

## درمان اختلال دوقطبی

فصل یک ‹ اصول و قواعد کلی

فصل دو ‹ لیتیوم

فصل سه ‹ ضد تشنج‌های استاندارد

فصل چهار ‹ داروهای ضد تشنج جدید

فصل پنج ‹ داروهای نورولپتیک غیر معمول

فصل شش ‹ ضد افسردگی‌های استاندارد

فصل هفت ‹ راهبردهای درمان برای اختلال

دوقطبی مقاوم



## اصول و قواعد کلی



### مفاهیم اساسی

- درمان اختلال دوقطبی بر پایه دو اصل است: مصرف قاطعانه متعادل کننده‌های خلق و مصرف محتاطانه ضدافسردگی‌ها.
- بیشتر موارد افسردگی‌های دوقطبی می‌توانند اساساً با متعادل کننده‌های خلق، به تنهایی یا در ترکیب، بدون ضدافسردگی‌ها درمان شوند.
- مصرف داروی ضدافسردگی باید بیشتر به اپیزود افسردگی اساسی حاد و با کاهش آن داروها بعد از بهبودی از اپیزود افسردگی حاد محدود شود.
- چهار متعادل کننده اولیه خلق که باید در بیمارانی با اختلال دوقطبی نوع I استفاده شوند عبارتند از: lithium، valproate، carbamazepine، lamotrigine.
- گروه‌های تعدیل کننده خلق جنبی مهم شامل نورولپتیک‌های غیرمعمول و گروه‌های ضد تشنجی جدید می‌باشند.

درمان اختلال دوقطبی پیچیده‌تر از درمان افسردگی تک قطبی است. در افسردگی تک قطبی، تصمیم در مورد درمان تجویز ضدافسردگی‌ها و یا روان درمانی می‌باشد و اگر بیمار به اندازه کافی پاسخ گو نباشد، شرایط بیشتر به همان روال (ضد افسردگی بیشتر، مقدار مصرف بالاتر و ترکیب‌ها) می‌باشد. در اختلال دوقطبی، طبیعت بیماری پیچیده‌تر است. در حالی که در افسردگی تک قطبی، بیماران یا ناخوش (افسرده) و یا خوب هستند، در اختلال دوقطبی بیماران می‌توانند ناخوشی‌های متعدد (افسردگی، هیپومانیک، مانیک، مختلط و چرخه‌ی - سریع) داشته باشند، اما تنها با احساس سرحالی می‌توانند خوب باشند.

درمان‌ها برای علائم خلقی در اختلال دوقطبی معمولاً به جای این که موجب سلامت، شادمانی و بهزیستی گردند، بیشتر احتمال دارد که موجب یک نوع بیماری متفاوت شوند. در اختلال دوقطبی، بیمار افسرده که داروی ضدافسردگی دریافت می‌کند اغلب ممکن است مبتلا به مانیا شود و بیمار مانیک که یک داروی نورولپتیک مصرف می‌کند غالباً ممکن است افسرده گردد. حتی متعادل کننده‌های خلق، که کمتر در معرض چنین تغییرات خلقی هستند، غالباً مانیا را با افسردگی جایگزین می‌کنند (اگرچه عکس این موضوع به ندرت اتفاق می‌افتد). رسیدن به هدف مطلوب سخت‌تر از آن چیزی است که حتی ارسطو، فرزند یک پزشک می‌توانست تصور کند. در اختلال دوقطبی، خلق نرمال یا طبیعی یک هدف مبهم و پیچیده است. این اصول کلی به منظور راهنمایی گسترده درباره چگونگی رسیدن به این موضوع می‌باشد، که با جزئیات تأیید شده در فصل دو تا فصل هفت همین بخش مطرح گردیده است.

**۱. به آینده دور نگاه کنید. اختلال دوقطبی یک بیماری طولی است. همیشه بر کل درمان بیماری تمرکز کنید تا بر افسردگی حاد یا مانیای حاد.**

بیماران به متخصصین بالینی مراجعه می‌کنند و برای علائم جاری خود، خواه افسردگی یا مانیا تقاضای کمک می‌کنند. این بر عهده متخصص بالینی است که این آرزوی فرد را برای تسکین فوری علائم با تشخیص طبی و وضعیتی که بتوان آن را درمان کند برگرداند. در مورد اختلال دوقطبی، تشخیص یک حالت عود کننده طولی است که هرگز از بین نمی‌رود. بعضی اوقات پزشکان از طرح چنین تشخیصی اجتناب می‌ورزند چون آنان نمی‌خواهند چنین برچسب سنگینی را به بیمار نسبت دهند. پزشکان خصوصاً اگر هر گونه شک و تردیدی داشته باشند از چنین تشخیصی خودداری می‌کنند.

چنین خودداری مایه تأسف و برخلاف سنت بقراط است. پزشکان باید صادق، مشوق و مشتاق به پی بردن و شناسایی بیماری‌های جدی باشند. درمان شرایط خوش خیم‌تر که در این جا مطرح نیست لطمه‌ای برای بیماران محسوب می‌شود. اختلال

دوقطبی یک بیماری طولانی مدت عود کننده است. فرد نیاز به تمرکز طولانی مدت دارد، نه فقط بر درمان علائم جاری، بلکه از برگشت آن در آینده جلوگیری کند. تنها تعدیل کننده‌های خلق چنین اثراتی دارند و باید به جای درمان‌های حاد، یعنی مصرف ضدافسردگی‌ها و داروهای نورولپتیک سنتی از تعدیل کننده‌های خلق به طور قاطعانه استفاده کرد.

## ۲. مانیای حاد نیاز به درمان قاطعانه دارد، اما آماده کاهش یافتن درمان‌های ضد مانیک در مرحله نگهداری باشید.

اولین اصل این نیست که متخصصین بالینی باید از درمان مانیای حاد یا افسردگی حاد اجتناب کنند. در هر دو مورد، بخصوص مانیای حاد، شدت علائم مستلزم تسکین فوری است. در مورد مانیای حاد، بیماران می‌توانند به روش‌های مختلف به خود یا دیگران صدمه و آسیب برسانند. نیاز است که متخصصین بالینی هر آنچه که می‌توانند برای متوقف کردن چنین علائمی، از جمله بستری شدن بیمار، اقدام کنند.

مانیای حاد به طور کلی به درمان نسبتاً خوب پاسخ می‌دهد حتی اگر درمان نشود، به طور معمول اپیزود مانیک حاد پس از دو تا شش ماه برطرف می‌گردد. با توجه به این که تأثیر داروها چند هفته‌ای طول می‌کشد، درمان مانیای حاد در حقیقت متضمن در نظر گرفتن چند ماه اضافی از علائمی می‌باشد که به طور طبیعی ادامه دارد. اپیزود در هر زمانی که بیمار و پزشک با تصمیم‌های درمان بعدی روبرو گردند مقرر می‌شود. اگر مقدار زیادی داروهای ضد مانیک در طول مرحله حاد افزوده گردد، بیمار معمولاً اثرات جانبی بیشتری را به محض پایان دوره مانیک تجربه خواهد کرد. در مرحله حفظ و نگهداری با سالها یا دهه‌هایی از درمان، بیماران به حق خواهان کاهش داروهای خود به حداقل نیاز هستند. متخصصین بالینی می‌باید که با بیماران خود درباره این موضوع و در محدوده دانش و اطلاعات تجربی و مسائل بدیهی کار کنند. به طور کلی، هرچه درمان پیشگیرانه تعدیل کننده‌های خلق بهتر باشد، اپیزودهای

مانیک کمتری اتفاق خواهد افتاد و نیاز کمتری برای روبرو شدن با این شرایط مشکل برای کاهش درمان‌های بعد از یک اپیزود مانیک حاد وجود خواهد داشت.

### ۳. عاقلانه است که در تجویز ضدافسردگی‌ها محتاط باشید.

ثابت نشده است که ضدافسردگی‌ها از افسردگی در اختلال دوقطبی جلوگیری می‌کنند و آنها ممکن است که با گذشت زمان و اپیزودهای خلقی بیشتر و بیشتر موجب حالت چرخه‌ی سریع طولانی مدت گردند. از این رو، استفاده از ضدافسردگی‌ها باید به طور کلی به درمان افسردگی حاد شدید که هم گرایش زیاد به خودکشی و یا مقاوم به متعادل کننده‌های خلق چندگانه است محدود گردد. به تجربه من، تنها حدود ۲۰٪ بیماران با اختلال دوقطبی طولانی مدت نیاز به درمان ضدافسردگی دارند و ۳۰٪ دیگر یا بقیه فقط نیاز به مصرف کوتاه مدت ضدافسردگی دارند. رویکرد من بیشتر محتاطانه است تا مواردی که شایع و معمول می‌باشد؛ اخیراً حدود ۸۰٪ بیماران با اختلال دوقطبی با ضدافسردگی‌ها درمان شده‌اند و بیشتر این افراد به مصرف این داروها برای طولانی مدت ادامه می‌دهند. من در مورد خطرات ضدافسردگی‌ها در اختلال دوقطبی به طور مشروح در بخش چهارم، فصل شش بحث می‌کنم.

### ۴. گیج نشوید: ضدافسردگی‌هایی که برای افسردگی تجویز می‌شوند غالباً موجب مانیا یا وضعیت چرخه‌ی سریع خواهند شد و زمانی که با داروهای ضد مانیک درمان گردند، به افسردگی منتهی می‌شوند.

این اصل دنبال کننده قانون اول است. داروهای نورولپتیک سنتی به نظر می‌رسند که عکس مشکلات ضدافسردگی‌ها را دارند. همانطور که ضدافسردگی‌ها با یک خطر افزایش القا مانیای حاد مربوط هستند، نورولپتیک‌های سنتی با خطر افزایش القا افسردگی اساسی حاد در ارتباط می‌باشند. به بیانی دیگر، نورولپتیک‌های سنتی صرفاً داروهای ضد مانیک می‌باشند و نه تعدیل کننده‌های خلق. آنها خلق مانیایی را پایین می‌آورند و آن را به سوی افسردگی سوق می‌دهند، به جای این که خلق را نزدیک به خلق طبیعی تعدیل کنند (همانطور که ضدافسردگی‌ها خلق را از افسردگی بهبود

بخشیده، اما آن را به سوی مانیا سوق می‌دهند). تنها تعدیل‌کننده‌های خلق می‌توانند بطور صحیح مانیا را درمان کنند، بدون این که موجب افسردگی شوند و افسردگی را درمان کنند، بدون این که باعث مانیا گردد. اگرچه داروهای نورولپتیک غیرمعمول با ریسک کمتر القا افسردگی اساسی حاد در ارتباط هستند، چنین اپیزودهایی تا اندازه‌ای با این داروها اتفاق می‌افتند. از این رو، اگر متخصصین بالینی بر داروهای ضدافسردگی حاد و ضد مانیک تمرکز کنند، بیماران با اختلال دوقطبی به سادگی در معرض ریسک تعویض از یک مرحله بیماری به مرحله دیگر قرار می‌گیرند. تعدیل‌کننده‌های خلق باید تمرکز اصلی درمان باشند تا از چنین "گیجی و سردرگمی" در درمان خودداری گردد.

### نمونه بالینی

بیمار مردی ۴۰ ساله است که با متعادل‌کننده‌های خلق متعدد و ضدافسردگی‌ها و نورولپتیک‌ها در گذشته درمان شده است، اما او هرگز بیش از سه ماه وضع ثابتی نداشته است. بیمار برای ارزیابی و بررسی مراجعه کرد و از افسردگی شکایت داشت. بر اساس پرسش از بیمار، افسردگی جاری او دو ماه ادامه داشته است و در سال گذشته دو هفته هیپومانیا و دو ماه دیگر در سال هم دوره‌های افسردگی همراه با یک هفته مانیا را نیز تجربه کرده است. تشخیص چرخه‌ی سریع داده شده است. او اخیراً lithium، valproate، sertraline، bupropion و olanzapine را مصرف می‌کند. تمامی داروها به استثناء lithium، valproate، از دو هفته قبل متوقف شده است. بیمار احساس می‌کند که نه بهتر و نه بدتر شده است. پس از گذشت یک ماه، به تدریج افسردگی او بیشتر شد و او با lithium به اضافه valproate درمان را ادامه داد. بیمار در آن سال فقط یک دوره افسردگی را تجربه کرد که به خاطر آن یک دوره کوتاه درمان با paroxetine را به مدت یک ماه دریافت کرد. درمان او برای مدت طولانی با مصرف lithium به اضافه valproate ادامه یافت.

۵. مجموعه چند دارویی از تعدیل‌کننده‌های خلق در اختلال دوقطبی مناسب است.

مطالعات متعدد توصیه می‌کنند که پاسخ کامل به یک تعدیل‌کننده خلق واحد مانند lithium، به ندرت از حدود یک سوم جمعیت افراد با اختلال دوقطبی متجاوز است.

#### ❖ نکته کلیدی

افزودن تعدیل‌کننده‌های خلق در ترکیب به نظر می‌رسد که به افزایش پاسخ به یک روش تقریباً خطی منجر شود و با دو یا سه متعادل‌کننده خلق با حدود ۵۰٪ تا ۶۰٪ پاسخ درمان در ارتباط می‌باشد.

در نتیجه، ترکیب یا مجموعه چند دارو از تعدیل‌کننده‌های خلق در اختلال دوقطبی مناسب می‌باشد و در حقیقت، برای بیشتر بیماران ضروری است. یکی از کلیدهای تجویز چند دارویی مؤثر این است که بر تعدیل‌کننده‌های خلق تمرکز کنید و برای نمونه به عنوان بخشی از رژیم در بیشتر موارد ضدافسردگی‌ها را مستثنی کنید. انتخاب محتاطانه از ترکیب‌ها به منظور کاهش بار کلی اثرات جانبی ضروری است.

۶. نورولپتیک غیر معمول و داروهای ضد تشنجی جدید را به عنوان گروه اصلی داروها برای اختلال دوقطبی، و رای تعدیل‌کننده‌های خلق استاندارد مصرف کنید.

علاوه بر تعدیل‌کننده‌های اولیه خلق (که با تعریف من شامل lithium، valproate، carbamazepine و lamotrigine) می‌باشد، چند دارویی ترکیب یا مجموعه داروهای متعادل‌کننده خلق جنبی است. به بیانی دیگر، این داروها خاصیت تعدیل‌کننده خلق را دارند، اما تنها زمانی که با تعدیل‌کننده‌های اولیه خلق ترکیب می‌گردند و نه زمانی که به تنهایی مصرف می‌شوند.



دو گروه اصلی از داروهای تعدیل کننده خلق جانبی عبارتند از داروهای نورولپتیک غیر معمول و داروهای ضد تشنجی جدید. به طور کلی، این عوامل ثابت کرده‌اند که فقط در افسردگی حاد یا اپیزودهای مانیک اختلال دوقطبی و نه در پیشگیری، مؤثر می‌باشند و در نتیجه آنها را نمی‌توان با تعریف محافظه کارانه، متعادل کننده‌های خلق نامید (بخش دوم، فصل چهار را ببینید). ولی این عوامل به نظر می‌رسند که از ضد افسردگی‌های استاندارد یا داروهای نورولپتیک سنتی مفیدتر هستند، این گروه داروهای جدیدتر معمولاً در درمان افسردگی یا مانیا با خطری کمتر از تعویض دارو و ایجاد مرحله خلق مخالف روبرو هستند. از این رو، آنها مزایای تعدیل کننده‌های الحاقی را دارا می‌باشند. این به آن معنا نیست که پژوهش‌های آینده ممکن است نشان ندهد که برخی از این داروها متعادل کننده‌های خلق اولیه هستند. پژوهش‌ها در واقع نشان می‌دهند که lamotrigine برای افسردگی دوقطبی حاد و جلوگیری از افسردگی دوقطبی مؤثر است. یک یافته توصیه می‌کند که این دارو احتمالاً یک تعدیل کننده خلق اولیه می‌باشد. چنین داده‌هایی ممکن است با داروهای دیگر در آینده مطرح شود، اما تا این زمان چنین نشده است و به همین خاطر است که من مصرف این داروها را به تنهایی برای اختلال دوقطبی (حداقل نوع I) توصیه نمی‌کنم. هرچند، اگر زمانی به بعضی از تعدیل کننده‌های خلق اولیه اضافه شوند، این گروه داروها می‌توانند به میزان زیادی پاسخ به درمان را در چند دارویی افزایش دهند. نورولپتیک‌های غیر معمول و ضد تشنج‌های جدید درمان اختلال دوقطبی را به کلی متحول کرده‌اند، به طوریکه بیشتر بیماران امروزه گزینه‌های بسیار بهتری برای درمان نسبت به یک دهه قبل دارند.

**۷. داروهای نورولپتیک سنتی را استفاده نکنید مگر این که اثرات جانبی نورولپتیک‌های غیر معمول تحمل ناپذیر باشند و در این صورت تنها برای مانیای حاد استفاده کنید.**

امروزه، یک دلیل موجه برای استفاده داروهای نورولپتیک سنتی هزینه کمتر دارو است. فرد باید از القاء و ادعای این ملاحظات اقتصادی در فرآیند تصمیم‌گیری طبی

اولیه، با در نظر گرفتن سوگند نامه اخلاقی پزشکی بقراط اجتناب ورزد. به علاوه، هزینه کمتر نورولپتیک‌های سنتی احتمالاً به معنای هزینه - بهره‌وری نمی‌باشد زیرا اثربخشی آنها، سمیت بالا و افزایش هزینه‌های بستری شدن را نیز دارد. با اطلاعات داده شده وسیع در مورد اثربخشی حاد و ایمنی با نورولپتیک‌های غیرمعمول در مانیا، به نظر می‌رسد که دلایل جزئی و کمی برای مصرف داروهای نورولپتیک سنتی وجود دارد. یک استثناء، موضوع افزایش وزن است که از اکثر داروهای نورولپتیک غیرمعمول در مقایسه با داروهای نورولپتیک سنتی که توانمندی بالا دارند، بالاتر است. با وجود این، مزایای افزایش کمتر وزن لازم است که در هر فردی با در نظر گرفتن خطرات علائم برون هرمی، آریتمی قلب و القاء افسردگی در توازن قرار گیرد. استثناء دیگر موضوع حاملگی است، که نورولپتیک‌های غیر معمول ثابت کرده‌اند که برای جنین ایمن نمی‌باشند. اگرچه داروهای نورولپتیک سنتی با توانمندی بالا تأیید نشده‌اند که ایمن هستند، به نظر می‌رسد که بر اساس چند دهه تجربه بالینی، آنها خطر کمتری داشته باشند.

#### ۸. تعدیل‌کننده‌های اولیه خلق، داروهایی که در حد قابل قبول به طور منطقی در درمان کوتاه و طولانی مدت اختلال دوقطبی مؤثر می‌باشند عبارتند از ، **lamotrigine و carbamazepine ,valproate lithium**

یک تعریف محافظه کارانه از یک تعدیل‌کننده خلق این است که آن دارویی است که در مانیای حاد یا افسردگی حاد همراه با پیشگیری از آن اپیزودهای خلقی مؤثر می‌باشد. تنها این داروها، یک مقدار داده‌های منطقی را برای این تعریف دارا هستند (یعنی مطالعات کنترل شده و تجربه بالینی کافی). توصیه من در اختلال دوقطبی نوع I، این است که یکی از این چهار دارو همیشه به عنوان یک تعدیل‌کننده خلق اولیه استفاده گردد. در اختلال دوقطبی نوع II، با توجه به اطلاعات کمتری که وجود دارد و مانیای خود به خود اتفاق نمی‌افتد، امکان تعریف خالی از تعصب از یک تعدیل‌کننده خلق، می‌تواند این باشد که از دیگر ضدتشنج‌های جدید (مانند gabapentin یا

(topiramate) در تک درمانی استفاده شود. به طور کلی من بر این باور هستم که مهم است که تجویز چند دارویی در اختلال دوقطبی بر پایه یکی از این چهار دارو بنا شود. اگر آنها نادیده گرفته شوند، سیستم‌های درمان احتمالاً کمتر از میزان لازم مؤثر هستند، مانند این است که سعی کنیم خانه‌ای را بر روی پایه نامناسبی بنا کنیم.

#### ۹. Lithium را قاطعانه برای بیماران با علائم خودکشی استفاده کنید.

در میان همه داروهای روانگردان، تنها *lithium* است، که ثابت شده است از خودکشی جلوگیری می‌کند و مرگ و میر را در اختلالات روانی (به وسیله خودکشی یا عوارض قلبی عروقی) کاهش می‌دهد. چون ریسک خودکشی در اختلال دوقطبی جدی است (حدود ۵٪ در بیماران که هرگز بستری نشده‌اند و ۱۰٪ تا ۲۰٪ در بیماران با ناخوشی‌های جدی تر)، مصرف *lithium* باید برای هر فردی که با اختلال دوقطبی بستری شده است و یا اقدام به خودکشی کرده و یا به نحوی خطر جدی خودکشی را دارا بوده است، در نظر گرفته شود. تصور می‌شود اثر ضد خودکشی *lithium* به اثربخشی خلق مربوط نباشد. به بیانی دیگر، حتی در بیماران که مصرف این دارو برای آنان منافع کمی در درمان علائم خلقی دوقطبی ایجاد می‌کند، هنوز *lithium* در جلوگیری از خودکشی مؤثر است.

#### \* نکته مفید

افزودن مقدار کمی *lithium* برای هر بیماری با امکان گرایش بالقوه زیاد به خودکشی باید در نظر گرفته شود.

#### ۱۰. تقریباً هرچیزی را یکبار در روز اعمال کنید (با چند استثناء).

جای تأسف است که بیشتر پزشکان *lithium* و *valproate* را دو یا سه بار در روز تجویز می‌کنند؛ هیچ دلیل داروشناختی برای این کار وجود ندارد. با مصرف یکبار در روز *lithium*، به طور معنی‌داری ریسک طولانی مدت نارسایی مزمن کلیوی کاهش پیدا می‌کند. با همه داروها، تخطی در مقدار دارو به میزان زیادی با مصرف

چندین بار در روز افزایش پیدا می‌کند. لذا، به عنوان یک قانون، فرد باید همه داروها را برای اختلال دوقطبی یک بار در روز با توجه به چند استثناء استفاده کند. استثناء شامل oxcarbazepine، carbamazepine، gabapentin و ziprasidone می‌باشد که نیاز است دوبار در روز مصرف گردند. اگر امکان دارد از مصرف سه بار در روز این داروها جداً خودداری کنید.

### ۱۱. روان‌درمانی‌ها در جلوگیری از عود بیماری در بیمارانی که بهبود یافته‌اند مؤثر می‌باشند، اما در مراحل حاد کمتر مفید هستند.

نقش اصلی روان‌درمانی‌ها در این است که به نظر می‌رسد ثبات خلق را در طولانی مدت افزایش دهد، تا این که به بهبودی از مانیک حاد یا اپیزود افسردگی کمک نمایند. به بیان دقیق‌تر، درمان شناختی رفتاری، درمان بین فردی و درمان تمرکز بر خانواده به نظر می‌رسد که مزایای تعدیل‌کنندگی خلق را برای جلوگیری از عودهای خلق آتی افزایش می‌دهد. علاوه بر این، روان‌درمانی‌ها می‌توانند عملکرد را در بیمارانی که از نظر علائم خلقی بهبود یافته‌اند گسترش دهد. خصوصاً این نکته بسیار مهم است زیرا مطالعات پیشنهاد می‌کنند که دارودرمانی‌ها می‌تواند به بهبودی در درمان علائم بیماری اختلال دوقطبی منتهی شود، اما بسیاری از این بیماران هنوز از آسیب‌های مهم عملکرد اجتماعی و شغلی رنج می‌برند.

### ۱۲. روان‌درمانی‌ها در افراد جوان مفید هستند و به بیمارانی که به تازگی تشخیص بیماری آنان داده شده است کمک می‌کنند که با شرایط و وضعیت بیماری خود کنار بیایند.

در بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده‌اند، روان‌درمانی‌های همدلانه و مبتنی بر بینش می‌توانند به آنها کمک کنند که با تشخیص اختلال دوقطبی کنار بیایند. چون برچسب آزار دهنده بیشتری با این تشخیص در ارتباط است تا با "افسردگی". بیماران اغلب نیاز به درک بیماری و آموزش در مورد آن دارند تا با چگونگی

تشخیص و ارتباط آن با ادراک از خود و هویت و ارزش‌هایی که دارند کنار بیایند. به تجربه من، روان درمانی فلسفی تقریباً در افزایش بینش بیمار مفید است.

**۱۳. عدم همکاری ناشی از کمبود شناخت از اثرات جانبی و ناملايمات دارویی. در حد امکان در مورد اثرات جانبی آموزش دهید و داروها را نیز در حد ممکن برای یک بار در روز برنامه ریزی کنید.**

حدود نیمی از بیماران با اختلال دوقطبی در مورد داشتن علائم مانیک بینش ندارند. این فقدان بینش به عدم رعایت و پذیرش مصرف دارو منجر می‌گردد و با نتایج ضعیفی همراه است، اثرات جانبی به عدم پذیرش و مصرف دارو نیز منتهی می‌شود، خصوصاً افزایش وزن و اثرات جانبی شناختی که با بسیاری از داروهای تعدیل‌کننده خلق همراه است. این ناراحتی از مصرف چندین بار در روز و استفاده دارو به طور معمول نیز یک مسأله و مشکل است.

متخصصین بالینی لازم است که بیماران را در مورد بیماری دوقطبی با روشی طولانی مدت و عاری از تهدید آموزش دهند، تا بینش آنان افزایش پیدا کند. اثرات جانبی باید جدی گرفته شوند و پزشکان تا حد امکان در مقدار مصرف دارو و سطوح خون، به بیماران نشان دهند که درمان یک همکاری و تعاون است. نقش متخصص بالینی این است که گزینه‌های درمان منطقی را به بیمار ارائه دهند (مانند خودداری از ضدافسردگی‌ها در چرخه‌ی سریع و نیز توصیه در مورد چند تعدیل‌کننده خلق بالقوه مؤثر) و همچنین عدم سوگیری در مورد شواهد برای اثربخشی و احتمالاً اثرات جانبی. آنگاه این تصمیم با بیمار است که چه داروهایی را و به چه ترتیب مصرف کند. این فرآیند به نظر هم علمی می‌رسد و هم احتمالاً بیشتر پذیرش دارو و اتحاد درمانی محکم را شکل می‌دهد. بار دیگر، مقدار مصرف یک بار در روز، تصمیم ساده دیگری است که از عدم رعایت و پذیرش درمان غیر ضروری خودداری خواهد شد و می‌تواند به میزان زیادی کیفیت زندگی بیمار را بهبود بخشد.

### نمونه بالینی

بیمار خانمی ۳۶ ساله است که از عود افسردگی و تشخیص اختلال دوقطبی شکایت دارد. او با carbamazepine و venlafaxine درمان شده است و به هر دو دارو دلبسته است. بیمار اقرار می‌کند که تمایل به بهبودی دارد، چون او یک اپیزود افسردگی اساسی شدید بارز را در هر سال به مدت یک ماه و یک دوره افسردگی ملایم‌تر را در هر سال به مدت دو هفته تجربه کرده است.

هر چند، علائم جاری بیمار خیلی بهتر از درمان قبلی او با این داروها می‌باشد. متخصص بالینی از اهمیت اصول مصالحه تا حد امکان آگاهی دارد. او می‌داند که بطور کلی بهتر است به بیمارانی که مبتلا به اختلال دوقطبی هستند نگوید که چکار باید بکنند؛ بهترین این دست که گزینه‌های درمان مناسب را به بیمار نشان دهند و از او بخواهند که او خودش انتخاب کند. پزشک بسیاری از تداخل‌های داروی carbamazepine و چگونگی کاهش سطح خون با venlafaxine را به بیمار توضیح می‌دهد. همچنین پزشک می‌باید فقدان شواهد اثربخشی و ایمنی با venlafaxine در اختلال دوقطبی را در مقایسه با برخی دیگر از ضدافسردگی‌ها توضیح دهد. با گذشت زمان، بیمار موافقت می‌کند که داروی carbamazepine را به دلیل تشابه با oxcarbazepine کاهش دهد. آنگاه وی به کاهش تدریجی venlafaxine توافق می‌کند. این فرآیند انتقال تدریجی شش ماه طول می‌کشد. بیمار به طور کلی همان احساسی را با oxcarbazepine دارد که با ترکیب قبلی داشته است. یک سال بعد از ارزیابی و بررسی اساسی، بیمار به اضافه کردن مقدار کمی lithium به oxcarbazepine رضایت داد و برای مدت طولانی افسردگی را بیش از چند روز در هر مقطع و دو یا سه بار در سال تجربه نکرد.

