالجة الاكتئاب ثنائي الطور

أو مثبتات المزاج:

• أملاح الليثيوم lithium.

• بعض مضادات الصرع (حمض فالبرويك،

كاربامازيبين، غابابنتين).

• مضادات الذهان (أولانزابين، كويتابين، أريبيرازول،

كلوربرومازين) لعلاج الطور الهوسي.

ب. الجديد في مضادات الاكتئاب [4, 5].

إنّ مشهد رعاية الصحة العقلية يتطور باستمرار. كل يوم، تعمل فرق من الباحثين والأطباء النفسيين والصيادلة وغيرهم من المتخصصين في الرعاية الصحية العقلية على إيجاد طرق جديدة لعلاج اضطراب الاكتئاب الشديد وحالات الصحة العقلية الأخرى.

مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية هي مضادات الاكتئاب الأكثر شيوعاً، لكن أحدث الأبحاث كشفت أن الاكتئاب قد لا يكون نتيجة لخلل في التوازن الكيميائي في الدماغ، كما كان يُعتقد سابقاً. مع تطور فهم الخبراء للعواطف والمزاج والدماغ، يكتشف العلماء طرقاً جديدة لعلاج الاكتئاب. إنّ تطوير أدوية جديدة مضادة للاكتئاب يوفر الأمل للأفراد الذين يعانون من اضطراب الاكتئاب الشديد (MDD) والاكتئاب المقاوم للعلاج.

أحدث مضادات الاكتئاب التي تم تقديمها في السنوات الأخيرة [4, 5]:

1. جيبيرون (إكسوا®)

2. إسكيتامين (سبرافاتو®)

3. بريكسانولون (زوليسو®)

4. زورانولون (زورزوفاي®)

5. ديكستروميثورفان-بوبروبيون (أوفيليتي®)

III. التأثيرات الفارماكولوجية الإضافية لمضادات الاكتئاب:

أ. التأثير المضاد للميكروبات لمضادات الاكتئاب على ميكروبات الأمعاء [6].

أظهرت الدراسات أنَّ الاكتئاب يؤثر على استقرار الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء، ولكن تأثير العلاجات المضادة للاكتئاب على بنية الكائنات الحية الدقيقة والتمثيل الغذائي لا يزال غير مُستكشف بعد.

في الواقع، يُمكن تغيير الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء أثناء نوبات الاكتئاب الكبرى أو استجابة للعلاجات المضادة للاكتئاب، والتي يمكن التقليل من قيمتها كعوامل مربكة.

لقد ثبت بشكل متزايد أنَّ الأدوية المضادة للاكتئاب تمتلك خصائص مضادة للميكروبات مع آثار محتملة على محور الأمعاء الدقيقة والدماغ. كان العامل المضاد للسل إبيرونيزايد أول من استُخدم في علاج الاكتئاب في الخمسينيات من القرن الماضي بسبب آثاره على مرضى السل. منذ ذلك الحين، تم تقييم الفعالية المضادة للميكروبات بشكل بسيط لعدة فئات من مضادات الاكتئاب، بما في ذلك مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين (MAOIs)، ومثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs)، ومضادات مستقبلات N-ميثيل- د -أسبارتات (NMDA)، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs).

1) مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs:

أظهر ديسبيرامين، الذي ينتمي إلى فئة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، أقوى نشاط مضاد للجراثيم وانخفاض كبير في النمو، مع كون *A. muciniphila* (عائلة Verrucomicrobia) و *E. coli* (مجموعة Proteobacteria) أكثر الكائنات الحية الدقيقة حساسية عند الحد الأدنى للتركيز MIC البالغ 75 و 150 ميكروغرام/مل على التوالي. في دراسة أجريت على الجسم الحي *In vivo*، تم الإبلاغ عن أنَّ

ديسبيرامين كان قادراً على تقليل وفرة الجراثيم من جنس *Ruminococcus* و *Adlercreutzia* و *Alphaproteobacteria* في الفئران المعالجة بالديسبيرامين. وبالمثل، تبين أيضاً أنَّ تناول الديسبيرامين يسبب آثاراً جانبية مهمة ويؤدي إلى ارتفاع معدل الإصابة بالعدوى التي تولد التهاب اللثة وخلل الميكروبات في الفم.

وقد تبين سابقاً أنَّ دوائين آخرين لمجموعة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات يمتلكون تأثيراً مضاداً للميكروبات في المختبر تجاه الأنواع المسببة للأمراض البشرية، مثل أميتريبتيلين ضد المكورات العنقودية والبكتيريا العصوية والضممة الكوليرية؛ والإيميرامين، الذي يثبط نمو الإشريكية القولونية واليرسينيا المعوية القولونية.

