

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



# فارماکوپه بیماری های اعصاب و روان

از سال ۱۹۰۰ تا ۲۰۱۳ میلادی

---





- 
- سرشناسه  
عنوان و نام پدیدآور  
مشخصات نشر  
مشخصات ظاهری  
شابک  
وضعیت فهرست نویسی  
موضوع  
موضوع  
موضوع  
شناسه افزوده  
شناسه افزوده  
رده بندی کنگره  
رده بندی دیویی  
شماره کتابشناسی ملی
- موسوی ارفع، سیدمصطفی، ۱۳۲۴ -  
فارماکوپه بیماریهای اعصاب و روان از سال ۱۹۰۰ تا ۲۰۱۳ میلادی/ تالیف سیدمصطفی موسوی ارفع، هادی کاظمی؛ [برای] بیمارستان فوق تخصصی خاتم الانبیاء (ص)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء.  
تهران: میرماه، ۱۳۹۲.  
ص: ۳۰۴؛ مصور (بخشی رنگی).  
۱۲۵۰۰۰ ریال: ۴-۰۴۷-۳۳۳-۶۰۰-۹۷۸
- فیپا  
داروهای روانپزشکی -- دستنامه‌ها  
روان‌شناسی -- دستنامه‌ها  
دارونامه‌ها -- دستنامه‌ها  
کاظمی، هادی، ۱۳۳۹ -  
بیمارستان تخصصی و فوق تخصصی خاتم الانبیاء (ص)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء  
۱۳۹۲/م۸/ف۳۱۵/رم  
۶۱۵/۷۸  
۳۳۸۲۷۱۶
-

# فارماکوپه بیماری های اعصاب و روان

از سال ۱۹۰۰ تا ۲۰۱۳ میلادی

تألیف:

## دکتر هادی کاظمی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شاهد

رئیس بیمارستان خاتم الانبیاء علیه السلام

و رئیس مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء

## دکتر سید مصطفی موسوی ارفع

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

متخصص روانپزشکی

مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء



مهرنامه

۱۳۹۲ خورشیدی



بیمارستان فوق تخصصی  
خاتم الانبیاء (ص)

## فارماکوپه بیماری های اعصاب و روان از سال ۱۹۰۰ تا ۲۰۱۳ میلادی



مرکز  
تحقیقات  
علوم  
اعصاب  
و  
شفا

تألیف: دکتر سید مصطفی موسوی ارفع، دکتر هادی کاظمی

ناشر: میرماه

گرافیک جلد و متن: مهدیه ناظم زاده

لیتوگرافی و چاپ: قائم چاپ جوربند

صحافی: عطف

نوبت و سال انتشار: نخست/ ۱۳۹۲

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه

قیمت: ۱۲۵۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۳۳۳-۰۴۷-۴

تمام حقوق اثر برای مرکز تحقیقات علوم اعصاب و شفاء محفوظ است.

خیابان ولیعصر (عج) - خیابان رشید یاسمی - بیمارستان فوق تخصصی خاتم الانبیاء (ص)

تلفن: ۸۸۸۸۴۰۴۰

انتشارات میرماه: تجریش، دزاشیب، خیابان شهید رضانی، کوی شهید مرتضی عباسی، پلاک ۲، واحد ۲

تلفن: ۲۲۷۲۲۹۰۱-۲ و ۲۲۷۵۹۲۰۳-۴ فاکس: ۲۲۷۱۹۵۲۳

## پیشگفتار

انسان به موازات پیشرفت‌ها و دستاوردها و انتظارات خود در زندگی، دغدغه‌هایش هم بیشتر شده است. هر که بام بیشتری دارد، برف بیشتری هم نصیبش شده است. طبیعی است که بهبود شیوه‌های زندگی، روابط اجتماعی و مسائل بهداشتی و پزشکی، نقش بسزایی در افزایش رفاه افراد داشته است، اما در کنار آن‌ها، اضطراب‌ها، نگرانی‌ها و روان‌نژندی‌های انسان نیز بیشتر شده است. به علاوه اوضاع اجتماعی، اقتصادی، سیاسی و فرهنگی نابسامان دنیا باعث بروز مشکلات اجتماعی، محیطی، روانی و واکنش‌های بیمارگونه بسیاری در افراد و جوامع شده است، که سبب نابسامانی‌های فردی و اجتماعی در دو سه دهه‌ی اخیر گشته است.

