روانپزشکی

فارماکولوژی روانپزشکی (۱)

Psychopharmacology (1)

خلاصه درس رشته روانپزشکی

روانپزشکی ۳۰

Synopsis 2022

کتاب آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۱

ترجمه و تلخیص:

دکتر سیده نسیبه ساداتی

۵ درصد برتر بورد تخصصی روانپزشکی سال ۱۴۰۰

دکتر آزاده خلعتبری

۱۰ درصد برتر بورد تخصصی روانپزشکی سال ۱۴۰۰

مقدمه ناشر

موسسه‌ی رهپویان شریف با بیش از بیست و دو سال تلاش در زمینه‌ی چاپ و نشر کتب آمادگی آزمون‌های ارتقاء و بورد تخصصی در بین داوطلبان جایگاه ویژه‌ای دارد.

از این رو با توجه به زمان اندک داوطلبان محترم، برای مطالعه‌ی تکست اصلی و حجم بالای مطالب، موسسه‌ی رهپویان شریف ساختار منحصر به فرد خود را این گونه ارائه داد تا با دسترسی داوطلبان به خلاصه مطالب موجود در رفرنس و همچنین مرور مطالب در قالب سوالات ارتقاء و بورد چند سال اخیر، در زمان کم بتوان به نتیجه‌ی مطلوب رسید.

همچنین در کنار ساختار اصلی کتب کیمیا، مجموعه کتاب‌هایی با عناوین اکسیر، سیمیا، مرور سریع، آسکی، مقالات و... تولید و در اختیار داوطلبان محترم قرار داده تا نیازهای علمی و آموزشی دستیاران و متخصصین رشته‌های مختلف مد نظر قرار گیرد.

کتاب حاضر که به رهپویان جامعه پزشکی تقدیم می‌شود نتیجه زحمات گروهی از زبده‌ترین مولفین بوده که هدف آن‌ها تهیه خلاصه‌ای در عین حال جامع از مطالب کلیدی کتب مرجع، در کنار بانکی از سوالات آزمون ارتقاء و بورد، جهت آمادگی علمی دستیاران محترم می‌باشد. در این کتاب علاوه بر اینکه سعی شده است کلیه نکات و موضوعات مهم آزمون‌ها با بیانی ساده و شیوا و به‌صورت کاملاً منظم پوشش داده شود، سوالات آزمون‌های مختلف دانشگاه‌ها و بورد نیز گردآوری و با استفاده از منابع معتبر معرفی و به‌طور تشریحی به آن‌ها پاسخ داده شده است. شالوده تنظیم این مجموعه آخرین ویرایش منابع آزمون‌های ارتقاء، گواهینامه و دانشنامه تخصصی تعیین شده از سوی دبیرخانه شورای آموزش پزشکی و تخصصی بوده که شامل ویرایش دهم Comprehensive 2017 و ویرایش یازدهم Synopsis 2015 و نیز ویرایش دوازدهم Synopsis 2022 بوده است.

امیدواریم این کتاب نیز همانند دیگر کتب موسسه رهپویان شریف مورد استقبال شایان جامعه پزشکی قرار گیرد.

دکتر مهدی شریف

ریاست موسسه رهپویان شریف

موسسه انتشاراتی رهپویان شریف

عنوان کتاب: فارماکولوژی روانپزشکی (۱)/ Synopsis 2022 / خلاصه درس رشته روانپزشکی /کتاب آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۱	چاپ و لیتوگرافی: رهپویان شریف
ترجمه و تلخیص : دکتر سیده نسیبه ساداتی. دکتر آزاده خلعتبری	نوبت چاپ : اول ۱۴۰۰
حروفچینی و صفحه آرایی : رهپویان شریف	تیراژ : ۳۰۰ جلد
طراح و گرافیست : رهپویان شریف	شابک دوره : ۹۷۸-۶۰۰-۰۹-۳۰۰۷-۳
	شابک : ۹۷۸-۶۰۰-۰۹-۳۳۰۵-۰
	بهاء: ۱۳۰/۰۰۰ تومان

آدرس: تهران – خیابان فاطمی غربی نبش جمال زاده – پلاک ۲۷۴ – طبقه دوم

صندوق پستی : ۱۴۱۸۵/۳۱۳ www.drsharif.org

شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۹۰۸۰۰۰ info@drsharif.org

به نام پروردگار توانا

آنچه پیش روی شماست ترجمه فصل ۲۱ از کتاب سیناپس ۲۰۲۲ است. با توجه به اهمیت کاربرد صحیح داروها و توجه به عوارض آن در طب روانپزشکی، داشتن آگاهی کافی و به روز در این حوزه بر ارائه دهندگان مراقبت سلامت بویژه روانپزشکان حیاتی است.

در این کتاب سعی شده مطالب بصورت کاربردی و روان در دسترس مخاطبین قرار گیرد و از آنجا که در کنار مبحث داروها از کتاب جامع روانپزشکی کاپلان-سادوک، بعنوان رفرنس امتحانات ارتقا و دانشنامه معرفی شده است، جهت اشراف بیشتر و درک بهتر، تاکید زیاد بر تفاوت‌ها و مقایسه مطالب با سایر فصول کتاب جامع شده است.

امید است این کتاب برای مخاطبین سودمند واقع شود.

برای اینجانب جای خوشحالی است که از نظرات ارزشمند شما پیرامون این ترجمه آگاه شوم.

دکتر سیده نسیبه ساداتی

اینستاگرام: dr.nasibeh_sadati

راهنمای بخش‌ها و امکانات اپلیکیشن رهپویان شریف

از سال ۱۳۹۹ و در جهت ارتقای سطح آموزش‌های موسسه رهپویان شریف، خدمات بسیار متنوعی که در ادامه به آنها پرداخته می‌شود در قالب **اپلیکیشن رهپویان شریف** ارائه می‌شود. شما می‌توانید به آسانی و با مراجعه به سایت موسسه به آدرس WWW.DRSHARIF.ORG نسبت به نصب اپلیکیشن و استفاده از امکانات آن اقدام فرمایید.

معرفی بخش‌ها

منوی اپلیکیشن:
لیست تمام ابزارها، آموزش استفاده و ارسال تیکت پشتیبانی در این منو قرار دارد

اسکن QR:
شما با این ابزار می‌توانید QR های موجود در کتب هوشمند را اسکن کرده و مستقیما محتوای مرتبط با آن مبحث را مشاهده فرمایید.

تازه‌ها:
در این بخش آخرین محتوای رشته تخصصی شما که به روز رسانی شده نمایش داده می‌شود و می‌توانید با کلیک بر روی هرکدام، آن را مشاهده فرمایید.

آموزش و آزمون:
در این بخش می‌توانید لینک برگزاری کارگاه‌های آنلاین، آخرین گایدلاین‌ها، متون رفرنس انگلیسی، دوره‌ها و آزمون‌های تخصصی، و تمام آنچه که برای آمادگی آزمون‌ها نیاز است را مشاهده فرمایید.

محتوای من:
در این بخش، ویدئوها، پادکست‌ها، تصاویر، متون و... مرتبط با رشته تخصصی شما قرار گرفته است.

فروشگاه آنلاین:
چنانچه قصد تهیه بسته‌های تخصصی رشته خود را داشته باشید، می‌توانید با مراجعه به بخش فروشگاه، آن را مشاهده و تهیه فرمایید.

فلش کارت:
در بخش فلش کارت می‌توانید بسته‌های متنوع سوالات پرتکرار و مهم همراه با نکات کلیدی که توسط اساتید طراحی شده‌اند را مشاهده و آنها را مرور نمایید.

اخبار:
تمام اطلاع‌رسانی‌های مهم رشته شما در این بخش صورت گرفته و شما می‌توانید به آسانی از آنها مطلع گردید.

با آنکه خدمات ارائه شده در این اپلیکیشن که قابل استفاده در انواع موبایل‌های اندرویدی و IOS بوده بسیار متنوع است، لیکن طراحی آن به نحوی است که کاربر بتواند به آسانی و بدون کوچک‌ترین پیچیدگی از تمام قابلیت‌های آن استفاده نماید. لازم به ذکر است در آینده نزدیک و طبق برنامه‌های توسعه‌ای، امکانات و ابزارهای متنوع و کاربردی دیگری متناسب با نیاز داوطلبان گرامی به آن اضافه گردید.

