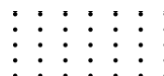


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

آشنایی با داروهای شیمی‌کننده خلق و آنتی‌کولینرژیک‌ها





تهیه کننده: دکتر رضا کینخسروی

تاریخ: ۱۹ شهریور ۱۴۰۵

داروهای تثبیت کننده خلق

لیتیوم :

لیتیوم (L) که یونی تک ظرفیتی است، از جمله عناصر و سبک ترین فلز قلیایی در مقدار ۳۰۰ میلی گرم لیتیوم در ۱۵۹۷ میلی گرم لیتیوم کربنات (Li_2CO_3) موجود است.

اثرات دارایی

لیتیوم پس از مصرف خوراکی به طور کامل و به سرعت از لوله گوارش (G) جذب می شود

سطح سرمی لیتیوم در عرض ۱-۱/۵ ساعت در مورد فرآورده های متعارف (استاندارد) و ۴-۴/۵ ساعت در مورد فرآورده های آهسته -رهش به حداکثر خود میرسد

لیتیوم به پروتئین های پلاسما متصل نمی شود و از طریق کلیه دفع می شود. لیتیوم از سد خونی - مغزی به سرعت رد نمی شود

در افراد چاق میزان پالایش کلیوی لیتیوم بالاتر است. دفع دارو در دوران بارداری افزایش و پس از زایمان دفع کاهش می یابد.

لیتیوم در شیر مادر و به میزان اندک در مدفوع و عرق ترشح میشود. غلظت لیتیوم در تیروئید و کلیه بالاتر از سطوح سرمی آن است.

مصارف درمانی لیتیوم :

۱. اختلال دوقطبی I
۲. افسردگی دوقطبی
۳. اختلال افسردگی اساسی
۴. اختلال اسکیزوافکتیو و اسکیزوفرنیا

احتیاط ها و واکنش های جانبی

باید به بیماران تحت درمان با لیتیوم توضیح داد که تغییرات آب بدن و میزان نمک می تواند بر میزان دفع لیتیوم اثر گذاشته و سبب افزایش یا کاهش غلظت لیتیوم شود.

مصرف مقادیر زیاد سدیم مانند (تغییر چشمگیر رژیم غذایی) سبب کاهش غلظت لیتیوم می شود.

از سوی دیگر دریافت مقادیر ناچیز سدیم (مانند برخی رژیم ها میتوانند غلظت لیتیوم را تا حد سمی بالا ببرند.

کاهش مایع بدن مانند تعریق مفرط نیز منجر به کم آبی بدن و مسمومیت با لیتیوم میشود

بیمار باید هرگاه دارویی توسط بالینگر دیگری برایش تجویز می شود موضوع را اطلاع دهد، زیرا بسیاری از داروهای رایج بر غلظت لیتیوم تأثیر می گذارند.

جدول ۲۶-۲۱
موارد کاربردهای غیرروان‌پزشکی لیتیوم^a



عصبی (نورولوژیک)

صرع

سردرد (خوشه‌ای مزمن، حین خواب، میگرنی، بخصوص سردردهای دوره‌ای)

بیماری منیر (در پژوهش‌های کنترل شده تأیید نشده)

اختلالات حرکتی

بیماری هانتینگتون

هیپرکینزی ناشی از آل-دوپا

پدیده روشن - خاموش (on-off) در بیماری پارکینسون (در مطالعات کنترل شده کاهش آکینزی گزارش شده، اما در چند مورد

دیس‌کینزی بروز کرده است)

تورتیکولی اسپاسمودیک

دیس‌کینزی دیررس (در مطالعات کنترل شده تأیید نشده، در بیماران پارکینسونیسم کاذب گزارش شده است)

اختلال توره

درد (سندرم درد صورت، سندرم شانه دردناک، فیبرومیالژی)

فلج دوره‌ای (در انواع هیپوکالمیک و هیپرمنیزیمی اما نه در انواع هیپرکالمیک)

اختلالات خونی

کم‌خونی آپلاستیک

سرطان - نوتروپنی اختلالات ناشی از شیمی‌درمانی و پرتودرمانی

(در یک مطالعه در بیمارانی که از قبل اختلال قلب و عروق داشتند خطر مرگ ناگهانی افزایش یافت)

نوتروپنی ناشی از دارو (مثلاً ناشی از کاربامازپین، داروهای ضدروان‌پریشی، سرکوب‌کننده‌های ایمنی و زیدوودین)

سندرم فلتی

لوسمی

اختلالات غدد درون‌ریز

سرطان تیروئید به عنوان داروی کمکی در کنار ید رادیواکتیو

تیرو توکسیکوز

سندرم ترشح نامتناسب هورمون ضدادراری

اختلالات قلب و عروق

به عنوان داروی ضدآریتمی (فقط یافته‌های مطالعات حیوانی در این زمینه وجود دارد)

اختلالات پوستی

هریس تناسلی (مطالعات کنترل شده مؤید کاربرد خوراکی و موضعی دارو هستند)

درماتیت اگزما تو

درماتیت سیوره‌ای (مطالعات کنترل شده مؤید کاربرد آن است)

اختلالات گوارشی

استفراغ دوره‌ای

زخم‌های معده

وبای پانکراسی

کولیت اولسراتیو

اختلالات تنفسی

اسم (در مطالعات کنترل شده تأیید نشده است)

فیبروز کیستیک

سایر

فلج اسپاستیک گاوی

a. تمامی موارد کاربرد ذکر شده در اینجا تجربی هستند و FDA آنها را تأیید نکرده است. در مورد بسیاری از این موارد مصرف گزارش‌های متناقضی وجود دارد - در برخی مطالعات کنترل شده یافته‌های منفی به دست آمده و چند مطالعه مربوط به گزارش‌هایی مبنی بر بروز عوارض جانبی بوده است.