پژوهشگران و صاحب‌نظران امور اجتماعی مکرراً هشدار داده‌اند که در قرن بیست و یکم شاهد رشد روزافزون بیماری‌های اعصاب خواهیم بود. از جمعیت حدود هفت میلیارد نفری دنیا، ۱/۵ تا ۲ درصد به زوال عقل گرفتار شده و ۲۲/۵ درصد مردم به یکی از علائم رفتار و کردار روانی مبتلا شده‌اند. تلاش برای صنعتی‌تر شدن و گسترش سریع و بدون برنامه‌ریزی زندگی ماشینی، سلامت جوامع در حال توسعه را به خطر انداخته و مسائل بهداشتی تازه‌ای را به بار آورده است. مشکلاتی از قبیل ازدیاد بی‌رویه جمعیت، مشکل مسکن، بحران ترافیک، آموزش، بهداشت، آلودگی محیط زیست، گرانی و کمبود مواد غذایی و دارویی. همه‌ی این‌ها با روان‌آدمی سر و کار دارند و به عنوان عوامل مستعد کننده در بیماری‌های روانی به شمار می‌آیند.

بررسی‌ها و تحقیقات نشان داده است که بسیاری از بیماریه‌های شایع روانی در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه، معلول عواملی قابل پیشگیری هستند که خود انسان آنها را ایجاد کرده و گرفتارشان شده است! لذا پیشگیری از بیماری‌ها و برنامه‌های بهداشتی باید از تولد آغاز شود تا از پیدایش ناتوانی‌های جسمی و روانی جلوگیری نماید. طب دنیای امروز و فردا، طب پیشگیری و برنامه‌ریزی برای بهتر زیستن جسمی و روانی و اجتماعی است.

خوشبختانه رشد روزافزون بهداشت روانی در چند دهه‌ی اخیر سبب شده است تا افکار غلط و خرافاتی در مورد بیماری‌های روانی، تا حدودی کنار گذاشته شود. بیماری‌های روانی از آغاز پیدایش بشر وجود

داشته، هیچ فردی در مقابل آن مصونیت ندارد و این خطریست که بشر را مرتباً تهدید می‌کند. اگر بیماری‌های روانی را مانند سایر بیماری‌ها، زود و به موقع تشخیص دهیم و درمان کنیم، به همان نسبت از مزمن شدن و عوارض بعدی آن‌ها کاسته خواهد شد. بیماری‌های روانی مانند سایر بیماری‌ها قابل پیشگیری و درمان هستند و در صورتی که عوامل مسبب آن ریشه‌کن نشوند، مانند علف هرز رشد خواهند کرد.

یکی از عوامل گسترش اختلالات روانی، عدم کفایت آموزش‌هاییست که شخصیت طبیعی و آسیب‌های شخصیتی را به درستی معرفی کنند و به افراد در تحقق یک زندگی سالم کمک کنند. به همین جهت در کشورهای پیشرفته، بودجه‌ی قابل توجهی برای تامین بهداشت روانی مردم از طریق آشناسازی آن‌ها به وسیله‌ی رسانه‌های گوناگون اختصاص یافته است، اطلاع‌رسانی به ویژه انتشار کتب علمی و دقیق در مورد شناخت بیماری‌های روانی و راه‌های پیشگیری و درمان آنها خود یکی از وسایل مهم و موثر کاهش بار بیماری‌ها و اختلالات روانی به شمار می‌آید.

امید است این کتاب در شناخت و درمان بیماری‌های روانی نقش شایانی ایفا نماید و مورد استفاده‌ی روانپزشکان، متخصصان اعصاب و روان و سایر رشته‌های پزشکی و داروسازان قرار گیرد.

