

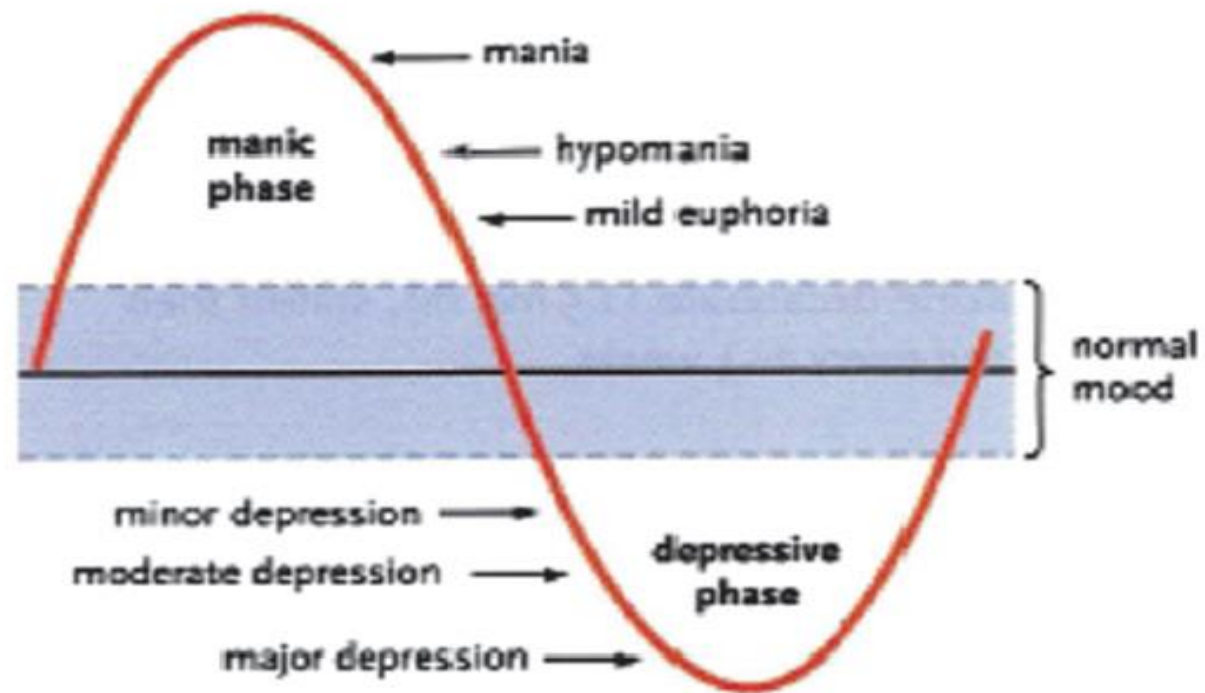
داروهای تثبیت کننده خلق

Mood Stabilizer

دکتر امیر یار حسینی
روانپزشک

داروهای تثبیت کننده خلق که عمدتاً در درمان اختلال دوقطبی به کار می روند، موجب تثبیت هیجان ها و کنترل نوسانات شدید خلقی می شوند.

این داروها عمدتاً از دسته داروهای ضد تشنج (Anticonvulsant) هستند.



Bipolar Disorder Symptoms

Mania

- talking excessively
- racing thoughts
- hostility
- less sleep
- delusions



Depression

- extreme fatigue
- prolonged sadness
- memory loss
- poor nutrition



well

MOOD
STABILIZER

```
graph TD; A[MOOD STABILIZER] --> B[LITHIUM]; A --> C[VALPROAT SODIUM]; A --> D[CARBAMAZEPIN]
```

LITHIUM

VALPROAT
SODIUM

CARBAMAZEPIN

لیتیم

لیتیم عنصر سوم جدول تناوبی مربوط به فلزات قلیایی است که کاربردهای مختلفی در پزشکی و مخصوصاً روانپزشکی دارد.

اثرات ضد مانیک آن در ۱۹۵۰ شناخته شد ولی به دلیل نگرانی ها از مسمومیت با آن سرانجام در سال ۱۹۷۰ توسط FDA تایید شد.

اثرات داروشناختی

نیمه عمر آن حدوداً ۲۴ ساعت است.