تصور من این است که پزشکان، خصوصاً باید به بیماران با اختلال دوقطبی بگویند یا سعی کنند که بگویند که آنها چه باید بکنند. زمانی که فردی سؤال می‌کند، "چه

دارویی اولین گزینه برای این و آن است؟" منظور این است که پزشک تصمیم بگیرد که اولین گزینه و انتخاب کدام است. در حقیقت، اگرچه متخصصین بالینی ممکن است بر اساس اطلاعات جاری بر پایه تجربیات خود عقایدی داشته باشند، ولی این به تنهایی بر عهده متخصص بالینی نیست که در مورد انتخاب دارو تصمیم گیری کند. این تصمیم بیشتر بر عهده بیمار است تا پزشک؛ زیرا بیمار باید با این تصمیم زندگی کند و اثرات جانبی آن را تجربه کند.

مشاهده من این است که متخصصین بالینی که سعی می‌کنند برای بیماران خود در مورد دارو تصمیم بگیرند معمولاً با عدم همکاری و پذیرش زیاد از جانب بیمار روبرو می‌شوند. درگیر کردن بیمار در فرآیند تصمیم‌گیری عدم همکاری را کاهش می‌دهد چون بیماران اساساً از تصمیمات خود پیروی می‌کنند.

انتظارات واضح و روشنی وجود دارد. بعضی بیماران از متخصص بالینی درخواست می‌کنند که او کم و بیش و به طور مستقل درباره دارو تصمیم‌گیری کند. این روزها، بیشتر بیماران در آمریکا از این گروه نیستند. بعضی متخصصین بالینی قبلاً کمتر عادت به جمعیتی با عملکرد بالا داشتند، مانند مبتلایان به اسکیزوفرنیا در مورد این بیماران تصمیم درمان اساساً از جانب پزشک و متخصصین صورت می‌گیرد. بسیار مهم است که همان رویکرد را در مورد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی بکار نبرید زیرا آنان مشکل خواهند داشت و اتحاد درمانی عمیقاً آسیب و صدمه خواهد دید. حل مشکلات و پاسخ‌های آسان و سریع نادر هستند، اما اگر متخصص بالینی و بیمار با هم به مدت طولانی همکاری کنند، اکثر بیماران بهبودی پیدا می‌کنند. اتحاد درمانی خصوصاً در درمان اختلال دوقطبی اساسی و ضروری است، زیرا درمان یک فرآیند طولانی مدت می‌باشد. بهبودی معمولاً تدریجی و بر مبنای تجویز یک تعدیل‌کننده خلق یکی پس از دیگری صورت می‌گیرد. تعداد کمی پاسخ‌های سریع و طولانی به درمان وجود دارد. بیماران نیاز به آموزش دارند تا عقاید شتابزده را رها کنند.

**\* نکته مفید**

پاسخ کند به یک دارو برای اختلال دوقطبی بسیار بهتر از یک پاسخ سریع می‌باشد چون پاسخ سریع احتمالاً به تدریج از بین می‌رود، در حالی که پاسخ کند احتمالاً باقی می‌ماند.

هر بیماری که به درمان پاسخ دهد از نظر بیولوژیکی استعداد و ظرفیت خاص به یک ترکیب معین از تعدیل‌کننده‌های خلق را دارا است. برای تعدادی از بیماران ممکن است تنها یک دارو تعدیل‌کننده باشد. برای بیشتر بیماران ترکیبی از دو یا سه دارو وجود دارد. این وظیفه پزشک و بیمار است که به تدریج با یکدیگر همکاری کنند و این ترکیب خاص را پیدا کنند. در این فرآیند، ترکیب‌های زیادی نیاز خواهد بود که آزمایش شوند و یا به طور جزئی یا به طور کامل کنار گذاشته شوند. لازم است که روحیه بیماران تضعیف نشود و پزشکان نیاز است که حس اعتماد و اطمینان بیماران را جلب کنند. برای هر دوی آنان، یک اتحاد درمانی قاطع و قوی مانند چسب محکمی است که بنا و ساختمان درمان را نگه می‌دارد و حفظ می‌کند.



## لیتیوم (Lithium)

### مفاهیم اساسی

- لیتیوم درمانی مناسب و تأیید شده برای مانیای محض و افسردگی دوقطبی، هم در وضعیت شدید و هم در پیشگیری است.
- لیتیوم بهترین داروی تأیید شده روانگردان، از هر نوع و برای هر شرایطی، برای جلوگیری از خودکشی و طولانی کردن زندگی است.
- خطرات طبی عمده Lithium کم کاری تیروئید می باشد که معمولاً قابل تحمل و برگشت پذیر و باعث نارسایی کلیه است.
- نارسایی کلیوی بازگشت ناپذیر شدید با Lithium نادر می باشد و با اثرات طولانی مدت از مسموم کنندگی شدید گذشته و همینطور مقدار مصرف چند بار در روز در ارتباط است.
- لیتیوم تصور می شود که اثرات حفاظتی نورونی دارد.

### موارد تجویز

Lithium تأیید شده FDA برای درمان مانیای حاد است. با وجود این، داده‌های کنترل شده کافی، استفاده از آن را در پیشگیری نگاه دارنده اختلال دوقطبی حمایت می کند. همچنین بعضی داده‌های کنترل شده برای مصرف آن در افسردگی حاد که در اختلال دوقطبی اتفاق می افتد و به عنوان یک افزوده ضدافسردگی‌ها در درمان اختلال افسردگی اساسی تک قطبی مطرح است.

### داروشناسی

Lithium به طور طبیعی یک انرژی مثبت (کاتیون<sup>۱</sup>) است. فرمول استاندارد Lithium، کربنات Lithium است. دیگر فرمول‌های Lithium، citrate.

lithium می‌باشد که می‌تواند از ترکیبات کربنات در زمینه تهوع شدید Eskalith CR، یک نوع lithium رهش - کنترل شده بهتر تحمل شود. Eskalith منجر به پایین آوردن اوج سطح سرمی lithium می‌شود و ممکن است با تعداد کمی اثرات جانبی شناختی، مانند تمرکز ضعیف یا تسکین بخش مربوط باشد.

مقدار معمول lithium حدود ۹۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز است (دامنه ۶۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز). این دارو اغلب دو یا سه بار در روز تجویز می‌گردد، اما مصرف آن می‌تواند یک بار در روز باشد زیرا میانگین نیمه عمر - مؤثر lithium حدود ۲۴ ساعت است. این دارو به یک سرم درمانی دامنه ۰/۶ تا ۱/۲، و به نوعی کمتر در افسرده سالمند (۰/۸ تا ۰/۴) برنامه ریزی شده است. یک سطح استاندارد برای درمان نگاه دارنده و شدید ۰/۸ (۰/۴ در افراد سالمند) است. lithium در کبد سوخت و ساز نمی‌شود و دفع آن توسط کلیه بدون تغییر انجام می‌گیرد. لذا تنها مداخلات دارویی آن شامل سایر داروهایی است که بر دفع کلیوی تأثیر می‌گذارند.

### مکانیسم عمل

برای سالهای بسیاری، مکانیسم عمل Lithium ناشناخته بود. Lithium بطور خفیف اثرات proserotonergic دارد، اما به طور قابل ملاحظه‌ای بر سایر انتقال دهنده‌های عصبی اساسی (مانند dopamine یا norepinephrine) اثر نمی‌گذارد. اکثر داده‌های اخیر به طور جدی نشان داده‌اند که اثرات عمده lithium در سیناپس با انتقال دهنده‌های عصبی اتفاق نمی‌افتد، اما به طور پس سیناپسی، در سطح پروتئین‌های G و دیگر پیام‌آورهای دوم (مانند phosphatidylinositol phosphate, PIP) پیش می‌آید. این اثرات سلولی احتمالاً سودمندی بالینی lithium را تعدیل یا تغییر می‌دهد.

به ویژه، lithium مانع واحد آلفا (alpha unit) از پروتئین‌های G می‌شود، خصوصاً آنهایی را که به گیرنده‌های beta-adrenergic از طریق adenosine monophosphate چرخه‌ی مرتبط هستند. با سد کردن انتقال پروتئین G پیام‌هایی از این گیرنده‌های noradrenergic داروی lithium ممکن است با فعالیت نورونی که با مانیا رخ می‌دهد

تداخل کند. اثرات مشابه بر پروتئین‌های G و ارتباط با سایر انتقال دهنده‌های عصبی ممکن است اثرات ضدافسردگی lithium را به وجود آورد. علاوه بر این، lithium می‌تواند مانع عملکرد PIP شود، خصوصاً زمانی که PIP بیش از حد فعال است، اما lithium زمانی که PIP به طور طبیعی فعال است هیچ اثری ندارد. لذا lithium با عملکرد پیچیده پیام آور دوم خود می‌تواند ایجاد کننده محیط‌های عصبی وسیع‌تر درون یاخته‌ای تعادل حیاتی خاص خلق باشد که در نهایت به اثرات تعدیل‌کنندگی خلق می‌انجامد.

### تست‌های آزمایشگاهی و مقدار مصرف

Lithium باید تنها یک بار در روز تجویز گردد زیرا نیمه عمر مؤثر این دارو ۲۴ ساعت است. مقدار مصرف چند بار در روز lithium بر اساس عادت است و هیچ منطق کلی ندارد. در بعضی موارد، اگر lithium کاملاً یک بار مصرف گردد، بیمار ممکن است بعضی حالات تسکین بخشی و خواب آلودگی و یا آسیب شناختی را تجربه کند. در چنین مواردی، مصرف بیش از یک بار در روز ممکن است ضروری و لازم باشد. استفاده از lithium در شب چنین اثرات جانبی را به حداقل می‌رساند. گزینه دیگر، مصرف رهش - آهسته lithium (مانند lithobid یا Eskalith) است، که اوج اثرات جانبی سطح خون را به حداقل می‌رساند. تنظیم فرمول رهش - آهسته همچنین می‌تواند به نوعی به آسیب کمتر تجمع گنجایش ادراری منجر گردد. شیوه تجویز من مصرف lithium carbonate ژنریک است، که همه در شب داده می‌شود و اگر اثرات جانبی به نظر بیش از حد باشد آنگاه داروی Eskalith یا lithobid تجویز می‌گردد. اگر اثرات معدی روده‌ای بیشتر شوند، فرمول lithium citrate مایع، ممکن است قابل تحمل‌ترین باشد.

عاقلاً این است که تست‌های عملکرد تیروئید و کلیه را قبل از شروع lithium بررسی کرده و در مدت یک هفته بعد از شروع، یک ماه بعد، سه ماه بعد و سپس هر ۶ تا ۱۲ ماه در درمان نگاه دارنده، ارزیابی گردد. من سطوح lithium و سایر تست‌ها را یک تا سه بار در ماه‌های اول تا دوم درمان بررسی می‌کنم تا از سطوح درمانی و همچنین از

تمام شدن اثرات ضد تیروئید شدید اطمینان حاصل کنم. زمانی که عملکرد تیروئید را بررسی می‌کنم، همواره سطوح thyroxine (T<sub>4</sub>) آزاد را علاوه بر هورمون محرک - تیروئید (TSH) بازبینی می‌کنم زیرا کم کاری تیروئید زیر بالینی که در آن سطوح T<sub>4</sub> و آزاد یا طبیعی - پایین است، در تمام مدتی که سطوح TSH می‌تواند عادی باشند.

### اثرات جانبی و مسموم کنندگی

Lithium چهار گروه اثرات جانبی دارد که عبارتند از مزاحمت و آزار، جدی بودن از نظر طبی، سمیت و کزریختی شناسی. اثرات جانبی مزاحمت و آزار در سطوح درمانی و پایین تر اتفاق می‌افتد و اغلب به عدم همکاری منتهی می‌شود و به عنوان مسأله‌ای دشوار و مشکل تجربه شده است. این اثرات شامل تسکین بخشی و خواب آلودگی، مشکلات شناختی مانند تمرکز و حافظه ضعیف، کاهش حس خلاقیت، خشکی دهان، لرزش دست، افزایش اشتها، افزایش وزن، افزایش مایع در بدن (عطش شدید<sup>۱</sup>، استسقاء)، افزایش ادرار (بیش ادراری<sup>۲</sup>)، تهوع، اسهال، پسوریازیس<sup>۳</sup> (داءالصدق) و آکنه می‌باشد. عطش شدید و بیش ادراری در حدود ۲۵٪ بیماران در طول درمان نگاه دارنده با lithium باقی مانده و ادامه می‌یابد. در زمان شدت، این افزایش ادرار ممکن است نمایانگر بیماری دیابت بی مزه کلیوی، وضعیتی که ناشی از بازداری lithium از حساس بودن کلیه نسبت به هورمون ضد ادرار غده هیپوفیز (که به عنوان vasopressin معروف است) می‌باشد.

بعضی از این اثرات جانبی قابل درمان می‌باشند: تسکین بخشی، خواب آلودگی و اثرات شناختی می‌توانند با فرمول رهش - آهسته بهتر شوند و خشکی دهان با استفاده از شیرینی‌های بدون قند کاهش یابد و افزایش اشتها و وزن با محدود کردن کربوهیدرات پاسخ دهند (زیرا lithium یک اثر خفیف شبه - انسولین دارد) و ورزش

1 - Polydispisa

2 - Polyuria

3 - Psoriasis

و تهوع و اسهال می‌تواند به تنظیم citrate پاسخ دهد، لرزش دست با مصرف propranolol بهتر می‌گردد و عطش شدید و بیش ادراری می‌تواند با مدرهای thiazide مانند ترکیب hydrochlorothiazide/triamterene بهتر شوند. زیرا مصرف مدرهای thiazide سطوح lithium را افزایش می‌دهد. مقدار lithium می‌باید در تجویز هم زمان حدود ۵۰٪ کاهش یابد و سطوح سرمی باید بررسی گردند. به دلیل اثر خفیف شبه - انسولینی lithium، بیماران مبتلا به دیابت که lithium دریافت می‌کنند ممکن است نیاز به تغییر و اصلاح رژیم نیز داشته باشند. غالباً، علی‌رغم این اندازه‌گیری‌ها، بیماران قادر به تحمل lithium به تنهایی نیستند، زیرا این اثرات جانبی تهوع علت اصلی عدم رعایت و پذیرش lithium می‌باشد.

از نظر طبی اثرات جانبی جدی (به استثناء مسموم‌کنندگی) به سه زیر گروه تقسیم می‌گردند: نابهنجاری‌های تیروئید، نارسایی مزمن کلیه و اثرات مربوط به قلب. اثرات تیروئیدی lithium می‌تواند خیلی زود در درمان پیش بیاید، اما آنها اغلب بعد از این که سالها مصرف می‌گردند نمایان می‌شوند. Lithium یک اثر مستقیم ضد تیروئید برگشت پذیر دارد و در نتیجه می‌تواند به کم کاری تیروئید (معمولاً در حدود ۵٪ بیماران) منجر گردد. این دارو از حساسیت غده تیروئید به TSH جلوگیری می‌کند. سطوح بالا TSH در تست‌های آزمایشگاهی نیاز به ادامه ندادن lithium یا تکمیل آن با جایگزینی هورمون تیروئید را مطرح می‌کند. فرمول‌های T<sub>4</sub> یا triiodothyronine (T<sub>3</sub>) می‌توانند به تنهایی یا در ترکیب استفاده شوند؛ معمول‌ترین شیوه استفاده از T<sub>4</sub> (l-thyroxine) است، چون در بدن سوخت و ساز می‌شود و به طور طبیعی به T<sub>3</sub> تبدیل می‌گردد.

اثر lithium بر کلیه بیشتر طولانی مدت است و معمولاً ده تا بیست سال بعد از درمان دیده می‌شود. بر خلاف بازدارنده مستقیم شدید از توانایی غلظت کلیوی (شامل دیابت بی مزه)، این اثر طولانی مدت lithium غالباً بازگشت ناپذیر است و می‌تواند عملکرد گلوومرول کلیوی را درگیر کند و در بیشتر موارد به ترکیبات ازت‌دار خفیف

(افزایش خفیف سطوح کراتینین) منجر گردد. Lithium به نظر می‌رسد که معمولاً به میزان کمی میزان تصفیه گلومرول را کاهش دهد. در موارد نادر، Lithium می‌تواند به میزان ناکافی به نارسایی شدید و مزمن کلیه و سندرم نفروتیک<sup>۱</sup>، با انواع مختلف و متغیر اختلال گلومرول منجر گردد. در زمینه ترکیبات ازت دار جدید، متخصص بالینی نیاز است که تعویض Lithium را با دارو دیگری در نظر بگیرد، اگرچه گاهی تا زمانی که تست‌های عملکرد کلیه در آینده ورای نابهنجاری‌های خفیف بدتر نشده‌اند، Lithium می‌تواند با اطمینان ادامه یابد.

اثرات Lithium بر قلب اساساً شامل کاهش در کارآیی هدایت قلبی می‌باشد، که می‌تواند به سندرم سینوس بیمار<sup>۲</sup> منجر شود. Lithium می‌تواند به بلوک هسته سینوسی دهلیزی، ضربان پیش رس بطنی نابهنگام، و بلوک دهلیزی بطنی بیانجامد. اگر مصرف Lithium در بیماری با این اثرات ضروری باشد، یک دستگاه تنظیم کننده<sup>۳</sup> ضربان قلب لازم است. در غیر این صورت، استفاده از یک تعدیل کننده خلق متفاوت ممکن است تعیین و مصرف گردد.

Lithium سطوح آزاد کلسیم را به طور خفیفی افزایش می‌دهد که احتمالاً به وسیله تحریک رهش مستقیم هورمون پاراتیروئید از غده هیپوفیز است، اما این اثر از نظر بالینی ارزش کمی دارد و افزایش کلسیم خون به ندرت یک مشکل جدی محسوب می‌شود. Lithium می‌تواند همچنین موجب leukocytosis خفیف شود اگرچه این اثرات همچنان بدون پیامدهای بالینی هستند.

مسموم کنندگی Lithium در غیر بزرگسالان که معمولاً در سطح ۱/۲ شروع می‌شود، با اثرات جانبی تهوع، اسهال، لرزش و ناهماهنگی حرکتی همراه است. سطوح ۱/۵ تا ۲ با خطر بالاتر تشنج در ارتباط است. در سطوح بالاتر از ۲، نارسایی حاد کلیوی می‌تواند رخ

1 - Nephrotic

2 - Sick Sinus Syndrom

3 - Pacemaker

دهد و دیالیز ممکن است تجویز گردد. در سطوح بالاتر از ۲/۵، کوما و مرگ ممکن است پیش بیاید و دیالیز مورد استفاده قرار گیرد. در افراد سالمند، این علائم مسمومیت می‌تواند در نیمی از سطوح اتفاق بیافتد. برای بیمار سالمند افسرده که کاهش اشتها را تجربه می‌کند این علائم یک اخطار خاص و مناسب است: کاهش مایع جمع شده در بدن سطوح lithium را به سرعت تا دامنه‌های مسمومیت بالا می‌برد. اگر نارسایی کلیه به وجود آید، سطوح lithium به طور تصاعدی بالا می‌رود و به طور وسیعی خطر مرگ را افزایش می‌دهد. لذا، در چنین مواردی دیالیز ضروری و واجب است.

گزارش‌های اولیه بر اساس داده‌های بازنگرانه حاکی از آن است که lithium با افزایش نابهنجاری قلبی مادرزادی در کودکانی که مادران آنها در طول حاملگی درمان شده‌اند مرتبط است. به ویژه نابهنجاری Ebstein، یک نابهنجاری از درجه سه تی و در ارتباط با مصرف lithium در سه ماهه اول حاملگی می‌باشد. بیشتر مطالعات آینده نگر ریسک‌های کمتری را نسبت به گذشته گزارش داده‌اند. هرچند نابهنجاری قلبی، خصوصاً نابهنجاری Ebstein، هنوز با مصرف lithium خطری در دوران حاملگی محسوب می‌گردد. این خطرات احتمالاً کمتر از خطرات نقص مجرای عصبی می‌باشند که با مصرف تعدیل‌کننده‌های خلق ضد تشنجی مانند carbamazepine و divalproex در بارداری ایجاد می‌گردند. لذا، در بیمار مانیکی که به شدت ناخوش است و نیاز به درمان دارد، مصرف lithium، با یا بدون آنتی‌سایکوتیک‌های متعارف، ممکن است گاهی لازم باشد و بعد از سه ماه اول بارداری ایده آل است. هر چند اگر لازم باشد از مصرف lithium اغلب در طول بارداری خودداری می‌گردد.

### منافع و مزایای بالینی

Lithium در مانیای محض نسبتاً مؤثر است (مانند، خلق سرحال)، اما این دارو کمتر از داروهای ضد تشنجی در مانیای مختلط (افسردگی، ملالت) مؤثر می‌باشد. Lithium در مطالعات دو سو - کور نشان داده است که در جلوگیری از اپیزودهای مانیا و افسردگی مؤثر است، اگرچه شاید lamotrigine در جلوگیری از افسردگی

اثر بخشی بیشتری دارد. داروهای دیگر به طور جدی تأیید نگردیده‌اند که در پیشگیری در تک درمانی مؤثر هستند. Lithium همچنین مانند ضدافسردگی‌های استاندارد در درمان افسردگی دوقطبی مؤثر می‌باشد، اگرچه ریسک ایجاد مانیا را هم ندارد. Lithium همچنین به عنوان یک افزوده به درمان برای افسردگی تک قطبی مقاوم، مؤثر است، زمانی که با ضدافسردگی‌های استاندارد داده می‌شود.

Lithium یک دارو روانگردان است که به بهترین وجه تأیید شده که مرگ و میر را در هر بیماری روانپزشکی کاهش می‌دهد و شواهدی از کاهش مرگ و میر ناشی از خودکشی و نیز بیماری‌های قلبی را مطرح می‌کند. شواهدی همچنین وجود دارد که lithium اثرات محافظت عصبی دارد، با ایجاد کردن BCL-2، به نظر می‌رسد که به محافظت از آسیب شناختی طولانی مدت منجر گردد که ناشی از اثرات فیزیولوژیکی زیانبار اپیزودهای خلقی تکرار شده می‌باشد.

### ضعف‌های بالینی

نشان داده شده است که پاسخ به lithium در بیمارانی با چرخه‌ی سریع، ویژگی‌های روانپزشکی یا سوء مصرف مواد کمتر است. هر چند آن تصاویر بالینی به طور کلی درمان مقاوم می‌باشند و بر خلاف عقاید معمول، ضدتشنج‌ها در آن مراحل نشان نداده‌اند که از lithium مؤثرتر هستند. تنها شرایطی که در آن ضدتشنج‌ها به روشنی نشان داده‌اند که مؤثرتر از lithium هستند، در اپیزود مختلط است.



## ضد تشنج‌های استاندارد

### مفاهیم اساسی

- والپروات<sup>۱</sup> به طور کلی به خوبی قابل تحمل است، اگرچه می‌تواند اثرات جانبی معدی روده‌ای و شناختی را ایجاد کند و نیز موجب افزایش وزن گردد.
- کاربامازپین<sup>۲</sup> تنها تعدیل‌کننده خلق استاندارد با ریسک کم افزایش وزن (برخلاف lithium و valproate) است.
- استفاده از carbamazepine می‌تواند به علت تداخلات دارویی مشکل باشد.

### والپروات

#### شاخص‌ها

Valproate تأیید شده FDA برای درمان مانیای حاد است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که این دارو حداقل برابر یا در سطح lithium است و یا بهتر از دارونما می‌باشد و همچنین داده‌های کنترل شده نشانگر آن است که valproate نسبت به lithium در درمان اپیزود مختلط حاد برتری دارد.

#### تنظیم و مقدار مصرف دارو

Valproate، همچنین در فرم ژنریک با نام valproic acid شناخته شده و به نام divalproex sodium (Depakote) در بازار عرضه شده است. Divalproex به

1 - Valproate

2 - Carbamazepine

نظر می‌رسد تا اندازه‌ای نیمه عمر طولانی‌تری دارد و به نوعی اثرات جانبی معدی روده‌ای کمتری نسبت به valproic acid دارا است. نیمه عمر valproate معمولاً بیش از ۱۲ ساعت است. بخشی به دلیل فعالیت زیاد سوخت و ساز با نیمه عمر مؤثر طولانی است و این دارو به طور کلی می‌تواند یک بار در روز مصرف گردد، که من آن را به دلیل رضایت و کارآیی زیاد توصیه می‌کنم. به نظر می‌رسد که چندین بار مصرف در روز در دوره‌های درمان آزمایشی بالینی صرع حمایت شده است، تا سطوح خون در حد امکان ثابت بماند. اگرچه این تأثیر می‌تواند به صرع مربوط باشد، اما در ارتباط با مانیا مطالعه نشده است. تنظیم رهش - گسترده (Depakote ER) تأیید شده FDA برای یک بار مصرف در روز است.

مقدار مصرف معمول valproate حدود ۷۵۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌گرم/درروز می‌باشد (دامنه، ۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم / روزانه). میزان مصرف درمانی سطح سرمی با دامنه ۵۰ تا ۱۲۰ ng/dL می‌باشد. در وضعیت بیمار سرپایی، من با ۲۵۰ میلی‌گرم در شب شروع می‌کنم و سپس آن را تا ۲۵۰ میلی‌گرم در روز به فاصله‌های هر ۵ تا ۷ روز افزایش می‌دهم تا زمانی که هم قابل تحمل باشد یا مقدار مصرف دامنه درمانی به دست آید. در وضعیت بیماران بستری، شروع با ۵۰۰ میلی‌گرم در شب مؤثر است و افزایش با ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم در روز و فاصله‌های دو روز در میان انجام می‌گیرد. سطح استاندارد برای درمان نگاه دارنده و حاد دامنه ۶۰ تا ۹۰ می‌باشد. در دوره‌های آزمایشی بالینی قطعی برای مانیای حاد، سطح میانگین حدود ۹۰ بود. آن دوره‌های آزمایشی دوره‌های آزمایشی تک درمانی بودند (valproate در مقابل lithium در مقابل دارونما). اگر valproate با یک نورولپتیک مصرف شود، به نوعی سطوح پایین‌تر ممکن است مؤثر باشد، اما سطوح پایین‌تر از ۶۰ تا ۷۰ احتمالاً برای مانیای حاد کافی نمی‌باشد. در درمان نگاه دارنده، سطوح مشابه به نظر مؤثر هستند، اگرچه به تجربه من، سطوحی در حدود ۹۰ یا بالاتر غالباً ضروری نیستند.

## \* نکته مفید

در بیماران با اختلال دوقطبی نوع II یا ادواری خوبی، شواهدی چند وجود دارند که چرخه سطوح پایین valproate مانند ۳۰ تا ۶۰ ng/dL ممکن است کافی باشد. بعضی متخصصین بالینی این تصور را دارند که سطوح بالاتر ممکن است علائم افسردگی را بدتر کند (بخصوص در اختلال دوقطبی نوع III) و تجربه من نیز چنین است.

ترکیب با اثرات جانبی کمتر در سطوح پایین‌تر در مورد بیماران با اختلال دوقطبی نوع II و بی میلی شایع در مصرف متعادل کننده‌های خلق، این چنین سطوح پائینی باید به عنوان یک انتخاب درمانی برای آنان پیشنهاد شود. مسئولیت و تعهد متخصصین بالینی است که اطمینان حاصل کنند که بیماران مبتلا به نوع II بیماری هستند. همانطور که در بخش اول، فصل سه اشاره شده است، تجربه من این است که بسیاری از بیماران که بر چسب نوع II دارند، در حقیقت، مانیا را تجربه کرده‌اند و در نتیجه بیماری نوع I را دارند. در درمان افسردگی اساسی حاد در اختلال دوقطبی نوع I، مطالعات نیاز برای سطوح سرم استاندارد (۵۰ تا ۱۲۰ ng/dL) را حمایت می‌کنند. سطوح پایین باید تنها در بیمارانی استفاده شود که در آنان اختلال دوقطبی نوع I به طور روشن و صریح رد شده است.

