

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بسمه تعالی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری داروسازی

موضوع :

اندازه گیری غلظت سرمی داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای در مسمومین

به راهنمایی :

دکتر ابراهیم عزیزی

دکتر حسنیه تاجرزاده دکتر سید عباس فروتن

نگارش :

سیدمحسن فروتن

سال تحصیلی ۷۰ - ۱۳۶۹

تقدیم بہ :

پدر بزرگوارم
مادر گرامیم

پویندگان راه علم و تقوی

و

روح پاک دوست گرامیم :
مرحوم رضامعین نجف آبادی (دانشجوی پزشکی)

" تشکر و سپاسگزاری "

لازمست از کلیه اساتید و همکاران و دوستانی که مرا در این پایان نامه راهنمایی کرده و یاری نمودند سپاسگزاری کنم :

- جناب آقای دکتر عزیزی ، از راهنمایی های ایشان در کلیه مراحل این پایان نامه (گروه سم شناسی)

- سرکار خانم دکتر صدرای ، از کمک و راهنمایی های ایشان در کار عملی و کارکردن با دستگاه HPLC (آزمایشگاه بیوفارماسی)

- جناب آقای دکتر فروتن ، از راهنمایی های ایشان در مباحث و بررسی های کلینیکی مربوط به پایان نامه .

- همچنین از اساتید محترم سرکار خانم دکتر تاجرزاده ، جناب آقای دکتر جلالی قائم مقام مرکز پژوهشهای علمی و درمانی مصدومین شیمیائی و متخصص بخش مسمومین بیمارستان لقمان ، جناب آقای دکتر محمدی رئیس بیمارستان روزبه ، سرکار خانم دکتر طاهری معاونت آزمایشگاههای کنترل غذا و دارو که با اظهار لطف ایشان از راهنمایی هائی که برای انجام کارهای عملی این پایان نامه فراهم نمودند کمال تشکر را دارم .

- و باسپاس و قدردانی از :

کلیه پرسنل دلسوز بخش مسمومین بیمارستان لقمان حکیم و سرکار خانم بشردانش مسئول بخش، پرسنل آزمایشگاه بیمارستان لقمان ، آقایان صیادی و نعمتی و پدندر و خانمها شرافتخواه و حاکمی در گروههای سم شناسی و بیوفارماسی .

همچنین از مسئولین محترم مرکز پژوهشهای علمی و درمانی مصدومین شیمیائی بخاطر راهنماییهای ارزنده علمی و سرکار خانم سلیمی و آقای امیری که در تنظیم این پایان نامه و تهیه اسلایدها همکاری نمودند تشکر می‌نمایم .

سید محسن فروتن

" مقدمه "

نظر به اهمیت اندازه‌گیری غلظت سرمی داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای در بیماران افسرده و مسمومین با این داروها، در این پایان‌نامه سعی شده است که با ارائه روشی مناسب و متداول بتوان تشخیص و درمان مسمومیت با این داروها را سرعت بخشید، لذا برای آگاهی بیشتر خوانندگان، در بخش اول به کلیاتی درمورد افسردگی، داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، مسمومیت با آنها، نحوه درمان مسمومین و همچنین اهمیت اندازه‌گیری غلظت خونی این داروها در مسمومین می‌پردازیم.

در بخش دوم بمنظور آشنایی خوانندگان، بصورت خلاصه به روشهای شناسایی و تعیین مقدار داروها و بطورکلی نکات لازم و قابل توجه در یک روش تعیین مقدار اشاره می‌کنیم. در مبحث کروماتوگرافی درمورد HPLC و اطلاعاتی که در کارکردن با این دستگاه لازم می‌باشد توضیحات بیشتری خواهیم داد.

در بخش سوم که قسمت تجربی و مربوط به کار عملی می‌باشد روش اندازه‌گیری را ارائه داده و با بیان دلایلی، جزئیات این روش را موردبحث قرار می‌دهیم. در این بخش بررسی‌های انجام شده برروی تعدادی از مسمومین بیمارستان لقمان را بیان کرده و با ارائه ۶ مورد برگزیده که علائم کلینیکی و غلظت سرمی اندازه‌گیری شده داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای در آنها دارای نکات قابل تاملی می‌باشد این رساله را به پایان می‌بریم.