علاوةً على ذلك، فقد ثبت أنَّ أموكسابان *amoxapine* يعيد حساسية المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين إلى الأوكساسيلين في المختبر. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن أنَّ أعضاء أدوية TCA يمتلكون تأثيرات مضادة للبلازميد *Yersinia*، ويمنعون مسببات الأمراض المعوية مثل *E. coli*، و *Plasmodium* و *Giardia lamblia*، و *falciparum*، و *Leishmania spp*.

2) الأدوية المضادة للاكتئاب الغير نمطية:

من المثير للاهتمام أنَّ الأريبيرازول والبوبروبيون، اللذان ينتميان إلى مجموعة غير نمطية من مضادات الاكتئاب، أظهرتا تأثيرات مختلفة، حيث كان للأريبيرازول نشاط مضاد للجراثيم واضح ولم يظهر البوبروبيون أي تثبيط كبير للنمو.

تبين أنَّ الكيتامين، وهو أحد مضادات مستقبلات NMDA، فعّال ضد المكورات العنقودية الذهبية، *S. epidermidis*، المكورات المعوية البرازية، المكورات العقدية المقيحة، والزائفة الزنجارية، والمبيضات البيضاء. كشفت دراسة سابقة أنَّ الكيتامين يُعَدِّل أيضاً الميكروبيوم البرازي في الفئران الحساسة بعد إجهاد الهزيمة الاجتماعية المزمنة، مما يشير إلى وجود آلية مضادة للاكتئاب يتم التوسط فيها جزئياً عن طريق تعديل ميكروبات الأمعاء.

لشعبة الثباتيات (E. rectal و F. prausnitzii). لا يُعرف سوى القليل عن النشاط المضاد للميكروبات للفينيلزين. ويمكن تفسير ذلك من خلال الاهتمام أكثر بالفئات الأخرى من مضادات الاكتئاب.

لقد بحثت دراسات محدودة في تأثير الأدوية المضادة للاكتئاب على نمو الكائنات الميكروبية المتعايشة في ميكروبات الأمعاء البشرية. على سبيل المثال، من بين 1000 دواء غير مضاد حيوي، تمكنت مضادات الذهان عن طريق الفم من تقليل نمو سلالات بكتيريا الأمعاء in vitro .

آلية الفعالية المضادة للجراثيم:

قد لوحظ تباين في النشاط المضاد للبكتيريا لمضادات الاكتئاب بين الفئات العلاجية المختلفة، مما يشير إلى اختلافات محتملة في آليات عملها المثبط .

إن الآلية الوحيدة المقترحة لعمل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs هي تثبيط مضخات التدفق (مضخات التدفق هي بروتينات نقل بكتيرية تشارك في قذف الركائز من داخل الخلية إلى البيئة الخارجية) وبالنسبة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs فهو تقليل نشاط جبراز الحمض النووي (جبراز الحمض النووي هو إنزيم بكتيري أساسي يحفز اللف الفائق السليبي المعتمد على ATP للحمض النووي الدائري المغلق المزدوج).

الآليات التي تؤكد التغيرات التي يسببها الدواء في الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء معروفة جزئياً فقط. في الواقع، وُجد أن بعض مضادات الاكتئاب تظهر تأثيراً مثبطاً للجراثيم أو مبيداً للجراثيم. هذه الاختلافات في تثبيط الميكروبات قد تسهل تغيرات الوفرة المعوية عن طريق قتل وتثبيط بعض البكتيريا وتعزيز نمو البكتيريا الأخرى، مما يتسبب في تحول المجتمعات الميكروبية.

ب. الاكتئاب والألم [7]:

الاضطرابات العاطفية هي أمراض مصاحبة شائعة تؤدي إلى تفاقم شدة واستمرار الألم المزمن، وبالتالي، قد يكون علاج المرضى الذين يعانون من اضطرابات عاطفية صعباً للغاية. على وجه التحديد، يمكن لأعراض الاكتئاب أن تزيد من حدة

3) مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية SSRIs

تم الإبلاغ على أن العديد من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية لها خصائص مضادة للميكروبات بتركيزات عالية بينما لها خصائص معززة مضادة للميكروبات بتركيزات أقل. يتم تأكيد هذا التأثير التآزري من خلال انخفاض التركيزات المثبطة الدنيا للمضادات الحيوية عند دمجها مع مضادات الاكتئاب. آلية عمل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية مثل سيرترالين وفلوكستين وباروكستين هي تثبيط التدفق في جدران خلايا البكتيريا وتكون فعالة على البكتيريا إيجابية الغرام مثل المكورات المعوية والمكورات العنقودية. أظهرت العديد من الدراسات المعزولة في المختبر التي أجريت باستخدام أدوية SSRI، باستخدام سلالات مرجعية أو معزولات سريرية (لاتمّثل بالضرورة ميكروبات الأمعاء)، تأثيراً مضاداً للميكروبات. وفقاً لـ Escitalopram، كان الـ enantiomer من (S)-citalopram، و fluoxetine قادرين على تثبيط نمو E. coli APC105 و L. rhamnosus 6118، وكلاهما مقيم في الأمعاء البشرية، بتركيز 600 ميكروغرام / مل. وأظهرت دراسات أخرى التأثير المضاد للميكروبات لمزيد من أدوية SSRI مثل سيرترالين، فلوكستين، سيتالوبرام والباروكستين على سلالات المكورات العنقودية، المكورات المعوية، الزائفة، العصوية وكلوستريديوم.

4) مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين

SNRIs

لم يُظهر فينلافاكسين من الفئة العلاجية لمثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs) أي تأثير مضاد للجراثيم على نمو السلالات البكتيرية التي تم اختبارها. علاوةً على ذلك، وُجد أن الفينلافاكسين غير نشط عند اختباره ضد الإشريكية القولونية والزائفة الزنجارية؛ ومع ذلك، فإن هذا الدواء زاد من التأثيرات المضادة للبكتيريا للمضادات الحيوية تجاه السلالات المقاومة.

5) مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين MAOIs

أظهر مثبط أوكسيداز أحادي الأمين (MAOIs)، فينيلزين، تأثيراً مضاداً للبكتيريا ملحوظاً على بعض السلالات الممثلة

المزمن لأنها أساسية لاستثارة الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي. أظهرت الأبحاث أن مضادات الاكتئاب التي لديها القدرة على حصر قنوات الصوديوم فعالة في قمع الألم المستمر.

وفقاً للرابطة الدولية لدراسة الألم، فإن آلام الأعصاب تنتج عن إصابة أو مرض في الجهاز العصبي الحسي الجسدي. تشمل فئات آلام الأعصاب: آلام الأعصاب المحيطية على سبيل المثال، ألم العصب الثلاثي التوائم، واعتلال الأعصاب المؤلم، والألم العصبي التالي للهربس، والألم المرتبط بالتصلب المتعدد، وإصابة الحبل الشوكي، وأحداث الأوعية الدموية في الدماغ.

في حالة آلام الأعصاب، تعمل مضادات الاكتئاب على تقليل الألم بنسبة 50%، على عكس العلاجات المختلفة التي تقلل الألم في المتوسط بنسبة 30%. الأهم من ذلك، يتم تحقيق هذا الانخفاض في الألم بنسبة 20% - 30% فقط من الجرعة الفعالة المطلوبة لتحقيق التأثير المضاد للاكتئاب.

ومع ذلك، فإن هذا يؤثر سؤلاً مهماً: ما هو مضاد الاكتئاب الأكثر فعالية ضد آلام الأعصاب؟ المؤشر الذي يقارن فعالية الدواء مع النتائج السريرية هو العدد المطلوب للعلاج (The Number Needed to Treat NNT) العدد المطلوب علاجه (NNT) هو عدد المرضى الذين تحتاج إلى علاجهم لمنع حدوث نتيجة سيئة إضافية (الموت، السكتة الدماغية، وما إلى ذلك). على سبيل المثال، إذا كان الدواء يحتوي على NNT بقيمة 5، فهذا يعني أنه يتعين عليك علاج 5 أشخاص بالدواء لمنع نتيجة سيئة إضافية واحدة. كلما انخفض NNT، زادت الكفاءة. فينبروب وآخرون.

تم الإبلاغ عن NNTs لمختلف مضادات الاكتئاب في حالة اعتلال الأعصاب المؤلم: TCAs التي تمنع استعادة النورابينفرين والسيروتونين (أميتريبتيلين، إيميبرامين، وكلوميبرامين)، هي 2.1؛ TCAs التي تمنع استعادة NE (نورتريبتيلين وديسيبرامين)، حوالي 2.5؛ SNRIs: 5.0؛ و SSRIs: 6.8.

أشارت النتائج إلى أن مضادات الاكتئاب التي تمنع استعادة النورابينفرين والسيروتونين أكثر فعالية في تقليل الألم من تلك

الألم ومدته وقد تخلق حلقة مفرغة من الألم وأعراض الاكتئاب. وبالتالي، فإن تحديد العلاج الفعال للاعتلال المصاحب لأعراض الاكتئاب مع الألم يشكل تحدياً مهماً. حالياً، غير واضح ما إذا كان الألم يسبب الاكتئاب أو ما إذا كان الاكتئاب يزيد من الألم. تم اقتراح عدة فرضيات لشرح هذا الاعتلال المشترك بين الاكتئاب والألم. إحدى الفرضيات هي أن الاكتئاب يسبق تطور الألم المزمن أو أن الألم المزمن يؤدي إلى الاكتئاب كعرض من الأعراض.