یکی از مزایای اساسی valproate کاهش مسمومیت‌کنندگی و شاخص بزرگ درمانی می‌باشد. تفاوت بین یک سطح درمانی و یک سطح از مسمومیت در مقایسه با lithium بسیار وسیع‌تر است. زمانی که سطوح از ۱۰۰ یا ۱۲۰ متجاوز می‌گردد، علائم مسمومیت با valproate به شدت lithium نمی‌باشد و معمولاً با تهوع شدید، تسکین بخشی و خواب آلودگی و شاید گیجی ارتباط دارد، اما معمولاً شرایط طبی جدی نیستند.

## مکانیسم‌های عمل

مانند lithium، مکانیسم روانگردانی عملکرد valproate شناخته شده نیست. مانند بیشتر داروهای ضد صرع، valproate مجراهای سدیم را مسدود می‌کند، اما

این اثر چنین نیست که به مکانیسم روانگردانی خود مربوط باشد. Valproate همچنین اثرات خفیف acid-ergic  $\gamma$ -aminobutyric که ممکن است بعضی منافع اضطرابی را به وجود آورد، احتمالاً مؤلفه‌های مهم اثرات خلقی این دارو نمی‌باشند. داروی valproate مانند lithium، احتمالاً اثرات تعدیل‌کنندگی - خلق را ایجاد می‌کند که اساساً از طریق مکانیسم‌های پیام آور - دوم می‌باشد. پژوهش‌ها دریافتند که valproate مانند lithium بازدارنده مؤثر C protein kinase است، که لازمه اصلی در فروریختن پیام آور - دوم بسیاری از سیستم‌های نورونی مونوآمین است.

### اثرات جانبی

به طور کلی valproate محدود به اثرات جانبی خود نمی‌باشد، اما اگر با دقت تعیین غلظت یا سطح سرمی شود، غالباً خیلی خوب تحمل می‌گردد (جدول ۱-۱۵). بعضی از اثرات جانبی valproate تصور می‌شود که بر اساس تجربه بالینی و مطالعات موجود، به نوعی از نظر شدت و کیفیت مشابه lithium هستند. این اثرات شامل افزایش وزن، تسکین بخشی، آسیب شناختی، تهوع، اسهال و لرزش است. این اثرات جانبی به طور کلی در ارتباط با مقدار مصرف دارو می‌باشند و می‌توانند به سطوح پایین‌تر سرم valproate، اگر از نظر بالینی مناسب باشد پاسخ دهند. تهوع یا افزایش وزن ناشی از valproate می‌تواند همچنین به مکمل سد کننده‌های histamine-2 مانند ranitidine (Zantac)، که بدون نسخه به فروش می‌رسد پاسخ گوید. Valproate همچنین می‌تواند موجب ریزش مو شود، که می‌تواند با مصرف مکمل روی به اضافه selenium بیش از میزان مصرف توصیه شده در روز، درمان گردد.

## جدول ۱-۱۵- ضد تشنج‌های استاندارد

توضیح	اثرات جانبی	میزان مصرف مؤثر (میلی گرم در روز)	دارو
تحمل پذیری قابل قبول	معده‌ای روده‌ای (تهوع یا اسهال)؛ تسکین بخشی و خواب آلودگی، آسیب شناختی، ریزش مو، افزایش وزن، لرزش، تست‌های بالا برنده، تست‌های کارکرد کبد، کاهش تعداد پلاکتهای خون <sup>۱</sup> ، التهاب حاد لوزالمعده <sup>۲</sup> ، ضد انعقاد خفیف <sup>۳</sup> احتمال سندرم تخمدان پلی کیستیک	۷۵۰-۱۵۰۰	Valproate (Depakote)
آزارهای چندگانه و ریسک عوارض جانبی طبی، مختصی افزایش وزن	تهوع، سرگیجه، دوبینی، ناهماهنگی حرکتی، تسکین بخشی و خواب آلودگی، کاهش گویچه‌های سفید <sup>۴</sup> برگشت پذیر، حساسیت پوستی غیر جدی، کاهش گلبول سفید <sup>۵</sup> ، سندرم Stevens-Johnson، بالا برنده تست‌های کارکرد کبد، کاهش سدیم در خون <sup>۶</sup>	۶۰۰-۱۰۰۰	Carbamazepine (Tegretol)

## خطرات طبی

از نظر طبی اثرات جانبی جدی اساساً شامل نقص کبدی و لوزالمعده می‌باشد. دیگر اثرات طبی، که به طور کلی بالقوه مرگ آور نمی‌باشند، شامل

- 1 - Thrombocy Topenia
- 2 - Pancreatitis
- 3 - Anticoagulation
- 4 - Leukopenia
- 5 - Agranulocytosis
- 6 - Hyponatremia

thrombocytopenia. آثار ضد انعقادی خفیف و احتمال نابهنجاری غده مترشحه داخلی (درون ریز) در زنان و سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) است. اثرات کبدی valproate معمولاً بسیار مورد بحث قرار گرفته است. در واقعیت، خطرات مرگ آور بالقوه کبدی در بزرگسالان بسیار نادر است. بازنگری مرگ و میر هپاتیت‌ها با valproate تنها یک مورد گزارش شده و آن هم در فرد ۱۹ ساله‌ای است که valproate را به صورت تک درمان دریافت کرده است. بیشتر موارد همچنین شامل چند دارویی با ضد سرع‌های چندگانه است. داروی valproate می‌تواند باعث افزایش غیرخطرناک تست‌های کارکرد کبد (LFTs) در افراد بیشتری گردد، اما LFTs نابهنجار به نسبت شایع است و به موارد ناگهانی و نادر هپاتیت‌های شدید ارتباط ندارد.

#### \* نکته مفید

اگر نمرات LFT کمتر از دو تا سه برابر افزایش یابد، بعضی متخصصین بالینی حتی valproate را ادامه می‌دهند و به سادگی نتایج LFT را پیگیری و دنبال می‌کنند. به خصوص اگر valproate به طور انحصاری برای بیماری مفید باشد، آنگاه به طور خفیف بالا می‌رود اما ثبات LFTs دلیلی برای توقف فوری valproate نمی‌باشد.

در بیشتر موارد، اگرچه LFTs نابهنجار به رشد صعودی ادامه می‌دهد، آنگاه متوقف کردن valproate عاقلانه و معقول است.

به عقیده من، مهم‌ترین ریسک طبی، لوزالمعده حاد است، زیرا این ریسک کاملاً غیرقابل پیش بینی می‌باشد، و این وضعیت می‌تواند در هر سنی اتفاق بیافتد. در بزرگسالان التهاب لوزالمعده حداقل مثل هپاتیت یک خطر جدی است چون هیچ راهی برای پیش بینی این رویداد وجود ندارد، هر بیمار درمان شده با valproate که درد شکمی جدیدی را تجربه کند باید توسط پزشک به سرعت معاینه شود. در صورت هر گونه تردید valproate باید کنار گذاشته شود و سطوح amylase و

lipase مورد توجه قرار گیرد. اگر درد شکمی شدید است، مراجعه فوری به بخش اورژانس پیشنهاد می‌گردد.

به عقیده من متخصصین بالینی گاهی اوقات درباره کاهش تعداد پلاکتهای خون محیطی بیش از حد نگران هستند. زیرا سطوح پلاکت به ندرت به کمتر از ۵۰۰۰۰ و حتی بسیار به ندرت به سطح خطرناک کمتر از ۲۰۰۰۰ کاهش پیدا می‌کند. کاهش تعداد پلاکتهای خون محیطی معمولاً خفیف و ثابت هستند. این اثر تنها در مورد بیمارانی که خطرات دیگری برای خونریزی دارند باید مورد توجه قرار گیرد. به طور مشابه، اثرات ضد انعقاد valproate، که توسط فاکتورهای انعقادی خون تغییر کرده، خفیف است و معمولاً از نظر بالینی محدود هستند. بار دیگر، بیمارانی که در معرض ریسک کمترین اثرات می‌باشند، مانند افرادی که در گذشته خونریزی مغزی داشته‌اند، باید با دقت پیگیری گردند.

نفوذ بالقوه valproate بر روی PCOS نسبتاً بحث‌انگیز است. PCOS وضعیتی از غلظت‌های افزایش یافته هورمون‌های androgenic در زنان است، که با کیست‌ها در تخمدان‌ها و افزایش ناباروری مربوط می‌باشد. بیشتر داده‌ها از یک گروه اهل اسکانداویا به دست آمده است که با محدودیت پژوهش و تحقیق در دیگر کشورها روبرو است. در مطالعات اسکانداویا، حدود بیش از نیمی از بیماران صرعی که با valproate درمان شده‌اند به نظر رسید که PCOS را تجربه کرده‌اند و این میزان بالاتر از حدی بود که با دیگر ضدتشنج‌ها مشاهده شده بود. منتقدان اظهار نظر کرده‌اند که صرع به تنهایی با یک ریسک بالاتر از خط پایه و معیار جمعیت PCOS همراه است و PCOS همچنین با افزایش وزن در ارتباط است. چون valproate موجب افزایش وزن می‌گردد، پیشنهاد شده است که PCOS ممکن است حقیقتاً یک اثر ثانویه افزایش وزن باشد، به جای این که یک اثر مستقیم valproate باشد. اگر چنین است، فرد انتظار دارد که PCOS با دیگر ضدتشنج‌ها یا تعدیل‌کننده‌های خلق که موجب افزایش وزن می‌گردند هم اتفاق بیافتد.

چند مطالعه در مورد بیماران با اختلال دوقطبی برای روشن شدن این موضوع انجام شده است. در یک مطالعه طبیعت گرایانه بر روی حدود ۵۰ بیمار، آزمایش‌های فراصوتی در بیمارانی با اختلال دوقطبی انجام گرفت که با lithium یا valproate حداقل به مدت شش ماه درمان شده بودند، تنها در یک مورد فراصوتی PCOS شناسایی شد، که آن هم بیماری بود که lithium مصرف کرده بود. در مطالعه‌ای دیگر، بیماران درمان شده با valproate بررسی‌های خونی غده درون ریز را که در ارتباط با PCOS بود (مانند سطوح افزایش یافته تستوسترون) و همچنین اسکن‌های فراصوتی را دریافت کردند. فراصوتی در این نمونه شواهدی از PCOS را آشکار نکردند، اما نابهنجاری‌های معنی‌دار تست خون غده درون ریز کشف شد. اگر این نتایج اولیه توسط پژوهش‌ها در آینده تأیید گردد، به نظر منطقی می‌رسد که نتیجه‌گیری کنیم valproate می‌تواند باعث نابهنجاری‌های تست خون با تستوسترون و سایر هورمون‌ها گردد، اما یک اثر مستقیم که موجب PCOS گردد هنوز به طور مشخص تأیید نشده است.

#### ❁ نکته کلیدی

در حال حاضر، ریسک PCOS به اندازه کافی محدود است به طوری که متخصصین بالینی نیاز ندارند که به دلیل آن در کل از valproate پرهیز و اجتناب کنند. در بیماران با دیگر عامل‌های ریسک، مانند آمنوره (قطع قاعدگی)، ناباروری و افزایش وزن، احتمال PCOS باید به عنوان یک عامل، در میان بسیاری عوامل در تصمیم‌گیری در بین تعدیل‌کننده‌های خلق مورد توجه قرار گیرد.

#### تغییر شکل در جنین<sup>۱</sup>

Valproate مانند carbamazepine با نقص مجرای عصبی مربوط است و این اثر با اثرات کژ ریختی که در ارتباط با lithium می‌باشد شایع‌تر است. بعضی متخصصین

1 - Teratogenicity



مغز و اعصاب به تجویز valproate برای بعضی بیماران باردار مبتلا به صرع ادامه می‌دهند، اما بیشتر روانپزشکان توصیه کرده‌اند که در بیماران با اختلال دوقطبی در طول بارداری از مصرف valproate اجتناب شود.

### تداخلات دارویی

Valproate یک بازدارنده خفیف سیستم P450 2D6 cytochrome است، هرچند این اثر احتمالاً به بسیاری از تداخلات بالینی دارو منجر نمی‌گردد. برعکس، valproate که خیلی جدی به پروتئین‌های پلاسما متصل است به مداخلات با دیگر داروهایی که بسیار به پروتئین وابسته هستند، منتهی می‌شود. مهم‌ترین نمونه ترکیب با lamotrigine است، که سطوح خون این ترکیب به طور محسوس با حضور valproate افزایش یافته است و به خطر حساسیت پوستی بالاتر منجر می‌گردد. نمونه‌های موردی از ورم پا با مصرف valproate به اضافه نورولپتیک‌های غیر معمول وجود دارد که می‌تواند به ویژگی‌های پروتئین پلاسما مربوط باشد. Valproate همچنین یک بازدارنده خفیف فاکتورهای انعقادی می‌باشد که می‌تواند به افزایش خطر خونریزی با آسپرین یا ضد انعقادی‌ها منجر شود.

### تأثیرات بالینی

#### مانیای حاد

Valproate نسبتاً در مانیا و به طور مساوی در مانیای محض یا مختلط مؤثر است (بر خلاف lithium که در مانیای مختلط و همانطور در اپیزودهای مانیک محض در حد نصف مؤثر می‌باشد). Valproate همچنین مزایای عملکرد سریع‌تر حمله را در مقایسه با lithium دارد و منافع قابل توجه در یک هفته یا بیشتر، در مقایسه با دو هفته یا طولانی‌تر با مصرف lithium را مطرح می‌کند. Valproate همچنین می‌تواند حداکثر به صورت ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه و به صورت خوراکی (از راه دهان) مصرف گردد و با این مقدار مصرف، گزارش‌هایی از مزایای آن در محدوده روزهای

شروع درمان وجود دارد. حداکثر مصرف valproate همچنین نشان داده شده است که از نظر سرعت و مقدار اثر ضد مانیک با haloperidol یکسان می‌باشد. من دریافت‌ام که مصرف valproate بخصوص در اپیزودهای مانیک بیماران بستری غیر روان پریش شدید مفید می‌باشد؛ در اپیزودهای مانیک روان پریش یا در بیماران مانیک که بسیار بیقرار و بالقوه خطرناک هستند، ترکیب درمان با داروهای نورولپتیک معنی‌دار است.

اگرچه بیشتر متخصصین بالینی توافق دارند که valproate نسبت به lithium برای مانیای حاد مزایای بسیاری دارد، به نظر می‌رسد که دیگران درباره منافع نسبی valproate و نورولپتیک‌های غیرمعمول که برای مانیا تعیین شده است، مانند olanzapine خیلی مطمئن نیستند. دو مقایسه دوسو-کور از valproate, olanzapine در مانیای حاد اجرا شده است (Tohen M, 2002; Zujewka JM, 2000). متأسفانه، مطالعات خیلی آگاهی دهنده نیستند زیرا خیلی قابل قیاس نمی‌باشند؛ علی‌رغم این که هر دو آزمایش‌های بالینی دوسو-کور هستند، یک مطالعه به نوعی میزان مصرف کمی از olanzapine را با حداکثر مصرف valproate مقایسه کرد و مطالعه دیگر تقریباً مقدار مصرف کمی از valproate را در حالی که مقدار olanzapine بالاتر است به کار گرفت. همانطور که انتظار می‌رفت، olanzapine در مطالعه‌ای که مقدار مصرف کم valproate استفاده شد مؤثرتر بود و در مطالعه دیگر حداکثر مصرف بار valproate به همان میزان مساوی مقدار olanzapine مؤثر بود. چون ما می‌دانیم که مصرف بار valproate از میزان عیار تدریجی مؤثرتر می‌باشد، این مطالعات توصیه می‌کنند که olanzapine در درمان مانیای حاد با مصرف بار valproate معادل است. تفاوت‌های عمده بین دو دارو شامل اثرات جانبی می‌باشد: هر دو آنها باعث افزایش وزن می‌گردند، اما در هر دو مطالعه olanzapine باعث افزایش وزن بیشتری گردید: همچنین olanzapine بر خلاف valproate، موجب نابهنجاری نیمرخ چربی‌ها شده است و یک مورد دیابت کشنده ناشی از افزونی اسیدیته بافت‌ها با olanzapine اتفاق افتاده است.

به طور خلاصه، من معمولاً valproate را برای مانیای حاد ترجیح می‌دهم زیرا در کل اثرات جانبی کمتری از نورولپتیک‌های غیر معمول دارد و این دارو می‌تواند در درمان طولانی مدت در تک درمانی با شواهدی چند از اثربخشی ادامه یابد. شواهد محدودی از اثربخشی طولانی مدت با نورولپتیک‌های غیر معمول در درمان اختلال دوقطبی وجود دارد (بخش چهارم، فصل پنج را ببینید). در عمل، برای بیماران بستری، من درمان ترکیبی با valproate یا lithium به اضافه نورولپتیک‌های غیرمعمول را توصیه می‌کنم.

### پیشگیری

متخصص بالینی غالباً تصور می‌کنند که اگر دارویی برای مانیا "تأیید شده است"، آن یک "تعدیل‌کننده خلق" می‌باشد. این یک موضوع مهم و پیچیده‌ای است که در بخش دوم، فصل چهار این کتاب عنوان شده است. در مورد valproate، به نظر می‌رسد که ما با مشکلی بر خلاف lithium روبرو هستیم. با valproate، تجربیات بالینی و مطالعات طبیعت گرایانه، وسیع به نظر می‌رسد که اثربخشی طولانی مدت پیشگیرانه را حمایت می‌کنند، اما آزمایش‌های بالینی کنترل شده، نادر و غیر قطعی و نامطمئن می‌باشند. مطالعه و بررسی دقیق درباره این موضوع برای نشان دادن برخی دلایل که این مورد حقیقت دارد، با ارزش و مهم است.

یک مطالعه کنترل شده برای حفظ پیشگیری اختلال دوقطبی ناکام و ناموفق بود. منظور این است که هیچ دارویی، شامل یک درمان شناخته شده (در این مورد lithium)، مؤثر نبوده است. در این مطالعه، valproate در مقابل lithium در مقابل دارونما به شیوه دوسو-کور با یک سال پیگیری مقایسه شدند. به علت جنبه‌های اخلاقی درباره درمان طولانی مدت با دارونما، بیمارانی که کسالت شدید داشتند در مطالعه در نظر گرفته نشدند. در نتیجه، میزان برگشت بیماری در یک سال پیگیری در حدود یک سوم در هر گروه بودند و از نظر آماری معنی‌دار و مهم نبودند. بنابراین نمی‌توان نتیجه گیری کرد که مطالعه نشان داده است که valproate مؤثر نمی‌باشد، این مطالعه همچنین نمی‌تواند نشانگر آن باشد که

با این نمونه مورد نظر هیچ چیزی مؤثر نبوده است. به رغم این محدودیت‌ها، valproate از نظر آماری گرایش به بهبودی معنی‌دار و با ارزشی در جلوگیری از افسردگی دارد. لذا، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که valproate تأییدی برای مؤثر بودن نیست و یا می‌توان به این نتیجه رسید که شواهدی از اثربخشی برای پیشگیری از علائم افسردگی وجود دارد. من به این جمله آخری بیشتر تمایل و گرایش دارم.

### افسردگی حاد

بسیاری از متخصصین بالینی تصور می‌کنند که valproate در درمان افسردگی دوقطبی حاد مؤثر نیست. چندین مطالعات بالینی وجود دارند که حاکی از این هستند که valproate واقعاً می‌تواند از نظر ژنتیکی "افسرده ساز" باشد. در واقع، تنها دو مطالعه کوچک دوسو-کور از divalproex در معالجه تک‌درمانی افسردگی دوقطبی حاد وجود دارد که یکی از آنها مثبت و دیگری منفی بود. به دلیل کوچک بودن مطالعات دوسو-کور که نرخ منفی کاذب بسیار بالایی دارند (خطای نوع II) و به دلیل کوچک بودن حجم نمونه، نتایج مشخص و معینی را نمی‌توان کسب کرد. زمانی که فردی مطالعات باز و آینده‌نگر را بررسی می‌کند، valproate کاهش متوسط تا محسوسی را در مقیاس درجه‌بندی افسردگی هم‌در افرادی که افسردگی تک‌قطبی و هم‌افسردگی دوقطبی دارند نشان می‌دهد. در یک مطالعه باز، valproate اثرات ضدافسردگی مربوط به خود را برای مدت بیش از شش ماه حفظ کرد. بنابراین، اگرچه قطعی نیست، ولی شواهدی وجود دارند که valproate اثرات ضدافسردگی دارد. همانطور که در بخش چهارم، فصل یک بحث شده است، ما انتظار داریم که تعدیل‌کننده‌های خلق تا حدودی اثرات ضدافسردگی داشته باشند. نظر من این است که valproate اثرات ملایم ضدافسردگی دارد که حتی می‌تواند در تک‌درمانی در بعضی بیماران افسرده کافی باشد. من تأکید می‌کنم که در افسردگی دوقطبی نوع II، سطوح پایین‌تر valproate بهتر می‌تواند در واقع باعث اثرات ضدافسردگی گردند.

هیچ مدرک تجربی با ارزش دال بر بدتر شدن افسردگی با مصرف valproate وجود ندارد.

### جمعیت‌های خاص

Valproate به علت شاخص درمانی پایین lithium غالباً در افراد سالمند نسبت به lithium ترجیح داده می‌شود (بخش چهارم، فصل دو را ببینید). Lithium می‌تواند در نوجوانان به valproate ترجیح داده شود زیرا valproate ریسک هپاتیت را در بیماران جوانتر افزایش داده است. با این وجود، با پایش و نظارت دقیق، valproate می‌تواند در کودکان و نوجوانان استفاده گردد. مطالعات کوچک توصیه می‌کنند که valproate می‌تواند در بیماران دچار همبودی سوء مصرف مواد و همینطور اختلال دوقطبی بهبود بخشد. بعضی منافع anxiolytic با valproate گزارش شده است. به دلیل این که ثابت شده است که valproate برای میگرن مؤثر می‌باشد. در بیماران با اختلال دوقطبی و میگرن خصوصاً می‌تواند درمان مفیدی باشد.

### کار با مازپین

طیف اثربخشی carbamazepine (Tegretol) شبیه به valproate می‌باشد، با این استثناء که شاید مطالعات بیشتری وجود دارند که اثربخشی آن را در پیشگیری افسردگی دوقطبی حاد حمایت می‌کنند. هر چند بعضی مطالعات طولانی مدت منافع جلوگیری کننده کمتری را با carbamazepine در مقایسه با lithium گزارش داده‌اند. علاوه بر این، در یک مطالعه طولانی مدت تصادفی، carbamazepine مرگ و میر ناشی از خودکشی را نیز کاهش نداد، بر خلاف بیمارانی که در همین مطالعه با lithium درمان شدند. محدودیت‌های اصلی استفاده بیشتر از carbamazepine باید در ارتباط با داروشناسی و اثرات جانبی این دارو باشد.

### تنظیم‌ها، مکانیسم‌ها، مقدار مصرف و داروشناسی حرکات

Carbamazepine در فرم ژنریک و در فرمول تجاری استاندارد (Tegretol) و در فرم‌های رهش - گسترده (Carbatrol و Tegretol XR) در دسترس می‌باشد. Carbamazepine استاندارد یک نیمه عمر مؤثر حدود شش ساعت دارد، لذا مستلزم حداقل میزان مصرف دوبار در روز می‌باشد (برخلاف valproate و lithium)، حتی با تنظیم رهش - گسترده. در بیماران سریایی، من با ۲۰۰ میلی‌گرم در شب شروع می‌کنم و آنگاه با افزایش ۲۰۰ میلی‌گرم در روز به فاصله هر ۵ تا ۷ روز ادامه می‌دهم تا زمانی که قابل تحمل باشد و یا مقدار مصرف دامنه درمانی به دست آید. در بیماران بستری، با شروع ۴۰۰ میلی‌گرم در شب مؤثر می‌باشد و افزایش دادن ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه به فاصله هر یک تا دو روز مناسب است. عملکرد مکانیسم روان گردان carbamazepine روشن و واضح نمی‌باشد. بر خلاف valproate و lithium که به نظر نمی‌رسد که بر بسیاری از سیستم‌های پیام آور - دوم (مانند protein kinase C) اثر بگذارد. اما بر پیام آور - دوم چرخه‌ی adenostine monophosphate اثر می‌گذارد. معمولاً carbamazepine مستلزم میزان مصرف حدود ۸۰۰ میلی‌گرم در روز (دامنه ۶۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه) و مصرف دوبار در روز برای یک سطح سرمی مؤثر حدود ۸ (دامنه، ۴ تا ۱۲) می‌باشد. این سطح سرمی برای مانیای حاد و همچنین برای بیماری صرع تعیین و مقرر شده است.

### تداخلات دارویی

شاید مهم‌ترین اثر داروشناسی carbamazepine القا و برقرار سازی جدی سیستم آنزیم hepatic cytochrome P450 باشد. به این دلیل carbamazepine اثربخشی یا سطوح خون بسیاری از داروهای دیگر را کاهش می‌دهد. این اثر یک مشکل اساسی در معالجه بیمارانی است که شرایط طبی دیگری مانند سالمندان دارند. و نیز یک مشکل اساسی در درمان اختلال دوقطبی می‌باشد، چون بیشتر این بیماران با داروهای روان گردان چندگانه معالجه می‌گردند.

محصول متابولیتی carbamazepine's 9,10-epoxide می‌تواند مسموم کننده سیستم عصبی باشد (هذیان یا گیجی ایجاد کند) و ممکن است به مقدار زیادتری در درمان ترکیبی با valproate تولید گردد. در نتیجه ترکیب valproate و carbamazepine گرچه در بسیاری از بیماران بدون خطر و با اطمینان مصرف شده است، باید از استفاده معمول آن خودداری و اجتناب شود.

### اثرات جانبی

Carbamazepine اثرات جانبی مهم و آزار دهنده و همچنین خطرات طبی جدی را دارا است (جدول ۱-۱۵). در میان اثرات جانبی که مربوط به مقدار مصرف می‌باشد می‌توان به تسکین بخشی دویینی، ناهماهنگی حرکتی و سرگیجه اشاره کرد. به عنوان یک مزیت مهم، carbamazepine برخلاف lithium و valproate باعث افزایش وزن محسوس در بیشتر بیماران نمی‌گردد.

### خطرات طبی

Carbamazepine مانند valproate با نابهنجاری‌های LFT و نیز گهگاه با نارسایی کبد همراه و مربوط است. این دارو همچنین با کاهش گلبول سفید (یک در ۵۷۵۰۰۰ مورد) و سندرم نادر Stevens-Johnson (یک در ۱۰/۰۰۰ مورد) نیز ارتباط دارد. کمبود گویچه‌های سفید برگشت پذیر خوش خیم و همچنین کمبود کلسیم در خون<sup>۱</sup> (همراه با خطر تشنج) می‌تواند اتفاق بیافتد. حساسیت پوستی غیرجدی نیز شایع و معمول است.





## داروهای ضد تشنج جدید

### مفاهیم اساسی

- ضد تشنج‌های جدید، به عنوان یک گروه، دارای دو مزیت عمده نسبت به تعدیل‌کننده‌های خلق استاندارد می‌باشد: عدم افزایش وزن و آسیب‌شناختی محدود (به استثناء topiramate).
- لاموتریژین شواهد کنترل شده‌ای از کارایی در افسردگی دو قطبی حاد و جلوگیری از افسردگی دوقطبی دارد. ریسک جدی حساسیت پوستی می‌تواند با تعیین معیار مصرف به حداقل برسد.
- گاباپنتین در تک درمانی افسردگی دو قطبی I مؤثر نمی‌باشد. این دارو می‌تواند به عنوان یک داروی الحاقی برای علائم اضطرابی و بی‌خوابی سودمند باشد.
- توپیرامات در مصرف الحاقی، مقدار ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم/در روز را دارا است، و فرصتی است که به کاهش وزن و برخی مزایای بالقوه متعادل‌کنندگی خلق منجر شود.
- اسکاربازپین از نظر بیوشیمیایی شبیه carbamazepine است اما ایمن‌تر، و بدون تداخل‌های دارویی مهم یا نیاز به آزمایش‌های خونی می‌باشد.