موارد کاربردهای غیر روان‌پزشکی لیتیوم

کاملاً اثبات شده (مورد تایید FDA)

اختلال دوقطبی

دوره مانیا

درمان نگهدارنده

مواردی که به نحو معقولی به اثبات رسیده

اختلال دوقطبی I، دوره افسردگی

اختلال دوقطبی II

اختلال دوقطبی I تندچرخ

اختلال خلق ادواری

اختلال افسردگی اساسی

افسردگی حاد (به عنوان داروی کمکی)

درمان نگهدارنده

اختلال اسکیزوافکتیو

وجود شواهدی از فواید بالینی در گروه‌های خاصی از بیماران

اسکیزوفرنی

پرخاشگری (دوره‌ای)، رفتار انفجاری و جرح خود (خودزنی)

اختلال سلوک در کودکان و نوجوانان

کم‌توانی ذهنی

اختلالات شناختی

زندانیان خشن

شواهد موردی، محل مناقشه، مشکوک یا حل‌نشده

اختلالات مرتبط با الکل و سایر مواد

سوء مصرف کوکائین

اختلال خلقی ناشی از مواد با خصائص مانیا

اختلال وسواسی جبری

هراس‌ها

اختلال استرس پس از سانحه

اختلال کم‌توجهی/بیش‌فعالی (ADHD)

اختلال خوردن

بی‌اشتهایی عصبی

پراشتهایی عصبی

اختلالات کنترل تکانه

سندرم کلینلین

کاربرد لیتيوم در روانپزشکی

جدول ۲۷-۲۱
اثرات جانبی لیتیوم



عصبی

خوش خیم و غیر رسمی: احساس ملال، فقدان خودانگیختگی، طولانی شدن زمان واکنش، نقایص حافظه

لرزش: وضعیتی، به ندرت خارج هرمی

سمی: لرزش خشن، نارساگویی (دیزآرتری)، بی تعادلی (آتاکسی)، تحریک پذیری عصبی عضلانی، حملات تشنجی، اغما، مرگ متفرقه: نوروپاتی محیطی، افزایش خوش خیم فشار داخل جمجمه، سندرمی شبیه میاستنی گراو، تغییر خلاقیت، کاهش آستانه تشنج

غدد درون ریز

تیروئید: گواتر، کم کاری تیروئید، اگزوفتالمی، پرکاری تیروئید (نادر)

پاراتیروئید: پرکاری پاراتیروئید، آدنوم

قلبی - عروقی

تغییرات خوش خیم موج T، کژکاری گره سینوسی

کلیوی

نقص در تغلیظ ادرار، تغییرات مورفولوژیک، پرادراری (دیابت بیمزه کلیوی)، کاهش GFR، سندرم نفروتیک، اسیدوز لوله ای کلیوی

پوستی

آکنه، ریزش مو، پسوریازیس، بثورات

گوارشی

فقدان اشتها، تهوع، استفراغ، اسهال

متفرقه

تغییر سوخت و ساز کربوهیدرات ها، افزایش وزن، احتباس مایع

عوارض جانبی لیتیوم :



۱. مسمومیت خفیف تا متوسط (سطح لیتیوم: ۲-۵ mEq/L)

- | | |
|--------|--|
| گوارشی | استفراغ
درد شکمی
خشکی دهان |
| عصبی | بی‌تعادلی (آتاکسی)
سرگیجه
تکلم جویده جویده
نیست‌اگموس
بی‌حالی یا برآشفستگی
ضعف عضلانی |

۲. مسمومیت متوسط تا شدید (سطح لیتیوم: ۲-۵ mEq/L)

- | | |
|--------|--|
| گوارشی | بی‌اشتهایی
تهوع و استفراغ پایدار |
| عصبی | تاری دید
فاسیکولاسیون عضلانی
حرکات کلونیک اندام
تشدید رفلکس‌های تاندون عمقی
حرکات کره - آتوئید
تشنج
دلیریوم
سنکوپ
تغییرات الکتروانسفالوگرافی
بهت (stupor)
اغما |

نارسایی گردش خون (افت فشار خون،
آریتمی‌های قلبی و اختلالات هدایتی)

۳. مسمومیت شدید با لیتیوم (سطح لیتیوم بیش از ۵ mEq/L)

- تشنجات فراگیر
الیگوری و نارسایی کلیوی
مرگ

مسمومیت با لیتیوم و موارد بیش مصرف آن:



جدول ۲۹-۲۱

تدابیر درمانی در مسمومیت با لیتیوم

۱. بیمار باید بلافاصله با پزشک خودش تماس بگیرد یا به بخش فوریت‌های بیمارستان مراجعه کند.
۲. لیتیوم بایستی قطع شود.
۳. معاینه جسمانی باید به‌طور کامل و شامل سنجش علائم حیاتی و معاینه عصبی و نیز معاینه رسمی وضعیت روانی انجام شود.
۴. در اسرع وقت آزمایش‌های سطح لیتیوم، الکترولیت‌های سرم، آزمون‌های کارکرد کلیه و ECG انجام شود.
۵. در موارد مصرف حاد مقادیر زیاد لیتیوم، باید محتویات باقیمانده توسط القای استفراغ، شستشوی معده و Keyexalate یا GoLYTELY خارج شود.
۶. در هر بیماری که سطح سرمی لیتیوم وی بالاتر از ۴mEq/L است، همودیالیز بایستی شروع شود.