تعداد کثیری از استادان، پژوهشگران و همکاران و حتی بیماران در سالیان دراز کسب دانش و تجربه‌اندوزی به میزان زیادی ما را یاری کرده و رهین لطف خود ساخته‌اند که ذکر نام برخی از ایشان را در اینجا بر خود لازم می‌دانیم. از جناب آقای پیرحسین کولیوند مدیریت محترم بیمارستان خاتم‌الانبیاء، خانم دکتر فرزین مسلم زاده و جناب آقای دکتر آرمین مسلمی صمیمانه سپاسگزاریم. امیدواریم خداوند حکیم و مهربان تندرستی و سلامت روح و آرامش روان را به تمامی انسان‌ها عطا فرماید.

مؤلفین

دی ماه ۱۳۹۲



## فهرست

۱۳	اختلالات روان‌پریشی
۲۰	داروهای ضد سایکوتیک نسل اول
۲۱	Haloperidol
۲۲	Droperidol
۲۲	Fluphenazine
۲۳	Loxapine
۲۳	Perphenazine
۲۴	Pimozide
۲۴	Trifluoperazine
۲۴	Thiothixene
۲۵	Chlorpromazine
۲۶	Thioridazine
۲۶	Mesoridazine
۲۷	داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم
۲۹	Risperidone
۲۹	Olanzapine
۳۱	Quetiapine
۳۲	Ziprasidone
۳۳	Aripiprazole
۳۴	Paliperidone
۳۵	Haloperidole
۳۵	Asenapine
۳۶	Lurasidone
۳۷	Clozapine
۴۰	اختلالات افسردگی شدید
۵۸	داروهای مورد استفاده در درمان افسردگی
۵۸	Escitalopram, Citalopram
۶۰	کارایی مقایسه‌ای میان SSRIها
۶۴	Citalopram
۶۴	Escitalopram
۶۵	Fluoxetine

۶۵	.....	Fluvoxamine
۶۵	.....	Paroxetine
۶۶	.....	Sertraline
۷۴	.....	مهار کننده بازجذب نوراپی نفرین - سروتونین
۷۴	.....	Desvenlafaxine
۷۴	.....	Duloxetine
۷۵	.....	Milnacipran
۷۵	.....	Venlafaxine
۷۶	.....	دیگر داروهای ضد افسردگی
۷۶	.....	Agomelatine
۷۷	.....	Bupropion
۷۸	.....	Trazodone
۷۹	.....	Vilazodone
۷۹	.....	سه حلقه‌ای‌ها و چهار حلقه‌ای‌ها
۸۴	.....	Amitriptyline
۸۴	.....	Amoxapine
۸۵	.....	Clomipramine
۸۵	.....	Desipramine
۸۶	.....	Doxepin
۸۶	.....	Imipramine
۸۶	.....	Maprotiline
۸۷	.....	Nortriptyline
۸۷	.....	Protriptyline
۸۷	.....	Trimipramine
۹۳	.....	مهار کننده مونوآمینوآکسیداز
۹۵	.....	Tranlycypromine
۹۵	.....	Phenelzine
۹۶	.....	Selegiline
۹۹	.....	داروهای ضد روان پریشی نسل دوم
۱۰۳	.....	Aripiperazole
۱۰۴	.....	Olanzapine
۱۰۵	.....	Quetiapien
۱۰۵	.....	Risperidone

108	Agomelatine
109	Alprazolam
114	Amantadine
117	Amitriptyline
120	Amobarbital
123	Amoxapine
126	Apomorphine
130	Aripiprazole
136	Asenapine
140	Atomoxetine
141	Benzotropine
143	Bromocriptine
144	Bupropion
151	Buspirone
154	Butabarbital
156	Carbamazepine
161	Citalopram
164	Clomipramine
168	Clonazepam
169	Clorazepate
171	Clozapine
174	Desipramine
177	Desvenlafaxine
178	Duloxetine
180	Entacapone
183	Escitalopram
187	Eszopiclone
190	Ezogabine
194	Felbamate
197	Fluvoxamine
202	Gabapentin
208	Galantamin
212	Invega susena