### ویژگی‌های عمومی

ضد تشنج‌های جدید شامل lamotrigine, gabapentin, topiramate, oxcarbazepine, zonisamide, levetiracetam, felbamate می‌باشد. ویژگی‌های عمومی این گروه که آنها را از ضد تشنج‌های استاندارد و از lithium متمایز می‌سازد در این است که موجب افزایش وزن نمی‌شوند، (بعضی می‌توانند موجب از دست دادن وزن شوند) آنها عموماً اثرات ضد تشنجی ایجاد می‌کنند که با بازدارندگی glutamate یا افزایش  $\delta$ -aminobutyric acid (GABA) است و کارکرد پوششی (بعکس ضد تشنج‌های استاندارد، که به طور کلی کانال‌های سدیم را مسدود می‌کنند)،

موجب اثرات جانبی شناختی نمی‌شوند (به استثناء topiramate) و آنها مستلزم داشتن سطوح خون درمانی نیستند. به طور کلی این داروها بهتر از تعدیل‌کننده‌های خلق استاندارد تحمل می‌شوند. موضوع اصلی این است که به استثناء lamotrigine، درمقایسه با متعادل‌کننده‌های خلق نسل گذشته، این داروها میزان شواهد کمتری از اثرات تعدیل‌کنندگی خلق دارند. با این وجود، تعدیل‌کننده‌های خلق جدید احتمالاً از این گروه دارویی ناشی می‌گردند. در این فصل، من تمرکز را بر بحث در مورد topiramate، gabapentin، lamotrigine و oxcarbazepine (جدول ۱-۱۶)، و تا حدودی بحث درباره داروهای دیگر قرار داده‌ام.

#### جدول ۱-۱۶- ضدتشنج‌های جدید با اثرات احتمالی تعدیل‌کنندگی خلق

دارو	مقدار مصرف مؤثر (میلی‌گرم در روز)	توضیح
Lamotrigine (Lamictal)	۵۰-۲۰۰	بهترین کارایی محرز؛ ۱ در ۶۰۰۰ نفر ریسک سندرم Stevens-Johnson با titration تدریجی (۲۵ میلی‌گرم/هفتگی)
Gabapentin (Neurontin)	۶۰۰-۱۸۰۰	تحمل پذیری خوب، عدم تداخل دارویی؛ ایجاد خواب آلودگی، عدم تأثیر در تک‌درمانی برای اختلال دوقطبی نوع I، مؤثر برای اضطراب
Topiramate (Topamax)	۱۰۰-۲۰۰	میزان مصرف بالاتر ممکن است در تک‌درمانی مورد نیاز باشد؛ موجب از دست دادن وزن می‌شود؛ می‌تواند موجب آسیب شناختی گردد.
Oxcarbazepine (Trileptal)	۹۰۰-۱۲۰۰	عوارض جانبی کمتر نسبت به carbamazepine؛ برخی کارایی‌های مشهود در مانیای حاد ظاهر می‌گردد.

## لاموتریزین

Lamotrigine (Lamictal)، که بیشترین مطالعات داروهای ضد تشنج جدید در مورد آن انجام شده است، تأیید شده FDA در درمان صرع، مانند تمامی ضد تشنج‌های جدید می‌باشد. این احتمال وجود دارد که lamotrigine به زودی توسط FDA برای درمان افسردگی دوقطبی نیز تأیید گردد.

## خواص داروشناختی

اثر بیوشیمیایی این دارو شامل بازداری و رها کردن پیش سیناپسی انتقال دهنده‌های عصبی amino acid تحریکی، از جمله glutamate و aspartate می‌باشد؛ این اثر می‌تواند یا ممکن است نتواند خواص داروهای روان گردان آن را توصیف کند. Lamotrigine به وسیله کبد متابولیزه می‌شود و به طور متوسط (بیش از ۵۰٪) اتصال پروتئینی است. نیمه عمر مؤثر آن ۲۵ ساعت می‌باشد، که امکان یک بار مصرف در طول روز را به وجود می‌آورد. Divalproex که برای hepatic glucuronidation با lamotrigine رقابت می‌کند، بازدارنده متابولیسم lamotrigine می‌باشد و نیمه عمر مؤثر آن را به ۶۰ ساعت افزایش می‌دهد، در حالی که phenytoin، carbamazepine و primidone متابولیسم آن را افزایش و نیمه عمر مؤثر را به ۱۵ ساعت کاهش می‌دهند. زمانی که این دارو با valproate مصرف می‌شود، مقدار مصرف lamotrigine می‌باید به دلیل نیمه عمر مؤثر طولانی و محسوس آن به نصف تقلیل یابد. مقدار مصرف برای اختلال دوقطبی به تفصیل بعداً خواهد آمد اما اثربخشی آن با دامنه ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز نشان داده شده است؛ اگرچه حداکثر میزان مصرف می‌تواند تا ۵۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش یابد. این دارو به دلیل خطر جدی تحریک پوستی هرگز نباید به طور سریع و بیش از ۲۵ میلی‌گرم در روز داده شود.

## اثرات جانبی و تحریک پوست

بیشتر اثرات جانبی lamotrigine نادر و خفیف هستند. این اثرات شامل سردرد، لرزش، خواب آلودگی و سرگیجه می‌باشد؛ در دوره‌های آزمایش بالینی، فقط ۲٪

بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی به دلیل حوادث ناسازگار مصرف lamotrigine را ادامه نداده‌اند. هر چند حدود ۱۰٪ تا ۲۰٪ بیماران تحریک پوستی معمول ولی نه جدی را داشته‌اند. تولید کنندگان دارو توصیه می‌کنند که ادامه lamotrigine در صورت تحریک پوستی می‌تواند به سندرم نادر اما بالقوه مرگ آفرین Stevens-Johnson منجر شود.

سندرم Stevens-Johnson شامل یک تحریک پوستی جدی در بیمارانی است که علائمی شبیه به سوختگی شدید را تجربه می‌کنند. تعداد نسبتاً زیادی از بیماران به علت عفونت شدید میکروبی فوت می‌کنند، و کسانی که جان سالم به در می‌برند می‌توانند به بدشکلی مبتلا شوند. گرچه مسأله جدی است، اما سندرم Stevens-Johnson نادر است و بنظر می‌رسد که بطور جدی و قوی با سرعت تعیین عیار lamotrigine مربوط باشد. در اوایل دهه ۱۹۹۰، زمانی که lamotrigine برای اولین بار در دوره‌های آزمایش بالینی و در مقیاس وسیع مورد مطالعه قرار گرفت، سندرم Stevens-Johnson در ۱ از هر ۱۰۰۰ بیماران بزرگسال و ۴ در هر ۱۰۰۰ کودکان و نوجوانان مشاهده شد. در نتیجه مصرف lamotrigine در بیماران جوان‌تر از ۱۵ سال برای شاخص‌های غیر صرعی منع شده است. میزان یاد شده در بالا با تعیین عیار نسبتاً سریع تجویز دارو مشاهده شده است.

#### ❁ نکته کلیدی

زمانی که تعیین عیار در حد توصیه شده رایج ۲۵ میلی گرم/در هفته کاهش یافت، شیوع سندرم Stevens-Johnson به میزان ۱ در ۶۰۰۰ مورد کاهش و تنزل یافت، که داده‌های تقریبی گزارش شد. در بعضی پژوهش‌ها با دیگر داروها مانند carbamazepine نیز می‌توانند موجب چنین وضعیتی گردد.

ترکیب درمانی با valproate و lamotrigine میزان تحریک پوستی نه چندان جدی، و همچنین ریسک جدی برای تحریک پوستی را افزایش می‌دهد.

توصیه من و یک درمان محافظه کارانه معمول، افزایش lamotrigine به صورت ۲۵ میلی گرم/در هفته در بیماران معمولی و ۱۲/۵ میلی گرم / در هفته برای تمامی بیمارانی است که ریسک تحریک پوستی برای آنان وجود دارد. لذا، رسیدن به مصرف مورد هدف ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم/روزانه نیاز به درمان یک ماهه دارد. در روانپزشکی، این مسأله می‌تواند سودمندی lamotrigine را برای مانیای حاد محدود کند، اما این تعیین عیار آهسته مشکل زیادی در درمان بیماران افسرده سرپایی و پیشگیری از اپیزودهای خلقی ایجاد نمی‌کند.

عوامل ریسک تحریک پوستی که من از نظر بالینی مفید یافته‌ام شامل تحریک پوستی با دیگر داروها است و تاریخچه پزشکی واکنش‌پذیری ایمن شناسی از قبیل آسم، اختلالات خود ایمنی، تب یونجه، آلرژی مخاط بینی و آلرژی غذایی را پیشنهاد می‌کنند. در این بیماران، من به طور خودکار تعیین عیار ۱۲/۵ میلی گرم/در هفته را به کار می‌گیرم. این رویکرد، حتی منافع را کند می‌کند، اما در یافته‌ام که با استفاده از این روش، من می‌توانم lamotrigine را به همان راحتی که از carbamazepine استفاده می‌کنم، بکار گیرم. متخصصین بالینی که به علت ریسک طبی جدی بالقوه این دارو، از استفاده از آن ترس دارند باید با آسودگی بیشتر آن را با تعیین عیار محافظه کارانه که در این جا ذکر شد، مورد استفاده قرار دهند. ترس‌های بیماران نیز می‌تواند با اشاره به کم کردن ریسک تحریک پوستی جدی با تعیین عیار آهسته کاهش یابد. به علاوه، ریسک تحریک پوستی جدی در ماه‌های اول درمان به نظر می‌رسد که در بالاترین حد باشد. زمانی که بیماران مقدار ثابت lamotrigine را برای پیشگیری طولانی مدت مصرف می‌کنند، دیگر بنظر نمی‌رسد که آنان در معرض ریسک اثرات جدی پوستی باشند.

از آنجا که lamotrigine، مانند lithium، شواهد تأیید کننده‌ای در مورد اثربخشی خود دارد، بسیار مهم است که متخصصین بالینی چگونگی تنظیم اثرات جانبی را بیاموزند و ترس‌های بیماران خود را برطرف کنند، در نتیجه این داروی مؤثر می‌تواند

در بیمارانی که از آن بهره می‌گیرند، توصیه شود. من معمولاً این وضعیت را برای بیماران خود به صورت خلاصه بیان می‌کنم: این یک داروی بسیار مؤثری است، با چند عارضه جانبی کوتاه یا دراز مدت به استثناء یک ریسک تحریک پوستی بالقوه جدی، که می‌تواند با یک تعیین عیار آهسته، کاهش یابد. تحریکات پوستی گوناگون نه چندان جدی در ۱۰٪ تا ۲۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد، در غیر این صورت، این دارو بسیار قابل تحمل است.

### کارایی و اثربخشی

Lamotrigine تأیید شده است که در دو مطالعه دو سو - کور، دارونمای - کنترل شده در افسردگی دوقطبی حاد (نوع I) مؤثر و کارا می‌باشد (Bowden CL, 2003; Calabrese J, 1999; Calabrese, Jr, 2000). در مطالعه اول، که یک آزمایش بالینی با حمایت گسترده مؤسسات صنعتی (۱۹۲ نفر) بود، استفاده از lamotrigine به تنهایی از دارونما مؤثرتر بود، بدون این که موجب ریسک مشخص مانیا گردد. در این مطالعه، مصرف ۵۰ میلی‌گرم و ۲۰۰ میلی‌گرم در روز از lamotrigine به نظر رسید که مؤثر است، گرچه گروهی که از ۲۰۰ میلی‌گرم/در روز استفاده می‌کردند از نظر آماری سازگاری بیشتر و اثربخشی مهمی را نشان دادند. در مطالعه دوم که بر روی بیماران بسیار مقاوم و سرسخت که در انسیتیتو ملی بهداشت روان (NIMH) صورت گرفت lamotrigine بار دیگر نشان داد که از دارونما مؤثرتر است و ثابت کرد که از gabapentin (که تفاوتی با دارونما نداشت) نیز مؤثرتر است. ریسک در خور توجهی از مانیا با lamotrigine وجود نداشت. این مطالعات در نوع خود قابل توجه و چشمگیر هستند. گذشته از lithium، دیگر داروها نشان نداده‌اند که در مصرف تک درمانی افسردگی دوقطبی (نوع I) ایمن و مؤثر هستند. ضدافسردگی‌های استاندارد نیز نشان نداده‌اند که در تک درمانی افسردگی دوقطبی (نوع I) مؤثر هستند. Valproate و carbamazepine فقط در نمونه‌های کوچک مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

آزمایش‌های بعدی بالینی با بررسی طولانی مدت کارآیی پیشگیری lamotrigine را مورد توجه قرار دادند (Frye MA, 2000). در یک مطالعه، ۳۴۹ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I، برای نشانگان مانیای حاد آشکار، topiramate دریافت کردند؛ به ۱۷۳ نفر از پاسخ دهندگان بطور تصادفی و دوسو-کور lithium lamotrigine یا دارونما داده شد و به تعداد بیماران کمتری lithium داده شد تا lamotrigine. در فاصله حدود شش ماه پیگیری، lamotrigine در مقایسه با دارونما در جلوگیری از افسردگی ولی نه مانیا مؤثرتر بود و lithium نیز در مقایسه با دارونما در جلوگیری از مانیا اما نه در مورد افسردگی مؤثرتر بوده است.

این نتایج، به همان سادگی که مقرر شده است، پیشنهاد می‌کنند که lithium و lamotrigine متعادل کننده‌های خلق مکمل هستند. همان طور که Terence Ketter توصیه کرده است، فرد می‌تواند lithium را به عنوان یک تعدیل کننده خلق "برتر" (اثر ضد مانیک بیشتر تا ضد افسردگی) بنامد و lamotrigine را یک تعدیل کننده خلق "پایین تر" و (اثر ضد افسردگی بیشتر تا ضد مانیک) بنامد.

من معمولاً فکر می‌کنم که این موضوع خیلی ساده نیست. همچنان که در بخش دوم، فصل چهار بحث شد، من معتقدم که بهتر است متعادل کننده‌های خلق را به عنوان "ضد افسردگی‌های مثبت" تصور کنیم؛ به این معنا که، آنها اثرات ضد افسردگی دارند (مانند ضد افسردگی‌های استاندارد)، اما اثرات ضد مانیک را نیز دارا می‌باشند (مانند نورولپتیک‌های سنتی). من اعتقاد دارم که تمام متعادل کننده‌های خلق خواص ضد افسردگی و ضد مانیک مهم دارند. این که آیا تفاوت‌هایی بین متعادل کننده‌های خلق در ارتباط بین این دو خاصیت وجود دارد، مشخص نیست. در این مطالعه، به نظر می‌رسد که نتایج چنین مطرح می‌کنند که lithium مزیت جلوگیری ضد افسردگی را ندارد، اما در حقیقت تعدادی از مطالعات کنترل شده در گذشته تأیید کرده‌اند که lithium چنین خاصیتی را دارا است (بخش چهارم، فصل دو را ببینید). به طور مشابه، اگرچه داده‌های کنترل شده بنظر نمی‌رسد که اثر واضح ضد مانیک با

lamotrigine را نشان دهند، این فقدان مزیت می‌تواند مقداری بازتاب تعیین عیار آهسته lamotrigine باشد. اثبات این مسأله مشکل است که آیا lamotrigine ۱ تا ۳ ماه زمان لازم دارد و میانگین یک اپیزود مانیک رفع خود به خودی نیز همان قدر زمان لازم دارد. بنابراین، من به سادگی از این مطالعه چنین نتیجه می‌گیرم که lamotrigine احتمالاً کارآیی در جلوگیری از افسردگی دوقطبی را دارا است. این یافته به خودی خود یگانه و خاص است، زیرا تأیید نشده است که هیچ داروی دیگری غیر از lithium از اپیزودهای اختلال دوقطبی جلوگیری کرده است. ثابت شده است که lamotrigine در درمان افسردگی دوقطبی حاد و همچنین جلوگیری از افسردگی دوقطبی مؤثر است، ترکیبی از اثرات تا امروز فقط توسط lithium ثابت شده است.

در کنار این مطالعات تأیید کننده اثربخش، یک دوره آزمایش بالینی دوسو-کور دیگر با lamotrigine یک زمینه جدید در درمان اختلال دوقطبی چرخه‌ی سریع را عنوان می‌کند. این زیرگونه اختلال دوقطبی با مقاومت درمانی lithium مشخص شده است، اما گرچه بنظر می‌رسد که valproate و carbamazepin در مطالعات طبیعت گرایانه مؤثر هستند، هیچ مطالعه کنترل شده‌ای با این داروها انجام نشده است. بنابراین مطالعه و بررسی اخیر با lamotrigine اولین مطالعه کنترل شده از هر نوع دارو برای اختلال دوقطبی چرخه‌ی - سریع می‌باشد. در آن مطالعه (۱۷۷ نفر)، lamotrigine نسبت به دارونما در نمونه چرخه‌ی - سریع نوع I مؤثرتر نبود، اما در تفسیر پس از آن چنین مطرح شد که دارو در چرخه‌ی - سریع نوع II مؤثر بود. در نتیجه lamotrigine ثابت نکرده است که در اختلال دوقطبی چرخه‌ی - سریع نوع I مؤثر است، اما بار دیگر، هیچ داروی دیگر نیز ثابت نشده است که در این گروه مؤثر است.

در مجموع، معتقدم که داده‌های اثربخشی با lamotrigine به میزان کافی تأثیر گذار هستند و مصرف آن را به عنوان یک تعدیل کننده خلق در سطح مشابه با مصرف lithium، valproate و carbamazepine تضمین می‌کند. به عقیده من، این



داده‌های کارآیی به قدر کافی تأیید کننده هستند که این تعهد را برای متخصصین بالینی به وجود آورد که سعی کنند که ریسک‌های lamotrigine را در بیمارانی که می‌توانند از این درمان بهره‌گیرند را مدیریت و تنظیم کنند.

### گاباپنتین

Gabapentin (Neurontin) یک ترکیب مشابه مصنوعی از GABA می‌باشد، اما مکانیسم عملکرد آن در صرع لزوماً گیرنده‌های GABA را درگیر نمی‌کند. این مکانیسم می‌تواند اثرات خلقی و اضطرابی مفیدی داشته باشند. Gabapentin به تدریج توسط کلیه‌ها دفع می‌شود و موجب متابولیسم آنزیم هپاتیک نمی‌شود و هیچ تداخل دارویی - دارویی شناخته شده‌ای ندارد. بیشترین گزارش‌ها از رویدادهای ناسازگار مربوط به این دارو، خواب‌آلودگی، سرگیجه و ناهماهنگی حرکتی می‌باشد. چنین اثرات جانبی بطور کلی در حد متوسط و گذرا هستند.

بیشتر مطالعات با gabapentin معمولاً سودمندی این دارو را با دامنه مصرف ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز نشان می‌دهند. شواهدی وجود ندارد که افزایش اثربخشی در مصرف بالاتر از این میزان را برای اختلالات خلقی نشان دهد. میانگین مقدار مصرف در مطالعات اختلال دوقطبی معمولاً در حدود ۹۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز است. نیمه عمر مؤثر gabapentin ۶ ساعت است، و مستلزم مصرف دو تا سه بار در روز است. به تجربه من، تسکین بخشی و خواب‌آوری معمولاً بیشترین عامل محدود کننده در تحمل gabapentin می‌باشد. بیشتر بیماران بسیار خوب آن را تحمل می‌کنند.

اگر چه بسیاری از مطالعات باز مزایایی با gabapentin در اختلالات خلقی را توصیه کرده‌اند، داده‌های دوسو-کور فقط مزیت آن را در اختلالات اضطرابی (اختلال هراس و هراس اجتماعی) نشان داده‌اند. در مطالعه افسردگی مقاوم که در آن با lamotrigine مقایسه شد (فصل‌های قبل را ببینید)، gabapentin تفاوتی با دارونما نداشت. بطور مشابه، در یک آزمایش بالینی وسیع از مانیای حاد مقاوم، gabapentin

به عنوان یک درمان مکمل همراه با lithium یا valproate)، مؤثرتر از دارونما نبود. بسیاری از پژوهشگران نتیجه گرفته‌اند که gabapentin در درمان اختلال دوقطبی مؤثر نمی‌باشد. اگر چه این می‌تواند یک مورد باشد، بسیاری از داروها در درمان اختلال دوقطبی مقاوم مؤثر نیستند. هنوز این امکان وجود دارد که gabapentin ممکن است در اختلال دوقطبی غیر مقاوم مؤثر باشد، چنین سودمندی می‌تواند مطرح باشد زیرا می‌تواند در بیماری دوقطبی با شدت کمتر و از جمله بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع II که غالباً در مورد مصرف متعادل کننده‌های خلقی استاندارد بی‌میل هستند، موقعیت مناسبی ایجاد کند.

#### ❖ نکته کلیدی

به تجربه من، gabapentin بنظر می‌رسد که خصوصاً در مورد بیماران طیف دوقطبی که چرخه‌ی سریع بیماری یا گرایش جدی به خودکشی ندارند، دارای فوایدی باشد، البته بسیاری از این فواید، در پژوهش، بنظر می‌رسد به جای نشانگانی در افسردگی اساسی، در اضطراب و بیخوابی اتفاق می‌افتند.

#### توپیرامات

عملکرد Topiramate (Topamax) با افزایش عمل بازدارنده GABA در مغز و همچنین مسدود کردن اثر glutamate می‌باشد. همچنین این دارو مانع carbonic anhydrase می‌شود و کانال‌های سدیم را مسدود می‌سازد. فقط ۱۳٪ تا ۱۷٪ به پروتئین‌های پلاسمای انسان متصل است؛ ۷۰٪ از مقدار آن متابولیزه نشده در ادرار، دفع می‌شود.

مقدار مصرف topiramate در اختلال دوقطبی کاملاً تعیین نشده است. وقتی به تنهایی مصرف می‌شود، میزان مصرف بالاتر بنظر قابل تحمل می‌رسد. در مطالعه تک درمانی دوسو- کور حدود ۵۰۰ میلی‌گرم/درروز به نوعی مؤثرتر بود تا ۲۵۰ میلی‌گرم/ در روز. از این رو در تک درمانی، این دارو احتمالاً باید مقدار ۲۰۰

میلی گرم / در روز یا بیشتر مصرف شود. معمولاً topiramate در چند دارویی با دیگر داروهای روان گردان مصرف می‌گردد. در آن شرایط، خصوصاً اگر بعضی داروهای دیگر به صورت مستقل باعث آسیب شناختی شوند (مانند valproate, lithium, benzodiazepines)، شواهد طبیعت گرایانه نشان می‌دهند که topiramate پنجره یا چارچوب مؤثری حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم / در روز دارد. با مقدار مصرف کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم/در روز، بطور کلی مؤثر نمی‌باشد؛ با مصرف بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم/در روز، غالباً با اثرات جانبی بسیار زیاد و غالباً شناختی همراه است.

تداخلات دارویی - دارویی شناخته شده‌ای با lithium, carbamazepine یا divalproex sodium وجود ندارد، اما مصرف آن با دیگر داروهای بازدارنده carbonic anhydrase می‌تواند ریسک ایجاد سنگ کلیه را افزایش دهد، که عارضه جانبی است که در ۱/۵٪ بیماران پیش می‌آید. دیگر اثرات جانبی از جمله خواب آلودگی، سرگیجه و ناهماهنگی حرکتی وجود دارند، اما این اثرات غالباً خفیف و گذرا هستند.

دردناک‌ترین اثر جانبی topiramate، آسیب شناختی است که می‌تواند در بعضی بیماران پیش بیاید و معمولاً شامل مشکل یافتن لغت، مشکل توجه یا آسیب به حافظه کوتاه مدت می‌باشد. در بعضی موارد این اثرات خفیف هستند و در بعضی دیگر جدی‌تر می‌باشند. این اثر مربوط به میزان مصرف می‌باشد و به تجربه من به نظر می‌رسد که بیشتر در مقدار مصرف بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم/در روز و در درمان ترکیبی در اختلال دوقطبی اتفاق بیافتد.

مهمترین اثر جانبی مفید Topiramate، از دست دادن وزن می‌باشد، که بنظر می‌رسد بطور متوسط ۱۰ تا ۲۰ پوند (۵ تا ۱۰ کیلوگرم) در مدت بیش از ۳ ماه و در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی اتفاق می‌افتد، کاهش وزن حدوداً در نیمی از بیماران صورت می‌گیرد و آن هم مربوط به مقدار مصرف دارو می‌باشد که با مصرف بیش از

۱۲۵ میلی گرم / در روز شیوع بیشتری دارد. بطور کلی، بعد از سه ماه درمان کاهش وزن نشان داده می‌شود و ۱۲ تا ۱۵ ماه بعد این سطوح تمام می‌شود. مطالعات تصادفی بنظر می‌رسد که نشانگر آن هستند که topiramate، خود به عنوان یک دارو ضد مانیک مؤثر نمی‌باشد. هر چند، هنوز می‌تواند به عنوان یک داروی متعادل کننده خلق الحاقی بالقوه با دیگر داروها، سودمند و دارای فوایدی باشد.

#### \* نکته مفید

فواید وزنی topiramate مزیت اصلی آن است و احتمالاً در بیمارانی که به دارویی مانند valproate خوب پاسخ می‌دهند، اما مایل هستند که valproate را به خاطر ویژگی افزایش وزن کنار بگذارند مفیدترین و یا سودمندترین است. در چنین موقعیتی، افزودن topiramate می‌تواند اثرات خلقی valproate را افزایش دهد و همانطور منجر به کاهش وزن شود که امکان همکاری را فراهم می‌آورد.

#### اکسکاربازپین

Oxcarbazepine (Trileptal) یک مشابه شیمیایی از carbamazepine، با اثرات جانبی کمتر است. مصرف دارو نیاز به آزمایش سطوح خون ندارد، زیرا دامنه‌های درمانی برای اثربخشی تثبیت نشده است. همچنین در مقایسه با carbamazepine، ریسک ناهنجاری کبدی یا کمبود گویچه‌های سفید خون کمتری دارد و همچنین ریسک قابل توجه agranulocytosis یا سندرم Stevens-Johnson وجود ندارد. از این جهت، نیاز به کنترل معمول تست کبد یا خون شناسی نمی‌باشد و همچنین ریسک‌های معمول طبی و جدی نیز ندارد. تنها ریسک آن وقوع ۲/۵٪ hyponatremia می‌باشد که اگر شدید باشد می‌تواند به تشنج منجر گردد. این ریسک به سادگی می‌تواند با کنترل سطوح سرم سدیم بصورت گهگاه انجام شود. معمولترین اثر جانبی آن خواب آلودگی است که غالباً خفیف است، اما در بعضی بیماران می‌تواند میزان مصرف مناسب را محدود کند. همچنین oxcarbazepine

موجب القاء آنزیم‌های hepatic cytochrome P450 نسبتاً خفیف می‌شود، که معمولاً منجر به تداخلات بالینی قابل توجه نمی‌شود. از نظر داروشناسی oxcarbazepine می‌تواند به آن به عنوان یک نوع، "سازگارتر، معتدل‌تر" از carbamazepine نگاه کرد. پرسش این است، که آیا این دارو به همان میزان carbamazepine دارای سودمندی است؟

FDA، آن را در آمریکا برای درمان صرع تأیید کرده است و این دارو از اوایل دهه ۱۹۹۰ در قسمت‌هایی از اروپا در دسترس می‌باشد. در نتیجه، بیشترین ادبیات موجود روانپزشکی در دسترس در مورد این دارو در آلمان تهیه شده است. در دهه ۱۹۹۰ و در تجربه و بررسی در آلمان، چند مطالعه کوچک دوسو-کور، اما نه مطالعات دارونمای کنترل شده، صورت گرفت و پیشنهاد شد که oxcarbazepine می‌تواند یک اثر ضد مانیک مشابه lithium یا haloperidol داشته باشد. اخیراً در یک مطالعه تصادفی باز مقایسه‌ای با valproate نیز چنین توصیه شده است که oxcarbazepine می‌تواند در ضد مانیک حاد از نظر اثربخشی و کارآیی شبیه valproate باشد. در وضع ایده آل، یک مطالعه کنترل شده-دارونما می‌تواند تعیین‌کننده باشد، اما هیچ مطالعه‌ای انجام نشده است. در ضمن، شواهد موجود توصیه می‌کنند که oxcarbazepine دارای بعضی اثرات ضد مانیک است. در این مطالعات، بنظر می‌رسد که دامنه میزان مصرفی مؤثر معمول از oxcarbazepine حدود ۶۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌گرم / در روز است و ۹۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم مؤثرترین مقدار مصرف معمول می‌باشد. این دارو با توجه به نیمه عمر مؤثر ۸ ساعت، دوبار در روز مصرف می‌گردد.

مطالعات کنترل شده در مورد افسردگی وجود ندارد اما فقط یک مطالعه کوچک غیر قابل تفسیر در پیشگیری انجام شده است. در نتیجه فواید طولانی مدت ضد افسردگی با این دارو در اختلال دوقطبی هنوز نشان داده نشده است. به تجربه من و در بعضی مطالعات طبیعت گرایانه، oxcarbazepine تصور می‌شود که همان طور

که از یک متعادل کننده خلق انتظار می‌رود، بعضی فواید پیشگیرانه و ضدافسردگی را دارا باشد.