تدابیر درمانی در مسمومیت

جدول ۳۰-۲۱
تداخل‌های دارویی با لیتیوم

واکنش	طبقه دارویی
گزارش‌های مودی مبنی بر بروز آنسفالوپاتی، تشدید عوارض خارج هرمی و سندرم نورولپتیک بدخیم؛ گزارش‌های پراکنده‌ای در مورد تغییر گویچه‌های قرمز خون و غلظت پلاسمایی لیتیوم، داروی ضدروان‌پریشی یا هر دو وجود دارد.	داروهای ضدروان‌پریشی
گزارش‌های پراکنده‌ای مبنی بر بروز سندرم شبیه سروتونین بر اثر مصرف مهارکننده‌های قوی بازجذب سروتونین	ضدافسردگی‌ها
تداخل فارما کوکینتیک مهمی با کاربامازپین یا والپروات ندارد؛ گزارش‌هایی مبنی بر سمیت عصبی با مصرف کاربامازپین وجود دارد؛ ترکیب دارویی لیتیوم و داروهای ضدتشنج در درمان موارد مقاوم مفید است.	داروهای ضدتشنج
ممکن است تصفیه کلیوی لیتیوم را کاهش داده سبب افزایش غلظت سرمی آن شوند؛ مسمومیت گزارش شده است (به استثنای آسپیرین).	داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی
کاهش اثبات شده تصفیه کلیوی لیتیوم و افزایش غلظت سرمی آن؛ مسمومیت گزارش شده است.	داروهای مدر
اطلاعات محدودی وجود دارد، ممکن است سبب افزایش غلظت لیتیوم شوند.	مدرهای تیازیدی
تصفیه لیتیوم تغییری نمی‌کند (برخی گزارش‌های مودی مبنی بر افزایش غلظت لیتیوم وجود دارد).	مدرهای نگه‌دارنده پتاسیم
افزایش تصفیه کلیوی لیتیوم و کاهش غلظت لیتیوم	مدرهای لوپ (مؤثر بر حلقه هنله)
افزایش تصفیه کلیوی لیتیوم و کاهش غلظت لیتیوم	مدرهای اسموتیک (مانیتول، اوره)
افزایش تصفیه کلیوی لیتیوم و کاهش غلظت لیتیوم	گزانتین (آمینوفیلین، کافئین، تثوفیلین)
افزایش تصفیه کلیوی لیتیوم	مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز (استازولامید)
گزارش‌هایی مبنی بر کاهش تصفیه کلیوی لیتیوم، افزایش غلظت و مسمومیت وجود دارد.	مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)
گزارش‌های مودی مبنی بر سمیت عصبی؛ تداخل فارما کوکینتیک یکدستی ایجاد نمی‌کند.	مهارکننده‌های مجرای کلسیم
گزارش‌هایی مبنی بر طولانی شدن مهار عصبی عضلانی وجود دارد.	متفرقه
افزایش غلظت لیتیوم	سوکسینیل‌کولین، پانکرونیوم
گزارش‌های معدودی از سمیت عصبی وجود دارد.	مترونیدازول
افزایش تصفیه کلیوی لیتیوم	متیل‌دوپا
تشدید اثرات ضدتیروئید	بیکربنات سدیم
در لرزش ناشی از لیتیوم به کار می‌رود؛ افزایش مختصر احتمالی در غلظت لیتیوم	یدیدها
	پروپرانولول

تداخل‌های دارویی با لیتیوم

مقدار مصرف و رهنمودهای بالینی

روش مورد توافق برای جمع آوری نمونه

بیمار باید در حالت پایدار باشد معمولاً پس از اینکه ۵ روز مقدار ثابتی از دارو را مصرف کرد ترجیحاً در یک برنامه درمانی دو یا سه وعده در روز باشد و نمونه خون بیمار بایستی ۱۲ ساعت به اضافه یا منهای ۳۰ دقیقه پس از آخرین وعده مصرف دارو تهیه شود

. سطح سرمی مناسب برای درمان نگهدارنده طولانی مدت $0.6 - 1/2 \text{ mEq/L}$ است (که معمولاً با مصرف ۹۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم لیتیوم کربنات در روز حاصل می شود).

لیتیوم می‌تواند در درمان اختلال شما بسیار مؤثر باشد. اما اگر این دارو به نحو مناسبی مصرف نشود و تحت پایش دقیق نباشد، ممکن است اثربخشی خود را از دست بدهد و اثرات زیانباری داشته باشد. دستورالعمل‌های زیر را به خاطر بسپارید.

مقدار مصرف

لیتیوم را دقیقاً مطابق دستور پزشکتان مصرف کنید - هرگز بیشتر یا کمتر از دوز تجویز شده مصرف نکنید.

بدون مشورت با پزشکتان مصرف این دارو را قطع نکنید.

اگر وعده‌ای را فراموش کردید، به محض یادآوری آن را مصرف کنید. اگر ظرف ۴ ساعت مانده به وعده بعدی، یادتان آمد وعده قبلی را مصرف نکرده‌اید، وعده فراموش شده را مصرف نکنید (این مدت در مورد فرآورده‌های گسترده رهش یا آهسته رهش ۶ ساعت است). هیچگاه دوز دارو را دو برابر نکنید.

آزمایش‌های خونی

از برنامه آزمایش‌های منظم خون پیروی کنید. این آزمایش‌ها هر چند انجامشان دشوار و ناراحت‌کننده است، اما سطح لیتیوم خون، کارکرد تیروئید و وضعیت کلیه شما بایستی تا زمانی که لیتیوم مصرف می‌کنید تحت پایش باشند. وقتی برای آزمایش سطح لیتیوم مراجعه می‌کنید، بایستی ۱۲ ساعت از آخرین وعده لیتیوم گذشته باشد.