٢١٢.....	Lacosamide
٢١٦.....	Lamotrigine
٢٢٣.....	Levetiracetam
٢٢٧.....	Levodopa – benserazide
٢٣٠.....	Lithium
٢٣٥.....	Loxapine
٢٣٩.....	Lurasidone
٢٤٢.....	Maprotiline
٢٤٤.....	Memantine
٢٤٨.....	Methylphenidate
٢٥٢.....	Nefazodone
٢٥٥.....	Olanzapine
٢٦٠.....	Paroxetine
٢٦٥.....	Phenobarbital
٢٧١.....	Phenytoin
٢٧٦.....	Selegiline
٢٨٠.....	Sertraline
٢٨٤.....	Thioridazine
٢٨٦.....	Trimipramine
٢٨٨.....	Topiramate
٢٩٠.....	Tranlycypromine
٢٩٢.....	Trazodone
٢٩٥.....	Venlafaxine
٢٩٨.....	Vigabatrin
٣٠٠.....	Zolpidem
٣٠٤.....	منابع

## اختلالات روان‌پریشی

روان‌پریشی بیماری نسبتاً شایعی است و ۳ تا ۵ درصد جمعیت را در مقطعی از زندگی گرفتار می‌کند. متخصصان مراقبت اولیه دو گروه بیمار را تحت پوشش دارند؛ یکی بیماران درمان نشده و دارای علائم و نشانه‌های روان‌پریشی و دیگری بیمارانی که تشخیص آن‌ها مسجل شده و تحت درمان قرار گرفته‌اند. هر متخصصی با گروه وسیعی از بیماران ارتباط دارد و علاوه بر ضرورت آشنایی با علائم و نشانه‌های روان‌پریشی، بایستی واجد مهارت کافی در استفاده از داروهای ضد سایکوز نیز باشد. شیوه بروز و ارزشیابی اختلالات روان‌پریشی مختلف در اینجا مرور می‌شود. مسائل مربوط به داروهای ضد روان‌پریشی، درمان اختلالات روان‌پریشی خاص و روان‌پریشی در جمعیت‌های خاص و درمان غیردارویی روان‌پریشی به طور مجزا بحث می‌شود.

### روان‌پریشی

روان‌پریشی اختلالی در درک واقعیت است، که با توهم، هذیان، یا به هم ریختگی تفکر مشخص می‌شود. وضعیت‌های روانی دوره‌هایی با حالات هیجانی، خشم، تحریک پذیری و سایر اختلالات عملکردی رفتاری است. درمان علامتی روان‌پریشی مناسب است، چه تشخیص داده شده باشد یا ارزیابی‌های تشخیص در حال اجرا باشند.

### توهم

توهم ادراک حسی غلطی است که ممکن است در هریک از حواس پنجگانه رخ دهد. توهم شنیداری رایج‌ترین توهم است، و علاوه بر آن، توهم بینایی، لمسی، چشایی و بویایی نیز ممکن است وجود داشته باشد. معمولاً توهم شنیداری به عنوان علامت روان‌پریشی، در اسکیزوفرنی شیوع بیشتری دارد، در حالی که توهم غیرشنیداری در زمینه مشکلات پزشکی (مانند ترک الکل) امکان بروز بیشتری دارد. نوع توهمی که بیمار تجربه می‌کند می‌تواند تعیین‌کننده‌ی یک تشخیص خاص باشد، اما این یک شاخص قطعی مرضی نمی‌باشد و نباید مانع تشخیص‌های دیگر شود.