امیدواریم که با ارائه این پایان‌نامه توانسته باشیم قدمی در راه رفع مشکلاتی که در درمان و بهبودی مسمومین با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای وجود دارد برداشته باشیم.

" فهرست "

بخش اول :

۱	افسردگی
۲	داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای
۸	مصارف درمانی
۱۱	مسمومیت
	اهمیت اندازه گیری غلظت خونی در مسمومیت
۱۹	با داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای

بخش دوم :

۲۲	شناسائی و تعیین مقدار داروها
۲۵	روشهای شناسائی و تعیین مقدار داروها
۳۵	تکنیکهای کروماتوگرافی
۴۳	سیستم HPLC
۵۲	شناسائی و تعیین مقدار توسط HPLC
	اشکالات رایجی که در کارکردن با HPLC پیش
۵۷	می آید و چگونه رفع آنها

بخش سوم : (قسمت تجربی)

	بررسی روشهای شناسائی و تعیین مقدار
۶۴	داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای
۶۹	مواد لازم و روش کار
۷۲	بحث و نتیجه گیری روش کار
۷۴	نگهداری و پایداری نمونه ها
۷۶	استخراج نمونه های سرمی
۷۸	استاندارد داخلی
۸۰	ستون
۸۱	فازمتحرک

۸۴	طول موج
۸۶	درصد بازدهی
۸۷	منحنی های کالیبراسیون
۸۹	پارامترهای آماری
۸۹	ضریب تغییرات
		بررسی های انجام شده بر روی مسمومین
۹۰	بیمارستان لقمان
		ارائه ۶ مورد برگزیده کلینیکی از نظر
۹۲	مسمومیت
۱۰۴	خلاصه و نتیجه
۱۰۶	منابع و مآخذ

بخش اول :

افسردگی (1)

=====

افسردگی یا depression از ریشه لاتینی De+Premere به معنای ته نشست گرفته شده است و می توان در اصطلاح طب به تحلیل قوای روانی معنی کرد .

علائم :

۱ - بیماران افسرده تحمل گذشت زمان را نداشته و مدت زمان کوتاهی برای او طولانی جلوه میکند .

۲ - شکایات هیجانی و روانی داشته که با بررسی دقیق قابل کشف است مانند حالت بی تفاوتی ، مقصروگناهماکرو مستحق سرزنش دانستن خود که حاکی از احساس یاس در این بیماران است و بی علاقه بودن نسبت به زندگی و خانواده .

۳ - بیشتر مشغولیت ذهنی این بیماران مرگ است و بدین علت یکی از علائم مهم در این بیماران که تنها با بررسی دقیق قابل کشف می باشد خودکشی است زیرا بیماران به علت عدم تحمل گذشت زمان و سرزنش خود از گذشت زمان لذت نمیبرد . بیماران افسردگی و بی علاقه بودن و عدم قدرت تصمیم گیری ، خودکشی نمیکنند ولی در برخی از بیماران پس از گذشت یک یا دو هفته از شروع درمان و تا شیردا روبا قدرت یافتن نیروی اراده و تصمیم گیری میل به خودکشی در او - تقویت شده و به مرحله عمل درمیآورد .

انواع افسردگی :

۱ - افسردگی واکنشی Reactive depression:

این افسردگی بدنبال عدم بروز واکنشی مناسب و شایسته در مقابل رویدادیک مصیبت ، حادثه یا برخوردی ناگوار ایجاد میشود زیرا انسان یک بیلان روانی دارد و اگر نتواند از نظر روانی در مقابل یک واقعه واکنش شایسته نشان

دهد دچا را فسر دگی میشود .