استفاده از سایر داروها

بدون مشورت با پزشکتان هیچ داروی نسخه‌دار یا بدون نسخه‌ای را شروع نکنید. حتی داروهایی نظیر ایبوپروفن (Motrin, Advil) یا ناپروکسن (Aleve) می‌توانند سطح لیتیوم را به میزان چشمگیری افزایش دهند.

رژیم غذایی و دریافت مایع

از هرگونه تغییر ناگهانی در رژیم غذایی و میزان دریافت مایعات پرهیز کنید. اگر رژیم می‌گیرید، ممکن است پزشکتان دفعات آزمایش خون را افزایش دهد.

کافئین و الکل به عنوان مدر عمل می‌کنند و می‌توانند غلظت لیتیوم را کاهش دهند.

در حین درمان با لیتیوم توصیه می‌شود روزانه ۲ تا ۳ کوآرت* مایعات بنوشید و میزان نمک غذای روزانه‌تان در حد معمولی باشد. در صورتی که یک رژیم کم‌نمک را شروع می‌کنید یا متوقف می‌کنید پزشکتان را مطلع کنید.

شناسایی مشکلات بالقوه

اگر به ورزش‌های سنگین می‌پردازید یا بیماری خاصی دارید که سبب تعریق، استفراغ، یا اسهال می‌شود با پزشکتان مشورت کنید، زیرا این حالات می‌توانند روی سطح لیتیوم تأثیر بگذارند.

تهوع، یبوست، رعشه، افزایش عطش، پراداری، افزایش وزن یا تورم اندام‌ها را به پزشکتان اطلاع دهید.

تاری دید، سردرگمی (کونفوزیون)، بی‌اشتهایی، اسهال، استفراغ، ضعف عضلات، بی‌حالی، رعشه، تکلم جویده جویده، سرگیجه، عدم تعادل، ناتوانی در ادرار کردن یا تشنج می‌توانند نشانه مسمومیت شدید باشند و مستلزم توجه طبی فوری هستند.

* واحد اندازه‌گیری مایعات معادل ۱/۱۴ لیتر - م.

توصیه‌هایی برای بیماران تحت درمان با لیتیوم:

والپروات:

والپروات که اسید والپروئیک نیز خوانده میشود در درمان دوره های شیدایی در اختلال دو قطبی به کار میرود و یکی از پرکاربردترین داروهای تثبیت کننده خلق در روان پزشکی است. شروع اثر آن سریع است به خوبی تحمل میشود و مطالعات مختلف نشان داده اند که فراوانی و شدت عود دوره های مانیا را در طولانی مدت کم میکند

شیمی

اشکال مختلفی از اسید والپروئیک در بازار موجود است که عبارت اند از اسید والپروئیک , دیوالپروئک سدیم که یک شکل با رهش تأخیری و پوشش روده ای بوده و مخلوطی با نسبت مساوی از اسید والپروئیک و سدیم والپروئیک است که به صورت قرص و شکل تزریقی سدیم والپروات (Depacon)

اثرات دارویی

تمام اشکال دارویی والپروات به سرعت و به طور کامل ۱-۲ ساعت پس از مصرف خوراکی جذب میشوند و غلظت پلاسمایی آنها ۴-۵ ساعت پس از تجویز خوراکی به حداکثر می رسد.

نیمه عمر والپروات ۱۰ تا ۱۶ ساعت است . والپروات اتصال بالایی به پروتئین ها دارد.

اساس بیوشیمیایی اثرات درمانی والپروات همچنان نا مشخص است . مکانیسم های احتمالی دارو عبارتند از : تقویت فعالیت گاما - آمینوبوتیریک اسید (GABA) ، تنظیم مجاری سدیم حساس به ولتاژ و اثر بر نوروپتیدهای خارج از هیپوتالاموس.

مصارف درمانی :

اختلال دوقطبی I (مانیای حاد - افسردگی دو قطبی) - اسکیزوفرنی و اختلال اسکیزوافکتیو - پانیک -اختلال کنترل تکانه- اختلال شخصیت مرزی- دمانس -ptsd

احتیاط ها و واکنش های جانبی :

دو عارضه ای که وخیم ترین عوارض درمان با والپروات هستند ، پانکراس و کبد را گرفتار می کنند.

عوارض خطر ساز سمیت کشنده کبدی عبارتند از :

سن پایین (کمتر از ۳ سال) ، مصرف همزمان فنوباریتال، و وجود اختلال عصبی به ویژه خطاهای مادرزاد سوخت و ساز.

ملاحظات درمانی	وخیم ترین عوارض
نادر، رویداد ایدیوسنکراتیک خطر تخمینی: ۱ به ۱۱۸۰۰۰ (بزرگسال)؛ خطر بروز در موارد درمان چند دارویی، سن کمتر از ۲ سال و کم توانی ذهنی بیشتر و در حد ۱ به ۸۰۰ است. نادر، الگوی مشابه سمیت کبدی میزان بروز در کارآزمایی‌های بالینی ۲ در ۲۴۱۶ مورد بوده است (۰/۰۰۰۸ درصد). پایش پس از عرضه به بازار هیچگونه افزایش میزان بروز پانکراتیت را نشان نداد. عود در صورت مواجهه مجدد با دارو بالا بودن بدون علامت آمیلاز پیش‌بینی‌کننده این عارضه نیست. نادر، در ترکیب با کاربامازپین (Tegretol) شایع تر است. همراه با ترمور خشن بوده و ممکن است به تجویز آل - کارنیتین پاسخ دهد. مصرف والپروات و دریافت پروتئین را قطع کنید. اختلال زمینه‌ای چرخه اوره را ارزیابی کنید. دی‌والپروئکس در بیماران با اختلالات چرخه اوره ممنوع است. نقائص لوله عصبی: ۱ تا ۴ درصد با والپروات؛ آموزش پیش از لقاح و تجویز فولات - ویتامین ب. کمپلکس در تمامی زنان جوان با احتمال باروری عیارگیری آهسته‌تر از دوزهای متعارف، پایش منظم از نظر دریافت مایعات و تغذیه در صورتی که از نظر بالینی علامت‌دار شد (کبودی، خونریزی لثه) دوز را کاهش دهید. ترومبوسیتوپنی در سطوح $110 \mu\text{g/mL}$ یا بیشتر در زنان و $135 \mu\text{g/mL}$ یا بیشتر در مردان شایع تر است.	سمیت کبدی پانکراتیت هیپرامونمی همراه با اختلالات چرخه اوره ناهنجاری‌زایی (تراتوژن بودن) خواب‌آلودگی در سالمندان ترومبوسیتوپنی