فهرست

فصل ۲۱: Psychopharmacology ۹
بخش ۱-۲۱: آنتی‌سایکوتیک‌ها ۲۵
بخش ۲-۲۱: ضد افسردگی‌ها ۵۷
بخش ۳-۲۱: تثبیت‌کننده‌های خلق ۱۰۱
بخش ۴-۲۱: ضد اضطراب‌ها ۱۳۷

فصل ۲۱: Psychopharmacology

پیشرفت سایکوفارماکولوژی در کنار درک بهتر ما از مغز باعث ایجاد عوامل درمانی موثرتر با سمیت کم‌تر، تحمل‌پذیری بیشتر و اختصاصی‌تر شده است. داروهایی که جهت درمان اختلالات روان مورد استفاده قرار می‌گیرند را گاهاً سایکوتروپیک می‌نامند. این داروها عموماً براساس کاربرد کلینیکی اولیه‌شان نام‌گذاری شده؛ به‌طور مثال ضد افسردگی یا ضد اضطراب، هر چند می‌دانیم این داروها تاثیرات هم‌زمان متفاوتی دارند. نکته گیج‌کننده دیگر در این تقسیم‌بندی این است که داروهایی که برای درمان اختلالات مدیکال و نورولوژیک مورد استفاده قرار می‌گیرند به‌صورت روتین در درمان اختلالات روان نیز کاربرد دارند.

در این فصل به بررسی کلی سایکوفارماکولوژی و کاربرد داروهای سایکوتروپیک می‌پردازیم.

انتخاب دارو

هر چند همه داروهای سایکوتروپیک مورد تایید FDA، اثربخشی کلی یکسانی در درمان اختلالات روان دارند اما به‌طور قابل ملاحظه‌ای کارایی، فارماکولوژی و عوارض جانبی آن‌ها در بیماران مختلف متفاوت است. قدرت اثربخشی داروها تنها به‌صورت نسبی قابل پیش‌بینی بوده و به متغیرهای مختلف در بیمار بستگی دارد. ممکن است گاهی دارویی برتری در زیرگروه خاصی از بیماران داشته باشد ولی به‌طور کلی در اثربخشی اولویتی نسبت به یکدیگر ندارند. **تنها استثناء، کلوزاپین جهت درمان اسکیزوفرنیا می‌باشد.**

نهایتاً تصمیم برای انتخاب دارو مورد به مورد و براساس قضاوت نهایی پزشک معالج می‌باشد.

فاکتورهای دارویی

فارماکودینامیک

عوامل محیطی و ژنتیکی هر دو در پاسخ درمانی و تحمل داروهای سایکوتروپیک موثرند. آگاهی از طبیعت و ذات هر کدام از این عوامل احتمال درمان موفق را افزایش می‌دهد. اثربخشی کلینیکی داروها را می‌توان توسط دو ترم فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک توضیح داد. **فارماکوکینتیک** توصیف کاریست که بدن با دارو می‌کند مانند عوارض جانبی و تداخلات، و **فارماکودینامیک** نیز توصیف کاریست که دارو با بدن می‌کند مانند عملکرد گیرنده‌ها، منحنی دوز پاسخ و اندکس درمانی.

پاسخ‌درمانی متغیر و عوارض جانبی متفاوتی که بیماران در حین درمان دارویی نشان می‌دهند بیانگر نقش پررنگ ژنتیک بوده و مطالعات فارماکوژنتیک در تلاش برای آشکارسازی این نقش در پاسخ به درمان است.

مکانیسم

مکانیسم اثر داروهای سایکوتروپیک هنوز کاملاً مشخص نیست. توضیحات استاندارد روی مسیرهایی که دارو غلظت دوپامین، سروتونین، هیستامین، گابا یا استیل‌کولین سیناپتیک را تغییر می‌دهد، تمرکز دارند. داروها می‌توانند به‌صورت آگونیست، آنتاگونیست یا پارشیل آگونیست گیرنده عمل کنند. گروهی دیگر نیز از مکانیسم‌های دیگری جز گیرنده‌ها استفاده می‌کنند؛ مانند لیتیوم که به‌صورت مستقیم آنزیم اینوزیتول ۱ فسفات را مهار می‌کند. اثربخشی برخی نیز مرتبط با اثر سیناپتیک خاص آن‌هاست. به‌علاوه

گروهی از داروها بدون اثر روی مونوآمین‌ها اثر درمانی ایجاد می‌کنند؛ مانند کتامین یا آنتی‌بیوتیکی؛ مانند مینوسیکلین که هر دو اثر ضد افسردگی دارند. این موضوع می‌تواند بیانگر نقش سیستم ایمنی و پاسخ التهابی در برخی اختلالات خلقی باشد.

عوارض جانبی

عوارض جانبی جزء جدانشدنی درمان دارویی می‌باشند. هر چند نمی‌توان تمام عوارض همه‌ی داروها را به‌خاطر سپرد اما آگاهی نسبت به عوارض شایع و شدید داروها ضروری است. عوارض می‌توانند ناشی از فعالیت درمانی دارو یا ناشی از جزء غیر مرتبط به آن باشد. مثلاً اکثراً عوارض جانبی داروهای سه حلقه‌ای ناشی از بلوک گیرنده‌های موسکارینی و هیستامینی است.

وقوع عوارض جانبی در زمان شروع و مدت متفاوت‌اند. گاهی در همان ابتدا شروع شده به سرعت نیز از بین می‌روند. تهوع ناشی از مصرف SSRIها و ونلافاکسین یا سدیشن ناشی از میرتازاپین مثال‌های خوبی از این گروه از عوارض جانبی می‌باشند. عوارض با شروع زودرس اما مستمر شامل خشکی دهان بوده و با مهار بازجذب نورآدرنرژیک و یا فعالیت آنتی‌موسکارینی مرتبط است. گاهی عوارض دیرتر ظاهر شده و حتی عکس عارضه ابتدایی می‌باشند. به‌طور مثال بیماران در ابتدای مصرف SSRI، کاهش وزن و در ادامه مصرف، افزایش وزن را تجربه می‌کنند. یا افزایش فعالیت ابتدایی که در ادامه جای خود را به خستگی و آپاتی می‌دهد. از آن‌جا که بیشتر داده‌ها در مورد داروهای جدید از مطالعات کوتاه‌مدت اکثراً ۸ هفته‌ای به‌دست می‌آیند، عوارض با شروع زودرس بیشتر در اطلاعات دارو دیده می‌شوند و برای اطلاع از عوارض واقعی دارو پزشکان نیازمند منابع جانبی و مقالات می‌باشند.

هر چند ریسک وقوع عوارض کشنده داروهای سایکوتروپیک پایین است اما عوارض شدید مانند آگرانولوسیتوز ناشی از کلوزاپین، سندرم استیونس جانسون ناشی از لاموتریژین، نارسایی کبدی ناشی از نفازودون، استروک ناشی از فنلزین و بلوک قلبی ناشی از تیوریدازین باید مد نظر قرار گیرند.

شواهد اخیراً به‌دست آمده مؤید افزایش اندک در ریسک ابتلا به کنسر پستان به‌دنبال مصرف طولانی‌مدت آنتاگونیست‌های دوپامین و دوز انباشته آن‌ها، می‌باشند. در نهایت باید به یاد داشته باشیم که اکثر داروهای مورد استفاده در اختلالات مزمن، طولانی‌مدت مورد استفاده قرار نگرفته‌اند که بتوان در مورد عوارض ناخواسته بلندمدت آن‌ها با اطمینان نظر داد.

افکار خودکشی و مصرف ضد افسردگی‌ها

نتیجه آنالیز نشان‌دهنده ارتباط بین مصرف کوتاه‌مدت (۱۶-۴ هفته) دارو و افکار خودکشی در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان زیر ۲۴ سال می‌باشد. میانگین ریسک افکار یا رفتار مرتبط با خودکشی در مصرف‌کنندگان دارو دو برابر گروه پلاسبو (۴٪ در برابر ۲٪) بود. این افزایش ریسک شامل گروه ۶۵-۲۵ سال نشده و در گروه بالای ۶۵ سال کاهش می‌یابد. در نتیجه این مطالعات FDA در سال ۲۰۰۴ هشدار جعبه سیاه را برای ضد افسردگی‌های جدید و قدیمی درنظر گرفت. هر چند مطالعات بعدی نتایج متفاوتی به‌دست آوردند. به‌علت هشدار FDA برخی از بیماران افسرده درمان حیاتی را دریافت نمی‌کنند. در نهایت مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند کاهش تجویز ضد افسردگی با افزایش میزان خودکشی همراه است.

اختلالات حرکتی ناشی از درمان دارویی

اختلالات حرکتی ناشی از داروهای سایکوتروپیک بیشتر در ارتباط با داروهای بلوک‌کننده گیرنده دوپامین تیپ ۲ بوده هر چند با سایر داروها نیز می‌تواند رخ دهد. گاهی افتراق تشخیص علت اختلالات حرکتی دشوار است به‌طور مثال آکاتژیا و اضطراب مشابه یکدیگرند و سوء مصرف الکل و ترک بنزودیازپین هر دو ترمور می‌دهند. واژه نورولپتیک در ارتباط با عوارض جانبی داروهایی است که جهت درمان سایکوز استفاده می‌شدند. (داروهای آزادکننده دوپامین و آنتاگونیست‌های دوپامین و سروتونین (آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دو).