۲ - افسردگی اندوژن Endogenous depression :

عوامل ژنتیکی را عامل بروز این نوع دپرسیون میداند و معتقدند عوامل خارجی هیچ دخالتی در آن ندارند و با بررسی دقیقتر میتوان در خانواده وفا میل بیمار را فراد مبتلای دیگری را یافت .

۳ - Manic depressive illness :

بیمار دچا ر تحریکات روانی و سایکوز از نوع Manic شده و در صورت عدم درمان درست این تحریکات در دوره ای دیگر دچا را فسر دگی میشود اگر این افسردگی درمان نشود دوباره در زمان دیگر دچا رحلات Manic میشود .

۴ - Psychotic depression :

در بیماران که دچا را سکیزوفرنی مزمن میباشند در بعضی دورانها دچا ر حالت افسردگی میشوند .

داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای :

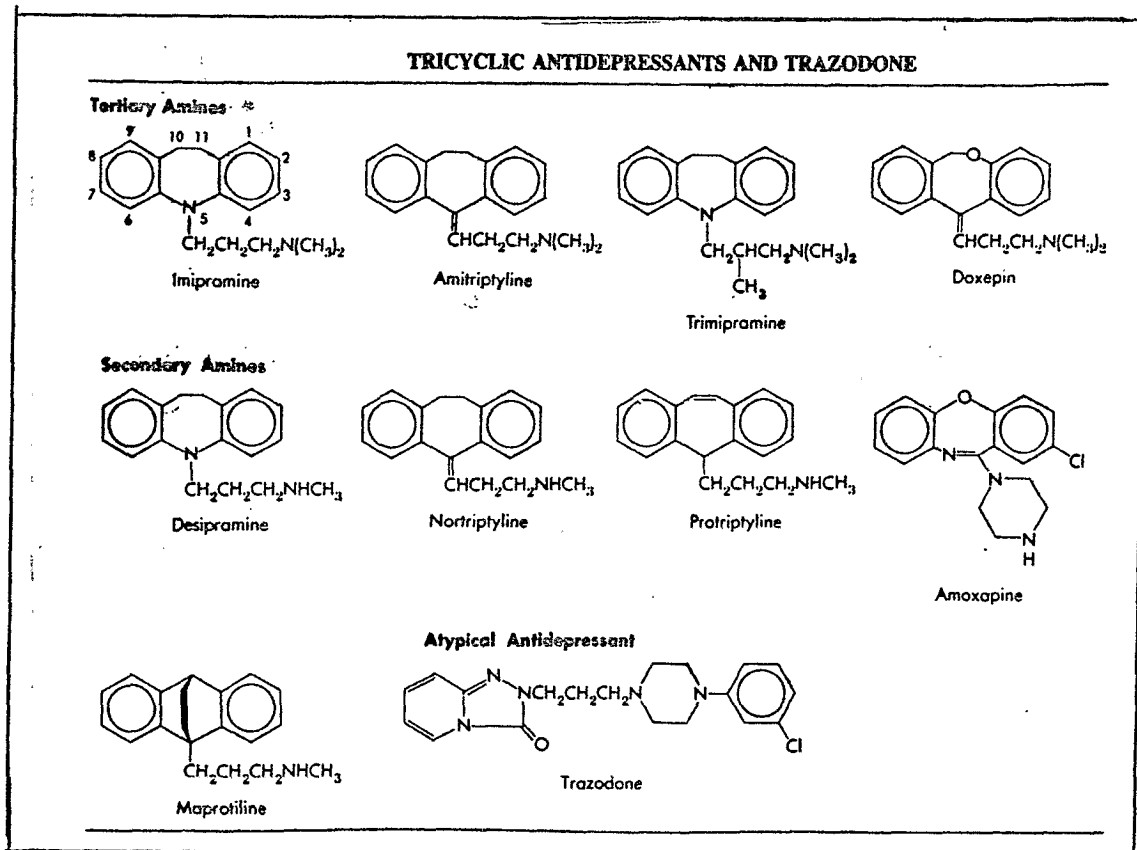
تاریخچه (3): در اوایل قرن نوزدهم دودا نشمند بنا مهایی Thiele و Holzinger ایمنودی بنزیل را سنتز کرده و خصوصیات شیمیائی آن را بررسی نمودند اما تا اوایل سال ۱۹۴۰ میلادی خصوصیات فارماکولوژیکی آن - بررسی نشده بود در آن سال Hafliger و Schindler بیش از ۴۰ مشتق از ایمنودی بنزیل را بمنظور کاربرد اثرات آنتی هستامینی ، خواب آوری ، آرام بخش و ضد پارکینسونی آن سنتز نمودند . یکی از این ترکیبات سنتز شده ترکیب dibenzazepine بنام ایمی پرامین بود که اختلاف آن با فنوتیازین ها در قرار گرفتن یک باندا تیلنی به جای گوگرد بوده که ایجا دیک حلقه مرکزی هفت ضلعی مینماید . در سال ۱۹۵۸ میلادی Kuhn مصرف ایمی پرامین را برای درمان افسردگی اندوژن پیشنهاد کرد و بزودی ایمی -