پس از ۵ الی ۷ روز مصرف غلظت آن به حالت تعادل می رسد.

غلظت لیتیم در تیروئید و کلیه بالاتر از سطوح سرمی است .

دفع لیتیم از طریق کلیه ها می باشد.



مکانیسم اثر : به طور کامل شناخته نشده است .

ولی نظریه هایی در مورد انتقال یون و تاثیر بر نوروترانسمیترها و ومسیرهای انتقال سیگنال و سیستم های پیامبر ثانویه و کاهش سطح داخل سلولی اینوزیتول داده شده است .



هشدار

- لیتیم از آن دسته داروهایی محسوب می شود که پنجره درمانی (therapeutic window) باریکی دارد.
- به همین دلیل نیازمند چک سطح سرمی به صورت روتین و در بازه های زمانی مشخص طبق نظر پزشک متخصص است.

کاربردهای درمانی

✓ اختلال دوقطبی

مانیای حاد: تا ۸۰ درصد سبب کنترل علایم می شود.

افسردگی دوقطبی (Bipolar Depression) اثر بخشی آن کمتر از مانیای حاد است.

✓ اختلال افسردگی اساسی: اغلب به عنوان داروی کمکی استفاده می شود.

✓ اختلال سیکلوتایمی

✓ اختلال اسکیزوافکتیو

✓ اثرات ضد پرخاشگری

عوارض

- تا ۸۰ درصد افراد دچار عوارض می شوند.
- با پایش سطوح خونی لیتیم خطر عوارض جانبی کاهش می یابد.
- سطح خونی ۱.۲-۵.۵ meq/L طبیعی محسوب می شود.
- عوارض عصبی:
 - خوش خیم: احساس ملال، طولانی شدن زمان واکنش، نقایص حافظه
 - ترمور وضعیتی
 - بدخیم: لرزش خشن، آتاکسی، دیزارتری (dysarthria) تشنج کوما و مرگ

✓ غدد

هایپوتیروئیدی، هایپر تیروئیدی، هایپر پاراتیروئیدی

✓ کلیوی

دیابت بی مزه کلیوی (پرنوشی و پرادراری)، سندرم نفروتیک، اسیدوز توبولار

✓ گوارشی

فقدان اشتها، تهوع، اسهال، افزایش وزن، مزه تلخ در دهان

✓ پوستی

آکنه، ریزش مو، پسوریازیس

مسمومیت با لیتیم

نشانه ها: ترمور خشن . نارساگویی و بی تعادلی است سپس در مراحل بعدی اختلال هوشیاری و فاسیکولاسیون عضلانی میوکولونوس تشنج و کوما

ریسک فاکتورها : اختلال کلیه، رژیم کم نمک، دهیدراسیون، مصرف دوز بالاتر تجویز شده و افراد مسن
مسمومیت با لیتیم یک اورژانس پزشکی محسوب می شود چرا که می تواند منجر به آسیب دائمی نورو و مرگ منتهی شود .

درمان

قطع لیتیم و هیدراته کردن بیمار

در موارد شدیدتر: شستشوی معده و استفاده از شارکول فعال توصیه می شود
در سطوح بالای 4 meq/l همودیالیز انجام می شود.

مصرف در بارداری

- مصرف لیتیم در سه ماهه اول بارداری کنتراندیکاسیون دارد.

خطر آنومالی قلبی ابشتین Epstein anomaly

خطر آن یک در هزار است .

اگر خانمی در حین بارداری لیتیم مصرف می کرد با کمترین دوز درمانی و پایش واکوکار دیوگرافی لیتیم را ادامه می دهیم.

لیتیم در شیر هم ترشح می شود. مصرف آن در شیردهی توصیه نمی شود.

- **تداخلات دارویی**

- دیورتیک ها و NSAIDS غلظت سرمی لیتیم را افزایش می دهند.
- استامینوفن تغییری در سطح لیتیم ایجاد نمی کند.

- **ارزیابی ها**

قبل از تجویز باید کارکرد کلیه، تیروئید و تست حاملگی انجام شود .
در بیماران با مشکلات قلبی و یا سن بالای ۴۰ سال ECG چک شود.
پایش منظم سطح سرمی لیتیم ضروری است و هر ۶-۲ ماه باید چک شود.