شایع‌ترین اختلالات حرکتی ناشی از دارو شامل پارکینسونیسم، دیستونی حاد و آکاتژیا حاد می‌باشد. سندروم نورولپتیک بدخیم عارضه‌ی کشنده‌ای است که معمولاً اشتباه تشخیص داده می‌شود. تاردیودیسکینزی یک عارضه تاخیری و غیر قابل برگشت است، هر چند داده‌های اخیر بیانگر این است که علی‌رغم شدید و ناتوان‌کننده بودن این عارضه، آن‌طور که فکر می‌کردیم مهلک و کشنده نیست. داروهای نسل دو با احتمال کم‌تری موجب اختلالات حرکتی می‌شوند.

پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک و پارکینسونیسم ناشی از سایر داروها

علائم شامل: lead pipe rigidity، cogwheel rigidity، shuffling gait، stooped posture و drooling.

ترمور Pill-role (ترمور در حال استراحت در انگشتان و بین انگشت شست و بقیه انگشتان)که در پارکینسونیسم ایدیوپاتیک دیده می‌شود، نادر است اما ترمور خشن ممکن است دیده شود. سندروم خرگوش، ترموری که لب‌ها و عضلات اطراف دهان را درگیر می‌کند، علامت دیگری‌ست که می‌تواند دیده شود هرچند ترمور اطراف دهان اکثراً در اواخر دوره درمان به‌وجود می‌آید.

این عارضه جانبی اکثراً بین ۹۰-۵ روز از شروع درمان ایجاد شده و ریسک وقوع بالاتری در زنان و سنین بالاتر دارد.

اتیولوژی وقوع بلوک رسپتور دوپامین ۲ در کودیت و انتهای نورون‌های نیگرواستراتیال می‌باشد. داروهای آنتی‌سایکوتیک با قدرت بالاتر و خواص آنتی‌کولینرژیک کم‌تر مخصوصا هالوپریدول با احتمال بیشتری موجب این عارضه می‌شوند.

تشخیص‌های افتراقی شامل پارکینسونیسم ایدیوپاتیک، سایر علل ارگانیک پارکینسون و افسردگی می‌باشد. کندی سایکوموتور و بلانت شدن حرکات صورت موارد مشابه در افسردگی و پارکینسون هستند.

جهت درمان می‌توان از عوامل آنتی‌کولینرژیک مانند بنزوتروپین، آمانتادین یا دیفن‌هیدرامین استفاده کرد. آنتی‌کولینرژیک باید طی ۶-۴ هفته از شروع قطع شود تا بتوان ارزیابی تحمل نسبت به عوارض پارکینسونیسم را انجام داد. نیمی از بیماران به درمان طولانی‌تر نیاز دارند. علائم پارکینسونیسم می‌توانند حتی تا دو هفته بعد از قطع آنتی‌سایکوتیک و در بیماران مسن حتی تا ۳ ماه بعد ادامه یابند. در این موارد درمان آنتی‌کولینرژیک را تا توقف کامل علائم پارکینسونیسم ادامه دهید.

Table 21-3
Drug Treatment of Extrapyramidal Disorders

Generic Name	Trade Name	Usual Daily Dosage	Indications
Anticholinergics			
Benztropine	Cogentin	PO 0.5–2 mg tid; IM or IV 1–2 mg	Acute dystonia, parkinsonism, akinesia, akathisia
Biperiden	Akineton	PO 2–6 mg tid; IM or IV 2 mg	
Procyclidine	Kemadrin	PO 2.5–5 mg bid-qid	
Trihexyphenidyl	Artane, Tremin	PO 2–5 mg tid	
Orphenadrine	Norflex, Disipal	PO 50–100 mg bid-qid; IV 60 mg	Rabbit syndrome
Antihistamine			
Diphenhydramine	Benadryl	PO 25 mg qid; IM or IV 25 mg	Acute dystonia, parkinsonism, akinesia, rabbit syndrome
Amantadine	Symmetrel	PO 100–200 mg bid	Parkinsonism, akinesia, rabbit syndrome
β-Adrenergic Antagonist			
Propranolol	Inderal	PO 20–40 mg tid	Akathisia, tremor
α-Adrenergic Antagonist			
Clonidine	Catapres	PO 0.1 mg tid	Akathisia
Benzodiazepines			
Clonazepam	Klonopin	PO 1 mg bid	Akathisia, acute dystonia
Lorazepam	Ativan	PO 1 mg tid	
Buspirone	BuSpar	PO 20–40 mg qid	Tardive dyskinesia
Vitamin E	—	PO 1,200–1,600 IU/day	Tardive dyskinesia

PO, orally; IM, intramuscularly; IV, intravenously; bid, twice a day; tid, three times a day; qid; four times a day.

سندروم نورولپتیک بدخیم

یک عارضه کشنده است که در هر زمانی از درمان می‌تواند رخ دهد. احتمال وقوع با داروهای پوتنت‌تر بیشتر و با آنتی‌سایکوتیک‌ها با خواص آنتی‌کولینرژیک کم‌تر بوده. علائم شامل: muscular rigidity and dystonia، akinesia، mutism، obtundation (کاهش و تغییرات سطح هوشیاری) و agitation.

علائم اتونوم شامل: هیپرترمی، تعریق، افزایش ضربان قلب و فشار خون. یافته‌های پاراکلینیک شامل: افزایش WBC، creatinine phosphokinase، liver enzymes، plasma myoglobin و myoglobinuria.

۰/۰۱ تا ۰/۰۲ درصد بیماران می‌توانند به این سندرم دچار شوند. ریسک درگیری در مردان و بیماران جوان‌تر بالاتر بوده و مورتالیتی آن به حدود ۲۰-۱۰ درصد می‌رسد که در صورت مصرف نوع depot (طولانی‌اثر) آنتی‌سایکوتیک‌ها این احتمال افزایش می‌یابد.

علائم معمولاً ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از شروع درمان آغاز شده، سندرم درمان نشده ۱۰ تا ۱۴ روز باقی می‌ماند. گاهاً در مراحل اولیه تشخیص داده نمی‌شود و آژیتاسیون به اشتباه شدت گرفتن مجدد سایکوز درنظر گرفته می‌شود.

برای درمان علاوه بر درمان‌های حمایتی بیشترین داروهای مورد استفاده شامل: دانترولن، بروموکریپتین بوده که مستقیماً از طریق آزادسازی دوپامین بر بلوک رسپتور آن توسط آنتی‌سایکوتیک‌ها غلبه می‌کنند. آمانتادین هم گاهاً استفاده می‌شود. دوز آنتی‌سایکوتیک باید به حداقل دوز ممکن کاهش یابد. ECT نیز در درمان کاربرد دارد.

Table 21-4
Treatment of Neuroleptic Malignant Syndrome

Intervention	Dosing	Effectiveness
Amantadine	200–400 mg PO/day in divided doses	Beneficial as monotherapy or in combination; decrease in death rate
Bromocriptine	2.5 mg PO bid or tid, may increase to a total of 45 mg/day	Mortality reduced as a single or combined agent
Levodopa/carbidopa	Levodopa 50–100 mg/day IV as continuous infusion	Case reports of dramatic improvement
Electroconvulsive therapy	Reports of good outcome with both unilateral and bilateral treatments; response may occur in as few as three treatments	Effective when medications have failed; also may treat underlying psychiatric disorder
Dantrolene	1 mg/kg/day for 8 days, then continue as PO for 7 additional days	Benefits may occur in minutes or hours as a single agent or in combination
Benzodiazepines	1–2 mg IM as test dose; if effective, switch to PO; consider use if underlying disorder has catatonic symptoms	Has been reported effective when other agents have failed
Supportive measures	IV hydration, cooling blankets, ice packs, ice-water enema, oxygenation, antipyretics	Often effective as initial approach early in the episode

PO, orally; bid, twice a day; tid, three times a day; IV, intravenously; IM, intramuscularly.
Adapted from Davis JM, Caroif SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann*. 2000;30:325–331, with permission.

دیستونی حاد ناشی از دارو

دیستونی انقباضی کوتاه یا طولانی عضلات بوده که واضحاً موجب حرکات یا وضعیت غیر عادی بدن مانند: oculogyric crises، tongue protrusion، trismus، torticollis، laryngeal-pharyngeal dystonias و dystonic postures.

سایر دیستونی‌ها شامل بلفاراسپاسم و دیستونی زبانی حلقی بوده که متعاقباً می‌تواند منجر به دیسفاژی، دیس‌آرتری و حتی دشواری در تنفس گردد. در کودکان ممکن است علائم به‌صورت اپیستوتونوس، اسکولیوز یا لوردوز دیده شود. دیستونی دردناک و ترسناک بوده و به‌تنهایی روی کمپلیانس بیمار موثر است.