پرا مین بعنوان یک داروی رایج در درمان افسردگی جایگزین شوک الکتریکی*
شد و بدین ترتیب داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای دیگر مثل آمی تریپتیلین -
مورد مصرف درمانی قرار گرفت .

- ساختمان شیمیایی و اشکال دارویی رایج و مقدار مصرفی آن: (2 , 3 , 8)
داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای هما نظور که از نا مشان پیدا است از یک
ساختمان سه حلقه‌ای شامل یک حلقه مرکزی همراه با ۲ حلقه بنزنی که به -
آن متصل است تشکیل شده اند اختلاف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای بیشتر در
رادیکالهای مختلف متصل به حلقه مرکزی میباشد . بطور کلی ترکیب اصلی یک
آمین نوع سوم میباشد که با دمتیله شدن آن به متابولیت فعالی که یک آمین
نوع دوم می باشد تبدیل میگردد . داروهای ضد افسردگی منحصر به ترکیباتی که
از نظر شیمیایی سه حلقه‌ای است نمیشوند چون داروهای تی که دارای یک یا چهار
حلقه میباشدند نیز وجود دارند که خواصی مشابه سه حلقه‌ای ها دارند ولی امروزه -
لغت ضد افسردگی سه حلقه‌ای (Tricyclic Antidepressant) به کلیسه
داروهای تی که از نظر فارما کولوژیکی دارای خصوصیات ضد افسردگی میباشدند

*

شوک الکتریکی موجب کاهش حساسیت آدنیل سیکلاز وابسته به نوراپی نفرین در مغز
می شود پس مکانیسم آن از طریق کاهش حساسیت گیرنده های آمینی است .



شکل (۱) ساختار شیمیایی داروهای رایج ضد افسردگی

سه حلقه ای

علاوه بر این شل کننده های عضلات اسکلتی مثل Clobenzaprין و دارو های ضد تشنج مثل کاربامازپین از نظر ساختار شیمیایی مشابه داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای میباشند ولی خواص ضد افسردگی ندارند و باید توجه داشت که علائم ناشی از مسمومیت و نحوه درمان مسمومین با این داروها مشابه ضد افسردگی های سه حلقه ای میباشد. شکل (۱) ساختار شیمیایی داروهای

رایج ضدافسردگی سه حلقه‌ای را نشان میدهد. همچنین اشکال دارویی رایج و مقدار مصرفی آن بطور خلاصه در جدول (۲) مشخص شده است.