إن وجود الألم المزمن يزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بالاكتئاب الشديد والقلق، والعكس صحيح. قد يصاب المرضى الذين يعانون من الألم المزمن بمشاكل عاطفية واضطرابات نفسية اجتماعية. أفادت الدراسات أن أكثر من 67% من المرضى الذين يعانون من الألم المزمن يعانون من اضطرابات نفسية مصاحبة، مع ظهور علامات الاكتئاب على 35% منهم واضطرابات عصبية عند 22%. أفادت إحدى الدراسات أن 75% - 80% من مرضى الاكتئاب يعانون من آلام مستمرة، خاصة الصداع، أو آلام البطن، أو آلام الرقبة، أو آلام أسفل الظهر. بالإضافة إلى ذلك، أشارت الدراسات إلى أن 20% - 40% من مرضى الفيبروميالجيا يعانون من الاكتئاب، في حين أن 17.5% من المرضى الذين يعانون من آلام العمود الفقري المستمرة لديهم اضطراب مزاجي مرتبط. تشير هذه الأدلة إلى أن الألم المستمر يزيد من احتمالية الإصابة بالاكتئاب. أخيراً، أشارت الدراسات إلى أن 5% - 14% من المرضى الذين يعانون من الألم المزمن يحاولون الانتحار في حياتهم، وحوالي 20% لديهم أفكار انتحارية.

مضادات الاكتئاب والألم:

تعمل مضادات الاكتئاب على قمع الألم من خلال عدة آليات، وبالتالي فهي أدوية أساسية لعلاج عدة أنواع من الألم المستمر. تتكون آلية عملها الرئيسية من زيادة تثبيط المسارات الواردة إلى المناطق فوق الشوكة والعمود الفقري و زيادة كميات النورابينفرين والسيروتونين في الزر المشبكي.

أفادت الدراسات التي أجريت على الألم المزمن أن قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي تلعب دوراً رئيسياً في الألم

ومتلازمة الغثيان أو القيء المزمن المرتبطة بفقدان الوزن. ميرتازابين (15 ملغ / يوم) يحسن الأعراض ويحفز زيادة الوزن.

ث. الفيبروميالجيا ومضادات الاكتئاب [8]:

الفيبروميالجيا هو مرض مزمن معقد يتميز بالألم عام في المفاصل والعضلات، والتعب، والصداع النصفي، والقلون العصبي، والنوم غير التصالحي، والمشاكل المعرفية. ويتراوح معدل انتشاره في جميع أنحاء العالم من 0.4% إلى 8% من السكان. وهو أكثر شيوعاً عند النساء منه عند الرجال. تشمل الفيزيولوجيا المرضية للفيبروميالجيا فرط الألم الناتج عن المحفزات التجريبية، وتشوهات في الجهاز العصبي المركزي ونظام الغدد الصم العصبية، وتغيرات في الدماغ، وخلل في الناقلات العصبية. تُبَرَّر هذه الحالات استخدام مضادات الاكتئاب، خاصةً تلك التي تنظم الاستجابات المسببة للألم في الجهاز العصبي المركز.

يعتبر دولوكسيتين، من مثبطات إعادة امتصاص نورابينفرين وسيرتوتونين، مرشحين جيدين لعلاج الألم لأنه وجد أنهما يقللان الألم بنسبة 30% في 40% من المرضى الذين يعانون من الألم العضلي الليفي.

إنَّ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات لديها أعلى فعالية مسكنة، والأميتريبتيلين (10-50 ملغ / يوم) هو علاج الخط الأول للفيبروميالجيا. في الفيبروميالجيا، يرتبط الاكتئاب والتعب بانخفاض مستوى الدوبامين.

في الختام، يظل تحديد العلاج المناسب للفيبروميالجيا مطلباً وتحدياً مهماً لم تتم تلبية لأن عدة أنواع من المستقبلات والوسطاء والخلايا والتغيرات الفسيولوجية التي تسبب أحداث متعددة تشارك في الفيبروميالجيا، مما يؤكد على ضرورة إعطاء الأولوية للسيطرة الفعالة على الأعراض الضارة.