### هذیان

باورهای غلطی که به رغم وجود شواهد عینی بر علیه آن، در ذهن بیمار حفظ می‌شود و جزئی از فرهنگ، باور یا خانواده بیمار نمی‌باشد. مثلاً اسکیروفرنی پارانوئیدی الزاماً با هذیان‌های آزاردهنده مرتبط نیست. هذیان‌های اغماض گونه نیز تنها در دوره‌های مانیک اتفاق نمی‌افتد. هذیان بعداً بعنوان خیالی یا غیر خیالی، براساس معقول بودن آن شناخته می‌شود. یک هذیان خیالی آن است که خیلی فوری به وسیله یک مشاهده عینی منحرف شناسایی می‌شود، از قبیل قیاس ناسازگار، جایگزینی اعضای خانواده با همکاران یا کنترل فکر بوسیله پرتوهای انرژی تابش شده. غیرخیالی آنهایی هستند که می‌توانند در دنیای واقعی اتفاق بیفتند، مانند ضبط کلمات یک شخص، رابطه داشتن همسر با دیگری، یا توطئه شریک کاری یک فرد برای تصاحب شرکت.

افکار انتسابی، زیر مجموعه رایج هذیان است و بیمار براین باور است که اطلاعات به طور خاص به او مربوط است. مثلاً بیمار تصور می‌کند که از طریق تلویزیون، رادیو، روزنامه یا موسیقی، پیام‌های خاص به او می‌رسد. همچنین بیماران ممکن است از نیروهای خارجی صحبت کنند که به طور مستقیم آگاهی آنان را از طریق کنترل ذهن، خواندن ذهن (تله پاتی)، یا دزدیدن افکار به دست می‌آورند و آنها را تحت تاثیر یا تخریب قرار می‌دهند.

هر بیماری که مشکوک به نشانه‌های روان‌پریشی است بایستی در مورد هر یک از این علائم از او پرسیده شود، از اعضای خانواده نیز می‌باید در مورد هذیان یا افکار ارجاعی بیمار پرسیده شود.

به هم ریختگی تفکر و اختلال در فرایند تفکر منطقی می‌تواند به شکل از دست دادن وابستگی‌ها، گفتار بی معنی یا رفتار عجیب بروز کند. این علائم اغلب به همراه آسیب عملکردی در سطوح بالا و خطر بالای رفتار خشمگین و هیجانی رخ می‌دهد. تفکر به هم ریخته، ممکن است منجر به عدم بیان یک سابقه منسجم یا عدم رضایت آگاهانه به درمان توسط بیمار همراه شود. متخصص می‌باید به دنبال منبع قابل اطمینان اطلاعات مانند خانواده باشد و ممکن است دارو درمانی یا بستری شدن در بیمارستان نیز توجه شود.

### آژیتاسیون

آژیتاسیون یک حالت شدید اضطراب، افزایش برانگیختگی عاطفی و افزایش فعالیت حرکتی است. هیجان در شرایط پزشکی و روان پزشکی مختلف رایج است و غالباً با روان‌پریشی همراه است.

### پرخاشگری

اعمال خشونت یا تهدید به آن در وضعیت‌های روانی حاد، خصوصا در بیماران هذیانی آزاردهنده، به هم ریختگی تفکر و کاهش کنترل تکانشی، شایع است. داروهای ضد سایکوز احتمال خشونت در جمعیت عمومی را کاهش نمی‌دهند، اما داروهایی که نشانه‌های روان‌پریشی فعال را کاهش می‌دهند می‌توانند خطر خشونت در زمینه مشکلات روانی را کاهش دهند.

اختلالات روان‌پریشی در زمینه‌های تشخیصی متفاوتی، اتفاق می‌افتد. شناسایی اختلالات روان‌پریشی متفاوت براساس معیارهای تشخیصی می‌باشد؛ با شک به این موضوع که آیا تمایزات دقیقی میان بعضی شرایط مختلف وجود دارد یا خیر؟ برای مثال در اختلاف میان اسکیزوفرنی، اختلال دو قطبی و اختلال اسکیزو افکتیو. با وجود همپوشانی برخی علائم و نشانه‌ها در بیماری‌هایی که توصیف شده، این سوال مطرح می‌شود که، آیا یک طیف به هم پیوسته‌ی روان‌پریشی وجود دارد یا خیر؟

### اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی یک اختلال شدید و مزمن است و بوسیله‌ی دوره‌های روان‌پریشی فعال و تحلیل مداوم عملکرد مشخصی، تحصیلی، شغلی و اجتماعی مشخص می‌شود. تاثیر گسترده اسکیزوفرنی معمولا با علائم تاثیر گذار، شناختی، منفی و مثبت مشخص می‌شود.