ANTIDEPRESSANT DRUGS: DOSAGE FORMS AND DOSES				
NONPROPRIETARY NAME	TRADE NAMES	DOSAGE FORMS *	USUAL DAILY DOSE (mg)	EXTREME DAILY DOSE (mg) †
<i>Tricyclics</i>				
Amitriptyline HCl ‡	AMITRIL, ELAVIL	O,I	75-150	40-300
Amoxapine	ASENDIN	O	200-300	50-600
Desipramine HCl	NORPRAMIN, PERTOFRANE	O	75-200	25-300
Doxepin HCl	ADAPIN, SINEQUAN	O,L	75-150	25-300
Imipramine HCl	JANIMINE, TOFRANIL	O,I	50-200	30-300
Maprotiline HCl	LUDIOMIL	O	75-150	25-300
Nortriptyline HCl	AVENTYL, PAMELOR	O,L	75-100	20-150
Protriptyline HCl	VIVACTIL	O	15-40	15-60
Trimipramine maleate	SURMONTIL	O	50-150	50-300
<i>Atypical</i>				
Trazodone HCl	DESYREL	O	150-200	50-600
<i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>				
Isocarboxazid	MARPLAN	O	10-30	10-30
Phenelzine sulfate	NARDIL	O	15-30	15-90
Tranylcypromine sulfate	PARNATE	O	20-30	10-30

* Dosage forms: O = oral solid; L = oral liquid; I = injection.
 † Extreme doses are for very young and very elderly patients at the low end and for hospital use in severe or treatment-resistant depression at the high end. In addition, due to the long biological half-life of MAO inhibition, small doses of MAO inhibitors are used after several days to weeks of treatment.
 ‡ Amitriptyline is also available in fixed-dose combinations with perphenazine (ETRAFON, TRIAVIL) and with chlordiazepoxide (LIMBITROL).

جدول (۲)

— خصوصیات فارماکولوژیکی و مکانیسم اثر: (8,3)

داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای خصوصیات اصلی فارماکولوژیکی زیر را در درجات مختلف فراهم میسازند:

۱ - بلوک پمپ آمین: پمپ‌های آمین بعنوان یک سیستم انتقال فعال در انتهای اعصاب پیش‌سیناپسی است که واسطه‌های شیمیایی عصبی آزاد شده را با جذب مینماید. داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای به نحو موثری پمپ آمین را بلوک نموده و باعث تجمع واسطه‌های شیمیایی آمینرژیک در محل گیرنده‌ها میشوند و بنابراین از نظر تئوری افسردگی را کاهش میدهند. ترکیبات مختلف

این داروها از نظر جلوگیری از باز جذب سروتونین در مقایسه با نوراپی نفرین متفاوت میباشند .

۲ - اثر خواب آوری : این داروها بعلت اثری خواب آوری ممکن است در درمان بیماران افسرده ای که براحتی نمیخواهند مفید واقع شوند اما مصرف عمومی آن در جهت ایجاد اثرات خواب آوری بعنوان درمان توصیه نمیشود . در میان این داروها آمینهای نوع سوم دارای بیشترین اثر خواب آوری میباشند .

۳ - خصوصیات ناشی از بلوک شدن رسپتورها توسط داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای :

الف) بلوک رسپتورهای موسکارینی استیل کولین : این امر باعث اثرات مرکزی و محیطی آنتی کولینرژیک داروهای فوق میگردد که شدت - اثرات آنتی کولینرژیک در ترکیبات مختلف این داروها متفاوت است . بطور کلی داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای که دارای آمین نوع سوم میباشند نسبت به آمین نوع دوم و آمین نوع سوم نسبت به آمین نوع اول دارای اثرات آنتی کولینرژیک بیشتری هستند . بیشترین مسمومیت سیستم عصبی مرکزی - مثل اغماء ، تشنج و ... ناشی از اثرات جانبی آنتی کولینرژیک این داروهاست .

ب) بلوک رسپتورهای آلفا₁ آدرنرژیک و سروتونین .

ج) بلوک رسپتورهای H₁ و H₂ هیستامینرژیک : داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای دارای خصوصیات آنتی هیستامینی قوی میباشند همه آمینهای نوع سوم این داروها در مقایسه با سایمتیدین در بلوک کردن رسپتور H₂ هیستامینی قوی تر میباشند . تمایل دوکسپین از نظر بلوک کردن رسپتور H₁ حدود ۸۰۰ بار بیشتر از دیفن هیدرامین میباشد .