دیستونی معمولاً در مراحل اولیه رخ داده و در مردان خصوصاً سن پایین (کم‌تر از ۳۰ سال)، در دوزهای بالاتر و داروهای پوتنت‌تر شایع‌تر است.

هر چند این عارضه اغلب به‌دنبال تزریق عضلانی آنتی‌سایکوتیک‌های پوتنت رخ می‌دهد، اما با مصرف هر آنتی‌سایکوتیکی می‌تواند اتفاق بیفتد. علت آن افزایش فعالیت دوپامینرژیک در بازال گانگلیا در زمانی است که سطح آنتی‌سایکوتیک در سیستم عصبی مرکزی بین دو دوز شروع به افت کردن می‌کند.

تشخیص‌های افتراقی آن شامل تشنج و دیسکینزی تاردیو می‌باشد.

دیستونی سیر نوسان‌داری داشته و گاهی به اطمینان‌بخشی پاسخ می‌دهد، در نتیجه پزشک ممکن است به اشتباه آن را ارادی یا هیستریک تشخیص دهد.

تجویز پروفیلاکسی آنتی‌کولینرژیک یا داروهای مرتبط می‌تواند مفید باشد هر چند معایب آن بیشتر از مزایای آن است. تزریق عضلانی آنتی‌کولینرژیک یا تزریق عضلانی یا وریدی دیفن‌هیدرامین (۵۰ میلی‌گرم) تقریباً همیشه باعث بهبود علائم می‌شود. دیازپام (۱۰ میلی‌گرم)، آموباربیتال، کافئین سدیم بنزوات و هیپنوتیزم نیز موثرند. هر چند اغلب تحمل نسبت به عوارض جانبی ایجاد می‌شود اما تغییر دارو در صورت نگرانی شدید بیمار از وقوع مجدد عوارض، لازم است.

اکاتژیا ناشی از دارو

اکاتژیا به‌صورت احساس بی‌قراری درونی (سابجکتیو که تنها خود فرد آن را احساس می‌کند) یا بی‌قراری با نمود بیرونی یا هر دو تعریف می‌شود. علائم به‌صورت اضطراب، ناتوانی در ریلکس شدن، این پا و آن پا شدن، بی‌قراری در هنگام نشستن و مدام بلند شدن و نشستن می‌باشد. آنتی‌سایکوتیک‌ها، ضد افسردگی‌ها و سمپاتومیمتیک همگی می‌توانند موجب اکاتژیا شوند. بلافاصله بعد از تشخیص جهت درمان ۳ قدم ضروری وجود دارد؛ ابتدا کاهش دوز دارو به حداقل دوز، سپس درمان با داروی مناسب و در نهایت تغییر دارو در صورت لزوم. موثرترین داروها شامل بتابلوکرها می‌باشند هر چند آنتی‌کولینرژیک‌ها، بنزودیازپین و سیپروهپتادین نیز می‌توانند سودمند باشند. گاهی اکاتژیا به درمان پاسخ نمی‌دهد، این عارضه با نتیجه درمانی ضعیف همراه است.

دیسکینزی تاردیو

یک عارضه تاخیری مصرف آنتی‌سایکوتیک‌هاست که به‌ندرت در ۶ ماه اول درمان رخ می‌دهد. اختلال شامل حرکات غیر ارادی غیر طبیعی و نامنظم کوروئوآتتوئید در عضلات سر، تنه و اندام‌ها می‌باشد. شدت آن از خفیف (بیمار و مراقبین متوجه آن نمی‌شوند) تا شدید و ناتوان‌کننده متغیر است. شایع‌ترین علامت به‌صورت حرکات اطراف دهان بوده به‌علاوه حرکات جهشی سریع، پیچ و تاب خوردن، بیرون آوردن زبان، جویدن، حرکات خارجی فک و شکلک درآوردن نیز دیده می‌شود. حرکت انگشتان و به هم فشردن دست‌ها تیپیکال این عارضه هستند. تورتیکولی، رتروکولی و حرکات لگنی در موارد شدید رخ می‌دهد. در اکثر موارد شدید بیمار مشکلات تنفسی و بلع نیز پیدا کرده که منجر به آئروفاژی، آروغ زدن و خرخر کردن می‌گردند. دیسکینزی تنفسی نیز گزارش شده است. دیسکینزی با استرس تشدیدیافته و در خواب از بین می‌رود.

این عارضه در ۲۰-۱۰ درصد بیماران که بیشتر از ۱ سال درمان دریافت کرده‌اند و ۴۰-۲۰ درصد بیماران بستری طولانی‌مدت رخ می‌دهد و در زنان شایع‌تر است. کودکان، افراد بالای ۵۰ سال، بیماران با سابقه آسیب مغزی و یا اختلالات خلقی در ریسک بالاتری قرار دارند.

۴۰-۵ درصد موارد و ۹۰-۵۰ درصد موارد خفیف نهایتاً فروکش می‌کنند. در بیماران مسن احتمال فروکش خودبه‌خود کم‌تر است.
۳ رویکرد پایه شامل جلوگیری، تشخیص و درمان می‌باشد. جهت جلوگیری می‌بایست کم‌ترین دوز موثر آنتی‌سایکوتیک استفاده شود. دسته آتیپیکال با ریسک کم‌تری در بیماران مسن همراه‌اند. کلوزاپین به‌علت افینیتی پایین به گیرنده دوپامین ۲ و تمایل بالا برای آنتاگونیست گیرنده ۵- هیدروکسی‌تریپتان کم‌ترین ریسک را دارد و حتی جهت بهبود علایم ایجاد شده هم مفید است.
بیماران باید به‌صورت منظم مورد معاینه از نظر ظهور حرکات غیر عادی ترجیحاً با ابزار استاندارد شده قرار گیرند. بیماران اکثراً عود علایم را به‌دنبال توقف مصرف داروهای آزادکننده دوپامین تجربه می‌کنند در حالیکه جایگزینی با عوامل آنتاگونیست سروتونین - دوپامین ممکن است باعث محدود شدن علایم حرکتی بدون بدتر شدن دیسکینزی شوند.
به محض تشخیص پزشک باید دوز دارو را به حداقل ممکن رسانده و حتی آن را متوقف نماید. می‌توان دارو را با کلوزاپین یا آنتی‌سایکوتیک نسل دوم جایگزین کرد. در بیمارانی‌که به هیچ‌وجه نمی‌توانند آنتی‌سایکوتیک مصرف کنند می‌توان از لیتیوم، کاربامازپین یا بنزودیازپین‌ها استفاده کرد که هم علایم حرکتی را کاهش می‌دهند هم علایم سایکوز. **در سال ۲۰۱۷، FDA داروی والبنازین (Valbenazine) را به‌عنوان تنها داروی موجود برای درمان دیسکینزی تاردیو در بزرگسالان تایید کرد.**

دیستونی تاردیو و اکاتژیا تاردیو

علایم به‌صورت دیررس ظاهر شده و می‌تواند ماه‌ها و حتی سال‌ها، علی‌رغم کاهش دوز یا قطع دارو تداوم داشته باشند.

ترمور postural (وضعیتی) ناشی از دارو

ترمور حرکات ریتمیک معمولاً سریع‌تر از یک ضربه در ثانیه می‌باشد.
شایع‌ترین نوع (Fine tremor) می‌باشد (۱۲-۸ هرتز).
ترمور به‌صورت تیپیک در استراحت و خواب کاهش و در هنگام استرس و اضطراب افزایش می‌یابد. در کنار نورولپتیک‌ها داروهایی مانند لیتیوم، محرک‌ها، ضد افسردگی‌ها، کافئین و والپروات نیز می‌توانند موجب ترمور شوند. **جهت درمان ۴ اصل را به یاد داشته باشید:**

۱) کم‌ترین دوز موثر دارو
۲)به حداقل رساندن مصرف کافئین توسط بیمار
۳) مصرف شبانه دوز دارو جهت کاهش ترمور روزانه
۴)استفاده از بتابلوکر مانند پروپرانولول جهت درمان

سایر اختلالات حرکتی ناشی از دارو

میوکلونوس شبانه: شامل انقباضات استرئوتایپی عضلات پا در خواب می‌باشد. بیمار آگاهی نسبت به آن ندارد. در ۴۰٪ بیماران بالای ۶۵ سال روی می‌دهد. علت آن نامشخص بوده و جزء عوارض نادر SSRIها می‌باشد. حرکات مکرر پا هر ۶۰-۲۰ ثانیه یک‌بار با اکستنشن شست پا و فلکشن مچ و زانو و لگن رخ

می‌دهند. بیداری‌های مکرر و خواب‌آلودگی روزانه جز علایم واضح هستند. درمانی کاملاً موثر وجود ندارد اما بنزودیازپین‌ها، لوودوپا، کینین و در موارد نادر اپیوئیدها می‌توانند مفید باشند.