-
- تعیین دوز از دارو بر اساس سطح سرمی تعیین می شود.
 - تنها به شکل قرص های ۳۰۰ میلی گرمی لیتیم کربنات در بازار دارویی کشور موجود است.
 - معمولاً به صورت دوبار در روز شروع می شود و بعد از مشخص شدن سطح سرمی دوز درمانی دارو تنظیم می شود .

نکات کاربردی

- لیتیم در فاز مانیک و شیدایی نسبت به بقیه تثبیت کننده های خلقی بیشترین اثر را دارد.
- در موارد همبودی با اختلالات مزمن طبی بهتر است از لیتیم استفاده نشود.
- در بیمارانی که پذیرش مناسب دارویی دارند و آزمایش چک لیتیم را انجام ندهند مناسب نیست.
- مستقل از اثرات تثبیت کننده خلق در کاهش افکار و اقدام به خودکشی مفید است.

والپروات (Depakene)

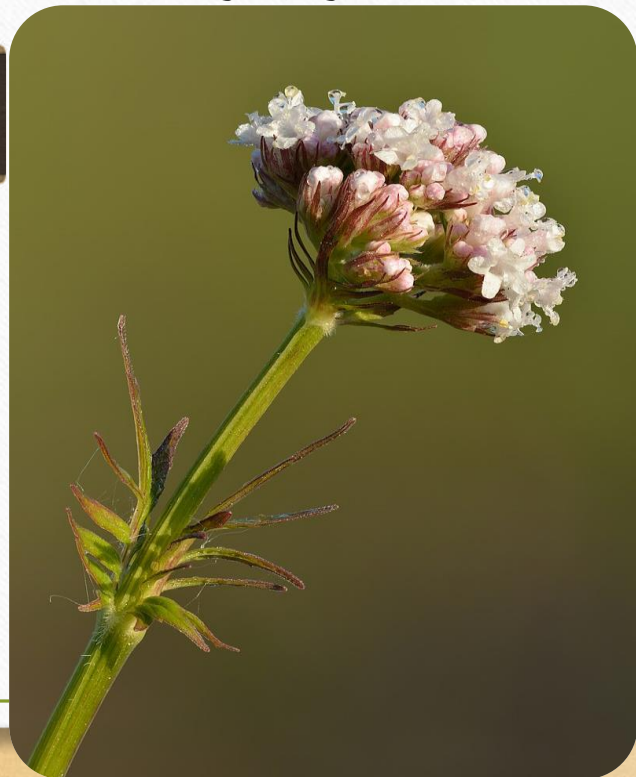
به اسامی دیگری از جمله والپروئیک اسید، سدیم والپروات ، اورلیت ورهاکین نیز تجویز می شوند
تمام اشکال دارویی به سرعت و به طور کامل ۲-۱ ساعت پس از مصرف جذب می شوند.

حداکثر غلظت پلاسمایی بعد از ۵-۴ ساعت است .

بین ۱۶-۱۰ ساعت نیمه عمر آن می باشد.

والپروات عمدتاً در کبد و توسط گلوکوروئیداسیون و بتا اکسیداسیون میتوکندریایی متابولیزه می شود.
قرص های گسترده رهش (extended release) دارو را می توان یکبار در روز مصرف کرد.

مکانیسم اثر: اغلب از طریق تقویت فعالیت GABA , تنظیم مجاری سدیم حساس به ولتاژ و اثر بر نوروپپتیدها می باشد.



کاربردهای درمانی



- انواع تشنج (PETITMAL , COPLEX PARTIAL)
 - درمان پروفیلاکسی میگرن
 - اختلال دو قطبی مخصوصا در فاز مانیا
 - افسردگی دو قطبی حاد
 - اختلال اسکیزوافکتیو
 - سایر اختلالات
- ترک الکل ، PTSD و اختلال کنترل تکانه و اختلال شخصیت مرزی

-
- پاسخ ضد مانیا عموماً با سطوح پلاسمایی بالاتر از ۵۰ MG/ML ارتباط دارد (۵۰-۱۵۰)
 - در موارد شدید بیماری می توان دارو را به صورت LOADING DOSE به صورت ۱۵-۳۰ میلی /در هر کیلو گرم داد.
 - در ۷۵٪ موارد علائم کنترل می شود.