نشانه‌های مثبت، آن جنبه از بیماری است که به تجارب طبیعی فرد اضافه می‌شود مانند توهم، هذیان و به هم ریختگی تفکر. علائم مثبت با بستری شدن فرد در بیمارستان مرتبط است اما ارتباطی با دیگر جنبه‌های عملکردی مانند زندگی مستقل، استخدام و یا حفظ روابط مشخصی ندارد. علائم منفی، مواردی است که تجارب طبیعی را تحت تاثیر قرار می‌دهد؛ مانند تغییر حالات چهره، تغییر تون صدا یا بیانات بدنی، از دست دادن انگیزه، anhedonia (ناتوانی در تجربه شادی)، غیراجتماعی شدن (از دست علاقه به حضور در اجتماع) و alogia (کاهش ارتباط‌های کلامی). علائم منفی تا حدی مرتبط با آسیب‌های عملکردی است.

علائم شناختی شامل نقص در هریک از حوزه‌های پایه‌ای عملکرد هوشی است (حافظه، توجه، پردازش کلامی و عملکرد اجرایی). علائم شناختی به شدت با از دست دادن عملکرد کاری، یافتن منزل و ارتباط‌ها می‌باشد. افراد اسکیزوفرنی با احتمال بالای ابتلا به افسردگی مواجه هستند. و نیمی از بیماران در طول دوره بیماری خود به افسردگی مبتلا می‌شوند.

داروهای ضد سایکوتیک ابتدا برای مدیریت علائم مثبت موثر است. پاسخ علائم منفی پاسخی به داروهای ضد سایکوتیک متوسط است. علائم موثر ۵۰ درصد بیماران به درمان پاسخ

می‌دهد و علایم شناختی حداقل پاسخ را می‌دهد. داروهای ضد روان‌پریشی در کاهش احتمال بستری شدن موثرند، اما در حفظ زندگی مستقل، یا ارتباط‌های فردی ممکن است چندان موثر نباشند.

بیماران اسکیزوفرنی نیازمند مداخلات روانی اجتماعی خاص هستند و نظارت بر درمان این افراد اغلب به وسیله مراکز سلامت ذهنی یا دیگر کلینیک‌های تخصصی انجام می‌شود.

### بیماران دو قطبی

این بیماران دوره‌های سرخوشی (مانیا) و افسردگی را توأمان در طول دوره بیماری تجربه کرده‌اند. دوره شیدایی/سرخوشی شامل دوره‌ای متمایز با خلق بالا، حساس، کاهش نیاز به خواب، افزایش فعالیت بدنی، گفتار و افکار سریع، بزرگ‌نمایی، قضاوت ضعیف که در آن ممکن است بیمار به خود یا دیگران صدمه وارد کند، از دست دادن آبرو، ناشایستگی مالی و بی احتیاطی جنسی. حدود ۸۰ درصد بیماران دو قطبی درمان نشده دچار علایم روان‌پریشی می‌شوند و خیلی از علایم روان‌پریشی در آن‌ها، مرتبط با خلق است. تمایز میان دوره شیدایی با بروز حاد اسکیزوفرنی، فقط بر اساس آزمون وضعیت ذهنی وجود ندارد و بررسی سیر بالینی ضروری است. یک استراتژی رایج برای درمان اختلال دو قطبی، ترکیب داروهای ضد سایکوتیک با تثبیت‌کننده‌های خلق است. چند هفته یا چند ماه بعد از ثبات وضعیت بیمار، داروی ضد سایکوتیک را قطع می‌کنند. سرعت برگشت در بیماران درمان نشده بالاست و استمرار پیش‌گیرانه‌ی دارو تثبیت خلق ضروری است.