سندرم پاهای بی‌قرار: شخص حس عمیق و ناخوشایندی در ساق پاها به‌دنبال نشستن یا دراز کشیدن احساس می‌کند. این دیس‌استزی (درک حس غیر طبیعی معمولاً سوزش یا درد) به‌صورت نادر دردناک بوده اما به‌طرز عذاب‌آوری آزاردهنده است و بیمار را وادار به حرکت دادن پاها کرده و در نتیجه با خوابیدن و به خواب رفتن تداخل ایجاد می‌نماید. پیک آن در میانسالی است و در ۵٪ جمعیت دیده می‌شود و جزء عوارض نادر SSRIها نیز می‌باشد. علایم با حرکت یا ماساژ پا تخفیف یافته و آگونیست‌های رسپتور دوپامین روپینیرول و پرامی‌پکسول در درمان موثرند. سایر درمان‌ها شامل: بنزودیازپین‌ها، لوودوپا، کینین، اپیوئید، پروپرانولول، والپروات و کاربامازپین می‌باشند.

سندرم هیپرترمیک: همه اختلالات حرکتی وابسته به دارو با هیپرترمی مرتبطاند.

Table 21-6
Drug-Induced Central Hyperthermic Syndromes[a]

Condition (and Mechanism)	Common Drug Causes	Frequent Symptoms	Possible Treatment[b]	Clinical Course
Hyperthermia (↓ heat dissipation, ↑ heat production)	Atropine, lidocaine, meperidine NSAID toxicity, pheochromocytoma, thyrotoxicosis	Hyperthermia, diaphoresis, malaise	Acetaminophen per rectum (325 mg every 4 hr), diazepam oral or per rectum (5 mg every 8 hr) for febrile seizures	Benign, febrile seizures in children
Malignant hyperthermia (↑ heat production)	NMJ blockers (succinylcholine), halothane	Hyperthermia, muscle rigidity, arrhythmias, ischemia,[c] hypotension, rhabdomyolysis; disseminated intravascular coagulation	Dantrolene sodium (1–2 mg/kg/min IV infusion)[d]	Familial, 10% mortality if untreated
Tricyclic overdose (↑ heat production)	Tricyclic antidepressants, cocaine	Hyperthermia, confusion, visual hallucinations, agitation, hyperreflexia, muscle relaxation, anticholinergic effects (dry skin, pupil dilation), arrhythmias	Sodium bicarbonate (1 mEq/kg IV bolus) if arrhythmia is present, physostigmine (1–3 mg IV) with cardiac monitoring	Fatalities have occurred if untreated
Autonomic hyperreflexia (↑ heat production)	CNS stimulants (amphetamines)	Hyperthermia, excitement, hyperreflexia	Trimethaphan (0.3–7 mg/min IV infusion)	Reversible
Lethal catatonia (↓ heat dissipation)	Lead poisoning	Hyperthermia, intense anxiety, destructive behavior, psychosis	Lorazepam (1–2 mg IV every 4 hr), antipsychotics may be contraindicated	High mortality if untreated
Neuroleptic malignant syndrome (mixed; hypothalamic, ↓ heat dissipation, ↑ heat production)	Antipsychotics (neuroleptics), methyldopa, reserpine	Hyperthermia, muscle rigidity, diaphoresis (60%), leukocytosis, delirium, rhabdomyolysis, elevated CPK, autonomic deregulation, extrapyramidal symptoms	Bromocriptine (2–10 mg every 8 hr orally or nasogastric tube), lysuride (0.02–0.1 mg/hr IV infusion), carbidopa-levodopa (Sinemet) (25/100 PO every 8 hr), dantrolene sodium (0.3–1 mg/kg IV every 6 hr)	Rapid onset, 20% mortality if untreated

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; NMJ, neuromuscular junction; CNS, central nervous system; CPK, creatine phosphokinase; PO, orally; IV, intravenously.
[a]Boldface indicates features that may be used to distinguish one syndrome from another.
[b]Gastric lavage and supportive measures, including cooling, are required in most cases.
[c]Oxygen consumption increases by 7% for every 1°F increase in body temperature.
[d]Has been associated with idiosyncratic hepatocellular injury, as well as severe hypotension in one case.
From Theoharides TC, Harris RS, Weckstein D. Neuroleptic malignant-like syndrome due to cyclobenzaprine? [letter]. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15:80, with permission.

عوارض جانبی مرتبط با داروهای نسل جدید

خواب‌آلودگی: سدیشن یکی از اهداف داروهای سایکوتروپیک در جهت درمان بی‌خوابی، اضطراب یا آژیتاسیون می‌باشد. خواب‌آلودگی روزانه یک عارضه ناخواسته است که پزشک وظیفه دارد در مورد آن به بیمار اطلاع بدهد. حتی SSRIها هم که در برخی اثر فعال‌کنندگی دارند می‌توانند موجب خواب‌آلودگی از طریق بهم‌ریختن خواب شبانه شده و در مصرف طولانی‌مدت و مزمن باعث احساس سابجکتیو

خستگی، خمیازه و کمبود انرژی حتی در حضور خواب کافی گردند. تنظیم دوز یا زمان مصرف دارو، تغییر دارو یا اضافه کردن دوز کم محرک یا مدافینیل از راه‌های مدیریت این عارضه است.

مشکلات گوارشی: آنتی‌سایکوتیک‌ها و ضد افسردگی‌های قدیمی‌تر به‌علت جزء آنتی‌کولینرژیک‌شان با عوارضی مانند یبوست و خشکی دهان همراه بودند. نسل جدید داروها خواص آنتی‌کولینرژیک خفیفی دارند اما به‌علت اثر روی سیستم سروتونین که اکثر آن نیز در سیستم گوارش است، می‌توانند موجب عوارض به‌صورت درد معده، تهوع و اسهال و نفخ شکمی شوند. این عوارض اغلب گذرا بوده اما گاهی تنها راه تغییر دارو به کلاس دیگر است. شروع با دوز کم و یا استفاده از فرم‌های با تاخیر آزادشونده دارو موثرترین راه کاهش علایم است.

اختلالات حرکتی: معرفی آنتی‌سایکوتیک‌های نسل ۲ کاهش شیوع اختلالات حرکتی را به‌دنبال داشت ولی هم‌چنان عوارضی وابسته به دوز رخ می‌دهند. پروفایل عوارض رسپریدون تقریباً شبیه به نسل قدیمی بوده، الانزاپین می‌تواند عوارض اکستراپیرامیدال داده و آری‌پیپرازول موجب آکاتژیا شدید می‌شود. گزارش‌های نادری از اختلالات حرکتی ناشی از SSRI وجود دارد.

اختلالات سکچوال: داروهای روان می‌توانند موجب کاهش میل جنسی، اختلال در ارکشن، انزال و مهار ارگاسم در زنان شوند. به‌علت این‌که بیماران اکثراً شخصاً مشکلات سکچوال را گزارش نمی‌کنند میزان این عارضه ناشی از داروهای ضد افسردگی کم‌تر از میزان واقعی تخمین زده می‌شود، در نتیجه در مورد آن از بیماران خود سوال کنید. گاهی نیز اختلالات سکچوال بخشی از بیماری اولیه است. اگر عارضه بعد از شروع درمان و به‌دنبال پاسخ درمانی مناسب رخ دهد، درمان آن توصیه می‌شود. در مورد عوارض احتمالی با بیمار صحبت کرده و در صورت قابل قبول نبودن ین عوارض توسط بیمار،داروی دیگری انتخاب کنید.

افزایش وزن: به‌دنبال مصرف داروهای سایکوتروپیک به عللی مانند تجمع مایع، افزایش دریافت کالری، کاهش ورزش یا تغییرات متابولیسم می‌تواند رخ دهد. افزایش وزن در زمینه بیماری اولیه مانند بولیمیا یا افسردگی آتیپیک نیز رخ می‌دهد. این عارضه می‌تواند باعث کاهش کمپلیانس شود. به‌نظر می‌رسد سیستم هیستامین و سروتونین نقش دارند. مت‌فورمین در کاهش وزن در حین مصرف داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین و دوپامین و والپروات، موثر است. والپروات و الانزاپین با مقاومت به انسولین و کلوزاپین و الانزاپین با افزایش وزن قابل ملاحظه همراه‌اند. بیمارانی‌که یک واریانت پلی‌مورفیسم ناحیه پروموتور از آلل ژن رسپتور $5\text{-}HT_{2C}$ دارند افزایش وزن کم‌تری داشته و در مصرف داروها با تمایل بالا برای این گیرنده وزن آن‌ها به‌طرز قابل ملاحظه‌ای تاثیر می‌پذیرد.