بطور کلی ترکیبات مختلف این داروها از نظر قدرت اثر و خصوصیات فارماکولوژیکی فوق متفاوت میباشند بعنوان مثال آمی تریپتیلین در گروه خود دارای قویترین اثر از نظر بلوک رسپتورهای موسکارینی کولینرژیک و H_1 هیستامینرژیک و آلفا ۱ آدرنرژیک میباشد. در حالیکه دزپیرامین ۱۰ تا ۱۰۰ با رکمتراز آمی تریپتیلین در این مورد دارای قدرت اثر میباشد.

جدول (۳) اثرات جانبی مهم داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای را از نظر قدرت اثر با هم مقایسه نموده است. (۴)

0 - none + - slight ++ - moderate +++ - high ++++ - very high +++++ - highest	Major Side Effects			Amine Uptake Blocking Activity	
	Anticholinergic	Sedation	Orthostatic Hypotension	Norepinephrine	Serotonin
Tertiary Amines					
Amitriptyline	++++	++++	++	++	++++
Clomipramine	+++	+++	++	++	++++
Doxepin	++	+++	++	+	++
Imipramine	++	++	+++	++ ²	++++
Trimipramine	++	+++	++	+	+
Secondary Amines					
Amoxapine ²	+++	++	+	+++	++
Desipramine	+	+	+	++++	++
Nortriptyline	++	++	+	++	+++
Protriptyline	+++	+	+	++++	++
Tetracyclic					
Maprotiline	++	++	+	+++	0/+
Triazolopyridine					
Trazodone	+	++	++	0	+++
Bicyclic					
Fluoxetine	+	+/0	+	+	++++
Aminoketone					
Bupropion ⁴	++	++	+	+/0	+/0

جدول (۳) اثرات جانبی مهم داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای

مصارف درمانی: (2,3)

۱ - افسردگی : در ابتدا به علت شباهت ساختاری این داروها با فتوتیازین ها بعنوان مصرف برای ایجاد اثر آنتی هیستامینی و یا اثر ضد جنون پیشنها د شده بود. پس از ۲۵ سال داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای بعنوان مصرف در درمان افسردگی یا دپرسیون آندوژنوا افسردگی واکنشی پیشنها د شد مصرف این داروها نشان داد که دارای اثربیشتری در مقایسه با Placebo میباشد. حدود $\frac{2}{3}$ بیمارانی افسرده نسبت به این داروها پاسخ مثبت میدهند.

۲ - شب‌ادراری : درمان شب‌ادراری در بچه‌های بالای ۶ سال بوسیله مصرف ایمی پرامین $2/5 \text{ mg/kg}$ یا 50 mg روزانه انجام میشود اما این دارو در بعضی مواقع در درمان این بیماری موثر واقع شده است. بعلافت دفع کلیوی کافی این داروها در بچه‌ها میتواند مقدار مصرفی آنرا تا ۲ برابر افزایش داد.

۳ - سندرم هایی که در بعضی موارد توسط این داروها درمان میشوند :

بطور کلی سندرمهایی که از نظر تشخیصی مشابه افسردگی یا همراه بیماری افسردگی میباشدند و یا ایجادیک افسردگی ثانویه میکنند در این گروه قرار میگیرند. الکلیسم ، اختلالات در بلع ، نوروز بخصوص سندرم اضطراب که مشخصه آن واکنشهای Panic است و Obsessive compulsive disorder جزء این عوارض میباشد. همچنین داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای در درمان عوارضی مثل دردهای مزمن ، دردهای عصبی ، میگرن ، وآپنه در هنگام خواب نیز مورد مصرف قرار گرفته‌اند. بعضی از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای بخصوص آمی تریپتیلین و دوکسپین بطور قابل ملاحظه‌ای در درمان بیمارانی با اولسرپپتیک مصرف میشوند ولی بطور مشخص معلوم نیست که آیا بلوک گیرنده‌های موسکارینی و H_2 هیستامینرژیک توسط این داروها