در مجموع، اگر چه شواهد اثربخشی ضد مانیک وجود دارد، اما مشخص و روشن نیست که آیا فواید oxcarbazepine در کل در حد و اندازه مشابه متعادل کننده‌های خلق استاندارد مانند valproate, lithium, carbamazepine می‌باشد.

#### \*نکته کلیدی

با توجه به ایمنی این دارو، اگر شواهد بیشتری از اثربخشی آشکار شود، بنظر می‌رسد که این دارو احتمالاً می‌تواند نقشی با اهمیت و مهم در درمان اختلال دوقطبی داشته باشد، خصوصاً در بیمارانی که در گذشته غالباً carbamazepine دریافت کرده‌اند.

دیگر متعادل کننده‌های بالقوه خلق: Felbamate, Tiagabine, Levetiracetam, Zonisamide

از این داروهای ضد تشنج (جدول ۲-۱۶)، بعضی گزارش‌ها پیشنهاد می‌کنند که tiagabine احتمالاً به طور چشمگیر در درمان اختلال دوقطبی مؤثر نیست. گزارش‌های اولیه با felbamate امید بخش است و در مورد بعضی افراد که به شدت بیمار هستند اثربخشی مهمی گزارش شده است. شناخت ریسک جدی agranulocytosis موجب محدودیت از طرف FDA برای استفاده از felbamate در آمریکا شده است که فقط محدود به بیماران با تشخیص صرع است. هرچند، در مواردی که ممکن است در دسترس باشد، felbamate در واقع می‌تواند دارای اثرات تعدیل‌کنندگی زیادی باشد.

تجربیات بالینی اولیه با levetiracetam و zonisamide که هنوز چاپ نشده است، بعضی اثرات تعدیل‌کنندگی خلق را با این داروها مطرح می‌کنند. آزمایش‌های بالینی در خصوص بررسی سودمندی کامل این داروها در حال انجام است.

## جدول ۲-۱۶- ضد تشنج‌های جدید با اثرات تعدیل‌کنندگی بالقوه خلق

توضیح	مقدار مصرف مؤثر (میلی‌گرم در روز)	دارو
ریسک آنمی پلاستیک، احتمالاً مؤثر به عنوان متعادل‌کننده خلق، اما توسط FDA محدود به مصرف در صرع است.	۱۲۰۰ (۳ بار در روز)	Felbamate (Felbatol)
در مطالعات اولیه طبیعت گرایانه بیماری دوقطبی مؤثر نبوده است.	۳۲-۵۶ (۲ بار در روز)	Tiagabine (Gabitril)
قابلیت تحمل خوب	۱۰۰۰-۲۰۰۰ (۲ بار در روز)	Levetiracetam (Keppra)
سنگ کلیه (۰.۲-۰.۴٪)، به موجب کاهش وزن؛ ریسک کم سندرم Stevens-Johnson، متعلق به گروه sulfa	۲۰۰-۶۰۰ (QD)	Zonisamide (Zonegran)





## داروهای نورولپتیک غیر معمول

### مفاهیم اساسی

- تمامی نورولپتیک‌های غیر معمول، داروهای ضد مانیا مؤثر می‌باشند.
- به طور کلی نورولپتیک‌های غیر معمول دارای الحاق‌های ضدافسردگی می‌باشند و به جای اثربخشی در تک‌درمانی، دارای خاصیت پیشگیرانه طولانی‌مدت می‌باشند.
- نورولپتیک‌های غیر معمول (به استثناء ziprasidone و aripiprazole) در مقایسه با نورولپتیک‌های سنتی ریسک بیشتر افزایش وزن را دارند.
- اثرات جانبی افتراقی در بین این داروها شامل حملات صرعی و agranulocytosis با clozapine، افزایش prolactin با risperidone، افزایش کلسترول و چربی و اثرات دیابت با clozapine و olanzapine و طولانی شدن فاصله QT (ECG) با ziprasidone است.
- در اختلالات خلقی، نورولپتیک‌های غیر معمول باید به طور کلی به میزان نیمی از مقدار مصرف در اسکیزوفرنیا داده شود.

### مکانیسم عمل

به عکس نورولپتیک‌های سنتی که مستلزم بیش از ۹۰٪ سد کننده D<sub>2</sub> برای ایجاد اثر ضد سایکوز است، آنتی‌سایکوتیک‌های غیر معمول، با کمتر از ۸۰٪ سد کننده D<sub>2</sub> (غالباً در دامنه ۴۰٪ تا ۶۰٪) دارای اثرات ضد سایکوز می‌باشند. به علاوه، تمامی نورولپتیک‌های غیر معمول معمولاً به سد کردن تقریباً تمام (بیش از ۹۰٪) گیرنده‌های 5HT-2 serotonin (5HT-2) دارند. سوم، نورولپتیک غیر معمول به نظر می‌رسد که خاصیت گزینشی بیشتری برای سد کننده‌های گیرنده‌های dopamine در

نواحی لیمبیک مغز (که در خلق و تفکر نقش دارند) را دارند تا در نواحی nigrostriatal (که ایجاد کننده اثرات جانبی برون هرمی می باشد).

### طبقه بندی کلی داروهای نورولپتیک سنتی و غیر معمول

یک روش معمول برای طبقه بندی داروهای نورولپتیک سنتی، تقسیم آنها به طبقات با توانایی بالا، توانایی متوسط و توانایی پایین و بر اساس سد کننده D<sub>2</sub> می باشد (جدول ۱-۱۷). من دریافته ام که طبقه بندی قیاسی داروهای نورولپتیک غیر معمول بر اساس سد کننده های D<sub>2</sub> و 5HT-2 کمک کننده می باشد. من clozapine و quetiapine را به عنوان داروهای نورولپتیک غیر معمول با توانایی و تأثیر پایین در نظر گرفته ام زیرا آنها بیش از ۹۰٪ گیرنده های 5HT-2 (با دامنه ۴۰٪ تا ۸۰٪) را مسدود نمی کنند، و نیز حتی در مصرف های بالاتر، گیرنده های dopamine D<sub>2</sub> را در سطوح بیش از ۶۰٪ مسدود نمی کنند. به علاوه، مانند نورولپتیک های سنتی مکمل، این داروهای غیر معمول، سیستم گیرنده متعدد دیگری را با اثرات antihistaminic، antihistaminic و antiadrenergic را مسدود می کنند. من olanzapine را در فهرست دارویی با توانایی متوسط قرار داده ام زیرا این دارو در هر میزان مصرف، بیش از ۹۰٪ گیرنده های 5HT-2 را مسدود می کند، و همچنین با ۲۰ میلی گرم در روز باعث مسدود کنندگی D<sub>2</sub> در بیش از ۸۰٪ موارد، و نیز دارای اثرات anticholinergic و antihistaminic و antiadrenergic می باشد. من در فهرست، ziproside, aripipazole و rispridone را به عنوان داروهای با توانایی و تأثیر بالا در نظر گرفته ام زیرا آنها بیش از ۹۰٪ گیرنده های serotonin را مسدود می کنند و همچنین در مصرف بالا بیش از ۸۰٪ تا ۹۰٪ سد کننده های D<sub>2</sub> را ایجاد می کنند و نیز چند تأثیر گیرندگی دیگری را هم دارا می باشند. مانند نورولپتیک های سنتی، تفاوت های کارآیی در بین نورولپتیک های غیر معمول، بر اثرات جانبی تأثیر می گذارد. داروهای غیر معمول با کارآیی و تأثیر پایین، علائم برون هرمی پارکینسونی (EPSs) کمتری دارند و اثرات anticholinergic بیشتر و افزایش وزن زیادتری دارند؛ داروهای غیر معمول با توانایی بالاتر اثرات جانبی پارکینسونی بیشتر و افزایش وزن کمتری را دارند

و داروهایی با کارآیی متوسط در میانه قرار گرفته‌اند. هر چند با نورولپتیک‌های غیر معمول، برخی تفاوتی‌های دیگر به دلیل افزایش اثرات مسدودکنندگی serotonin که مستعدکننده افزایش وزن است، مطرح می‌گردد. در نتیجه تأثیر پیچیده serotonin و سدکننده histamine بر افزایش وزن، olanzapine نسبت به quetiapine موجب افزایش وزن بیشتری می‌شود. همچنین با نورولپتیک‌های سنتی، خطر تاردیودیسکینزیا<sup>۱</sup> و آکاتزیا<sup>۲</sup> بنظر نمی‌رسد که بین گروه‌های توانایی تفاوت معنی‌داری داشته باشند.

### استفاده از نورولپتیک‌های سنتی در اختلالات خلقی

نورولپتیک‌های سنتی در درمان اختلالات خلقی، خصوصاً اختلال دوقطبی، به طور وسیع و گسترده مصرف شده و می‌شوند. هر چند دو مطالعه دوسو-کور نشان داده‌اند که نورولپتیک‌های سنتی افزوده شده به lithium در پیشگیری از مانیا در اختلال دوقطبی، در مقایسه با lithium به تنهایی مؤثر نبوده‌اند. در حقیقت، مصرف نورولپتیک‌ها به راحتی معمولاً افسردگی طولانی مدت را وخیم‌تر می‌سازد. لذا خارج از درمان مانیای حد، این داروها ثابت نکرده‌اند که در پیشگیری طولانی مدت از مانیا مؤثر هستند، و حتی ممکن است موجب بدتر شدن نشانگان افسردگی در بیماران مبتلا به اختلالات خلقی گردند. علاوه بر محدودیت شواهدی در مورد کارآیی این داروها در اختلال دوقطبی، ایمنی مصرف نورولپتیک‌های سنتی بحث‌انگیز است. مطالعات متعدد چنین پیشنهاد کرده‌اند که بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی ممکن است در درمان با داروهای نورولپتیک سنتی، در معرض افزایش ریسک تاردیودیسکینز (حرکت پریشی دیررس) (TDS) و آکاتزیا (بیقراری حرکتی) قرار گیرند. به طور کلی چنین توافق شده است که از نورولپتیک‌های سنتی باید اجتناب شود یا فقط بطور موقت در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی تجویز گردد. هرچند، تا همین اواخر، بیماران بستری مانیک که به ظاهر بخاطر مانیای شدید با نورولپتیک‌های سنتی

1 - Tardive Dyskinesia (TD)

2 - Akathisia

درمان می‌شدند، بطور کلی بعد از رفع اپیزود مانیای حاد، هنوز مصرف نورولپتیک‌های سنتی را به تدریج کاهش ندادند.

جدول ۱-۱۷- طبقه بندی نورولپتیک‌های سنتی و غیر معمول بر اساس کارایی و توانایی

داروها*	کارایی پایین	کارایی متوسط	کارایی بالا
نورولپتیک‌های سنتی	Chlorpromazine (Thorazine) Thioridazine (Mellaril) کارایی کمتر D <sub>2</sub> . عوارض برون هرمی پارکینسونی کمتر (EPSs)، اثرات سدکننده‌های گیرنده‌های چندگانه	Perphenazine (Trilafon) Trifluoperazine (Stelazine) متوسط در همه زمینه‌ها	Haloperidol (Haldol) Fluphenazine (Prolixin) کارایی بیشتر D <sub>2</sub> ، عوارض برون هرمی پارکینسونی بیشتر (EPS)، اثرات گیرنده سدکننده‌های کمتر
نورولپتیک‌های غیر معمول	Clozapine (Clozaril) Quetiapine (Seroquel) کارایی کمتر D <sub>2</sub> ، کارایی کمتر 5HT-2 عوارض برون هرمی پارکینسونی کمتر (EPSs)، اثرات سدکننده‌های گیرنده‌های چندگانه، افزایش وزن بیشتر	Olanzapine (Zyprexa) متوسط با امکان افزایش وزن	Risperidone (Risperdal) Ziprasidone (Geodon) Aripiprazole (Abilify) توانایی بیشتر در ارتباط با مصرف D <sub>2</sub> ، عوارض برون هرمی پارکینسون بیشتر (EPSs)، اثرات کمتر سدکننده‌های گیرنده‌ها، افزایش وزن کمتر**

EPS: عوارض برون هرمی

\* حرکت پریشی دیپرس (TD) و بیقراری حرکتی در مجموع در گروه‌های کارا، خواه برای نورولپتیک‌های سنتی یا غیر معمول تفاوت ندارند.

\*\* olanzapine موجب افزایش وزن بیشتر می‌شود تا quetiapine. شاید به علت سدکنندگی سروتونین بیشتر در olanzapine و تأثیر کارایی از چنین سدکنندگی افزایش وزن، (علاوه بر سدکنندگی هیستامین می‌باشد که با هر دو دارو پیش می‌آید).

## اثر بخشی نورولپتیک‌های غیر معمول

### اختلال دوقطبی

با توجه به نقطه ضعف‌های نورولپتیک‌های سنتی، نورولپتیک‌های غیر معمول به عنوان یک جانشین بهتر و ارجح در اختلالات خلقی مطرح شده است. یک منطق بیوشیمیایی وجود دارد که چرا این موضوع مطرح گردیده است. از جنبه مکانیستی، سدکننده dopamine احتمال دارد که اثر ضد مانیا داشته باشد. چون نورولپتیک‌های سنتی فقط دارای اثرات سدکنندگی dopamine می‌باشند، آنها معمولاً خلق را از حالت مانیا پایین می‌آورند، اما به پایین نگهداشتن خلق ادامه می‌دهند که در بسیاری افراد به افسردگی منتهی می‌گردد. سدکننده گیرنده 5HT-2 ممکن است به وسیله افزایش انتقال دهنده‌های عصبی همراه با گیرنده‌های 5HT-1، مقداری آثار ضدافسردگی ایجاد کند که سیستم گیرنده serotonin است که تصور می‌شود اثرات ضدافسردگی را تعدیل می‌کند. ولی سدکننده 5HT-2 به تنهایی احتمال دارد که تأثیرات ضدافسردگی ضعیفی داشته باشد؛ ضدافسردگی‌های استاندارد که در این مکانیسم سهم هستند همچنین اثرات دیگری دارند (مثلاً سدکننده بازجذب serotonin برای nefazodone یا سدکننده alpha-2-adrenergic برای mirtazapine).

نورولپتیک‌های غیر معمول از جنبه‌های دیگر تأثیر متفاوتی دارند که می‌تواند به خواص ضدافسردگی‌ها مربوط باشد. علاوه بر سدکنندگی 5HT-2، risperidone یک مسدودکننده قوی alpha-2 (که مانع یک چرخش پسخوراند منفی، و در نهایت افزایش دسترسی به انتقال دهنده‌های noradrenergic, serotonergic است). Olanzapine انتقال دهنده عصبی serotonin لوب پیشانی را افزایش می‌دهد، که می‌تواند به اثر بخشی ضدافسردگی کمک کند. Ziprasidone در عوض، یک سدکننده قوی بازجذب serotonin است که در یک سطح آزمایشگاهی حالتی مشابه ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای دارد.

Aripiprazole نیز یک گیرنده یکسان و مستقیم serotonin است. برخی ترکیبات از این نوع تأثیرات با اثر antidopamine می‌تواند به نورولپتیک‌های غیر معمول امکان دهد که اثرات ضد مانیا را اعمال کنند بدون این که به افسردگی منجر گردند (که واضح‌ترین اثر بالینی در اختلال دوقطبی مشاهده شده است). در آینده، این نیمرخ بیوشیمیایی می‌تواند خواص تعدیل‌کنندگی خلق از این گروه داروها را توصیف کند.

### سرخوشی (مانیای) حاد

متعاقباً، تعدادی مطالعات دوسو - کور با olanzapine و risperidone در مورد سرخوشی (مانیا) حاد و یک مطالعه دوسو- کور با هر یک از داروهای clozapine، aripiprazole، quetiapine و ziprasidone انجام شد. تمامی این مطالعات دریافتند که این داروها در درمان سرخوشی (مانیای) حاد مؤثر هستند. به روشنی بنظر می‌رسد که کل گروه داروها به عنوان داروهای ضد مانیک مؤثر می‌باشند.

برخی تفاوت‌های ظریف در این مطالعات وجود دارد. مطالعات بیشتری با olanzapine، هم به صورت تک درمانی و هم به عنوان همراه با valproate یا lithium صورت گرفته است. همچنین در مطالعاتی که به صورت مستقیم olanzapine را با valproate مقایسه کردند، حداقل به اثربخشی یکسان یا بیشتر با olanzapine اشاره کرده‌اند، اگرچه مصرف olanzapine در مقایسه با valproate، افزایش وزن بیشتر، خطر دیابت و چربی‌های نابهنجار چشمگیری را دارا است. Olanzapine در حال حاضر اولین و تنها دارو از این گروه است که تأیید FDA را برای سرخوشی (مانیای) حاد دارد، که بر اساس دو داروی مثبت در برابر مطالعات دارونما را کسب کرده است. Risperidone از نظر تعدد مطالعات، دومین است که اکثراً به داروهای متعادل‌کننده خلق استاندارد کمک می‌کند. در یکی از مطالعات انجام شده با risperidone، ترکیب این دارو با carbamazepine بنظر رسید که کمترین اثر را دارد تا در ترکیب با valproate یا lithium. تصور می‌شود که این فقدان اثربخشی ناشی از کاهش سطح خون و به

دلیل القاء مربوط به carbamazepine از آنزیم‌های hepatic cytochrome p450 است.

اکنون تأیید شده است که olanzapine و risperidone در مقایسه با halopridole، اثرات برون هرمی (EPSs) کمتری را در مانیای حاد ایجاد می‌کنند. این یافته باعث شگفتی نیست اما مهم می‌باشد، زیرا تمامی مقایسه‌های قبلی در مورد اسکیزوفرنیا صورت گرفت، و ما در حال حاضر می‌دانیم که بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی (که احتمالاً به اثرات برون هرمی (EPSs) بیشتر حساس می‌باشند) نیز میزان پایین‌تری از اثرات برون هرمی را با نورولپتیک‌های غیر معمول تجربه می‌کنند، تا با نورولپتیک‌های سنتی. Quetiapine که در حال حاضر یگانه نورولپتیک غیر معمول با اثربخشی دوسو-کور در مانیا در نوجوانان می‌باشد. Ziprasidone و aripiprazole تنها داروهای مؤثر در این گروه می‌باشند که در دوره‌های آزمایشی بالینی مانیای حاد، باعث افزایش وزن نمی‌شوند.

#### ❖ نکته کلیدی

یکی از یافته‌های کلیدی در اکثر این مطالعات این است که نورولپتیک‌های غیر معمول، بدون این که موجب وخیم‌تر شدن افسردگی شوند، سرخوشی (مانیای) حاد را درمان می‌کنند. به بیان دیگر، رفع مانیای حاد غالباً با افسردگی حاد مکرراً دنبال نمی‌شود. این یافته با پژوهش در زمینه نورولپتیک‌های سنتی در اختلال دوقطبی که بسیاری در ارتباط با اثر depressogenic بودند، متفاوت است.

#### پیشگیری از اختلال دوقطبی

تا این زمان، فقط چند مطالعه کنترل شده در مورد نورولپتیک‌های غیر معمول در جلوگیری طولانی مدت از اپیزودهای خلقی در اختلال دوقطبی وجود دارد. یک مطالعه تصادفی باز با افزودن clozapine به متعادل‌کننده‌های خلق استاندارد وجود دارد، که در آن افزوده clozapine به منافع خفیف تا متوسط در پیگیری در مدت ۶ ماه منتهی

شده است. یک مقایسه تصادفی دوسو-کور با valproate و olanzapine و همچنین یک مقایسه مشابه از olanzapine و lithium نیز فواید مشابهی را نشان داده است. در یک مطالعه دیگر، اگر بیماران با olanzapine به اضافه یک متعادل کننده خلق (lithium یا valproate) به طور کامل از اپیزود مانیک حاد رهایی یافته بودند، می توانستند از تداوم این ترکیب در برابر عدم تداوم olanzapine بهره گیرند (Tohen M, 2000). داده‌های اولیه از یک دوره آزمایشی تک درمانی بر روی olanzapine برتری آن را بر دارونما نیز مطرح می کند. هر چند همه این داده‌ها مقدماتی هستند و به اندازه تجربه بالینی lithium و داروهای ضد تشنجی مورد پشتیبانی قرار نگرفته‌اند.

### افسردگی حاد

خوانندگان را به مطالعه بیشتر در خصوص استفاده از نورولپتیک‌های غیر معمول برای علائم افسردگی که در بخش سوم، فصل پنج به تفصیل آمده است، ارجاع می دهیم. در اینجا فقط امیدوارم که یافته‌هایم را از مطالعات موجود خلاصه کنم که این داروها اصولاً دارای اثرات ضد افسردگی جانبی عمده‌ای هستند، اما اثرات خلقی ضد افسردگی اولیه قاطع را زمانی که به تنهایی مصرف می شوند ندارند. به بیانی دیگر، زمانی که این داروها به ضد افسردگی‌ها و متعادل کننده‌های خلق افزوده می شوند، می توانند به درمان علائم افسردگی مقاوم کمک کنند، اما مصرف این داروها را به تنهایی نه برای افسردگی دوقطبی و نه برای افسردگی تک قطبی توصیه نمی کنم. این داروها ممکن است در تک درمانی بعضی بیماران با افسردگی تک قطبی سایکوتیک مفید باشند، اگر چه آنها وقتی همراه با ضد افسردگی‌ها مصرف کردند می توانند مفیدتر باشند. بسیاری از این مطالعات با olanzapine و چند مطالعه نیز با risperidone صورت گرفته است.

همچنین داده‌های کنترل نشده طبیعت گرایانه، فواید مشابه با risperidone در درمان افسردگی تک قطبی مقاوم را با افزودن مهار کننده‌های باز serotonin (SRIs) توصیه کرده‌اند.



از نظر بیوشیمیایی، نورولپتیک‌های غیر معمول که بیشترین اثرات ضدافسردگی را دارند عبارتند از ziprasidone که سد کننده بازجذب serotonin معنی‌داری است و aripiprazole که دارای خواص مستقیم و مشابه 5HT-1A است. تجربه اولیه با این داروها توصیه می‌کند که در مورد فواید آن برای علائم افسردگی در بیماران مبتلا به اختلالات تک قطبی و دوقطبی، و نیز شاید در مورد القای مانیا در برخی بیماران دوقطبی چنین باشد.

## اثرات جانبی نورولپتیک‌های غیر معمولی

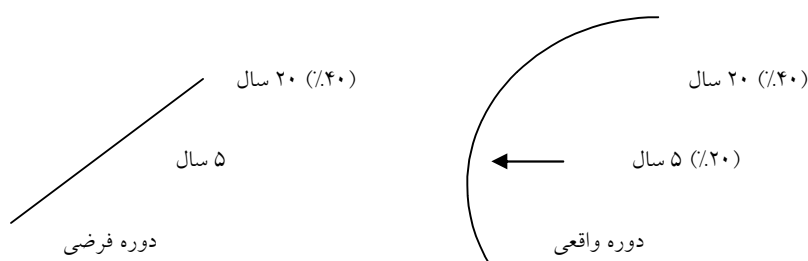
### تاردیودیسکنزیا

افسانه‌ای وجود دارد که خطر TD با گذشت زمان وخیم‌تر می‌شود، TD بازگشت ناپذیر است، (EPSS) حاد، افزایش خطر TD را با گذشت زمان پیش بینی می‌کند و تمامی نورولپتیک‌ها نشان داده‌اند که باعث این موضوع می‌شوند. هر چند، اسکیزوفرنیا با نرخ TD خود به خودی همراه است، در بزرگسالان جوانتر و سالم در حدود ۰/۵٪ در سال می‌باشد. این یافته با جمعیت هنجار و بیماران با اختلالات عاطفی، که هیچگونه وقوع قابل توجهی از TD خودبه خودی در کمتر از ۶۰ سالگی نداشته‌اند، تناقض دارد. هر چند، پس از ۶۰ سالگی در جمعیت عمومی بیماران که به مسائل روانپزشکی مبتلا نمی‌باشند، علائمی از شیوع TD خود به خودی وجود دارد که حدود ۰/۵٪ در سال می‌باشد. این نرخ‌های خود به خودی احتمالاً بازتاب نابهنجاری در نشانه‌های نورون‌های برون هرمی مغز می‌باشد. با وجود این، خطر TD در طول زندگی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، احتمالاً به علت ساختار نابهنجاری مغز در آن وضعیت می‌باشد، و خطر وقوع TD در سالهای بعد در جمعیت عمومی وجود دارد که احتمالاً به علت فساد تدریجی عملکرد مغز در افراد مستعد، در آن نواحی می‌باشد. در نتیجه، TD بدون ارتباط با داروهای نورولپتیک اتفاق می‌افتد. اما به ریسک‌هایی که در ارتباط با آن داروها می‌باشند

علاقمند هستیم و در نتیجه باید دقت کنیم که TD خود به خودی را به نورولپتیک‌ها نسبت ندهیم.

احتمالاً دقیق‌ترین مطالعه طولانی مدت در مورد TD با نورولپتیک‌های سنتی در دانشگاه ییل (Yale) صورت گرفته است. در این مطالعه، ۳۹۸ بیمار مبتلا به اختلالات سایکوتیک (اکثراً اسکیزوفرنیا) به صورت مطالعه آینده نگر با شاخص‌های درجه‌بندی TD در هر سه ماه برای مدت ۸ سال (۱۹۸۵ تا ۱۹۹۳) تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین وقوع TD در حدود ۵٪ در سال اشاره شده است، اما یافته مهم، که در تضاد با عقیده مورد قبول می‌باشد این است که تقریباً ۲۰٪ بیماران در سه سال اول درمان به TD دچار شدند. پس از سه سال به نظر رسید که میزان TD به وضع ثابتی به میزان حدود ۱٪ در سال رسیده است. نرخ TD خود به خودی در اسکیزوفرنیا حدود ۰/۵٪ در سال است. لذا، ریسک افزوده شده بوسیله نورولپتیک‌ها حدود ۰/۵٪ در سال، پس از سه سال درمان می‌باشد. به نظر می‌رسد که ادبیات اولیه نرخ کلی TD را حدود ۴۰٪ تا ۵۰٪ پس از حدود ۲۰ سال درمان با نورولپتیک‌ها مطرح کند. داستان این است که این ریسک طولی (خطی) است (شکل ۱-۱۷)؛ مطالعه دانشگاه ییل (Yale) نشان می‌دهد که ریسک نشانگان بیماری با نیمی از TD در چند سال اولیه درمان و نیمی دیگر خیلی به تدریج در باقیمانده دو دهه اتفاق می‌افتد. به بیان دیگر، همانطور که پژوهشگران ییل اشاره کرده‌اند، در تقابل با عقل و خرد پذیرفته شده که خطر TD در سالهای اولیه درمان و در چند سال اول درمان جدید با نورولپتیک‌ها و در فردی که هرگز در گذشته با این داروها تحت درمان نبوده است، در بالاترین حد است. اگر فردی به مدت ۱۹ سال از نورولپتیک استفاده کرده باشد به احتمال زیادی در سال بیستم به TD دچار نمی‌گردد. پس از چند سال درمان، بیمارانی که به TD دچار نشدند معرف یک گروه TD نسبتاً مقاوم می‌باشند. چنین بیمارانی کمتر در خطر TD هستند تا بیمارانی که در گذشته

هرگز نورولپتیک استفاده نکرده‌اند و اخیراً این داروها برای آنان تجویز شده است.



شکل ۱-۱۷- دوره‌های واقعی در برابر دوره‌های فرضی TD

#### \* نکته مفید

هیچگونه نشان یا اشاره‌ای برای توقف نورولپتیک به علت ترس از TD در آینده فردی که بیش از ۵ تا ۱۰ سال از آن استفاده کرده بدون اینکه به TD دچار شود وجود ندارد.

به علاوه، در ارتباط با آمار ذکر شده، تمامی این افراد نمایانگر TD بازگشت ناپذیر نیستند. TD غالباً موقتی است و با گذشت زمان برطرف می‌شود. لذا، بیمارانی که در گزارش‌های قبلی مشاهده شده است که TD داشته‌اند، ممکن است علائم آشکار را در سالهای بعد ادامه ندهند.