### افسردگی شدید با ویژگی‌های سایکوتیک

در بیماران دچار افسردگی شدید امکان بروز علائم سایکوتیک وجود دارد و حداقل شیوعی همانند شیدایی و اسکیزوفرنی دارد. از تمام بیماران افسرده باید درمورد علایم روان‌پریشی پرسیده شود زیرا فرایند درمان برای هر کدام از این شاخه‌ها منحصر بفرد است. بیمارانی که افسردگی همراه با روان‌پریشی دارند، می‌باید با داروهای ضد افسردگی و ضد سایکوتیک درمان شوند، اما معمولاً نتیجه آن از نتیجه درمان افسردگی بدون اختلال روان‌پریشی رضایت‌بخشی کمتری دارد. درمان با شوک الکتریکی (ECT)، به طور شگفت‌انگیزی برای علایم افسردگی و روان‌پریشی موثر واقع می‌شود و برای بیمارانی که درمان ترکیبی ضد روان‌پریشی و ضد افسردگی برای آن مناسب نبوده، توصیه می‌شود.



### اختلال اسکیزوفرنی عاطفی (اسکیزوافکتیو)

در این اختلال، بیمار هم مولفه‌های تشخیصی اسکیزوفرنی و هم علائم تشخیصی یک اختلال خلق شدید را دارد. و هر دو گروه علائم در دوره بیماری مشهود است. علائم روان‌پریشی در این گروه بیماران دقیقاً همانند اسکیزوفرنی‌ها به درمان پاسخ می‌دهد.

### بیماری آلزایمر

حدود ۴۰ درصد بیماران علائم روان‌پریشی را تجربه می‌کنند که معمولاً شامل هذیان و توهم بینایی است. به علاوه عدم کنترل رفتاری و آشفتگی نیز رایج است. داروهای ضد روان‌پریشی علائم بیماری را بهبود می‌بخشد و مشکلات رفتاری را اصلاح می‌کند، اما احتمال خطر مرگ و میر را افزایش می‌دهد.

### اختلال روان‌پریشی مختصر

علائم روان‌پریشی ممکن است با وجود عوامل تنش‌زا نمایان شود و به سرعت با درمان یا از بین رفتن عامل تنش‌زا بهبود یابد. به لحاظ تئوری این علائم می‌تواند در هر فردی که در معرض شرایط پر تنش باشد بروز کند. در واقعیت این علائم اغلب مرتبط با ویژگی‌های شخصیتی از قبیل اسکیزوئید، شبه اسکیزوئید و هوش مرزی می‌باشند. علائم روان‌پریشی در این زمینه قابل تمایز از دیگر اختلالات نیست، اما به خوبی و به سرعت به داروهای ضد روان‌پریشی و حمایت‌های اجتماعی پاسخ می‌دهد.

روان‌پریشی می‌تواند به علت مصرف داروهای پزشکی، الکل یا داروهای غیرقانونی، یا به دلیل ترک الکل یا ترک داروهای آرام‌بخش/خواب‌آور مانند Barbiturate یا Benzodiazepine باشد. در اغلب موارد وجود دارویی آسیب‌زننده قابل تشخیص است، اما در بعضی موارد روان‌پریشی برای روزها یا هفته‌ها بعد از پاک شدن دارو از بدن ادامه خواهد داشت.

روان‌پریشی مرتبط با ترک الکل یا ترک داروهای آرام‌بخش/خواب‌آور نیازمند مداخلات فوری و اورژانسی دارد زیرا ممکن است باعث پیشرفت اختلال به سمت هذیان الکلی کشنده شود. اگر چه داروهای ضد روان‌پریشی اغلب در این موارد کاربرد دارند، اما سم‌زدایی با بنزودیازپین، درمان توصیه شده و مفید است.