IV. الاستخدامات المعروفة لمضادات الاكتئاب

بدون تصريح OFF LABEL [9]:

الاستخدام بدون تصريح off label يمكن أن يعني إعادة استخدام الدواء، استخدام غير نمطي للدواء، مثل استخدام جرعة

التي تمنع بشكل انتقائي استعادة ناقل عصبي واحد فقط. يلعب NE الدور الأكثر أهمية في العمل المسكن لمضادات الاكتئاب.

ت. الاضطرابات الهضمية ومضادات الاكتئاب:

يمكن استخدام الآثار الجانبية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs، وخاصة التخدير والإمساك، للتخفيف من أعراض اضطرابات التفاعل بين الأمعاء والدماغ (DGBI) (اضطرابات التفاعل بين الأمعاء والدماغ هي مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات التي تتميز بأعراض الجهاز الهضمي المرتبطة بأي مزيج مما يلي: اضطراب الحركة، وفرط الحساسية الحشوية، وتغير وظيفة الغشاء المخاطي والمناعي، وتغير ميكروبات الأمعاء، وتغير المركزية متوتر).

إنَّ آلية عمل مضادات الاكتئاب TCAs والخصائص المضادة الإضافية لمستقبلات والمسكارينية والهيستامينية والأدرنجية تزيد من احتمالية حدوث آثار جانبية أكثر شدة، مما يجعل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات مناسبة لعلاج بعض اضطرابات DGBI مثل اضطرابات النوم والإسهال.

تأثير مضادات الاكتئاب على متلازمة الأمعاء الهيجية: تم إجراء معظم دراسات TCAs على مرضى القلون العصبي. وقد لوحظت الآثار الإيجابية على تقليل الألم في هذه الدراسات عند الجرعات الموصى بها (25-150 ملغ/يوم). تعتبر مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات فعالة في علاج الألم لدى المرضى الذين يعانون من عسر الهضم الوظيفي.

على الرغم من عدم وجود دليل رسمي يدعم استخدام SNRIs في DGBI، فقد تم الإبلاغ عن آثار جانبية أقل من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات؛ وبالتالي، قد تكون SNRIs خياراً لعلاج DGBI. تمت دراسة استخدام الدولوكستين (30-90 ملغم/يوم) والفينلافاكسين (225 ملغم/يوم) لعلاج DGBI؛ ومع ذلك، هناك ما يبرر إجراء مزيد من البحث.

بالنسبة لدواء ميرتازابين، وهو مضاد للاكتئاب رباعي الحلقات، فعال في علاج DGBI، خاصة في حالة عسر الهضم الوظيفي. بالإضافة إلى ذلك، من المهم علاج متلازمة الضائقة بعد الأكل

مختلفة، أو مدة الاستخدام، أو تكرار الجرعات، أو استخدام طريقة مختلفة للإعطاء (على سبيل المثال عن طريق الفم بدلاً من الوريد)، أو الاستخدام من قبل مجموعة مختلفة من المرضى (على سبيل المثال الأطفال بدلاً من البالغين). لا يُسمح لشركات الأدوية بالترويج لدواء غير معتمد من قبل الوكالة المختصة مثل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) أو وكالة الأدوية الأوروبية (EMA). ومع ذلك، من القانوني الإبلاغ عن الدراسات التي تظهر نتائج إيجابية في التطبيقات بدون تصريح، ومن القانوني أيضاً أن يصف الطبيب دواءً للاستخدام خارج المصرح به.

أ. دور مضادات الاكتئاب في علاج اضطرابات الأكل.

حسب تعريف الجمعية الأمريكية للطب النفسي، 2013، تتميز اضطرابات الأكل بسلوك الأكل غير الطبيعي الذي يؤثر سلباً على المدخول الغذائي وكذلك الصحة البدنية والعقلية للشخص المصاب. يتم التعرف على ثلاثة اضطرابات أساسية في الأكل: فقدان الشهية العصبي (الخوف الزائد من اكتساب الوزن)، والشراهة العصبي (التقيؤ المتعمد بعد الطعام)، واضطراب الشراهة عند تناول الطعام (استهلاك كميات هائلة من الطعام). جميعها اضطرابات نفسية خطيرة، وتشمل الأمراض المصاحبة الشائعة الاكتئاب والقلق والسلوك الوسواسي القهري. نظراً لأن اضطرابات الأكل لديها أعلى معدل وفيات بين جميع اضطرابات الصحة العقلية، فمن الضروري تحسين العلاج.