یافته‌های مطالعه ییل بطور جامع و کلی توسط دیگر مطالعات آینده نگر از TD مورد تأیید قرار گرفته است. با افزایش شرط ریسک TD در سالمندان (بزرگتر از ۶۰ سال و با هدف پژوهش) بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا، حتی از این میزان نیز بالاتر است. در سال اول درمان با نورولپتیک‌های سنتی، نشان داده شده است که ریسک TD ۲۵٪ تا ۳۸٪ است و پس از دو سال، این میزان در مطالعات گوناگون ۳۴٪ تا ۶۶٪ می‌باشد. از این رو، بیماران سالمند به همان میزان در معرض ریسک

TD در یک سال قرار دارند که بزرگسالان جوان در ۵ سال امکان ابتلا پیدا می‌کنند.

من از این جهت بر این نکته تأکید می‌کنم که بطور مستقیم بر توانایی ما برای این که بدانیم آیا نورولپتیک‌های غیر معمول دارای خطر و ریسک بیشتر از TD می‌باشند تأثیر دارند. من اغلب بارها از پزشکان این جمله را شنیده‌ام که ما به اندازه کافی با نورولپتیک‌های غیر معمول تجربه نداریم که بتوانیم ریسک TD آنها را درک کنیم. این پزشکان بر این تصور هستند که ما به پیگیری ۱۰ تا ۲۰ سال نیاز داریم تا بتوانیم که چنین برآورد و سنجشی را داشته باشیم. هرچند، بر پایه داده‌های اولیه موجود با نورولپتیک‌های سنتی، داده‌های ۳ تا ۵ سال باید شواهدی بر بالاترین دوره ریسک وجود داشته باشد که در مورد اکثر نورولپتیک‌های غیر معمول وجود دارد. برای risperidone داده‌های کنترل شده دوسو- کور در مورد مصرف یک سال درمان و در شرایط دوره بالینی (۳۲۹۸ نفر) نشانگر آن است که وقوع یک TD ۰/۶٪ در برابر ۲/۷٪ در مقایسه با haloperidol است. در دوره بالینی با ۱۷۱۴ بیمار با اسکیزوفرنیا، اختلال اسکیزوافکتیو و یا اختلال شبه اسکیزوفرنیا که به مدت ۲ سال و ۶ ماه با مصرف halopreidole یا olanzapine و در یک مطالعه دوسو- کور تحت درمان قرار گرفتند، ریسک TD پس از یک سال به میزان ۰/۵۲٪ با مصرف olanzapine در برابر ۷/۴۵٪ با مصرف haloperidol بود ( $P=۰/۰۰۲$ ). نسبت ریسک ۱۱/۸۶ (۶۱/۱۴ و ۲/۳۰، CI=۹۵٪) بود. لذا، ریسک TD با haloperidol تقریباً ۱۲ برابر بیش از olanzapine می‌باشد. میزان olanzapine و risperidone با olanzapine میزان خود به خودی در اسکیزوفرنیا برابر بود. انتظار داشتیم که میزان در اسکیزوفرنیا در دامنه ۵٪ تا ۱۰٪ باشد همان طور که با کنترل haloperidol بود، اگر نورولپتیک‌های غیر معمول در یک سال اول درمان به همان میزان داروهای سنتی خطرناک بودند. یک سال اول درمان بالاترین دوره ریسک برای

TD می‌باشد. ریسک TD با risperidone در جمعیت بیماران سالمند در معرض خطر بالا مبتلا به اسکیزوفرنیا با میزان حدود ۰.۵٪ با risperidone در ۹ ماه درمان در برابر حدود ۰.۳٪ با haloperidol (جمعاً برای ۱۲۲ نفر) نیز مورد مطالعه قرار گرفته است.

من ادعا نمی‌کنم که TD هیچگاه با نورولپتیک‌های غیر معمول پیش نمی‌آید یا هرگز نباید آن را ناشی از نورولپتیک‌های غیر معمول دانست. هرچند، چنین TD بسیار نادر است اما شواهد کافی وجود دارد که نسبتاً مشخص است که اگر صورت بگیرد، در حد ضعیف و ملایم می‌باشد.

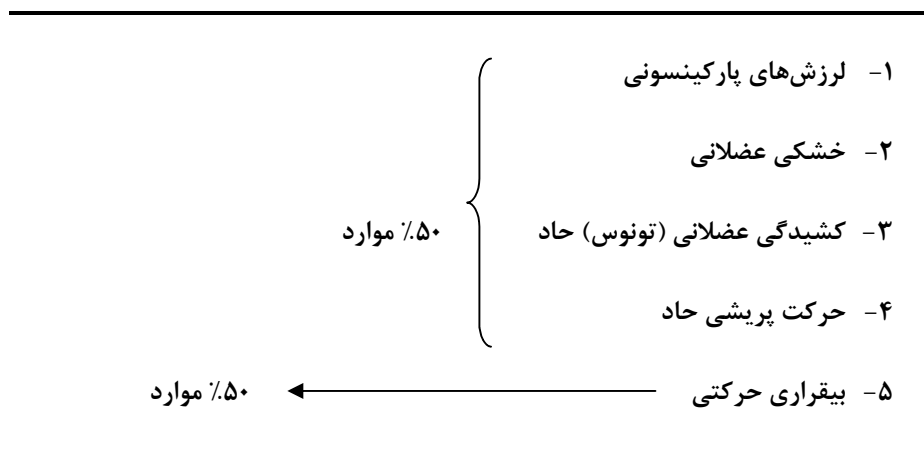
### نشانه‌های دستگاه حرکتی برون‌هرمی

بنظر می‌رسد که بسیاری از پزشکان EPSs را با لرزش‌های پارکینسونی و خشکی عضلانی یکسان می‌دانند و غالباً TD را به عنوان یک EPS توصیف می‌کنند. این توصیف باعث می‌شود که آکاتزیا<sup>۱</sup>، که من معتقدم مهمترین نوع EPS است نادیده گرفته شود، زیرا ارتباط بسیار آن با خطر خودکشی، به سادگی با دیگر شرایط گیج‌کننده است و در ارتباط بسیار زیاد با عدم همکاری می‌باشد.

یک عقیده معمول و شایع این است که رابطه‌ای بین EPS حاد و امکان ریسک TD در آینده وجود دارد، که چنین مسأله‌ای نشان داده نشده است. نورولپتیک‌های معمول با توانایی بالا نشان نداده‌اند که در مقایسه با داروهای با توان پایین باعث TD شده باشند. علاوه بر این، از آنجا که پزشکان تمایل به یافتن اثرات جانبی حاد مربوط به EPS دارند (به عنوان مثال، که در هفته‌های اول یا ماه‌های اول درمان اتفاق می‌افتد)، من TD را از تعاریف EPS که در اینجا بکار می‌رود مستثنی کرده‌ام، بنابراین، EPS شامل لرزش‌های شدید پارکینسونی با خشکی عضلانی، اختلال کشیدگی عضلانی (اختلال تونوس) حاد، حرکت پریشی

حاد (معمولاً برگشت پذیر و پیشرونده به TD نمی‌باشد) و بیقراری حرکتی است (جدول ۲-۱۷).

جدول ۲-۱۷- نشانگان دستگاه حرکتی برون هرمی



از این میان، لرزش پارکینسونی و خشکی عضلانی غالباً به عنوان بیشترین توجهات بالینی مطرح شده‌اند زیرا که عینی و نسبتاً راحت‌تر قابل مشاهده هستند. چنین اثرات جانبی پارکینسونی پاسخگوی اثرات anticholinergic هستند. با این وجود، نورولپتیک‌های سنتی با توانایی - پایین مقدار کمتری از علائم پارکینسونی را نشان می‌دهند تا داروهایی که توانایی - بالا و زیاد دارند. شق دیگر، داروهای متوقف‌کننده تحریکات اعصاب از اعصاب پاراسمپاتیک، مانند (Cogentin) benzotropine می‌توانند این تأثیرات پارکینسونی را کاهش دهند. به عکس، اثرات anticholinergic عوارض جانبی خاص خود را ایجاد می‌کنند (از جمله خشکی دهان، یبوست و اختلال شناختی). بر خلاف اثرات جانبی پارکینسون، بیقراری حرکتی از نظر شناسایی و درمان مشکل‌تر است.

### بیقراری حرکتی: مهمترین نشانه دستگاه حرکتی برون هرمی

حدود نیمی از EPSs بیقراری حرکتی را نشان می‌دهند. اگر بیقراری حرکتی نادیده گرفته شود، نیمی از موارد EPSs به اشتباه به دیگر وضعیت‌ها تعبیر می‌شوند. برآوردهای محافظه کارانه مشخص کرده‌اند که حدود ۲۵٪ از بیماران با نورولپتیک‌های سنتی دچار بیقراری حرکتی شدند. حدود نیمی از موارد بیقراری حرکتی با تأخیر و تا یک ماه پس از درمان اتفاق نمی‌افتند، اما در بیشتر بیماران این علائم در طول مدت ۳ ماه بروز می‌کند (مواردی که با تأخیر بسیار و مزمن یا حرکت پریش "دیررس" هستند بسیار نادر می‌باشند).

بیقراری حرکتی دارای مؤلفه‌های نظری و عینی است. از جنبه نظری، شامل احساس شدید بیقراری و اضطراب بیش از حد است، که با حملات شدید هراس همراه می‌باشد. از جنبه عینی با بیقراری جسمی و ناتوانی در بی حرکت نشستن در ارتباط است. این بیقراری لزوماً پیوسته نیست، اما می‌تواند بطور متناوب باشد و به مدت چند ساعت یا کمتر در طول روز پیش بیاید. با این وجود، بیقراری حرکتی نمی‌تواند بر اساس آن که در طول مدت معاینه ناآرامی جسمی مشاهده نمی‌شود، کنار گذاشته شود. پزشکان غالباً از بیماران سؤال می‌کنند که آیا آنان گاهی چنین احساسی دارند که دلشان می‌خواهد که "از جلد و پوست خودشان جدا شوند". به تجربه من، اگر جواب مثبت باشد، این تقریباً علامت شاخص بیماری بیقراری حرکتی است؛ اما نبود آن، منتفی دانستن مسأله بیقراری حرکتی نیست.

براساس این خصوصیات، بیقراری حرکتی غالباً با دیگر وضعیت‌ها اشتباه می‌شود (جدول ۳-۱۷). به تجربه من، شایعترین تشخیص ناصحیح مشاهده شده، تقریباً "بیقراری" است. غالباً، چنین بیقراری به سادگی به خطای دارویی نسبت داده می‌شود، اما این توصیف مبهم هیچگونه راهنمایی برای پزشکان درباره چگونگی مدیریت این مسأله نمی‌باشد. همین موضوع برای شرایط مبهم "فعال‌سازی" نیز مطرح است، که من غالباً در ارتباط با نورولپتیک‌های غیر معمول

و همچنین SRIs مانند fluoxetine می‌شنوم. خصوصاً با SRIs، بسیاری از این موارد "فعال سازی" یا "بیقراری" مواردی از بیقراری حرکتی می‌باشند. یکی دیگر از اشتباهات تشخیص معمول مانیا است؛ این خطا و اشتباه مربوط به مشکل "بیقراری" است. گاهی پزشکان این بیقراری را در بیماری مبتلا به اختلال دوقطبی مشاهده می‌کنند و چنین نتیجه‌گیری می‌کنند که این معرف شیدایی (مانیا) است (به جای این که بطور منظم، معیارهای مانیا را بررسی کنند). گمان من این است که بسیاری از موارد درک "مانیا" مربوط به استفاده از نورولپتیک‌های غیر معمول، در واقع معرف عدم تشخیص بیقراری حرکتی است. در نهایت، چنین بیقراری می‌تواند عدم تشخیص صحیح باشد و به وخیم‌تر شدن سایکوز در بیمار مبتلا به اسکیزوفرنیا شود.

#### جدول ۳-۱۷- اشتباه تشخیص بالقوه بیقراری حرکتی

• شیدایی (مانیا)
• بیقراری
• روانپریشی (سایکوز)
• "فعال سازی"
• اختلال هراس

#### ❖ نکته کلیدی

یکی از پیشگامان پژوهش در زمینه بیقراری حرکتی در دهه ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰؛ تئودور ون پوتن<sup>۱</sup> است که مطالعاتی را رهبری کرده که نشانگر آن است که تا حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، سایکوز وخیم تری را در پی آکاتزیا

1 - Theodore Van Putten



تجربه کرده‌اند (ون پوتن، ۱۹۷۴، ۱۹۷۵، ۱۹۸۴). در آن بیماران، تمایز سایکوز بدون ارتباط با بیقراری حرکتی قاطع بود، زیرا در موارد بیقراری حرکتی آشکار در سایکوز، علائم با مصرف پایین داروهای ضد سایکوز بهبود یافتند، در حالی که در دیگر موارد سایکوز، درمان مناسب، افزایش میزان مصرف داروهای ضد سایکوز بوده است.

علاوه بر این واقعیت که بیقراری حرکتی مصرف نیمی از موارد EPS می‌باشد، تشخیص این اثر جانبی از این نظر که در ارتباط با عدم همکاری و گرایش به خودکشی است، اهمیت دارد. تجربه من بیشتر در توافق با اکثر ادبیات مربوط به عدم رعایت و تخطی می‌باشد. در یافته‌ام که بسیاری از بیماران می‌توانند میزان خفیف لرزش‌های پارکینسونی یا خشکی عضلانی را تحمل کنند، اما حتی بیقراری حرکتی خفیف بسیار ناخوشایند است و بیماران نیاز به تسکین فوری دارند. این مسأله غالباً نیاز به کاهش مقدار مصرف نورولپتیک دارد، یا وقتی که میزان کاهش یافته به اثربخشی کمتر منجر شود، این سد کننده بتا مانند propranolol افزوده می‌شود. من غالباً propranolol را به صورت ۱۰ میلی‌گرم و دوبار در روز تجویز می‌کنم و به تدریج آن را تا تأثیر مورد نیاز، حداکثر مقدار ۴۰ میلی‌گرم، دوبار در روز افزایش می‌دهم. بسیار مهم است که یک نبض پایه‌ای را در نظر بگیریم و با افزایش مقدار مصرف دارو، بررسی نبض را دنبال کنیم و بیش از حداقل ۵۰ نبض در دقیقه مقدار مصرف را ادامه ندهیم.

مطالعات اطلاع دهنده روشنی در زمینه مقایسه انواع گوناگون سد کننده‌های بتا در درمان بیقراری حرکتی وجود ندارد. داروهای cardioselective مانند atenolol در مقاطعی مفید هستند و این مزیت را دارند که از سد خونی - مغزی، به عکس propranolol عبور نمی‌کنند. گاهی پزشکان از propranolol به خاطر ریسک‌های افسردگی یا تسکین بخشی گزارش شده که مربوط به فعالیت سیستم اعصاب مرکزی است، اجتناب می‌کنند. مطالعات فراتحلیلی دلالت بر آن دارند که

ریسک افسردگی ناشی از propranolol بسیار پایین است، و به تجربه من در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی، به ندرت علائم پیدایش افسردگی در ارتباط با propranolol ظاهر می‌شود. Propranolol این مزیت را نیز دارد که موجب رهایی بعضی تسکین‌های ضد اضطرابی سیستم عصبی مرکزی برای تجربه ذهنی بیقراری حرکتی می‌شود. لذا، من تمایل دارم که با Propranolol شروع کنم و فقط اگر عدم تحمل به این دارو ظاهر شد، آن را به داروهای cardioselective تغییر دهم. دیگر ریسک‌های کلی با سدکننده‌های بتا گاهی می‌توانند مصرف آن را محدود کنند، مانند ریسک افزایش کلسترول در مصرف طولانی مدت، اختلال جنسی (ناتوانی) در مردان، وضع تجویز نسبی در بیماران که مبتلا به دیابت شدید یا آسم می‌باشند.

در نتیجه، گاهی بیقراری حرکتی دلیلی کافی برای تعویض داروی نورولپتیک است و آن وقتی است که کاهش مقدار مصرف با افزایش سدکننده‌های بتا یا بی اثر است یا تعیین کننده نمی‌باشند. در هر مورد به بیقراری حرکتی نباید اجازه داد که وخیم شود و این اثر جانبی نیاز به تسکین سریع و فوری پیدا کند.

وقتی بیقراری حرکتی تشخیص داده نمی‌شود و یا نادیده گرفته می‌شود، می‌تواند منجر به خودکشی شود. این فرآیند گاهی شامل عدم شناخت از طرف بیماران است که اضطراب، ملالت شدید و بیقراری آنها می‌تواند یک اثر جانبی باشد. این علائم غالباً بسیاری از اوقات به سندرم افسردگی یا مانیا نسبت داده می‌شود، که منجر به ضعیف شدن روحیه و گاهی خودکشی می‌شود که به عنوان تنها شکل ممکن و عملی تسکین دیده می‌شود. این فرآیند می‌تواند در ارتباط با بعضی موارد خودکشی در ارتباط با fluoxetine دیده شود که به چاپ رسیده است. بار دیگر، پزشکان می‌باید که درباره طبیعت بیقراری حرکتی به بیماران خود آموزش دهند، و وقتی که مشکوک به آن شدند تمام تلاش‌ها باید برای برطرف کردن هر چه سریع‌تر بیقراری حرکتی و کاهش ریسک خودکشی باشد.

### تمایز ریسک‌های نورولپتیک‌های غیر معمول برای نشانگان برون هرمی

تمامی داروهای نورولپتیک غیر معمول موجب EPSs می‌شوند. تفاوت با نورولپتیک‌های سنتی در این است که نورولپتیک‌های غیر معمول موجب EPSs کمتر می‌شوند، نه این که داروهای غیر معمول موجب هیچگونه EPSs نمی‌شوند. پزشکان غالباً گزارش‌هایی از دوره‌های آزمایشی بالینی را مشاهده می‌کنند که در آن میزان EPSs با نورولپتیک‌های غیر معمول در حدی برابر با نورولپتیک‌های سنتی گزارش شده‌اند و این به معنای آن نیست که با آن داروها، EPSs وجود ندارند. بیماران دوره‌های آزمایشی بالینی "پاک" هستند و فاقد جنبه‌های طبی یا دیگر بیماری‌های توأم روانپزشکی هستند که ممکن است به افزایش میزان EPSs بیانجامد و به کاهش آن در این موارد منجر شود. چنین اثرات جانبی غالباً به درستی در محیط‌های "کنترل نشده" تجربیات بالینی دنیای واقعی (مطالعات "طبیعت گرایانه") حاصل می‌شود. یک نمونه خوب از این مورد اختلال جنسی با SRIs است، که در ابتدا در دوره‌های آزمایشی بالینی نادیده گرفته شده بودند اما در تجربیات بالینی امری عادی و واضح بودند.

در نتیجه، برای خلاصه کردن رابطه نورولپتیک‌های غیر معمول با EPS، اثرات جانبی پارکینسونی می‌تواند با نورولپتیک‌های غیر معمول که کمتر توانایی دارند کاهش یابد (جدول ۱-۱۷)، اما میزان بی‌قراری حرکتی در طبقه بندی توانایی متفاوت کمتر فرق داشتند.

مطالعات مبتنی بر جامعه بر روی risperidone به نحو مشابهی EPSs بیشتری از آنچه که قبلاً انتظار می‌رفت را گزارش داده‌اند. در یک مطالعه، شیوع EPS با risperidone (۴۹٪) به نحوی با haloperidol (۴۸٪) مشابه بود. در مطالعه دیگر، ۵۰٪ بیماران سالمند مبتلا به زوال عقل<sup>۱</sup> با مصرف risperidone علائم

پارکینسونی متوسطی را نشان دادند. دو گزارش دیگر بر روی نمونه‌های کوچکتر، یکی با بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و دیگری با اختلال دوقطبی، بیقراری حرکتی با شیوع ۱۴٪ را دارا بودند.

یک مطالعه که EPSs را در بیماران درمان شده با clozapine (۱۹ نفر)، risperidone (۹ نفر) و نورولپتیک‌های غیر معمول (۲۲ نفر) مقایسه کرده بود، نشان داد که شیوع بیقراری حرکتی با clozapine ۱۰/۵٪ با risperidone ۱۱/۱٪ و با داروهای نورولپتیک‌های معمول ۲۲/۷٪ است. نشانگان پارکینسونی به میزان ۰٪ با clozapine، ۱۱/۱٪ با risperidone و ۳۱/۸٪ با نورولپتیک‌های معمول بودند. در دوره‌های آزمایش بالینی دوسو-کور گزارش شده است که میزان بیقراری حرکتی با olanzapine حدود ۷٪ تا ۱۴٪، در مقایسه با ۲۱٪ تا ۳۳٪ با داروی haloperidol بود.

بطور خلاصه، میزان بیقراری حرکتی معمولاً انتظار می‌رود که با نسبت دامنه ۱۰٪ تا ۲۰٪ با داروهای نورولپتیک غیر معمول متوقف شوند. گرچه آنها پایین‌تر از نورولپتیک‌های سنتی هستند، اما غیر مهم نیستند.

### آیا نورولپتیک‌های غیر معمول موجب شیدایی (مانیا) می‌شوند؟

به رغم این فهرست جالب از مطالعات که اثرات شیدایی (مانیا) واضح و داروهای نورولپتیک غیر معمول را حمایت می‌کنند، اثرات ضدافسردگی الحاقی و حداقل خواص متعادل کننده خلق الحاقی طولانی مدت‌تر، بعضی پزشکان به این باور که نورولپتیک‌های غیر معمول می‌توانند موجب شیدایی (مانیا) شوند، پافشاری دارند. این اعتقاد بر اساس چند گزارش درباره risperidone و olanzapine است. هر چند که تقریباً در تمام آن موارد، بیماران با مصرف داروهای متعادل کننده خلق استاندارد درمان نشده بودند. چنین موارد کنترل نشده می‌توانند مسائل زیادی را که در ارتباط با نورولپتیک‌های غیر معمول نمی‌باشند را موجب شوند. به عنوان مثال، اگر نورولپتیک‌های غیر معمول متعادل کننده اصلی خلق در تک درمانی نیستند، اما به عنوان یک داروی الحاقی اساساً مؤثر می‌باشند و بیماران ممکن است بطور نامناسب درمان شده باشند. به علاوه، داروی بسیاری از بیماران

از نورولپتیک‌های سنتی به نورولپتیک‌های غیر معمول تغییر کرده بود و فرآیند تبدیل می‌توانست به فروپاشی مکانیسم‌های دفاعی مانیک یا سایکوز منجر شود.

### ❁ نکته کلیدی

اگر چه داده‌های ضد مانیا با نورولپتیک‌های غیر معمول بسیار زیادتر و شدیدتر از شواهد ضدافسردگی هستند (همچنان که قبلاً مرور شد)، دلیلی برای این باور وجود ندارد که نورولپتیک‌های غیر معمول بطور کلی و خصوصاً به علت اثرات ضدافسردگی قوی، مستعد القا شیدایی (مانیا) باشند.

این چنین گزارش‌ها فقط فرضیه‌هایی هستند که با نتایج آزمایش‌های بالینی ناشی از اثرات پیچیده تاریخچه طبیعی، تأیید یا رد می‌شوند و دوره‌های آزمایش بالینی کنترل شده بطور روشن گزارش‌های موردی را رد و تکذیب می‌کنند. انتظارات بالقوه در مورد aripiprazole و یا ziprasidone می‌تواند وجود داشته باشد، اگر معلوم شود که اثرات بسیار زیاد ضدافسردگی را بیش از داروهای دیگر در این گروه را دارند.

### دیگر داروهای مربوط: مقدار مصرف و آزمون‌های آزمایشگاهی

تجربه من، همراه با تأیید مطالعات متعدد این است که نورولپتیک‌های غیر معمول نیاز به آن دارند که در اختلال دوقطبی، در حد نیمی از مقدار مصرف در اسکیزوفرنیا اعمال شوند. این میزان مصرف پایین‌تر ممکن است بازتاب افزایش اثرات جانبی در اختلال دوقطبی (خصوصاً EPS) گردد و / یا موجب افزایش اثربخشی در مقدار مصرف پایین شود (که در آن نیمرخ غیر معمول از بیشتر سدکننده‌های serotonin و اثر ملایم antidopamine بسیار مشهود است). از این رو ۲ تا ۴ میلی‌گرم مصرف روزانه risperidone با ۵ تا ۱۵ میلی‌گرم مصرف روزانه olanzapine با ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم مصرف روزانه clozapine و با ۵ تا ۲۰ میلی‌گرم مصرف روزانه aripiprazole و با ۲۰ تا ۸۰ میلی‌گرم مصرف روزانه ziprasidone معمولاً کافی است. به تجربه من، به ندرت نیاز به مصرف بیشتر در اختلال دوقطبی وجود دارد. به استثناء

ziprasidone تمامی این داروها (از جمله risperidone) می‌تواند یک بار در روز مصرف گردد.

همچنان که در جدول ۴-۱۷ خلاصه شده است، نورولپتیک‌های غیر معمول در بعضی اثرات جانبی به غیر از آنهایی که بطور معمول شایع است و در گذشته هم مورد بحث قرار گرفت (EPS و افزایش وزن)، متفاوت هستند. در مصرف clozapine خطر جدی تشنج و آگرانولوسیتوز<sup>۱</sup>، مستلزم کنترل آزمایش خون هفتگی یا دوهفتگی است. Risperidone در ارتباط با افزایش prolactin می‌باشد، گرچه این اثر در سطح آزمایشگاهی معمول است و از نظر بالینی و اثرات جانبی وابسته، به ندرت و نادر هستند (۵٪ تا ۱۰٪ بیماران؛ خصوصاً ترشح زیاد شیر، قطع قاعدگی و یا اختلال جنسی). این اثرات بیشتر مربوط به پس یائسگی یا اختلال قاعدگی دردناک در زنان است که در آنان افزایش prolactin در ارتباط با افزایش ریسک پوکی استخوان می‌باشد. Clozapine و olanzapine در برخی مطالعات در ارتباط با افزایش ریسک بیماری قند و وخیم‌تر شدن سطوح کلسترول و چربی بوده‌اند. برخی موارد ketoacidosis بیماری قند، شامل مرگ و میر، در افرادی است که قبلاً مبتلا به بیماری قند نبوده‌اند و با این داروها گزارش شده‌اند، این گزارش‌ها همسان و قطعی نیستند، اما به عقیده من، توجه کافی به تضمین آزمایش دقیق کلسترول، چربی و قند خون در بیماران درمان شده با نورولپتیک‌های غیر معمول باید در نظر گرفته شود. Ziprasidone در ارتباط با طولانی‌تر کردن فاصله QT در ECG به میزان گسترده‌تری تا دیگر نورولپتیک‌های غیر معمول می‌باشد، گرچه کمتر از بعضی نورولپتیک‌های سنتی می‌باشد. در بیماران با سابقه ناراحتی قلبی انجام ECG قبل و بعد از مصرف ziprasidone عاقلانه و معقولانه می‌باشد. اگرچه این تست‌های آزمایشگاهی از طرف FDA ضروری نمی‌باشند، من یک حساسیت شدید به این موضوع را با توجیه منطقی برای برخی تست‌های بالینی را که در جدول ۵-۱۷ خلاصه شده است توصیه می‌کنم.

۱- تقلیل فاحش یا فقدان کامل گویچه‌های سفید چند هسته‌ای در خون

## جدول ۴-۱۷- اثرات جانبی متفاوت با نورولپتیک‌های غیر معمول

## کلوزاپین: حملات تشنجی و agranulocytosis

کلوزاپین و الانزاپین: افزایش نیمرخ کلسترول و چربی، و احتمالاً افزایش ریسک بیماری قند، شامل حمله ketoaciosis

ریسپریدون: افزایش prolactin

زپیراسیدون: طولانی شدن QT

کو تیاپین: احتمال ریسک بیماری آب مروارید

## جدول ۵-۱۷- میزان مصرف نورولپتیک‌های غیر معمول در اختلال دوقطبی و تست‌های آزمایشگاهی پیشنهاد شده

داروها	کارآیی پایین	کارآیی متوسط	کارآیی بالا
کلوزاپین	۱۰۰-۲۰۰	۴ بار در روز	شمارش کامل خون هفتگی یا هر دو هفته یکبار؛ نوار مغزی در بعضی موارد، قند خون ناشتا، نیمرخ چربی، HbA1C*

\*این آزمایش‌ها و تست‌ها باید بطور منظم انجام شود. قانون یا شیوه مشخصی برای آن وجود ندارد، اما فکر می‌کنم بررسی آن در ابتدای مصرف و پس از آن بصورت ماهانه در ۳ ماه و بعداً هر ۶ ماه یک بار انجام شود. افزایش تست‌ها در ابتدای مصرف، تلاش و شاخصی است برای قند خون حاد. فردی از نورولپتیک‌های غیر معمول بیش از ۶ ماه استفاده کرده باشد.