عوارض شایع والپروات :

■ عوارض شایع والپروات، عوارض مربوط به دستگاه گوارش است (جدول) (۲۱-۳۳) از قبیل تهوع، استفراغ، سوءهاضمه و اسهال عوارض گوارشی در ماه اول درمان از همه بیشتر روی می دهند، بخصوص اگر دوز دارو به سرعت افزایش یابد



عوارض شایع

تحریک گوارشی

تهوع

رخوتزایی (sedation)

ترمور

افزایش وزن

ریزش مو

عوارض غیر شایع

استفراغ

اسهال

بی تعادل (آتاکسی)

نارساگویی (dysarthria)

افزایش مداوم ترانس آمینازهای کبدی

عوارض نادر

سمیت کبدی کشنده (عمدتاً در کودکان)

ترومبوسیتوپنی بازگشت پذیر

کژکاری پلاکت

اختلالات انعقادی

ادم

پانکراتیت هموراژیک

آگرانولوسیتوز

انسفالوپاتی و اغما

ضعف عضلات تنفسی و نارسایی تنفسی

سایر عوارض جانبی والپروات

- سایر عوارض شایع عوارضی است که دستگاه عصبی را گرفتار میکند از قبیل رخوت بی تعادلی، آتاکسی نارساگویی و ترمور. ترمور ناشی از والپروات به درمان با آنتاگونیستهای گیرنده β -آدرنژیک یا گاباپنتین خوب پاسخ میدهد.



دارو	تداخل‌های گزارش شده با والپروات
لیتیوم	افزایش ترمور
داروهای ضد روان‌پریشی	افزایش رخوتزایی؛ افزایش علائم خارج هرمی؛ دلیریوم و بهت (یک گزارش منفرد)
کلوزاپین	افزایش رخوتزایی؛ سندرم سردرگمی (یک گزارش منفرد)
کاربامازپین	روان‌پریشی حاد (یک گزارش منفرد)؛ بی‌تعادلی (آتاکسی)، تهوع، بی‌حالی (یک گزارش منفرد)؛ ممکن است سبب افزایش غلظت سرمی والپروات شود.
داروهای ضد افسردگی	آمی‌تریپتیلین و فلوکستین ممکن است سبب افزایش غلظت سرمی والپروات شود.
دiazepam	غلظت سرمی این دارو بر اثر والپروات افزایش می‌یابد.
کلونازپام	ایسانس بی‌وقفه (نادر؛ فقط در بیمارانی گزارش شده که از قبل دچار صرع بوده‌اند) غلظت سرمی آن بر اثر مصرف والپروات کاهش می‌یابد.
فنوباربیتال	غلظت سرمی آن با مصرف والپروات افزایش می‌یابد؛ افزایش رخوتزایی
سایر تضعف‌های CNS	افزایش رخوتزایی
داروهای ضد انعقاد	تقویت احتمالی اثرات ضد انعقادی

تداخلات دارویی والپروات



پیش از درمان

غربالگری شیمیایی استاندارد با توجه به ویژه به آزمون‌های کارکرد کبد
CBC، شامل شمارش سلول‌های سفید و پلاکت‌ها

در حین درمان

آزمایش‌های کبدی یک ماه پس از شروع درمان و سپس هر ۶-۲۴ ماه در صورتی که ناهنجاری خاصی یافت نشود.
آزمایش‌های کامل شمارش سلول‌های خون همراه با شمارش پلاکت‌ها یک ماه پس از شروع درمان و سپس هر ۶ تا ۲۴ ماه در صورت
طبیعی بودن آزمایش‌ها

وقتی نتیجه آزمون‌های کارکرد کبد غیرطبیعی است

افزایش خفیف ترانس آمینازها (کمتر از ۳ برابر حد طبیعی): پایش هر ۱ تا ۲ هفته؛ اگر وضعیت بیمار تثبیت شده و به والپروات پاسخ
داده است، نتایج به فاصله هر ۳ ماه بررسی شوند.

افزایش بارز ترانس آمینازها (بیش از سه برابر حد طبیعی): کاهش دوز یا قطع والپروات؛ در صورتی که میزان ترانس آمینازها به حد
طبیعی بازگشت و بیمار به والپروات پاسخ داده است دوز دارو را افزایش داده یا دارو را مجدداً شروع کنید.