نظراً لأن المرضى الذين يعانون من اضطرابات الأكل يعانون من العديد من الأعراض نفسها التي يعاني منها المرضى ذوو المشاكل النفسية، فقد تم أيضاً اختبار الأدوية المضادة للذهان بما في ذلك الكلوربرومازين، ومضاد الاكتئاب إيميبرامين. مع ذلك، لم تكن هذه الدراسات المبكرة حاسمة فيما يتعلق بالفوائد. تم تسويق فلوكستين SSRI وتم اختبار الدواء الجديد في دراسة صغيرة على مرضى الشره المرضي العصبي وكانت النتائج إيجابية. تمت الموافقة على فلوكستين من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، وهو الآن الخط الأول من العلاج النفسي الدوائي للشره العصبي.

أدت الفعالية الملحوظة لمضادات الاكتئاب كعلاج للشره المرضي العصبي إلى إجراء تجارب لتقييم تأثيرها على اضطراب الشراهة عند تناول الطعام. تشمل مضادات الاكتئاب التي أظهرت نتائج واعدة البوبروبيون والفلوكتستين والإيميبرامين والسيرترالين والفينلافاكسين. تجدر الإشارة إلى أن ليسديكسامفيتامين وهو دواء أولي من الأمفيتامين د، هو الدواء الوحيد المعتمد من إدارة الغذاء والدواء لعلاج اضطراب الأكل القهري ويجب، كقاعدة عامة، تفضيله على مضادات الاكتئاب. ومع ذلك، فإن الأمراض المصاحبة مثل القلق أو الاكتئاب قد تدعم استخدام مضادات الاكتئاب في الخط الأول من العلاج.

في حين أن استخدام مضادات الاكتئاب الفردية فعال سريرياً كعلاج للشره العصبي، إلا أنه غير مدعوم باعتباره التدخل العلاجي الوحيد لفقدان الشهية العصبي. بدلاً من ذلك، يجب استخدام مضادات الاكتئاب مثل فلوكستين، أو ربما سيتالوبرام، أو سيرترالين أو ميرتازابين، فقط كعلاج مساعد لاستعادة التغذية والعلاج النفسي. يمكن تفسير فعالية مضادات الاكتئاب كعلاج لاضطرابات الأكل جزئياً من خلال دور أنظمة السيروتونين والنورادرينالين والدوبامين في الفيزيولوجيا المرضية للشره العصبي واضطراب الشراهة عند الأكل، هذه الأنظمة هي هدف معظم مضادات الاكتئاب.

ب. مضادات الاكتئاب كوسيلة مساعدة للإقلاع عن التدخين.

ثبت أن بعض الأنواع الفرعية من nAChR تنظم إطلاق الدوبامين والنورادرينالين والسيروتونين. يُعتقد أن تنشيط مسار مكافأة الدماغ الدوبامين أمر بالغ الأهمية للتأثيرات المجزية والمعززة المبكرة للنيكوتين. من ناحية أخرى، تم ربط متلازمات انسحاب النيكوتين بانخفاض مستويات الدوبامين ونقص المكافأة الدماغية.

أظهر البوبروبيون، وهو مضاد للاكتئاب غير تقليدي، نتائج واعدة في بعض التجارب، مما يدل على فعالية جيدة ومعدلات أعلى للإقلاع عن التدخين على المدى الطويل مقارنة باستخدام الدواء الوهمي أو لصقة النيكوتين.

الفينلافاكسين بنجاح كدواء وقائي في تخفيف الأعراض لدى مرضى الصداع النصفي وهو SNRI آخر ، فعاليته كدواء وقائي للصداع عند تناول جرعات عالية فقط لا يبدو أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية بما في ذلك فلوكستين (بروزاك) فعالة في الوقاية من الصداع النصفي.

ث. استخدام مضادات الاكتئاب للتخفيف من اضطرابات النوم.

الجزء الأكبر من جميع الأدوية الموصوفة بدون تصريح هي مضادات الاكتئاب المستخدمة لعلاج الأرق. ومن المثير للاهتمام أن نسبة كبيرة من المرضى الذين يعانون من الأرق المزمن يعانون أيضاً من أعراض الاكتئاب والعكس صحيح؛ الأرق المزمن في حد ذاته يمكن أن يؤدي إلى الاكتئاب توجد العديد من الأدوية المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الأرق، بما في ذلك البنزوديازيبينات (ديزابام)، وغير البنزوديازيبينات (أمبين)، وعلى الرغم من توافر هذه الأدوية، إلا أن من أشهر علاجات الأرق هي مضادات الاكتئاب. ومن المثير للاهتمام أن مضاداً واحداً فقط للاكتئاب، وهو دوكسيبين، حصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لهذا المؤشر. يعمل دوكسيبين كمضاد انتقائي لمستقبلات الهيستامين H1، التي تعزز بدء النوم والحفاظ عليه. تعمل الجرعات المنخفضة للغاية من هذا الدواء (>6 ملغ يومياً) على تحسين والحفاظ على النوم ومدة النوم بشكل كبير هناك دواء TCA آخر يوصف بشكل متكرر وهو أميتريبتيلين، والذي وجد أنه فعال كخيار طويل المدى للمرضى الذين يعانون من مشاكل النوم المستمرة. تعمل مضادات الاكتئاب TCA (مثل إيميبرامين أو نوريتريبتيلين) كمهدئات. إنها تمنع إعادة امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين، المرتبطتين بدورة النوم والاستيقاظ. بالإضافة إلى ذلك، فإنها قد تمنع مستقبلات الهستامين (بما في ذلك مستقبلات H1 و HT2A-5 ومستقبلات α -2 الأدرينالية) التي تسبب النعاس. ومن المثير للاهتمام أن SSRIs تظهر عموماً اتجاهًا معاكساً حيث من المعروف أنها تسبب الأرق ومع ذلك، يجب أن يؤخذ في الاعتبار أنه يمكن ملاحظة التأثيرات المهدئة أيضاً في