کاهش وزن: کاهش وزن ابتدایی حین مصرف SSRI گذراست و در چند ماه ابتدایی مصرف بازمی‌گردد. بوپروپیون کاهش خفیف و مستمر وزن می‌دهد که در ترکیب با رژیم و تغییرات لایف‌استایل می‌تواند موجب کاهش وزن بیشتری نیز شود. توپیرامات و زونیساماید که در درمان صرع کاربرد دارند نیز باعث کاهش وزن قابل ملاحظه و مستمر می‌گردند.

تغییرات گلوکز: کلوزاپین و الانزاپین ریسک بالاتری در اختلالات گلوکز ناشتا، دیابت هیپراسمولار و کتواسیدوز دارند.

هیپرناترمی: با اکس‌کاربازپین و SSRI مخصوصاً در بیماران مسن همراه است. کانفیوژن، آژیتاسیون و لتارژی از علایم شایع آن است.

نقایص شناختی: به‌معنای به‌هم ریختن فرآیند فکر کردن است. آگونیست‌های بنزودیازپین می‌توانند باعث فراموشی آنتروگراد شوند در حالی‌که داروهایی مانند SSRIها، گاباپنتین، لیتیوم، لاموترژین، توپیرامات، سه حلقه‌ای‌ها و بوپروپیون می‌توانند درجاتی از اختلال حافظه و پیدا کردن نام‌ها ایجاد کنند. داروها با خاصیت آنتی‌کولینرژیک عملکرد حافظه را بدتر می‌کنند.

تعریق: تعریق شدید بدون ارتباط با دما با SSRIها، سه حلقه‌ای‌ها و ونلافاکسین مرتبط است. برای درمان می‌توان از آلفاآگونیست مانند ترازوسین و اکسی‌بوتینین استفاده کرد.

مشکلات قلبی عروقی: داروهای جدیدتر برخلاف داروهای قدیمی‌تر مانند سه‌حلقه‌ای‌ها و فنوتیازین عوارض قلبی کم‌تری دارند. تیوریدازین موجب افزایش مرتبط با دوز QTc می‌شود. سرتیندول و زیپراسیدون هم می‌توانند باعث این عارضه شوند. کلوزاپین نیز می‌تواند موجب میوکاردیت گردد.

راش: همه داروها می‌توانند به‌صورت بالقوه منبع راش باشند. در بین داروهای سایکوتروپیک، کاربامازپین و لاموتریژین با افزایش ریسک سندرم استیونس جانسون مرتبطاند. بیمار باید در مورد اهمیت زخم‌های گسترده بالای گردن و مخاطات در همراهی با تب و لنفادنوپاتی آموزش‌دیده و در صورت بروز به اورژانس مراجعه نماید.

عوارض ایدیوسنکراتیک و پارادوکس داروها

واکنش‌های ایدیوسنکراتیک در درصد کمی از بیماران روی می‌دهد و علت آن به هیچ‌کدام از اجزای فارماکولوژی دارو ارتباطی ندارد و بیشتر به پایه ژنتیکی و حساسیت به دارو مرتبط است. واکنش پارادوکس پاسخ مخالف چیزی‌ست که از دارو انتظار داریم. برخی حالات تجزیه‌ای به‌دنبال مصرف داروهای سداتیو هیپنوتیک گزارش شده مانند: خواب گردی، انفجار خشم، رانندگی شبانه که بیمار از آن آگاهی ندارد.

اندکس درمانی

اندازه‌گیری نسبی سمیت یا امنیت دارو است که به‌صورت نسبت میانگین دوزی سمیت به میانگین دوز موثر تعریف می‌شود. میانگین دوز سمی، دوزی است که در آن ۵۰٪ بیماران عوارض سمیت را تجربه کرده و میانگین دوز موثر، دوزی است که ۵۰٪ بیماران اثرات درمانی آن را تجربه می‌کنند. وقتی اندکس درمانی بالاست، مانند هالوپریدول، بدین معناست که در رنج وسیعی تجویز می‌شود و از سوی دیگر اندکس درمانی لیتیوم پایین بوده و در نتیجه سطح آن در بیماران باید به دقت مانیتور شود.

اوردوز

امنیت در صورت اوردوز نکته مهمی در انتخاب داروست، داروهای جدید حاشیه امن زیادی دارند برخلاف داروهایی مانند سه‌حلقه‌ای‌ها که ذخیره ۳ ماهه آن‌ها کشنده است. بهتر است دارو در دوزها و تعداد کم حداکثر ۳ ماه ذخیره تجویز شود تا خطر استفاده از آن جهت اقدام به خودکشی کاهش یابد. در صورت خطر بالا مراقب باشید تا دارو ذخیره نشده یا توسط مراقبین در اختیار بیمار قرار گیرد. مراقب استفاده اتفاقی کودکان باشیم. در اورژانس باید از داروها با امکان همودیالیز اطلاع داشته باشیم. به‌طور مثال اکثراً داروها با اتصال کم پروتئین مناسب دیالیز بوده هر چند دارویی مانند ونلافاکسین با اتصال ۲۷٪ برای دیالیز مولکول بزرگی دارد. همودیالیز برای لیتیوم و والپروات مناسب است.

فارماکوکینتیک

فارماکوکینتیک اثراتی هستند که داروها روی غلظت پلاسمایی یکدیگر می‌گذراند و تداخلات دارویی فارماکودینامیک اثرات بیولوژیکی که روی فعالیت یکدیگر می‌گذراند. فارماکوکینتیک به توضیح و پیش‌بینی زمان شروع اثر، مدت زمان آن، تداخلات و تغییرات متابولیسم و ترشح داروها می‌پردازد. فارماکوژنتیک به تفاوت‌های ژنتیکی پرداخته و مشخص کردن ژنوتیپ شخص می‌تواند پیش‌بینی پاسخ به داروها مختلف را آسان نماید.

در نوعی از تداخل داروها روی غلظت سرمی یکدیگر اثر داشته نوع دیگر آن تداخل در حضور کلیه است. تداخلات دارویی NSAIDها، ACEIها و تیازیدها موجب کاهش کلیرانس لیتیوم در نتیجه افزایش شدید آن می‌شوند.

توجه به فاکتورهای مرتبط با بیمار مانند ژنتیک، شیوه زندگی، شرایط کلی سلامتی، تشخیص دقیق، بررسی سابقه درمان‌های قبلی روانپزشکی، داروهای مصرفی، سابقه پاسخ به دارو در خانواده بیمار و بررسی بیماری‌های مدیکال همزمان یا مصرف دارو و الکل و مواد در انتخاب بهتر دارو موثر هستند.

آموزش بیمار در مورد عوارض احتمالی، احتمال گزارش عوارض را بیشتر کرده اما از سوی دیگر احتمال رها کردن درمان را کاهش می‌دهد.

دوز درمانی

دوز موثر دارو اغلب با آزمون و خطا در محدوده دوز معمول به‌دست می‌آید. گاهی بررسی پلی‌مورفیسم ژنتیکی بیمار نیز از نظر این‌که متابولیسم بالا دارد یا پایین مفید است. در برخی داروها ارتباط واضحی بین افزایش دوز و پاسخ کلینیکی دیده می‌شود.

Potency (قدرت دارو) به دوز لازم برای رسیدن به یک اثر خاص گفته می‌شود نه موثر بودن آن در شرایط کنترل شده.

efficacy: رسیدن به نتیجه مورد انتظار در شرایط کنترل شده و ایده‌آل
effectiveness: رسیدن به نتیجه ایده‌آل در شرایط واقعی
(نکته سوالی)

مثلاً ۵ میلی‌گرم هالوپریدول معادل ۱۰۰ میلی‌گرم کلرپرومازین بوده در نتیجه هالوپریدول قوی‌تر است، هر چند efficacy هر دو برابر است. دارو باید در دوز موثر و زمان مناسب استفاده شود اما مراقب باشید درمان کم‌تر از حد نیاز، خطر بیشتری دارد تا بالعکس آن. زمان تجویز نیز بسته به پروفایل عوارض دارد مثلاً دارو با خاصیت سداتیو در شب. دفعات تجویز اکثر داروهای سایکوتروپیک یک بار در روز است.

به‌عنوان یک قانون داروهای سایکوتروپیک باید به‌صورت ادامه‌دار مصرف شوند جز مواردی مانند بی‌خوابی، آژیتاسیون یا اضطراب موقعیتی. یک اشتباه رایج استفاده از بنزودیازپین‌های قوی مانند آلپرازولام و کلونازپام تنها بعد از شروع حمله است، در حالی‌که این داروها باید بخشی از برنامه درمان همیشگی برای جلوگیری از حمله‌ها باشند. برخی بیماران با عوارض سکچوال SSRIها دوزهای تعطیلات داشته یا در صورت مصرف آن‌ها برای درمان

PMDD تنها در دو هفته فاز لوتئال چرخه از آن‌ها استفاده می‌کنند.