عوارض جانبی

- والپروات عموماً به خوبی تحمل می شود ولی توسط FDA دارای هشدارهای جعبه سیاه (Black Box Warning) می باشد.
- سمیت کبدی
- پانگراتیت
- هایپرآمونمی
- تراتوژنیسیته (NTD)
- خواب آلودگی در سالمندان
- ترمبوسیتوپنی
- همراه با اختلال سیکل اوره

-
- عوارض شایع:
 - تهوع و اسهال و آرام بخشی و خواب آلودگی، ترمور، افزایش وزن
 - عوارض کمتر شایع:
 - آتاکسی و ونارسا گویی و افزایش آنزیم ها کبدی
 - اختلال سیکل قاعدگی و سندرم PCO و ریزش مو

ارزیابی و توصیه ها

- هنگام شروع درمان بایستی CBC و آزمایش بارداری و LFT درخواست نمود.
- آزمایش کبد یک ماه پس از شروع درمان و سپس هر ۶ ماه تا یکسال یکبار توصیه می شود
- افزایش ترانس آمینازها بیش از ۳ برابر نرمال : قطع دارو

تداخلات دارویی

- خطرناک ترین تداخل دارویی والپروات با لاموتریژین است که با دوبرابر کردن سطح لاموتریژین خطر سندرم استیون جانسون را بالا می برد.
- به دلیل تداخلات مضاعف با کاربامازپین توصیه نمی شود.
- در همراهی با لیتیم موجب تشدید ترمور شود

-
- توصیه می شود درمان به تدریج شروع شود تا عوارض از قبیل تهوع اسهال و استفراغ به حداقل برسد.
 - روز اول ۲۵۰ میلی گرم همراه غذا و سپس میتوان در عرض ۳-۶ روز به ۲۵۰ میلی گرم سه بار در روز رساند.

نکات بالینی

- والپروات در خانم های جوان در سنین باروری و هم چنین در اختلال سیکل قاعدگی توصیه نمی شود.
- در همبودی با اختلالات مصرف مواد، میگرن و پانیک نسبت به لیتیم ارجح است.

Carbamazepin

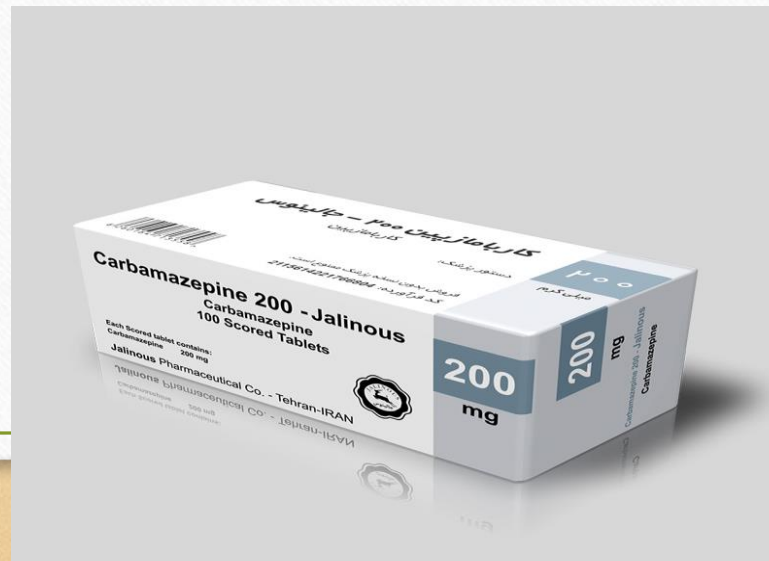
کاربامازپین

- در سال ۱۹۶۸ برای درمان نورالژی تریژمینال و در سال ۱۹۷۴ برای درمان صرع لوب تمپورال به تایید رسید.
- دارو پس از ۲-۴ روز به سطح پایدار می رسد .
- نیمه عمر آن به طور متوسط ۲۶ ساعت است. اما با مصرف مداوم و خاصیت خودالقایی متابولیسم کاربامازپین نیمه عمر آن به ۱۲ ساعت کاهش می یابد.