على الرغم من أن التجارب السريرية الأخرى لم تظهر أي فعالية للبوبروبيون، إلا أنه لا يزال معتمداً كعامل للإقلاع عن التدخين ويستخدم كعلاج الخط الأول. يتمتع الفارينكلين، وهو منبهات α 4 β 2 nAChR ، بفعالية مماثلة للبوبروبيون كوسيلة مساعدة للإقلاع عن التدخين. ومع ذلك، يعتبر البوبروبيون أكثر فعالية من حيث التكلفة وله آثار جانبية أفضل.

الآلية التي يعمل بها البوبروبيون غير واضحة. النظرية الرائدة هي أن البوبروبيون ومستقبلاته يعزز انتقال الدوبامين والنورأدرينالين عن طريق منع إعادة امتصاص الناقلات العصبية في المشبك يمكن لمضاد الاكتئاب أيضاً أن يعمل كمضاد لـ nAChR عن طريق تثبيط التأثير المنشط للنيكوتين.

تم فحص الأدوية من جميع الفئات الخمس لمضادات الاكتئاب لاستخدامها كوسائل مساعدة للإقلاع عن التدخين. يعتبر النوريتريبتيلين TCA هو البديل الواعد للبوبروبيون. يمنع هذا المضاد للاكتئاب بشكل رئيسي ناقلات النورأدرينالين والسيروتونين. مضادات الاكتئاب من فئة SSRI ليست فعالة، ومع ذلك، مما يشير إلى أن السيروتونين لا يلعب الدور الرئيسي في إدمان التدخين. هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتحديد مضادات الاكتئاب أو فئات مضادات الاكتئاب الفعالة في الإقلاع عن التدخين. وهذا سوف يلقي الضوء على العوامل البيولوجية التي تتحكم في الاعتماد على النيكوتين والتدخين.

ت. مضادات الاكتئاب للوقاية من الصداع النصفي.

على الرغم من أن مضادات الاكتئاب ليست الاستراتيجية الوقائية الأولى للمرضى الذين يعانون من الصداع النصفي، فقد أثبتت العديد من التجارب السريرية فعاليتها في علاج الصداع النصفي واضطرابات الصداع المرتبطة به وخاصة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات: أميتريبتيلين والنوريتريبتيلين لديهم أفضل الأدلة لاستخدامها في الصداع النصفي الأولي للمرضى الذين يعانون من الصداع النصفي وقاية. عندما لا يتحمل المرضى الأميتريبتيلين، يستمر العلاج بالنوريتريبتيلين. تُظهر SNRIs أيضاً فعالية وقد تكون العلاج الأكثر فعالية في المرضى الذين يعانون من الاكتئاب المرضي والصداع النصفي. وخاصة

وخاصة النواة المركزية للوزة الدماغية. وقد تورط الخلل في نظام هرمون السيروتونين في كل من الاكتئاب واضطرابات الألم المزمن. أفادت العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات والدراسات السريرية أن بعض مضادات الاكتئاب لها تأثير مضاد للألم ومسكن. وقد أشارت هذه الدراسات إلى أن الآليات المعنية قد تتوسطها ظروف مختلفة وأن الجرعات المنخفضة من مضادات الاكتئاب قد تكون كافية لإدارة تغيرات المزاج. تقدم هذه المراجعة أدلة مهمة على أن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أكثر فعالية في تقليل الألم من مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية كونها حاصرة لمستقبلات أخرى تسبب التكرين والتهدئة.