آزمایش‌های توصیه شده در حین درمان با والپروات

فراورده های والپروات که در ایالات متحده در دسترس است

جدول ۲۱-۳۶



آن دسته از فراورده های والپروات که در ایالات متحده در دسترس است

نام ژنریک	نام تجارتي، شكل دارويي (دوز)	زمان رسيدن به اوج غلظت
آمپول والپروات سدیم	آمپول Depacon (۱۰۰ mg اسید والپروئیک در هر میلی لیتر)	۱ ساعت
اسید والپروئیک	Depakene، شربت (۲۵۰ mg/۵mL)	۱-۲ ساعت
	Depakote، کپسول (۲۵۰ میلی گرمی)	۱-۲ ساعت
دیوالپروئکس سدیم	Depakote، قرص های آهسته رهش (۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی)	۳-۸ ساعت
ذرات با پوشش دیوالپروئکس سدیم درون کپسول	Depakote، کپسول های خودپاش (۱۲۵ میلی گرمی)	در مقایسه با قرص های دیوالپروئکس، اثرات شکل خودپاش دیوالپروئکس موجود در کپسول زودتر شروع می شود و جذب کندتری دارد، اوج غلظت پلاسمایی آن اندکی پایین است.
دیوالپروئکس سدیم گسترده رهش	Depakote ER، قرص های گسترده رهش (۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی)	۴-۱۷ ساعت

لاموتریزین

لاموتریزین به عنوان دارویی که «خلق» را از پایین تثبیت میکند شناخته شده است

اثرات دارویی

غذا اثری روی جذب لاموتریزین ندارد و ۵۵ درصد آن در پلاسما به پروتئین متصل میشود؛ ۹۴ درصد لاموتریزین و متابولیت‌های غیر فعال آن از طریق ادرار دفع می شود. از جمله اثرات یبوشیمیایی شناخته شده لاموتریزین عبارت اند از مهار مجاری سدیم حساس به ولتاژ که به نوبه خود سبب تنظیم آزادسازی گلوتامات و آسپارات می شود.

مصارف درمانی

اختلال دوقطبی: لاموتریزین در درمان نگهدارنده اختلال دوقطبی کاربرد دارد و ممکن است فواصل بین افسردگی و مانیا را طولانی کند این دارو در طولانی کردن فواصل دوره های افسردگی مؤثرتر از دوره های مانیا است.

درمان اختلال دوقطبی تند چرخ

درمان اختلال شخصیت مرزی

درمان سندرم های مختلف درد.

احتیاط ها و واکنش های جانبی

لاموتریژین به خوبی تحمل می شود، فقدان رختزایی افزایش وزن و سایر اثرات متابولیک شایان توجه است.

شایع ترین عوارض جانبی این دارو عبارت اند از: سرگیجه، آتاکسی، خواب آلودگی، سردرد، دوبینی، تاری دید و تهوع این عوارض معمولاً خفیف هستند بر اساس گزارشهای، موردی تخریب شناختی و درد پشت یا مفاصل نیز ممکن است بروز کند.

کودکان و نوجوانان زیر سن ۱۶ سالگید نسبت به بروز بثورات ناشی از لاموتریژین آسیب پذیری بیشتری دارند

اگر بیمار بیش از ۴ روز پیاپی مصرف لاموتریژین را فراموش کرد، بایستی دارو مجدداً با دوز ابتدای -درمان شروع شود و درست مانند بیماری که تازه لاموتریژین برایش شروع میشود دوز آن افزایش یابد.

تداخل های دارویی

لاموتریژین با سایر داروهای ضد تشنج تداخلهای دارویی مشخص و مهمی دارد

مصرف همزمان با اسید والپروئیک است که غلظت لاموتریژین را دو برابر میکند. این دارو غلظت سرمی پلاسمایی اسید والپروئیک را تا ۲۵ درصد کاهش میدهد.

سرتالین (Zoloft) نیز غلظت پلاسمایی لاموتریژین را افزایش میدهد اما میزان افزایش حاصله کمتر از افزایش حاصل از اسید والپروئیک است.

مصرف همزمان کاربامازپین فنی توئین یا فنوباریتال غلظت لاموتریژین را ۴۰ تا ۵۰ درصد کاهش میدهد

ترکیب لاموتریژین و سایر داروهای ضد تشنج اثر پیچیده ای بر روی زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی و نیمه عمر پلاسمایی لاموتریژین دارد.

تداخل های آزمایشگاهی

لاموتریژین با هیچ آزمون آزمایشگاهی تداخل ندارند

مقدار مصرف و نحوه تجویز لاموتریزین

لاموتریزین نباید در افراد زیر سن ۱۶ سالگی مصرف شود



جدول ۳۷-۲۱

مقدار مصرف لاموتریزین (میلی گرم در روز)

درمان	هفته ۱-۲	هفته ۳-۴	هفته ۵-۴
درمان تک‌دارویی با لاموتریزین	۲۵	۵۰	۱۰۰ تا ۲۰۰ (حداکثر ۲۰۰)
لاموتریزین + کاربامازپین	۵۰	۱۰۰	۲۰۰ تا ۴۰۰ (حداکثر ۴۰۰)
لاموتریزین + والپروات	۲۵ یک روز درمیان	۲۵	۵۰ تا ۱۰۰ (حداکثر ۱۰۰)

کاربامازپین

اثرات دارویی جذب کاربامازپین از لوله گوارش (GI) کند است و به شکل غیر قابل پیش بینی و نامنظمی صورت میگیرد؛ ولی وقتی دارو با غذا خورده می شود، جذب آن افزایش مییابد دارو در عرض ۲ تا ۸ ساعت پس از یک بار مصرف به حداکثر سطح پلاسمایی خود و پس از ۲ تا ۴ روز که مقدار ثابتی از دارو مصرف شد به سطح پایدار میرسد.

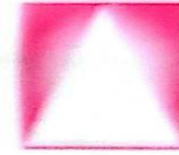
میزان اتصال به پروتئین ۷۰ تا ۸۰ درصد است. نیمه عمر کاربامازپین از ۱۸ تا ۵۴ ساعت متغیر بوده و به طور متوسط ۲۶ ساعت است اما با مصرف مداوم نیمه عمر دارو به طور متوسط به ۱۲ ساعت کاهش مییابد این امر نتیجه القای آنزیم های کبدی CYP ۴۵۰ توسط کاربامازپین و به طور اختصاصی خودالقایی سوخت و ساز کاربامازپین است.