- تغییر دارو باید بطور کلی بر اساس نشانگان بالینی باشد تا سطوح نابهنجار پرولاکتین
- خط پایه نوار قلبی مفید است بخصوص اگر تاریخچه ناراحتی قلبی وجود داشته باشد. پیگیری نوار قلبی پس از ۲ تا ۴ هفته پس از درمان می‌تواند مفید باشد. در افرادی که خطر چنین چیزی نداشته‌اند مسأله نوار قلبی ضرورت ندارد.

ادامه جدول ۵-۱۷- میزان مصرف نورولپتیک‌های غیر معمول در اختلال دوقطبی و تست‌های آزمایشگاهی پیشنهاد شده

داروها	کارآیی پایین	کارآیی متوسط	کارآیی بالا
Risperidone	۲-۴	۴ بار در روز	سطح پرولاکتین
Olanzapine	۵-۱۵	۴ بار در روز	قند خون ناشتا، نیم‌رخ چربی، *HbA1C
Quetiapine	۱۰۰-۲۰۰	۲ بار در روز	قند خون ناشتا، نیم‌رخ چربی، * HbA1C
Ziprasidone	۲۰-۸۰	۲ بار در روز	نوار قلبی
Aripiprazole	۵-۲۰	۴ بار در روز	هیچ کدام



## ضد افسردگی های استاندارد

### مفاهیم اساسی

- مهمترین نقش قابل توصیه برای مصرف ضدافسردگی در اختلال دوقطبی، برای افسردگی دوقطبی حاد و شدید و گرایش به خودکشی است.
- ضد افسردگی های استاندارد می توانند موجب مانیای حاد شوند، دوره چرخه‌ی جدید یا بدتر به وجود آورند، یا به عنوان تخریب کننده‌های خلق عمل کنند، لذا فواید متعادل کننده خلق را بی اثر می کنند.
- ثابت نشده است که ضدافسردگی‌ها در پیشگیری از افسردگی در اختلال دوقطبی مؤثر هستند.
- بطور کلی، احتیاط در استفاده از ضدافسردگی‌ها در اختلال دوقطبی توصیه می شود.
- ضد افسردگی‌ها احتمالاً بیشترین ریسک را در اختلال دوقطبی چرخه‌ی سریع نوع I، و کمترین ریسک را در اختلال دوقطبی غیر چرخه‌ی نوع II دارند.
- از آنجا که القاء مانیا احتمالاً وابسته به مقدار مصرف آن است، ضدافسردگی‌ها می باید در افسردگی دوقطبی آرام تر و ملایم تر مصرف شوند تا در افسردگی تک قطبی.

در خصوص استفاده از ضدافسردگی‌ها در اختلال دوقطبی، چهار پرسش اساسی و عمده مطرح است: آیا آنان در درمان افسردگی دوقطبی حاد مؤثر هستند؟ آیا در پیشگیری از اپیزودهای افسردگی در درمان طولانی مدت اختلال دوقطبی مؤثر می باشند؟ آیا احتمال دارد که موجب مانیای حاد شوند؟ آیا احتمال دارد که با گذشت زمان موجب چرخه‌ای سریع و اپیزودهای خلقی بیشتر شوند؟

### اثربخشی و ایمنی برای افسردگی دوقطبی حاد

بیشترین مطالعات در خصوص ضدافسردگی‌ها در افسردگی دوقطبی و اپیزود افسردگی اساسی حاد هستند (جدول ۱-۱۸). منظور از حاد، این است که این مطالعات

بطور کلی بیش از ۸ هفته به طول نمی‌انجامد. مانیای حاد ناشی از ضدافسردگی‌ها در همان چارچوب زمانی مشابه توصیف شده است؛ با این تعریف، بازتاب آن پیش آمدن مانیا در ظرف ۸ هفته از شروع یک ضدافسردگی استاندارد جدید می‌باشد. مانیایی که ممکن است پس از ۶ ماه، یک سال یا طولانی‌تر ظاهر شود می‌تواند نشان‌دهنده القاء طولانی مدت چرخه‌ی سریع، یا تنها تاریخچه طبیعی باشد، اما من آن را ضدافسردگی القاء شده از مانیا نمی‌نامم. به عنوان یک نتیجه، بیشتر مطالعات کنترل شده با ضدافسردگی‌ها در خصوص ریسک مانیای حاد اطلاع دهنده می‌باشند، اما درباره ریسک طولانی مدت چرخه‌ی سریع اینطور نیستند.

این پژوهش بیشتر نشان می‌دهد که ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCAs) بالاترین ریسک را در گروه ضدافسردگی‌ها دارند و مانیای حاد و بازدارنده‌های مونوآمین اکسیداز برگشت ناپذیر (MAOIs) همان میزان ریسک را دارند. در میان بازدارنده‌های بازجذب serotonin (SRIs)، احتمالاً fluoxetine از نظر ریسک ایجاد مانیای حاد در اختلال دوقطبی نوع I، مشابه TCAs می‌باشد، در حالی که paroxetine نشان داده است که ریسک کمتری دارد. Bupropion نیز احتمالاً ریسک کمتری از مانیای حاد در مقایسه با TCAs دارد. دیگر داروها بطور جدی در اختلال دوقطبی نوع I مطالعه نشده‌اند، گرچه بعضی داده‌ها در مورد citalopram توصیه می‌کنند که میزان تعویض مانیا نسبتاً کم می‌باشد. تقریباً بنظر می‌رسد که تمام داروهای جدیدتر در اختلال دوقطبی نوع II میزان تعویض کمی دارند. میزان تعویض کلی، در مطالعات من از این ادبیات، حدود ۵۰٪ با TCAs، حدود ۲۰٪ با SRIs یا دیگر ضدافسردگی‌های جدید در اختلال دوقطبی نوع I و حدود ۵٪ تا ۱۰٪ با SRIs یا دیگر ضدافسردگی‌های جدید در اختلال دوقطبی نوع II می‌باشد. متعادل کننده‌های خلق در مورد میزان مصرف درمانی، پیش آمدن ضدافسردگی ناشی از مانیا را پایین می‌آورند.

علاوه بر این، در مصرف‌های بالاتر، ممکن است یک ارتباط ریسک با مقدار مصرف وجود داشته باشد، این داروها نسبتاً در ایجاد مانیای گهگاهی مسئول هستند.

من با توجه به تجربه خود، نیمی از مقدار مصرف ضدافسردگی‌ها را که در افسردگی تک قطبی استفاده می‌کردم برای افسردگی دوقطبی بکار می‌گیرم.

#### جدول ۱-۱۸- خلاصه یافته‌هایی از مطالعات دقیق ضدافسردگی‌ها در افسردگی دوقطبی

**TCAs**: میزان (نرخ) تعویض مانیای بالا، شواهدی در خصوص کارایی بیشتر از **lithium** وجود ندارد.

بازدارنده‌های مونوآمین اکسیداز (**MAOI**): کارایی بهتر از **TCAs** اما با میزان (نرخ) تعویض مانیای بالا؛ moclobemide میزان (نرخ) تعویض پایین‌ترین نسبت به **TCAs** در افسردگی دوقطبی نوع II دارد.

بازدارنده‌های بازجذب **serotonin**: به عنوان یک گروه، میزان (نرخ) تعویض مانیای پایین در افسردگی دوقطبی نوع II دارند، اما ممکن است در افسردگی دوقطبی نوع I متفاوت باشد.

**فلوکستین**: مطالعات غیر توصیفی نتوانسته‌اند کارایی یا مزیت‌های ایمنی را در افسردگی دوقطبی نوع I در مقایسه با **TCAs** یا **lithium** بیان کنند؛ ممکن است در افسردگی دوقطبی نوع II ایمن‌تر باشد، گرچه در مقایسه با افسردگی تک قطبی، هنوز ریسک بیشتری دارد.

**پاروکستین**: بالاترین داده‌های حمایتی را دارد؛ میزان (نرخ) تعویض مانیای پایین‌تری را از **TCAs** دارد، تحمل بهتری را از **valproate** به اضافه **lithium** را دارد؛ کارایی بیشتر از **lithium**، یا **valproate** به اضافه **lithium** را ندارد.

**سرترالین**: مطالعات مستند وجود ندارد.

**سیتالوپرام**: داده‌های باز، کنترل نشده میزان (نرخ) تعویض مانیای پایین را (۰/۶) یافته است.

**فلوکسامین**: ممکن است در افسردگی دوقطبی نوع II ریسک کمتری داشته باشد.

**بوپروپیون**: در مطالعه کوچک کنترل شده، میزان (نرخ) تعویض مانیای پایین‌تری را نسبت به **TCAs** دارد و احتمالاً در ارتباط با میزان مصرف است.

**نفازودون**: ممکن است در افسردگی دوقطبی نوع II ریسک کمتری داشته باشد.

**ترازودون**: مطالعه‌ای انجام نشده است؛ برای بی‌خوابی در اختلال دوقطبی ایده‌آل و مطلوب نمی‌باشد.

ادامه جدول ۱-۱۸- خلاصه یافته‌هایی از مطالعات دقیق ضدافسردگی‌ها در افسردگی دوقطبی

ونلافکسین: ممکن است در افسردگی دوقطبی نوع II ریسک کمتری داشته باشد؛ میزان (نرخ) تعویض مانیای بالاتری از حیث تعداد در مقایسه با **paroxetine** در یک مطالعه افسردگی دوقطبی نوع I گزارش شده است.

میرتازاپین: مطالعه‌ای انجام نشده است.

سلجیلین: احتمالاً ریسک کمتری در ایجاد مانیا دارد.

پرامی‌پکسول: ثابت شده است که در افسردگی دوقطبی مؤثر است، بنظر می‌رسد که ریسک کمی در ایجاد مانیا دارد.

#### \* نکته مفید

در افسردگی دوقطبی، استفاده نیمی از میزان مصرف ضدافسردگی‌هایی که برای افسردگی تک قطبی پیشنهاد شده است قابل قبول است. این رویکرد ریسک مانیای حاد را پایین می‌آورد.

این مقدار مصرف برای کارآیی مفید است و کمتر منجر به مانیای حاد می‌شود. به عنوان مثال، استفاده از bupropion در مصرف "پایین" در افسردگی دوقطبی برای دوره‌ای قبل از افزایش میزان مصرف؛ قابل قبول و حتی ترجیح داده می‌شود؛ بسیاری از بیماران به ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز پاسخ می‌دهند و من به ندرت این مقدار را به بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم/در روز افزایش می‌دهم. به طور مشابه، با paroxetine یا citalopram. من به ندرت نیازی به افزایش بیش از ۳۰ میلی‌گرم / در روز را می‌بینم، وقتی چنین عمل کنم، متوجه می‌شوم که ریسک تعویض مانیا را افزایش داده‌ام.

#### کارآیی برای پیشگیری از افسردگی در اختلال دوقطبی

با کمال تعجب، شواهدی برای کارآیی ضدافسردگی در پیشگیری اپیزودهای افسردگی در اختلال دوقطبی وجود ندارد. پنج مطالعه با imipramine منافی در

مقایسه با lithium در ترکیب‌های متنوع (تنها یا ترکیب شده) وجود دارد و در تمام این نمونه‌ها ثابت نشده بود imipramine به سطوح درمانی lithium به تنهایی اضافه کرده باشد.

من نتیجه گرفته‌ام که TCAs در اثبات مفید بودن برای پیشگیری از افسردگی در اختلال دوقطبی موفق نبوده است و هیچ داده‌ای در خصوص ضدافسردگی‌های جدیدتر در دسترس نمی‌باشد. موضوع اصلی که من را در بکارگیری ضدافسردگی‌های جدیدتر در طولانی مدت محتاط می‌کند، شعار طبی اولین گام، آسیب نرساندن<sup>۱</sup> است. از آنجا که می‌دانیم که TCAs بنظر نمی‌رسد خاصیت پیشگیری داشته باشند و تصور می‌شود که TCAs و دیگر ضدافسردگی‌های جدید ریسک‌های طولانی مدت دارند، لذا نیاز به شواهدی برای اثربخشی طولانی مدت با داروهای جدیدتر قبل از توصیه آنها برای استفاده معمول وجود دارد. هیچ کس نمی‌تواند فرض یا قبول کند که چنین اثربخشی وجود دارد، زیرا هیچ شواهدی برای آن وجود ندارد. هیچ کس از ادبیات افسردگی تک قطبی (که چنین شواهدی وجود دارد) برای ادبیات افسردگی دوقطبی (که وجود ندارد) نمی‌تواند نتیجه‌گیری کند.

### آمادگی ایجاد چرخه‌ی سریع و اثرات طولانی مدت ناستواری خلق

شواهدی وجود دارد که ضدافسردگی‌های استاندارد می‌توانند در واقع دوره اختلال دوقطبی را در طولانی مدت وخیم‌تر کنند. این شواهد به دو طبقه مربوط به هم تقسیم می‌شود: القاء چرخه‌ی سریع و ارتقاء مقاومت درمان.

القاء چرخه‌ی سریع معادل آن است که بگوییم که بیماران با گذشت زمان اپیزودهای خلقی بیشتر و بیشتری را تجربه می‌کنند. زمانی که این اپیزودها چهار بار در سال اتفاق بیافتند، تعریف چرخه‌ی سریع برآورده شده است.

بعضی مطالعات طبیعت گرایانه چنین مشاهده‌ای را با نسبت ۲۵٪ چرخه‌ی سریع جدید یا وخیم‌تر شدن آن داشته‌اند. این بدین معنی است که حدود یک چهارم افرادی که در طولانی مدت با ضدافسردگی‌ها درمان شده‌اند، با گذشت زمان اپیزودهای خلقی بیشتر و بیشتری خواهند داشت به طوری که بیماری دوقطبی چرخه‌ی سریع آنان حتی سریع‌تر می‌گردد.

تأکید بر دو نوع نتیجه با ارزش است. در بعضی بیماران، به نظر می‌رسد که ضدافسردگی‌ها شدت علائم افسردگی را کاهش می‌دهند، غالباً افکار خودکشی را تسکین می‌دهند ولی زمانی که افسردگی جدی است بیماران چرخه‌های بسیار بیشتری از مانیا و افسردگی را تجربه می‌کنند. به تجربه من، بهترین نتایج معمول با استمرار مصرف ضدافسردگی‌ها در اختلال دوقطبی نوع I می‌باشد: بیمار نوسانی از سرحالی دارد ولی احساس کاملاً خوبی ندارد، اگرچه هنوز احساس بهتری نسبت به اپیزودهای خلقی شدیدتر که بدون ضدافسردگی‌ها اتفاق می‌افتند دارد. در گروه دوم بیماران، ضدافسردگی‌ها غالباً منجر به تکرار و کثرت اپیزودهای خلقی شدید می‌شوند، و توقف مصرف ضدافسردگی‌ها منجر به تسکین معنی‌داری می‌گردد و بعضی اوقات منتهی به تسکین کامل علائم می‌شود. این دومین گروه بیماران گروهی هستند که من بیشتر در کار بالینی و خصوصاً کار مشاوره‌ای خود می‌بینم.

دومین گروه گسترده از اثرات ضدافسردگی در اختلال دوقطبی، افزایش مقاومت به درمان است. این اثر مشابه آن چیزی است که در انتهای پاراگراف قبل توصیف شده است. غالباً در ارتباط با ضدافسردگی شدید مربوط به چرخه‌ی سریع می‌باشد، بیماران همچنین مقاوم به درمان هستند. آنان به متعادل کننده‌های خلق استاندارد از قبیل lithium یا حتی آن داروهای ضدتشنج که دارای منافع بیشتر در بیماری چرخه‌ی سریع هستند، پاسخ نمی‌دهند. ترکیبی از متعادل کننده‌های خلق بی‌تأثیر می‌باشند. در این نمونه‌ها، ضدافسردگی غالباً به عنوان یک ناستواری خلق منافع متعادل کننده‌های خلق را خنثی و بی‌اثر می‌کند. اصطلاح تخریب کننده خلق، اثرات

ضد درمانی اساسی از ضدافسردگی‌ها را در این بیماران برجسته و روشن می‌کند. تنها مداخله بسیار مؤثری که من در بیماران با اختلال دوقطبی مقاوم به وجود آوردم که به بیشترین بهبودی منجر شد، افزودن یک دارو نبود، بلکه ادامه ندادن ضدافسردگی‌ها بود. من غالباً تاریخچه‌ای از استفاده قاطعانه ضدافسردگی‌ها و حداقل مصرف متعادل کننده خلق را دیده‌ام ولی با این وجود نسبت به متعادل کننده‌های خلق در مورد بیمار مقاوم به درمان قضاوت می‌شود.

به عنوان مثال، فردی ممکن است به مدت یک دهه یک ضدافسردگی یا ضدافسردگی دیگری را دریافت کند بدون این که آن ضدافسردگی را کنار بگذارد و در طول آن مدت ممکن است دوره‌های آزمایش بالینی (غالباً کوتاه) با lithium ، valproate و carbamazepine را داشته باشد. بیمار به دارو پاسخ نداد و او به عنوان عدم پاسخ به متعادل کننده‌های خلق شناخته شد. من نتیجه‌گیری می‌کنم که بیمار هرگز یک دوره آزمایش درمانی از متعادل کننده خلق واحد را دریافت نکرده است، زیرا مصرف لازم ضدافسردگی در آن دوره ممکن است با منافع متعادل کننده خلق همراه باشد. یک راه حل می‌تواند توقف داروهای ضدافسردگی بیمار باشد و تکرار دوره‌های آزمایشی بالینی از مصرف متعادل کننده خلق بدون داروهای ضدافسردگی.

### نقش مناسب ضدافسردگی‌ها در اختلال دوقطبی چیست؟

پاسخ ساده و صریحی درباره‌ی این موضوع وجود ندارد، اما من نقطه نظر شخصی خود را در جدول ۲-۱۸ به اختصار آورده‌ام. قبول این موضوع که باید از مصرف ضدافسردگی‌ها در درمان اختلال دوقطبی اجتناب کرد، نادرست است. این باور نیز اشتباه است که ضدافسردگی‌ها باید به صورت قاطعانه در اختلال دوقطبی بکار روند. حقیقت جایی مابین این دو قرار گرفته است و من معتقدم گرایش بیشتر به حالت اول باشد.

در بسیاری از موردهای افسردگی دوقطبی حاد، ضدافسردگی‌ها غیر ضروری هستند. در واقع، بیمارانی که در حال حاضر از متعادل کننده‌های خلق استفاده نمی‌کنند، باید آن را مصرف کنند. یک متعادل کننده خلق برای درمان طولانی مدت ضروری است و همچنین می‌تواند برای اثر ضدافسردگی حاد نیز کافی باشد. اگر بیماری در حال حاضر از متعادل کننده خلق استفاده می‌کند و عود افسردگی دارد، افزودن یک متعادل کننده خلق دیگر می‌تواند مفید باشد، زیرا آن بیمار نیاز به اثر پیشگیرانه متعادل کننده خلق دارد. دومین متعادل کننده خلق نیز می‌تواند اثر کافی ضدافسردگی حاد را بوجود آورد. از این رو، بیماران ممکن است به علت مصرف چندین متعادل کننده خلق، اثرات جانبی زیادی نیز داشته باشند. در این حالت، یکی از داروها ممکن است به میزان مصرف کمتری بکار رود یا شاید یک ضدافسردگی ممکن است اضافه شود. همچنین نمونه فردی با افسردگی بسیار شدید و با افکار جدی خودکشی وجود دارد که در چنین موردی، درمان هر چه سریعتر با ضدافسردگی لازم و واجب است و لذا استفاده از ضدافسردگی همراه با یک متعادل کننده خلق از ابتدا احتمالاً مجاز و موجه است.

#### جدول ۲-۱۸- نقش‌های مناسب ضدافسردگی‌ها در اختلال دوقطبی

##### ۱ افسردگی دوقطبی شدید

- ۲ افکار خودکشی جدی در ارتباط با افسردگی دوقطبی محض
- ۳ عود افسردگی دوقطبی حاد به رغم مصرف متعادل کننده‌های خلق مناسب
- ۴ تحمل ناپذیری متعادل کننده‌های خلق چندگانه برای افسردگی دوقطبی حاد

می‌خواهم به بسیاری از پژوهشگران و متخصصین بالینی که از حمایت من در خصوص احتیاط در مصرف ضدافسردگی در اختلال دوقطبی مخالف هستند اشاره کنم. در اینجا برایم امکان آن نیست که نقطه نظرم را به تفصیل شرح دهم، که آن را در بخش مطالعات پیشنهادی آورده‌ام، اما می‌خواهم که مطالعه کنندگان بدانند که افرادی با نقطه نظرهای متفاوت وجود دارند. فقط می‌خواهم در اینجا تأکید کنم که من چنین پیشنهاد و نظری ندارم که افسردگی اساسی درمان نشود یا نادیده گرفته شود یا فکر خودکشی جدی تلقی نشود. در این خصوص



بحث نمی‌کنم که هرگز نباید در اختلال دوقطبی از ضدافسردگی استفاده کنیم، فقط این که نباید بطور عادی از آن استفاده کنیم. من استفاده از ضدافسردگی‌ها را در تعدادی از بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی حمایت می‌کنم، ولی نه در مورد اکثریت، اما این به معنای اصلاً استفاده کردن از آن نمی‌باشد.

در بیمارانی که به ضدافسردگی‌ها پاسخ می‌دهند، یک اقدام، کاستن ضدافسردگی است. اگر افسردگی عود کند، یک دارو متعادل کننده خلق دیگر می‌باید با کم کردن ضدافسردگی و تا قطع آن اضافه شود. اگر توقف ضدافسردگی به علت عود افسردگی موفق نباشد، در این صورت آن بیماران ممکن است نیاز به درمان طولانی مدت با ضدافسردگی داشته باشند. این بیماران به تجربه من، حداکثر حدود ۲۰٪ موارد را در بر می‌گیرند. در ۸۰٪ موارد دیگر، اختلال دوقطبی، شامل علائم افسردگی، می‌تواند با حداقل یا بدون مصرف هیچ ضدافسردگی درمان گردد.

راه دیگر تفکر در این باره که چه فردی باید ضدافسردگی دریافت کند به وسیله Terrence Ketter مطرح شده است، که این رویکرد شامل ارزیابی با توجه به تشخیص زیرگونه و چرخه‌ای سریع (جدول ۳-۱۸) است. این قوانین کلی بستگی به شواهدی دارد، که ضدافسردگی‌ها می‌توانند در بیماری دوقطبی نوع II از ریسک کمتری برخوردار باشند تا در بیماری دوقطبی نوع I و همینطور می‌توانند از ریسک بیشتری در چرخه‌ی سریع برخوردار باشند تا بیماری دوقطبی غیر چرخه‌ی سریع. اگر بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I با چرخه‌ی سریع باشد، ضدافسردگی‌ها به طور کلی باید اجتناب شوند. اگر بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I بدون چرخه‌ی سریع باشد، یا بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی نوع II اما با چرخه‌ی سریع باشد، ضدافسردگی‌ها در چنین شرایطی می‌تواند همانطور که قبلاً شرح داده شد در شرایط مناسب استفاده گردد. اگر بیمار اختلال نوع II غیر چرخه‌ی سریع دارد، مصرف ضدافسردگی می‌تواند ریسک کمتری داشته باشد. هیچ یک از این قوانین مطلق نیستند، البته با بیمارانی که گهگاه مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I یا چرخه‌ی سریع هستند نیاز به مصرف طولانی مدت ضدافسردگی

می‌باشد و همانطور پیامدهای ضعیف با ضدافسردگی‌ها در برخی بیماران با اختلال دوقطبی نوع II غیر چرخه‌ی سریع وجود دارد.

#### جدول ۳-۱۸- معیار دوره و تشخیص برای مصرف ضدافسردگی

نوع II	نوع I	
مصرف با احتیاط	اجتناب*	چرخه‌ی سریع
استفاده*	مصرف با احتیاط	غیر چرخه‌ی سریع

### داروهای شبه - ضدافسردگی<sup>۱</sup>

با وجود ریسک و خطرات ضدافسردگی‌های استاندارد، من از نظر بالینی تفکر درباره‌ی دیگر داروهای روان گردان که می‌توانند اثرات ضدافسردگی داشته باشند را مفید می‌دانم، اما در حد معتدل، و در نتیجه امکان کمتری دارد که موجب مانیا یا تخریب خلق در طولانی مدت شوند. بار دیگر، تجربه من، این است که بالا بردن خلق از افسردگی حاد در افسردگی دوقطبی (با برخی استثناها) خیلی مشکل نیست؛ مشکل بالا بردن خلق بدون افزایش بیش از حد مانیا یا چرخه‌ی سریع می‌باشد. از این رو داروهای "شبه - ضدافسردگی" می‌توانند در بعضی موارد بیش از داروهای ضدافسردگی کامل، مفید باشد. منظورم داروهایی است که خلق را به آرامی و به ملایمت افزایش می‌دهند، و در نتیجه موجب تعویض مانیک کمتر می‌گردند. به تجربه من، و بر اساس بعضی مطالعات، مفیدترین داروها از این نسخ selegiline و pramipexole هستند.

\* این‌ها قوانین کلی پیشنهادی هستند که مطلق نمی‌باشند. فرد می‌تواند از ضدافسردگی‌ها در بیماران دوقطبی نوع I چرخه‌ی سریع گهگاهی استفاده کند و در بعضی بیماران دوقطبی نوع II غیر چرخه‌ی سریع از آن اجتناب کند. این جدول بر اساس مکاتبه شخصی از Terrance Ketter گرفته شده است.

1 - Antidepressant-Like Agent

Selegiline (Deprenyl) یک MAOI انتخابی است که اساساً بازدارنده MAO-B در میزان مصرف‌های پایین (بیشتر در کاتابولیسیم dopamine) تا MAO-A (بیشتر serotonin و کاتابولیسیم norepinephrine) می‌باشد. از آنجا که اثرات MAO-A موجب اکثر ریسک‌های جدی با MAOIs می‌باشد (خصوصاً بحران tyramine-associated hypertensive)، مصرف selegiline در میزان پایین (۵ تا ۱۰ میلی‌گرم/در روز) مستلزم پرهیز خاص غذایی نیست و در ریسک کمتری از تداخلات دارویی جدی دارد. Selegiline با این میزان مصرف تأیید شده FDA برای درمان بیماری پارکینسون است و به عنوان یک داروی الحاقی به levodopa می‌باشد. ولی selegiline در همین حد میزان مصرف می‌تواند در بعضی افراد اثر خفیف تا متوسط ضدافسردگی را داشته باشد؛ به تجربه من، این اثر می‌تواند نسبتاً در اختلال دوقطبی سودمند باشد. در میزان مصرف‌های بالاتر (۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم/در روز)، selegiline همچنین MAO-A را مسدود می‌کند و آنگاه مانند یک MAOI دیگر عمل می‌کند که نیاز به رژیم خاص غذایی و ریسک تداخل دارویی جدی دارد (گرچه هنوز شاید به نوعی ریسک‌های کمتری برای هر دو موضوع باشد تا با دیگر MAOIs).

Pramipexole (Mirapex) یک گیرنده دردناک D3 – dopamine انتخابی است و نیز تأیید FDA را برای درمان پارکینسون، به عنوان داروی الحاقی به levodopa دارا است. گیرنده‌های D3 معمولاً موضع یابی استقرار در مناطق لیمبیک<sup>۱</sup> مغز را دارند و تصور می‌شود که اثرات خلقی را اعمال کنند. در یک مطالعه دوسو-کور pramipexole بسیار از دارونما مؤثرتر بود و تأثیر مشابهی مانند fluoxetine برای افسردگی تک قطبی حاد داشت. در یک مطالعه دوسو-کور دیگر، pramipexole مؤثرتر از دارونما در درمان افسردگی دوقطبی حاد، بدون القای مانیای حاد بود.

داده‌های طبیعت گرایانه حاکی از آن هستند که مانند تمام ضدافسردگی‌ها، pramipexole می‌تواند باعث مانیا شود. بار دیگر بنظر می‌رسد که این ریسک بطور کلی در ارتباط با مقدار مصرف کم باشد. میزان مصرف معمول برای افسردگی ۰/۵ تا ۲ میلی‌گرم و دوبار در روز می‌باشد، که بسیار کمتر از میزان مصرف تأیید شده توسط FDA برای بیماری پارکینسون می‌باشد (که غالباً مصرف آن دوبرابر یا بیشتر است). در مقدار مصرف‌های بالا، بعضی موارد حملات خواب وجود داشته است. در غیر این صورت ایمن و تحمل پذیر است. بعضی اوقات این دارو می‌تواند در بیماران به نوعی احساس نگرانی یا برانگیختگی ایجاد کند، همانطور که فرد از مکانیسم dopaminergic انتظار دارد.