مدت زمان درمان

بهترین پاسخ برای این سوال که تا چه مدت باید دارو را مصرف کنم این است که برای بیمار توضیح دهید که در قدم اول باید کارایی دارو برای بیمار و عوارض احتمالی بررسی شود. هر تصمیم اضافی دیگری منوط به میزان موفقیت درمان است. با توجه به احتمال درمان و عود اختلالات روان اغلب درمان طولانی‌مدت توصیه می‌شود.

به‌طور کلی درمان به ۳ فاز: ابتدایی، ادامه و نگهدارنده (maintenance) تقسیم می‌شود. معمولاً بیمار عوارض را در همان مرحله ابتدایی تجربه می‌کند گاهی نیز دارو موجب تشدید علایم فعلی بیمار می‌شود. درمان ادامه‌دار در جلوگیری از عود موثر است. مدت زمان فاز ادامه و نگهدارنده متغیر می‌باشد.

فاصله ویزیت‌ها بسته به قضاوت پزشک بوده هر چند در موارد شدید ممکن است به چند بار در هفته برسد. در مرحله نگهدارنده نیز فاصله ۳ ماهه منطقی به‌نظر می‌رسد و در درمان طولانی‌مدت نیز هر ۶ ماه یک بار.

اکثراً داروهای سایکوتروپیک نیاز به بررسی آزمایشگاهی روتین ندارند. در مورد لیتیوم و کلوزاپین به‌علت تاثیرشان روی تیروئید، کبد، کلیه و هماتولوژی مانیتور دقیق لازم است. مانتیور از نظر قند خون و دیابت در مصرف آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم توصیه می‌شود. مانیتور، در داروها با پنجره درمانی، ترکیب داروها که می‌توانند تداخل داشته باشند یا ایجاد سمیت نمایند، سمیت غیر قابل توضیح در دوز درمانی، عدم پاسخ به درمان یا نبود کمپلیانس، لازم است.

پاسخ و رمیژن

رمیژن بهترین حالت درمان است بیماران در رمیژن عود و ریلاپس کم‌تری تجربه می‌کنند. به بیمارانی که بهبود داشته و هم‌چنان علایمی را تجربه می‌کنند، پاسخ‌دهنده گویند. اختلال وسواسی جبری و اسکیزوفرنیا ارتباط بیشتری با علایم باقی‌مانده دارند. احتمال رمیژن کامل اختلال وسواسی جبری با SSRI بعد از دو سال کم‌تر از ۱۲٪ و رمیژن نسبی ۴۷٪ می‌باشد.

اگر پاسخ به درمان رخ ندهد؛ قدم اول: آیا تشخیص ابتدایی درست بوده؟ (بررسی بیماری مدیکال، مصرف مواد یا داروهای تفریحی)

قدم دوم: آیا علایم مربوط به بیماری اولیه است یا عوارض دارو (آکینزی و آکاتژیا، آپاتی ناشی از دارو یا عود بیماری)

قدم سوم: آیا دارو با دوز و مدت زمان کافی تجویز شده؟

قدم چهارم: آیا داروی جدید با داروهای مصرفی بیمار تداخلی که منجر به کاهش تاثیر آن شود دارد؟

قدم پنجم: بیمار درست دارو را مصرف می‌کند؟

در موارد مقاوم به درمان که دلیل واضحی پیدا نشود استراتژی‌های فعلی استفاده از ترکیب دارویی یا درمان با دوز بالا و یا درمان‌های نامتعارف می‌باشد.

تولرانس یا تحمل به‌معنای نیاز به دوز بیشتر دارو جهت رسیدن به اثر درمانی پیشین است. بیماران در مورد عوارض هم تولرانس پیدا می‌کنند. استراتژی استفاده از دوزهای پایین و ساب‌تراپیوتیک برای عادت کردن بیمار و بعد از آن افزایش دوز دارو، براساس همین موضوع است. برعکس تولرانس، حساسیت‌زایی است که به‌معنای پاسخ بیشتر با دوز یکسان است.

علایم ترک

سازش با دارو، ریسک علایم ترک را به‌همراه دارد. به‌عنوان یک قانون کلی، هر چقدر قطع ناگهانی‌تر و نیمه عمر حذف دارو کوتاه‌تر باشد، علایم ترک بیشتر است. در نتیجه قطع تدریجی در صورت امکان توصیه می‌شود، هر چند کاملاً ریسک را از بین نمی‌برد. سداتیو ـ هیپنوتیک‌ها و مخدرها بیشترین ریسک دیسترس روانی فیزیکی را به‌دنبال ترک به همراه دارند. گاهی قطع ناگهانی داروهایی مانند باربیتورات‌ها می‌تواند کشنده باشد. تریازولام و آلپرازولام سندرم ترک سریع و شدید ایجاد می‌کنند. در بین SSRIها پاروکستین شدیدترین علایم ترک را ایجاد می‌کند. این دارو به‌صورت اولیه توسط سیتوکروم P450 (CYP) 2D6 متابولیزه می‌شود و همزمان مهارکننده قوی این آنزیم نیز می‌باشد، در نتیجه مهار وابسته به دوز متابولیسم خودش با افزایش غلظت پلاسمایی، روی می‌دهد. اگر دوز دارو کاهش یا دارو ناگهان قطع شود، غلظت پلاسمایی با شیب سریع کاهش یافته و نهایت علایم ترک شدید ایجاد می‌کند. گاهی نیز علایم ترک به‌علت کاهش دوز رخ نداده بلکه تحت تاثیر عامل دوم با خاصیت مهارکنندگی متابولیسم رخ می‌دهد. مثلاً در مصرف همزمان چند هفته‌ای آلپرازولام و نفازودن، قطع نفازودن موجب افزایش سریع متابولیسم آلپرازولام و افت ناگهانی غلظت آن و در نتیجه علایم ترک می‌گردد.

فرم‌های طولانی‌اثر داروها تاثیری بر کاهش علایم ترک نداشته زیرا نیمه‌عمر طولانی‌تر آن‌ها مربوط به جذب تاخیری داروها بوده نه طولانی بودن پروسه حذف آن‌ها.

Bioavailability پایین و عامل ژنریک می‌توانند مسئول از بین رفتن تاثیر کلینیکی در ظهور علایم ترک باشند.

علایم ترک عموماً به چند ساعت تا چند روز بعد از کاهش دوز یا توقف دارو رخ می‌دهند، در طی چند هفته برطرف می‌شوند و در صورت ادامه‌دار بودن علایم تشخیص به ضرر ترک است.

American Psychiatric Association Practice Guidelines توصیه می‌کند که برای درمان اختلالات روان از استفاده چند دارو دوری کنید. هر چند در عمل، ترکیب دارو استفاده زیادی در کلینیک دارد. داروها از پیش ترکیب شده در سال‌های اخیر تولید شده مثلاً ترکیب فلوکستین و الانزاپین جهت درمان بای‌پولار تیپ ۱. مصرف این داروها رژیم دارویی بیمار را ساده کرده و از این نظر مفید است اما از سوی دیگر دست پزشک برای تغییر جداگانه دوز داروها یا قطع یکی از آن‌ها در صورت نیاز را می‌بندد.

Combination therapy: استفاده از دو داروی سایکوتروپیک که هر دو برای اندیکاسیون یکسانی تایید شده‌اند.

Augmentation therapy: اضافه کردن دارویی با اندیکاسیون دیگر، در واقع دارویی که به‌طور اولیه سایکوتروپیک درنظر گرفته نمی‌شود. مثلاً افزودن هورمون‌های تیروئیدی برای درمان افسردگی.

تقریباً همه بیماران مبتلا به اختلال بای‌پولار از بیش از یک دارو استفاده می‌کنند. استفاده از آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم در افسردگی سایکوتیک در ترکیب با SSRI برای درمان اختلال وسواس مفید است. همچنین ترکیب دارو می‌تواند برای از بین بردن عارضه یا علامت خاص مورد استفاده قرار گیرد. در کنار مزایای این روش، مضرات آن شامل عوارض بیشتر و عدم کمپلیانس می‌باشد و برای پزشک تشخیص این‌که عارضه مربوط به کدام داروست یا اثربخشی ناشی از ترکیب داروهاست یا یکی از آن‌ها را دشوار می‌کند.

بسیاری از روان‌پزشکان به ارجحیت ترکیب دارودرمانی و تراپی اعتقاد دارند و مطالعات نیز این موضوع را تایید می‌کنند. در صورت انجام جداگانه، پزشکان باید از نزدیک با یکدیگر در ارتباط باشند.

گروه‌های خاص

کودکان: بررسی‌ها در مورد تاثیر و امنیت داروهای سایکوتروپیک در کودکان بیشتر برپایه تجربیات کلینیکی است تا داده‌های ترایال. اغلب، نتایج مطالعات بزرگسالان تعمیم داده می‌شود. در عمل بهترین رویکرد شروع با کم‌ترین دوز و سپس افزایش تا رسیدن به پاسخ کافیست. البته پزشک نباید در مورد استفاده از دوز بزرگسالان در اطفال در صورت پاسخ‌دهی مناسب و عوارض کم دودل شود.