القای آنزیم های کبدی تقریباً ۳ تا ۵ هفته پس از شروع درمان به حداکثر میرسد.

مصارف درمانی :

اختلال دو قطبی- دوره های مانیای حاد - افسردگی حاد- ترک الکل - PTSD - پرخاشگری - کنترل تکانه - اسکیزوفرنیا

جدول ۲۱-۳۸ عوارض جانبی کاربامازپین



عوارض منحصر به فرد

(ایدیوسنکراتیک)

عوارض وابسته به مقدار دارو

آگرانولوسیتوز
سندرم استیونس - جانسون
کم خونی آپلاستیک
نارسایی کبدی
بثورات پوستی
پانکراتیت

دوبینی یا تاری دید
سرگیجه
اختلال در اجرای تکالیف
اختلالات گوارشی
اثرات خونی



جدول ۳۹-۲۱
تداخلات دارویی کاربامازپین

تأثیر کاربامازپین بر روی غلظت پلاسمایی سایر داروها	داروهای که ممکن است غلظت پلاسمایی کاربامازپین را تغییر دهند
کاربامازپین ممکن است غلظت پلاسمایی داروهای زیر را کاهش دهد:	داروهای که ممکن است غلظت پلاسمایی کاربامازپین را افزایش دهند:
استامینوفن	آلوپورینول
آلپرازولام	سایمتیدین
آمی تریپتیلین	کلاریترومایسین
بوپروپیون	داناژول
کلومیپرامین	دیلتیازم
کلونازپام	اریترومایسین
کلوزاپین	فلوکستین
سیکلوسپورین	فلوکسامین
دزیپرامین	ژمفیپروزیل
دیکومارول	ایتراکونازول
دوکسپین	کتوکونازول
داکسیسیکلین	ایزونیازید ^۱
اتوسوکسیماید	ایتراکونازول
قلیامات	لاموتریزین
فنتانیل	لوراتادین
فلوفنازین	ماکرولیدها
هالوپریدول	نفازودون
ضدبارداری های هورمونی	نیکوتینامید
ایمی پرامین	پروپوکسیفن
لاموتریزین	ترقنادین
متادون	ترولیندومایسین
مت سوکسیماید	والپروات ^۱
متیل پردنیزولون	وراپامیل
نیمودیپین	ویلوکسازین
پانکرونیوم	داروهای که ممکن است غلظت پلاسمایی کاربامازپین را کاهش دهند:
فن سوکسیماید	کاربامازپین (خودالقایی)
فنی توئین	سیس پلاتین
پریمیدون	دوکسوروبیسیسین HCl
تئوفیلین	قلیامات
والپروات	فنوباربیتال
وارفارین	فنی توئین
کاربامازپین ممکن است غلظت پلاسمایی داروهای زیر را افزایش دهد:	پریمیدون
کلومیپرامین	ریفامپین ^۲
فنی توئین	تئوفیلین
پریمیدون	والپروات

۱. افزایش غلظت ۱۰، ۱۱- اپوکسید فعال
۲. کاهش غلظت کاربامازپین و افزایش غلظت ۱۰، ۱۱- اپوکسید

تداخلات دارویی کاربامازپین

پایش های آزمایشگاهی کاربامازپین در اختلالات روانپزشکی بزرگسالان

جدول ۲۱-۴۱
پایش آزمایشگاهی کاربامازپین در اختلالات
روانپزشکی بزرگسالان



آزمایش پایه	مرحله تثبیت	به صورت هفتگی تا	ماهانه تا ۶ ماه	هر ۶ تا ۱۲ ماه
CBC ^۱	+	+	+	+
بیلی روبین	+	+	+	+
آلانین آمینوترانسفراز	+	+	+	+
آسپارات آمینوترانسفراز	+	+	+	+
فسفاتاز قلیایی	+	+	+	+
سطح کاربامازپین	+	+	+	+

۱. شمارش کامل سلول های خون

■ در صورتی که مقادیر آزمایشگاهی زیر به دست آید پزشک باید درمان با کاربامازپین را قطع و با یک متخصص خون مشاوره کند :

■ تعداد کل گلبولهای سفید خون کمتر از 3000

■ گلبولهای سرخ کمتر از $4/0 \times 10^6$

■ نوتروفیل ها کمتر از 1500 ،

■ هماتوکریت کمتر از 32 درصد

■ ، هموگلوبین کمتر از 11g ،

■ تعداد پلاکت کمتر از 100,000،

■ تعداد رتیکولوسیت کمتر از 0/3 درصد

■ سطح آهن سرم کمتر از 150mg/100MI.