## راهبردهای درمان برای اختلال دوقطبی مقاوم

### مفاهیم اساسی

- تنها یک سوم بیماران به تک درمانی متعادل کننده خلق به میزان کافی پاسخ می‌دهند.
- چند دارویی مؤثر شامل متعادل کننده خلق متعدد است، که با دقت انتخاب شده‌اند تا بهترین ترکیب را برای بیمار ارائه دهند.
- تأکید بر متعادل کننده‌های خلق، ضدافسردگی‌ها را به حداقل می‌رساند.
- عدم رعایت یا تخطی یک دارو مهم می‌باشد. مصرف یک بار در روز ساده و کلیدی است.
- ضد افسردگی‌ها احتمالاً در حدود ۲۰٪ بیماران مقاوم به درمان مورد نیاز است، و آنها اساساً به شدت افسردگی و خودکشی کمک می‌کنند، گرچه به قیمت نوسانات بی وقفه خلق صورت گیرد.

### یک راه برای سلامتی، و راههای بسیاری برای بیمار بودن

ویژگی کلیدی اختلال دوقطبی پیچیدگی بالینی آن می‌باشد (جدول ۱-۱۹). در افسردگی تک قطبی یا اسکیزوفرنیا، بیماران یا سلامت هستند (سرحال یا نه سایکوتیک)، یا ناخوش (افسرده یا سایکوتیک). در اختلال دوقطبی، بیماران تنها به یک روش می‌توانند (سرحال) باشند اما آنها به پنج روش می‌توانند بیمار باشند (افسردگی، مانیا، هیپومانیا، مختلط و چرخه‌ی سریع). برای نمونه، اثرات ضدافسردگی‌ها مشکل و پیچیده هستند. در افسردگی تک قطبی، ضدافسردگی‌ها به سرحالی کامل، سرحالی نسبی، یا بدون هیچ تغییری منتهی می‌شوند. در اختلال دوقطبی، ضدافسردگی‌ها ممکن است بدون هر گونه مزیتی با تداوم افسردگی قطعی، منافع جزئی در افسردگی باقی مانده، سرحالی موقتی

بسیار زود با برگشت افسردگی به دنبال آن، هیپومانیا موقت، یا با سرحالی یا مانیای کامل، یا تغییر فوری به یک مانیای کامل، دنبال و منجر می‌شود. اگر هیچ کدام از این پیامدها صورت نگیرد، ضدافسردگی‌ها می‌توانند سرحالی مستمر را به وجود آورند. به همین نحو، داروهای نورولپتیک می‌توانند هیچ گونه مزایایی نداشته باشند، و ممکن است فقط سرحالی موقت را که با افسردگی دنبال می‌شود ایجاد کنند، و یا موجب یک تغییر فوری به افسردگی کامل، همراه با بسیاری تغییرات دیگر گردد.

#### جدول ۱-۱۹- سناریوهای درمان در اختلال دوقطبی مقاوم\*

##### سناریوی ۱

گام ۱- Lithium (بدون پاسخ)

گام ۲- تعویض به valproate (۲۵٪ پیشرفت در YMRS)

گام ۳- تعویض به lamotrigine (۲۵٪ پیشرفت در YMRS)

گام ۴- ترکیب lamotrigine و risperidone (۴۵٪ پیشرفت در YMRS)

گام ۵- افزودن topiramate (۶۰٪ پیشرفت در HDRS)

گام ۶- افزودن lithium (۸۰٪ پیشرفت در HDRS)

##### سناریوی ۲

گام ۱- Valproate (تحمل نکردن به علت افزایش وزن)

گام ۲- تعویض به lithium (۲۵٪ پیشرفت در YMRS)

گام ۳- افزودن ziprasidone (عدم افزایش سودمندی)

گام ۴- افزودن topiramate (عدم افزایش سودمندی)

گام ۵- تعویض به carbamazepine (تحمل نکردن به دلیل خواب آلودگی و رخوت)

گام ۶- تعویض به oxcarbazepine (۵۰٪ پیشرفت در YMRS)

گام ۷- افزودن quetiapine (۷۵٪ پیشرفت در YMRS)

\* در سناریو ۱، پیشرفت افزایش تدریجی با افزودن داروها صورت می‌گیرد. در سناریو ۲، داروهای چندگانه مؤثر نیستند یا قابل تحمل نمی‌باشند. به تنهایی یا در ترکیب و بیمار به علت افزایش وزن، تمایل به مصرف داروهای زیاد را ندارد. ترکیب‌های خلاقانه مورد نیاز است. در سناریو ۳، ترکیب valproate و lithium بیشترین فایده را دارند، اما در نهایت افزایش منابع سودمندی با نورولپتیک‌های غیر معمول صورت می‌گیرد.

## ادامه جدول ۱-۱۹- سناریوهای درمان در اختلال دوقطبی مقاوم

سناریوی ۳

گام ۱- Lithium (بدون پاسخ)

گام ۲- Valproate (۴۰٪ پیشرفت در HDRS)

گام ۳- افزودن lithium (۶۵٪ پیشرفت در YMRS)

گام ۴- افزودن olanzapine (۸۵٪ پیشرفت در YMRS)

HDRS=Hamilton Depression Rating scale; YMRS=Young Mania Rating Scale

از این رو پیچیدگی چرخه‌ی اختلال دوقطبی غالباً دانستن این موضوع که آیا یک دارو مفید است یا خیر را کاملاً مشکل می‌سازد. متعادل کننده‌های خلق حداقل به نوعی و برای مدتی روشن و صریح می‌باشند. آنها یا چرخه را کاهش می‌دهند و یا نمی‌دهند. حتی برای قضاوت درباره این موضوع، با وجود این باید اطلاعات صحیح و طولانی مدت درباره دوره ناخوشی بیمار وجود داشته باشد.

### راهبردهای کلی

عقیده من این است که هر بیماری با اختلال دوقطبی که مقداری توانایی و ظرفیت برای پاسخ به درمان دارد به یک ترکیب خاص از داروهای متعادل کننده خلق پاسخ خواهد داد. این ترکیب به دلیل تفاوت‌های بیولوژیکی از هر فرد به فرد دیگر متفاوت است، اما یافتن یک ترکیب موفق، مانند کلیدی برای یک قفل می‌باشد. این فرآیند کشف مانند پیشنهادی که گاهی بیماران مطرح می‌کنند کاملاً دلبخواهی نیست. این یک ترفند یا حدس و گمان قریب به یقین است.

### ❖ نکته کلیدی

در بهترین وضعیت، فقط یک سوم از بیماران با اختلال دوقطبی به یک متعادل کننده خلق واحد تأیید شده مانند lithium یا valproate جواب خواهند داد.

دوره‌های آزمایشی تک درمانی اولیه به بهبودی کامل منجر نخواهند شد، بسیاری از بیماران به دو یا تعداد بیشتری از داروها نیاز دارند.

همانطور که اخیراً بحث شده است، انتخاب ترکیب‌های دارویی می‌تواند بر اساس شواهد علمی در دسترس و داروهای ذهنی (اما مهم) مانند ترجیح بیمار و تغییرپذیری اثرات جانبی از هر بیمار به بیمار دیگر برنامه ریزی شوند.

در اصل، هدف متخصص بالینی دستیابی به احساس سرحالی دائمی است. این موضوع با یافتن ترکیبی در برقراری تعادل سرحالی، به جای بازگشت به حالت مانیا یا افسردگی تکمیل می‌گردد. این تعادل معمولاً (حداقل در اختلال دوقطبی نوع I) با ترکیبی از حداقل یک متعادل کننده خلق اولیه (valproate, lamotrigine, lithium یا carbamazepine: بخش دوم، فصل چهار را ببینید) و یک دارو یا داروهای بیشتری از متعادل کننده خلق الحاقی (مانند داروهای نورولپتیک غیر معمول و دیگر داروهای ضد تشنج جدید) به دست می‌آید. ما باید همچنین به خاطر داشته باشیم که تمرکز را بر درمان طولانی مدت قرار دهیم.

### داروهایی که به مقاومت در درمان منجر می‌گردند

مقاومت به درمان به عنوان برگشت طولانی مدت علی رغم تک درمانی مناسب با lithium یا یک متعادل کننده خلق اولیه قابل مقایسه تعریف شده است و به طور تقریبی در دو سوم بیماران با اختلال دوقطبی اتفاق می‌افتد. عوامل متعددی به مقاومت در درمان در اختلال دوقطبی مربوط هستند که مهم‌ترین آنها مصرف بیش از اندازه ضدافسردگی، تشخیص اشتباه، سوء مصرف مواد هم زمان و عدم رعایت و تخطی نسبت به دارو می‌باشند.

استفاده بیش از اندازه از داروهای ضدافسردگی در اختلال دوقطبی در بخش چهارم، فصل شش مفصل بحث شده است. همانطور که اشاره شد، شواهد خوبی وجود دارد که ضدافسردگی‌ها می‌توانند به عنوان متعادل کننده‌ها عمل کنند و مزایا و منافع



متعادل کننده‌های خلق را خنثی و بی اثر کنند. ضدافسردگی‌ها می‌توانند چرخه‌ی سریع را به وجود آورند و موجب اپیزودهای خلقی بیشتر و بیشتر با گذشت زمان شوند و در نتیجه دوره طولانی مدت، اختلال دوقطبی را بدتر و وخیم‌تر کنند. اگر آنها بیش از حد مصرف گردند، می‌توانند یک ویژگی اصلی از پاسخ ندادن بیمار در درازمدت محسوب شوند. غالباً در مشورت با بیمارانی که یک تاریخچه درمان مقاوم دارند، من دریافت‌ام که مصرف ضدافسردگی در درمان‌های گذشته آنان ثابت و همیشگی است. متعادل کننده‌های خلق غالباً فقط برای دوره‌های آزمایشی کوتاه که چند ماه یا کمتر می‌باشند مصرف می‌شوند، اما ضدافسردگی‌ها یک نوع یا چند نوع برای سالها تداوم می‌یابند. زمانی که تاریخچه درمان را به دست می‌آوریم، بسیار مهم است که نه فقط دارویی که استفاده می‌گردد، بلکه داروهایی که با یکدیگر مصرف می‌شوند را مورد توجه قرار دهیم. مصرف ضدافسردگی هم زمان غالباً یک عامل مؤثر اساسی در عدم پاسخ گویی به متعادل کننده‌های خلق است.

در چنین بیمارانی، اولین گام در درمان، متوقف کردن ضدافسردگی‌ها و امتحان کردن متعادل کننده‌های خلق بدون ضدافسردگی‌ها است. اگر lithium یا valproate یا دیگر داروها با "شکست" روبرو شوند، اما بیمار همیشه یک ضدافسردگی را مصرف کرده باشد، من معتقدم که بیمار هرگز یک دوره آزمایشی درمانی از متعادل کننده‌های خلق را نداشته است. یک دوره آزمایشی درمانی را lithium به تنهایی، valproate به تنهایی و یا متعادل کننده‌های خلق در ترکیب در نبود مصرف ضدافسردگی هم زمان تشکیل می‌دهد.

یک عامل مهم کلی دیگر در درمان اختلال دوقطبی صعب‌العلاج، تشخیص اشتباه است. همانطور که قبلاً اشاره شده است، به نظر می‌رسد که حدود ۴۰٪ از بیماران با اختلال دوقطبی در آمریکا اساساً به اشتباه افسردگی تک قطبی تشخیص داده شده‌اند. در این بیماران، ضدافسردگی‌ها با پیامدهای بسیاری تجویز شده است. بیماران اپیزودهای افسردگی بیشتر و بیشتر را تجربه کرده‌اند و معمولاً خلق مانیک یا

هیپومانیک را دارند. زمانی که اختلال دوقطبی بالاخره تشخیص داده شد که معمولاً یک دهه بعد از اولین مراجعه بیمار برای درمان مسائل روانی است، ناخوشی بیمار می‌تواند مقاوم به درمان باشد. یک بیمار ۲۰ ساله با دو اپیزود خلقی خیلی بیشتر به lithium پاسخگو است تا یک بیمار ۳۰ ساله قدیمی که ده اپیزود خلقی داشته است. ما نیاز به این تلاش داریم که اختلال در آن بیمار ۲۰ ساله را با دقت تشخیص دهیم، تا از وضعیت دشوار پاسخ ندادن به درمان در دهه‌های بعدی اجتناب کنیم.

سوء مصرف مواد عامل مهم دیگری است که در اختلال دوقطبی یک قانون است تا یک استثناء. حدود ۶۰٪ بیماران با اختلال دوقطبی همچنین سوء مصرف مواد را در بعضی از مقاطع زندگی خود تجربه می‌کنند. اختلال دوقطبی شایع‌ترین تشخیص محور I در ارتباط با سوء مصرف مواد می‌باشد، که از افسردگی تک قطبی شایع‌تر است. غالباً، شرایط همبودی طرح زیر را دارا می‌باشد: یک نوجوان سوء مصرف مواد را شروع می‌کند و مقدار مصرف را در دهه ۲۰ سالگی خود افزایش می‌دهد. در دهه ۳۰ سالگی، فرد به طور متناوب به دنبال درمان است، و متخصص بالینی متوجه بسیاری از علائم افسردگی و احتمالاً علائم مانیا می‌شود. متخصصین بالینی معمولاً علائم خلقی را به عنوان علائم ثانویه برای سوء مصرف مواد تلقی می‌کنند و هیچ‌گونه درمان‌های خلقی داده نمی‌شود. اگر آنان معالجه شوند، متخصصین بالینی احتمال بیشتری دارد که ضدافسردگی‌ها را برای علائم افسردگی به جای متعادل کننده‌های خلق برای علائم مانیک استفاده کنند که بخشی از آن به دلیل این است که نشانگان افسردگی در مقایسه با علائم مانیا اغلب کمتر مبهم هستند و بیشتر بارز و چشمگیر می‌باشند.

من قویاً رویکرد مخالف را توصیه کرده‌ام. افسردگی می‌تواند توسط مصرف مواد بسیاری و مانیا با مصرف مواد کمتری اتفاق بیافتد. منطقی این است که جهت تشخیص و درمان افسردگی تک قطبی، اگر شانس یک دوره فقدان مصرف مواد برای ارزشیابی افسردگی ثانویه وجود داشته باشد، صبر کنید. چون بسیاری از بیماران اختلال دوقطبی دارند، مصرف ضدافسردگی‌ها به طور کورکورانه یا بدون هدف

می‌تواند مسأله را بدتر کند. به عکس، مانیای ثانویه نادر است و اگر اتفاق بیافتد، معمولاً فقط یک تا سه بار پیش می‌آید. با وجود این فردی با ده اپیزود مانیا که سوء مصرف کوکائین دارد به طور صحیح و درست نمی‌توان برای او تشخیص مانیای ثانویه ناشی از مصرف کوکائین را مطرح کرد. سوء مصرف مواد که با اختلال دوقطبی همبودی دارد به ندرت بدون درمان بیماری دوقطبی برطرف می‌شود. چون بیشتر بیماران با اختلال دوقطبی سوء مصرف مواد دارند، این به آن معنا است که بی میلی به درمان اختلال دوقطبی در وضعیت سوء مصرف مواد به فقدان درمان یا بهبودی برای بیشتر افراد با اختلال دوقطبی منتج می‌گردد. این موضوع مسلماً قابل قبول نیست. ولی نظر من این است که نشانگان مانیک در وضعیت سوء مصرف مواد غالباً بدون درمان رها شده است.

عدم پذیرش دارو مشکل اساسی دیگری است که به فقدان بهبودی در اختلال دوقطبی کمک می‌کند. همانطور که قبلاً توضیح داده شده است، مصرف یک بار در روز جنبه مهمی است که عدم همکاری را کاهش می‌دهد. توجه به اثرات *nocebo* مانند توجه به اثرات جانبی نیز مهم و با ارزش است. افزایش وزن و مشکلات شناختی از مهم‌ترین موضوع‌های مطرح و قابل توجه می‌باشند. بیماران نیاز دارند که در مورد نگرانی‌های ناشی از اثرات جانبی جدی گرفته شوند و باید در مورد محدودیت‌های انتخاب‌های واقعی خودآگاه شوند. فرآیند یین<sup>۱</sup> و یانگ<sup>۲</sup> از سازش بین بیمار و متخصص بالینی است.

ویژگی‌های دیگر که در کاهش پاسخی درمانی نقش دارند عبارتند از اپیزودهای مختلط، چرخه‌ی سریع، ویژگی‌های روان پریشی و همبودی بیماری‌های طبی.

۱- Yin - در فلسفه چینی، اصل مادینه جهان

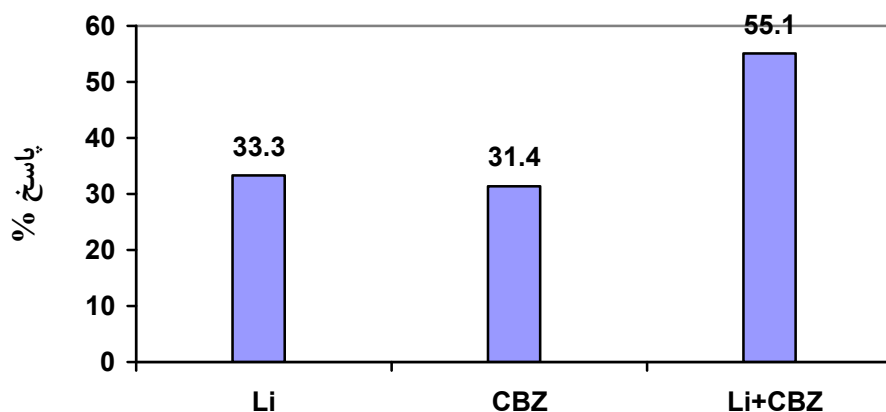
۲- Yang - در فلسفه چینی، اصل نرینه جهان

### راهبردهای مشخص و دقیق برای درمان اختلال دوقطبی مقاوم

متعادل کننده‌های خلق استاندارد به تنهایی مصرف شده‌اند، مانند تک درمانی lithium که بهترین تأثیر را در یک سوم بیماران با اختلال دوقطبی داشته است. ولی این حقیقت به این معنا نیست که نباید این داروها را در دو سوم بیماران دیگر استفاده شود. پاسخ به درمان در اختلال دوقطبی یک فرآیند افزایشی است که فرد در آن به تدریج ترکیب صحیح و درست را پیدا می‌کند. این به آن معنا است که فرد برای اثربخشی نیاز به اضافه کردن دارو، و نه کاهش آن دارد. فرد باید فقط مصرف داروها را به دلیل اثرات جانبی کاهش دهد. به عقیده من، زمانی که سه دارو یا تعداد بیشتری از داروها مصرف می‌شوند نیاز است که تعداد داروها را کاهش یا افزایش دهید. برای نمونه، اگر بیماری سه متعادل کننده خلق مصرف می‌کند، او باید زمانی که دارویی را اضافه می‌کند به طور جدی قطع داروی دیگر را در نظر بگیرد. گاهی اوقات، چهار یا پنج متعادل کننده خلق نیاز است، اما نه به طور معمول.

در هر مورد، از اختلال دوقطبی مقاوم نوع I، من اعتقاد راسخ دارم که یکی از چهار متعادل کننده‌های خلق اولیه باید هسته مرکزی درمان باشد. این داروها عبارتند از: lithium، valproate، carbamazepine و lamotrigine. داروی carbamazepine مشکلاتی را به مداخلات چندگانه دارو افزوده است، و لذا از بسیاری جهات منافع چند دارویی را با کاهش اثرات داروهای افزوده شده خنثی می‌کند. در نتیجه، من طرفدار سه داروی دیگر می‌باشم.

تجویز چند دارویی با متعادل کننده‌های خلق چندگانه در اختلال دوقطبی مقاوم لازم و مفید می‌باشد. چند دارویی با ضدافسردگی‌ها معمولاً سودمند و مفید نمی‌باشد. یک مطالعه نشان داده است که با هر گام مانند ترکیب lithium، valproate، carbamazepine بهبودی تدریجی و روشنی ایجاد گردیده است (شکل ۱-۱۹) (Denicoff K. 1997).

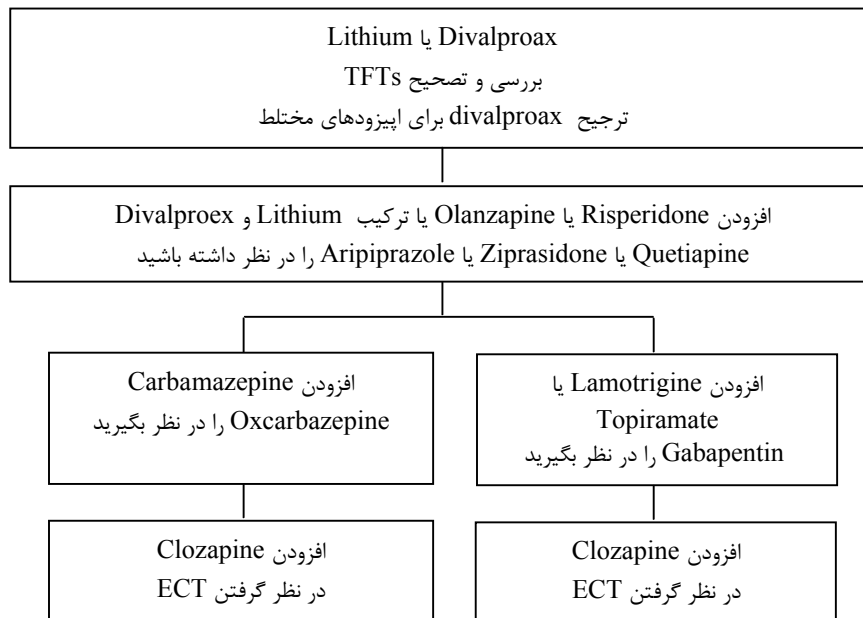


Li: Lithium CBZ: Carbamazepine Li+CBZ: Lithium+Carbamazepine

شکل ۱-۱۹- منافع افزایشی از چند دارویی در اختلال دو قطبی

به طور کلی، من تمایزی میان علائم حاد در دوره تصمیم گیری رژیم‌های چند دارویی که در اختلال دو قطبی مقاوم استفاده می‌کنم، قائل نمی‌شوم. تقریباً در هر موردی، انتخاب من از میان فهرست داروهای متعادل کننده خلق می‌باشد، هر چند بعضی اختلاف‌های جزئی وجود دارند. همانطور که در شکل ۱۹-۲ نشان داده شده است، من با lithium یا valproate شروع می‌کنم. انتخاب دارو مربوط به بیمار است و نه من. من اثرات جانبی و منافع و مزایای کامل را توضیح داده و اجازه می‌دهم که بیمار خودش انتخاب کند. انتظار می‌رود که یک سوم از بیماران به یک دارو یا دیگر داروها پاسخ دهند. اگر مناسب باشد، من ممکن است lamotrigine یا carbamazepine را توصیه کنم. من بخصوص تمایل دارم که تک درمانی lamotrigine را برای افسردگی دو قطبی حاد پیشنهاد کنم. در دو سوم بقیه بیماران که lithium، valproate و یا lamotrigine را مصرف می‌کنند، اما در مورد بیماران که تا حدی به این داروها پاسخ می‌دهند یا هیچ گونه پاسخی نمی‌دهند، من معمولاً یک نورولپتیک غیر معمول را اضافه می‌کنم. اگر نشانگان افسردگی غالب باشد، من تمایل

دارم که از میان نورولپتیک‌های غیر معمول ziprasidone یا aripiprazole را تجویز کنم. به رغم مطالعات بسیار عالی که حمایت کننده اثربخشی olanzapine، خواب آلودگی یا رخوت و افزایش وزن است غالباً آن را کمتر برای بیماران خوشایند می‌سازد. Risperidone مانند quetiapine یک جانشین خوب است. من ممکن است در این صورت lithium، valproate و یک نورولپتیک غیر معمول را ترکیب کنم یا شاید یک ضد تشنج جدید مانند topiramate را به valproate همراه با یک نورولپتیک غیر معمول را اضافه کنم. در این مقطع، اثرات جانبی به علت افزایش دارو ممکن است یک مشکل باشد و من غالباً لازم است داروها را کاهش دهم همانطور که بعداً آنها را افزایش می‌دهم. Oxcarbazepine یک جانشین خوب برای carbamazepine است که خیلی بهتر تحمل شده است و مداخلات دارویی بسیار کمی را در درمان چند دارویی دارد. Gabapentin می‌تواند بخصوص برای بی‌خوابی یا علائم نگرانی و هیجان اضافه گردد.



شکل ۲-۱۹- راهبردهایی برای درمان اختلال دوقطبی مقاوم

Clozapine در این مقطع به دلیل امکان مسمومیت به عنوان آخرین چاره مفید است. ضد تشنج‌های جدیدتر با داده‌های پژوهشی کمتر، مانند levetiracetam یا zonisamide، نیز ممکن است در نظر گرفته شوند. این رویکرد بهترین شیوه برای درمان افسردگی دوقطبی مقاوم است، بخصوص زمانی که اکثر علائم مشخص مانیا، مختلط یا چرخه‌ی سریع هستند. جدول ۱-۱۹- سه سناریوی درمان را شرح داده است.

اگر اکثر علائم برجسته نشان دهنده افسردگی باشند، من رویکرد مشابه را انتخاب می‌کنم، شاید طرفداری از داروهایی کنم که اثرات ضد افسردگی معلوم و مهم‌تری دارند مانند lithium، lamotrigine و ziprasidone. معه‌ذا، در بعضی بیماران (به تجربه من معمولاً حدود ۲۰٪)، اختلال دوقطبی مقاوم به عنوان نشانگان افسردگی بیان شده است که به چند دارویی متعادل کننده‌های خلق به اندازه کافی پاسخ نداده است. در چنین مواردی، مصرف ضد افسردگی‌ها مناسب می‌باشد. من معمولاً به مصرف paroxetine یا bupropion تأکید دارم، زیرا این دو دارو تنها ضد افسردگی‌های استاندارد می‌باشند که در مطالعات کنترل شده کمترین خطر یا ریسک تعویض مانیای حاد را دارند. اگر paroxetine قابل تحمل یا قابل قبول نیست، citalopram ممکن است یک جانشین خوب باشد، چون بعضی شواهد آشکار از ایمنی را در زمینه ریسک مانیا دارا می‌باشد. من همچنین مایلم داروهای "شبه - ضد افسردگی"، با اثرات dopaminergic خفیف را توصیه کنم (بخش چهارم، فصل شش را ببینید). اگر من استفاده از هر یک از این ضد افسردگی‌ها را تجویز کنم، هنوز تلاش می‌کنم که بیماران بعد از بهبودی وضعیت حاد، آنها را به تدریج کم کنند. هر چند، این احتمال وجود دارد که در حدود ۲۰٪ بیماران، درمان طولانی مدت ضد افسردگی برای نشانگان افسردگی دوقطبی مقاوم لازم باشد.

در دیگر بیماران، ضد افسردگی‌ها در آغاز درمان ضرورت دارد و معمولاً در مورد خودکشی‌های شدید (یعنی با قصد و اقدام فوری) مورد نیاز می‌باشد، اما در این موارد

معمولاً لازم نیست که ضدافسردگی در طولانی مدت مصرف شود. معمولاً ضدافسردگی‌ها می‌توانند با موفقیت در این موارد بعد از بهبودی از اپیزود افسردگی حاد به تدریج کم شوند.

زمانی که ضدافسردگی‌ها غیر قابل اجتناب هستند، تجربه من این است که منافع و مزایای آنها معمولاً زیر آستانه بهینه می‌باشد. بیشتر اوقات، بیماران در حول و حوش سرحالی و بعضی اوقات مانیای خفیف و گاهی افسردگی در نوسان می‌باشند، اما آنها به طور ثابت معمولاً سرحال نمی‌باشند. گاهی اوقات، تصور می‌شود که این بهترین پیامد دست یافتنی در بعضی بیماران است، اگرچه بطور حتم هنوز یک پیامد رضایت بخش نمی‌باشد. معهداً، ضدافسردگی‌ها می‌توانند مزایا و منافع را بوسیله برطرف کردن شدیدترین نشانگان افسردگی ارائه داده و خودکشی را نیز کاهش دهند.