زنان باردار و شیرده: هیچ‌گونه اطمینان قطعی در مورد کاملاً بی‌خطر بودن داروها در دوران بارداری و شیردهی وجود ندارد. هیچ داروی سایکوتروپیکی نیز کنتراندیکاسیون قطعی در طی بارداری ندارد، هر چند برخی باید از برخی داروها با توانایی ایجاد زایمان پره‌ترم، مشکلات نئوناتال و ناتوانی‌های مادرزادی دوری کرد و در صورت امکان از داروهای جایگزین استفاده نمود.

زنان باردار از ترایال‌های کلینیکی حذف می‌شوند در نتیجه همه‌ی اطلاعات ما محدود به گزارش‌های سنتی و داده‌های ثبت شده است. به‌عنوان یک قانون کلی هیچ دارویی برای زنان باردار مخصوصاً در ۳ ماهه اول تجویز نمی‌شود مگر اختلال روان مادر شدید بوده و ارزش درمان دارویی از عوارض محتمل آن بیشتر است.

گاهی مادران برای جلوگیری از خطر عود یا برگشت علایم ترجیح می‌دهند درمان دارویی را ادامه دهند.

در بین ضد افسردگی‌های جدید پاروکستین تنها دارویی است که به‌علت افزایش ریسک مالفورماسیون‌های قلبی برچسب هشدار FDA دارد. مصرف لیتیوم حین بارداری با ریسک ناهنجاری Ebstein همراه بوده هر چند داده‌های جدید ریسک این موضوع را کم‌تر از میزان قبلی تخمین می‌زنند. کاربامازپین و والپرات با نقایص لوله عصبی همراه‌اند که با مصرف فولیک اسید می‌توان از آن جلوگیری نمود. لاموتریژین می‌تواند منجر به شکاف کام در صورت مصرف در ۳ ماهه اول گردد. برخی متخصصین اعتقاد دارند تمام زنان در سن باروری در صورت مصرف سایکوتروپیک‌ها، مکمل‌های فولات نیز مصرف کنند.

تجویز سایکوتروپیک‌ها در زمان زایمان و نزدیک به آن می‌تواند منجر به سدیشن نوزاد یا وابستگی و بروز علایم ترک شود به‌طوری‌که نیاز به سم‌زدایی و درمان ترک خواهد بود. گزارش‌هایی از سندرم ترک در نوزادان مرتبط با مصرف SSRIها در سه ماهه سوم و بروز هایپرتنشن پولموناری به‌دست آمده است.

تمام داروهای سایکوتروپیک در شیر ترشح می‌شوند، توصیه می‌شود در صورت مصرف از شیردهی خودداری شود.

سالمندان: دو نگرانی مهم در درمان سالمندان وجود دارد:

۱) آن‌ها به عوارض دارویی خصوصاً قلبی حساس‌تراند.

۲) به‌علت کندی متابولیسم و ترشح دوز کم‌تری از دارو احتیاج دارند. به‌صورت روتین دوز شروع درمان در سالمندان کم‌تر، عموماً نصف دوز بزرگسالان میانسال بوده و با فاصله بیشتر و مقدار کم‌تری تا حصول نتیجه درمانی افزایش می‌یابد. معمولاً سالمندان در نهایت دوز کم‌تری نیاز داشته گاهی نیز به دوز کامل احتیاج دارند.

توجه به مصرف داروهای همزمان در سالمندان و تداخلات آن‌ها با یکدیگر نیز مهم است. از سوی دیگر مصرف سایکوتروپیک‌ها در آن‌ها با افزایش خطر سقوط و افتادن در سالمندان همراه است و مطالعات نشان داده قطع آن‌ها تا ۴۰٪ خطر افتادن را کم‌تر می‌کند. داروهای نسل جدید سدیشن ناخواسته، گیجی، علایم پارکینسونیسم و افت فشار وضعیتی کم‌تری ایجاد می‌کنند. داروهایی با خطر ایجاد اختلالات هدایت قلب، افت فشار، خواص آنتی‌کولینرژیک و سرکوب تنفس انتخاب‌های مناسبی نیستند. بنزودیازپین‌ها و آنتی‌کولینرژیک‌ها می‌توانند علایم دمانس را تقلید کنند و داروهای آزادکننده دوپامین می‌توانند موجب بروز یا تشدید پارکینسون شوند. هیپوناترمی ناشی از SSRI یا اکس‌کاربازپین نیز با احتمال بیشتری در سالمندان روی می‌دهد. یک مسئله اخلاقی نیز مربوط به گرفتن رضایت جهت انجام ECT در بیماران مبتلا به دمانس وجود دارد.

بیماران با مشکلات مدیکال: در این بیماران ابتدا باید بیماری مدیکال به‌عنوان علت اختلال روان رد شود. به‌طور مثال اختلالات نورولوژیک، غدد، ابتلا به HIV یا مصرف کورتیکواستروئید و ال ـ دوپا می‌توانند اختلال روان ایجاد کنند. در بیماران مبتلا به دیابت بهتر است از داروهایی با ریسک اختلال قند و افزایش وزن استفاده شود به‌طور مثال بسته به تشخیص داروهایی مانند بوپروپیون، توپیرامات یا زونیساماید تجویز گردد. در این بیماران توجه به تداخلات دارویی نیز اهمیت دارد؛ مثلاً ترکیب ریفامپین و کاربامازپین منجر به کاهش سطح کاربا و درمان ناکافی علایم می‌شود یا استفاده همزمان از مهارکننده‌های آنزیم CYP2D6 مانند فلوکستین و پاروکستین همراه با هیدروکدون و سایر مخدرها می‌تواند مانع تبدیل آن‌ها به فرم فعال ضد درد گردد.

در نهایت توجه به افزایش حساسیت به عوارض دارو به‌صورت بالقوه در این گروه از بیماران اهمیت دارد.

سوء مصرف مواد: در بسیاری از بیماران امکان درمان موثر اختلال روان در حضور ادامه مصرف امکان‌پذیر نیست. گاهی حتی جهت سم‌زدایی نیاز به بستری است. مطالعات اندکی در زمینه استفاده از سایکوتروپیک‌ها در حضور مصرف کوکائین یا ماری‌جوانا وجود دارد.

در حال حاضر استفاده از داروهایی که برای اختلالات روان تایید نشده جهت درمان اختلالات روان به‌صورت روتین انجام می‌شود. مثلاً ایندرال برای ترمور ناشی از لیتیوم و اضطراب اجتماعی، وراپامیل برای درمان مانیا و کریز هایپرتنشن ناشی از MAOI، لووتیروکسین در ترکیب با ضد افسردگی‌ها، کلونیدین و گوانفاسین در درمان استرس بعد از تروما، دکستروآمفتامین در ترکیب با ضد افسردگی‌ها و ریلوزول برای رفتارهای آسیب به خود. استفاده داروها به‌صورت Off-label توسط FDA منع نشده، پزشک می‌تواند با آموزش به بیمار از دوزهای خارج از محدوده ثبت شده استفاده کند.

در برخی موارد دارو برای اندیکاسیون محدودی تایید شده مثلاً رسپریدون و دی‌والپروکس تنها برای درمان حاد مانیا به‌مدت کوتاه، تایید شده اما در عمل به‌عنوان درمان نگهدارنده استفاده می‌شوند. با لاموتریژین مدت‌ها قبل از این‌که توسط FDA برای درمان خط اول بای‌پولار تایید شود، در کلینیک استفاده می‌شد.

PLACEBOS

مواد غیر فعال فارماکولوژیک می‌توانند فواید کلینیکی قابل توجهی به‌وجود بیاورند. به‌طور مثال در افسردگی خفیف تا متوسط و برخی اختلالات اضطرابی تا ۴۰٪ بهبود علایم با پلاسبو گزارش شده هر چند در اسکیزوفرنیا، دوره‌های مانیا و افسردگی سایکوتیک، این رقم ناچیز است. هر چند بدون شک قدرت تلقین در این موضوع دخیل است اما به‌نظر می‌رسد پلاسبو می‌تواند باعث آزادسازی فاکتورهای ضد اضطراب و افسردگی درون‌زاد شود. همچنین پلاسبو می‌تواند باعث بروز عوارض جانبی نیز بشود. Nocebo phenomenon نامیده می‌شود می‌توان به‌طور کلی این بیماران را تلقین‌پذیر نامید هر چند اگر پلاسبوها بتوانند فاکتورهای درون‌زاد مفید تولید کنند، چرا نتوانند موجب ترشح درون‌زادهای سمی نشوند. در نهایت درمان بیماران با پلاسبو بدون رضایت می‌تواند اعتماد بیمار به پزشک را خدشه‌دار کند.