۱. در افسردگی یا خلق طبیعی (یوتایمی) با دوز پایین (۲۰۰ mg) هنگام خواب شروع کنید؛ در بیماران بستری مانیک دوزهای بالاتر (۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم).
۲. در مورد کاربامازپین گسترده‌رهش می‌توان تمام دوز را شب هنگام خواب مصرف کرد.
۳. به تدریج دوز دارو را بالا ببرید تا پاسخ درمانی یا اثرات جانبی ظاهر شوند.
۴. القای آنزیم کبدی CYP450 (3A4) و خودالقایی ظرف ۲ تا ۳ هفته روی می‌دهد؛ ممکن است در این زمان لازم شود مختصری دوز دارو افزایش یابد.
۵. در مورد بثورات خوش خیم هشدار دهید که در ۵ تا ۱۰ درصد افراد مصرف‌کننده بروز می‌کند؛ پیشرفت به سمت بثورات شدید نادر و غیرقابل پیش‌بینی است؛ به همین دلیل در صورت بروز هر نوع بثورات دارو باید قطع شود.
۶. کاهش خوش خیم گلبول‌های سفید خون معمولاً روی می‌دهد (معمولاً اهمیت بالینی خاصی ندارد).
۷. به ندرت ممکن است آگرانولوسیتوز و کم‌خونی آپلاستیک بروز کند (چند نفر در هر یک میلیون نفر مصرف‌کننده جدید)؛ در مورد بروز تب، گلودرد، پتشی، و خونریزی لثه مراقب باشید و در صورت بروز این موارد برای آزمایش کامل سلول‌های خون به پزشک مراجعه کنید.
۸. از روش‌های مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده کنید و از جمله انواع قرص‌های جلوگیری با دوز استروژن بالاتر مصرف کنید (زیرا کاربامازپین سبب کاهش سطح استروژن می‌شود).
۹. از مصرف کاربامازپین در بارداری پرهیز کنید (اسپینا بیفیدا در ۵/۰ درصد بروز می‌کند و سایر پیامدهای شدید تقریباً در ۸ درصد موارد دیده می‌شود).
۱۰. برخی افراد به کاربامازپین پاسخ خوبی می‌دهند و به سایر داروهای تثبیت‌کننده خلق (لیتیوم) یا سایر ضد تشنجه‌ها (اسید والپروئیک) پاسخ مناسبی نشان نمی‌دهند.
۱۱. اغلب برای حفظ حالت فروکش و جلوگیری از کاهش اثرات به دلیل پدیده تحمل درمان ترکیبی ضرورت پیدا می‌کند.
۱۲. تداخلات دارویی عمده مرتبط با افزایش کاربامازپین و سمیت بالقوه ناشی از مهار آنزیم 3A4 عبارت‌اند از: مسدودکننده‌های مجرای کلسیم (ایسرادپین، وراپامین)؛ اریترومايسين و آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی مشابه و والپروات.

راهنمای مصرف کاربامازپین در بیماران دوقطبی:

داروهای آنتی کولینرژیک

داروهای آنتی کولینرژیک موجب انسداد عملکرد آتروپین میشوند

در روان پزشکی بالینی داروهای ضد کولینرژیک آنتی کولینرژیک عمدتاً در درمان اختلالات حرکتی ناشی از دارو مصرف می شوند بخصوص پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک دیستونی حاد ناشی از نورولپتیک و ترمور وضعیتی ناشی از دارو.

آنتی کولینرژیک ها

اثرات دارویی همه داروهای آنتی کولینرژیک پس از مصرف خوراکی به خوبی از لوله GI جذب می شوند و همگی به قدری چربی دوستی دارند که می توانند وارد دستگاه عصبی مرکزی (CNS) گردند

تری هگزی فنیدیل (Artane) و بنز تروپین (Cogentin) در عرض دو تا سه ساعت پس از مصرف خوراکی به حداکثر غلظت پلاسمایی میرسند و مدت اثرشان ۱۲-۱ ساعت است.

سرعت جذب بنز تروپین از طریق عضلانی و داخل وریدی یکسان است؛ اما تزریق عضلانی به دلیل عوارض کمتر ارجحیت دارد.

دارو تری هگزیفنیدیل محرک ترین داروست که ممکن است به خاطر اثرش بر نورونهای دوپامینرژیک باشد؛ و کمترین اثر تحرکی از آن بنز تروپین است و لذا کمتر از بقیه در معرض سوء مصرف قرار دارد.

مصرف اصلی ضد کولینرژیک ها در روانپزشکی بالینی درمان پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک است.

کاربرد دیگر این داروها در درمان دیستونی حاد ناشی از نورولپتیک است که از همه بیشتر در مردان جوان اتفاق می افتد.

مشخصه نا آرامی (آکاتیزیا) احساس ذهنی و عینی بی قراری، اضطراب و سراسیمگی است

جدول ۵۷-۲۱
داروهای ضدکولینرژیک



احتیاط ها و واکنش های جانبی:

به بیماران با هیپرتروفی پروستات ، احتباس ادرار ،
آب سیاه زاویه باریک داروهای ضد کولینرژیک
را نباید داد و در صورت تجویز با **احتیاط** بسیار
باید داد.

جدی ترین عارضه سمی ضد کولینرژیک ها
مسمومیت ضد کولینرژیکی است

مشخصه هایش عبارت است از دلیریوم، اغما، تشنج،
سراسیمگی، توهم ، افزایش شدید فشار خون ،
تاکی کاردی با منشا فوق بطنی (تاکیکاردی فوق
بطنی)، و تعدادی تظاهر محیطی معمول مثل
گر گرفتگی صورت ، اتساع مردمک، خشکی
پوست ، پردمایی و کاهش صداهاى روده.

Generic Name	Brand Name	Tablet Size	Injectable	Usual Daily Oral Dosage	Short-Term Intramuscular or Intravenous Dosage
Benztropine	Cogentin	0.5, 1, 2 mg	1 mg/mL	1-4 mg one to three times	1-2 mg
Biperiden	Akineton	2 mg	5 mg/mL	2 mg one to three times	2 mg
Ethopropazine	Parsidol	10, 50 mg	—	50-100 mg one to three times	—
Orphenadrine	Norflex, Disipal	100 mg	30 mg/mL	50-100 mg three times	60 mg IV given over 5 min
Procyclidine	Kemadrin	5 mg	—	2.5-5 mg three times	—
Trihexyphenidyl	Artane, Trihexane, Trihexy-5	2, 5 mg elixir 2 mg/5 mL	—	2-5 mg two to four times	—

IV, intravenous.



با تشکر از حسن توجه شما