• مکانیسم اثر:

اثرات ضد تشنجی به واسطه اتصال به مجاری سدیم وابسته به ولتاژ، کاهش عبور مواد از گیرنده گلوتامات NMDA مییابد.



کاربردهای درمانی

- نورالژی تریژمینال
 - تشنج های لوب تمپورال
 - دوره های مانیا ی حاد
 - افسردگی ماژور: در موارد مقاوم به درمان
- سایر کاربردها**
- در ترک الکل
 - اختلال استرس پس از سانحه
 - کنترل رفتارهای تکانشی

عوارض جانبی

- عوارض گوارشی مثل تهوع، اسهال، یبوست و ناراحتی معده و عوارض عصبی از جمله آتاکسی و خواب آلودگی و دوبینی، تاری دید و سرگیجه شایعترین عوارض جانبی هستند.
- کاربامازپین برخلاف والپروات ولیتیم وزن را افزایش نمی دهد.

• عوارض بدخیم :

آگرانولوسیتوز و آنمی آپلاستیک

هپاتیت و کلستاز

سندرم استیونس جانسون و نکرولیز سمی اپیدرم (Toxic epidermal necrosis)

-
- سندرم SIADH و هایپوناترمی (مخصوصا در افراد سالمند)
 - تراتوژنیسیته: NTD و ناهنجاری صورت

اگر فردی تحت درمان با کاربامازپین دچار کانفیوژن، ضعف شدید یا سردرد شد قدم اول چک الکتروولیت های سرم است.

وجود بیماری خونی کبدی و تاحدودی قلبی میتوانند ممنوعیت نسبی درمان با کاربامازپین باشند.

- در صورت بروز هرگونه بثورات پوستی دارو باید قطع شود.
 - در صورت افزایش ترانس آمینازها بیشتر از ۳ برابر نرمال دارو باید قطع شود.
- در صورت استفاده از کاربامازپین گسترده رهش میتوان به صورت روزی دوبار یا روزی یکبار تجویز شود.
- به صورت روتین توصیه به گرفتن سطح سرمی کاربامازپین نمی شود مگر در موارد مقاوم به درمان یا احتمال مسمومیت . (سطح نرمال ۴-۱۲Ug/ml)
- در بارداری کنتراندیکه است .
- در صورت افت WBC به زیر ۳۰۰۰ یا RBC به زیر ۴ میلیون یا نوتروفیل زیر ۱۵۰۰ و یا پلاکت زیر ۱۰۰ هزار دارو باید قطع شود.

تداخلات دارویی

- کاربامازپین با بسیاری از داروها تداخل دارویی دارد .
- غلظت والپروات و اغلب داروهای ضد تشنج را کاهش می دهد
- غلظت داروهای ضدبارداری را کاهش میدهد (خطر حاملگی ناخواسته)
- غلظت داروهای TCA و BDZ را کاهش می دهد
- کلاریترومایسین اریترومایسین آلوپرینول سایمیتیدین ایزونیازید و آزول ها و CCB ممکن است سطح سرمی کاربامازپین را افزایش دهند.

-
- در بدو تجویز کاربامازپین CBC, LFT چک می شود سپس هر ماهانه تا ۶ ماه و سپس هر ۶ تا ۱۲ ماه ادامه می یابد.
 - به بیماران باید آموزش داد که بروز تب، گلودرد، بثورات و اکیموز و خونریزی های غیر عادی ممکن است نشانگر اختلال خونی باشد و نیازمند پیگیری فوری است.
 - شکل دیگر داروی کاربامازپین، اکسکاربامازپین است که عوارض جانبی کمتری دارد ولی خطر هایپوناترمی در آن بیشتر از کاربامازپین است.

تجویز کاربامازپین با دوز پایین و افزایش دوز آهسته تا رسیدن به دوز مطلوب و کنترل علائم صورت می گیرد.

با ۲۰۰ میلی گرم می توان شروع کرد و هر ۲ روز ۲۰۰ میلی اضافه کرد .

توصیه می شود به صورت ۲ تا ۳ دوز منقسم روزانه تجویز کرد.