بالتأكيد سيكون من المثير للاهتمام متابعة التطور المستقبلي واستخدام مضادات الاكتئاب. تشير الموافقة على الأدوية الجديدة والعدد الكبير من الدراسات السريرية التي تشمل هذه الفئة من العلاجات إلى أنها ستلعب دوراً مركزياً في الطب لسنوات قادمة.

المراجع:

- [1]. World health organization [online]. Available: <https://www.who.int> (accessed 02.04.2024)
- [2]. J Kim, TE Kim, SH Lee, JW Koo, "The Role of Glutamate Underlying Treatment-resistant Depression". Clin Psychopharmacol Neurosci. 2023, vol 21, issue 3: pp 429-446. doi: 10.9758/cpn.22.1034.
- [3]. Karroui R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. World J Clin Cases. 2021 Nov 6;9(31):9350-9367. doi: 10.12998/wjcc.v9.i31.9350. PMID: 34877271; PMCID: PMC8610877.
- [4]. U Kaur, BK Pathak, A Singh, et al. Esketamine: a glimmer of hope in treatment-resistant depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2021, vol 271, pp 417-429. Doi: 10.1007/s00406-019-01084-z
- [5]. B. Petrescu et al. The "new wave" of antidepressants: are these agents paradigm-shifters in treating major depression?. Psihiatru.ro. 2023; vol 75 issue 4: p 5.
- [6]. Y Ait Chait, W Mottawea, TA Tompkins, et al. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. Sci Rep. 2020, vol 10, 17878 (2020). Doi: 10.1038/s41598-020-74934-9
- [7]. H Bonilla-Jaime, JA Sánchez-Salcedo, MM Estevez-Cabrera, T Molina-Jiménez, JL Cortes-Altamirano, A Alfaro-Rodríguez. Depression and Pain: Use of

مجموعة صغيرة من المرضى الذين عولجوا بـ SSIRs، وخاصة بالباروكستين.

على الرغم من كونه شائعاً جداً، ليس اضطراب النوم الوحيد الذي يتم علاجه بمضادات الاكتئاب. شلل النوم، وهو عدم القدرة المؤقتة على الحركة أو التحدث بعد الاستيقاظ أو النوم، يمكن إيقافه تماماً بواسطة كلوميبرامين. يعمل هذا المضاد للاكتئاب عن طريق تغيير نوم حركة العين السريعة (REM) وقد يقترحه الأطباء، خاصة في حالات شلل النوم الشديد. كما وُجد أن مضادات الاكتئاب فعالة في علاج الخدار. قدمت التجارب المبكرة أدلة على استخدام مضادات الاكتئاب فقط لمواجهة الجمدة، وهو أحد أعراض الخدار.

في الآونة الأخيرة، ثبت أن فلوكستين وسيرترالين فعالة في علاج أعراض الخدار: النعاس المفرط أثناء النهار (EDS) والجمدة.

7. الاستنتاجات

كان لا بد من تغيير آلية عمل الدواء عند توجيهه للاكتئاب المعند، كون الاكتئاب المعند هو الاكتئاب الذي لم يستجب لأي مضاد اكتئاب يؤثر على أحاديث الأمين، تحويل هذا الطريق إلى مستقبلات الغلوتامات أعطى أملاً واعداً جديداً لمرضى الاكتئاب المعند.

يمكن اعتبار النشاط المضاد للميكروبات لمضادات الاكتئاب ضد الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء كأثر جانبي، ولكن ربما أيضاً كآلية لعمل مضاد للاكتئاب في القناة الهضمية. هناك حاجة ملحة لتوضيح تأثير وآليات النشاط المضاد للميكروبات لمضادات الاكتئاب والعواقب اللاحقة على بنية الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء والتمثيل الغذائي. توفر الدراسات الحالية رؤى جديدة حول التفاعل الحالي بين المواد الكيميائية ذات التأثيرات العقلية النفسية والميكروبات الحيوية بينما لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من التحقيقات.

أثبتت الأبحاث أن المسارات الحسية للألم والمزاج تشترك في نفس مناطق الدماغ مثل القشرة الجذرية، وقشرة الفص الجبهي، والقشرة الحزامية الأمامية، والمهاد، والحصين، والوزة الدماغية،

[9]. SS Skånland, A Ciešlar-Pobuda. *Off-label uses of drugs for depression*. Eur J Pharmacol. 2019 vol 15;865:172732. Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172732.

Antidepressants. Curr Neuropharmacol. 2022; vol 20 issue 2: pp 384-402. Doi: 10.2174/1570159X19666210609161447

[8]. Moret C, Briley M. *Antidepressants in the treatment of fibromyalgia*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006 Dec;2(4):537-48. Doi: 10.2147/ndt.2006.2.4.537.

MANARA