### اختلال هذیان

یک اختلال با شیوع کمتر به نسبت دیگر اختلالات است. توهم، باورهای ناپسند واضح، یا

تحلیل عملکردی شامل این تشخیص نمی‌شود. درمان با داروهای ضد روان‌پریشی مناسب است، اما ممکن است تاثیری کمتر از سایر موارد داشته باشد.

برخی بیمارهای جسمی نیز می‌توانند باعث بروز علائم روانی شوند؛ از جمله:

- مشکلات عصبی: عفونت‌های CNS، نئوپلاسم، رخ دادهای عروقی، اختلالات شناختی و تشنج
- اختلال عملکرد غدد درون ریز: تیروئید، پاراتیروئید، آدرنال
- مشکلات متابولیسم: هایپوکسی، کاهش قند خون، اختلالات الکترولیتی
- اختلالات کبدی و کلیوی

درمان در مرحله اول باید بر شرایط پزشکی بیماری تمرکز کند، اما داروهای ضد روان‌پریشی می‌تواند مناسب و مفید باشد.

#### ارزیابی تشخیصی روان‌پریشی

سنجش و بررسی سازمان یافته‌ی علائم روان‌پریشی به وسیله‌ی آزمون وضعیت ذهنی انجام می‌شود و شامل بررسی جزئی نگر علائم موجود و نیز مشاهده آراستگی، نظافت، سطح فعالیت روانی حرکتی، خلق، احساسات، سطح سازماندهی تفکر، سطح هوشیاری، حافظه کوتاه و بلندمدت، توجه، دیدگاه و منطق بیمار است.

باید از بیماران در مورد شنیدن صداها، دیدن چیزهایی که دیگران نمی‌بینند، حس چیزی بر روی پوست یا خزیدن زیر پوست، یا احساس بو یا مزه چیزی که قابل توصیف نیست، پرسیده شود.

ارزیابی پزشکی باید شامل تاریخچه جامع، ارزیابی جسمانی و مشاهدات آزمایشگاهی شامل بیوشیمی، شمارش تفکیکی سلول‌های خونی، عملکرد تیروئید، آزمایش ادرار و بررسی سطح دارو باشد. بررسی مغز به طور معمول انجام نمی‌شود، اما باید در بیماران با علائم درگیری سیستم عصبی بررسی شود. آزمایشات تخصصی دیگر بایستی بر اساس شک به یک تشخیص خاص انجام شود. مثلا وجود و میزان مس در ادرار، اگر به تشخیص ویلسون شک داشته باشیم.

#### درمان

نکات مهم در درمان روان‌پریشی، موارد ذیل است که به صورت خلاصه به آن اشاره می‌شود:

درمان علائم روان‌پریشی بر اساس خود علائم و زمینه‌ای که در آن رخ داده‌اند، مشخص می‌شود. در مورد مشکلات قابل تشخیص، تصحیح اختلال موجود لازم است، اما ممکن است

برای بازیابی فرایند طبیعی کافی نباشد. درمان علامتی با داروهای ضد روان‌پریشی دیگر، درمان مهم اختلالات روان‌پریشی است.

تلاش در جهت شناسایی افراد با خطر بالای روان‌پریشی و اعمال مداخله زود هنگامو درمان داوطلبانه در مقابل غیر داوطلبانه نیز بسیار حاز اهمیت است. در صورت امکان، درمان روان‌پریشی باید داوطلبانه باشد؛ اما طبیعت بیماری ممکن است باعث اجتناب یا ترس یا عدم اعتماد بیماران به درمان شود. گاهی درمان غیر داوطلبانه یا اجباری لازم است؛ مثلا در صورت احتمال ایجاد خطر برای خود یا دیگران، یا ناتوانی در فراهم کردن نیازهای اساسی شامل تغذیه، پوشاک و سرپناه. درمانگران به خصوص آنهایی که در مراکز اورژانس قرار دارند، باید از الزامات قانونی در فرایند درمان غیر داوطلبانه آگاه باشند.

اطلاعاتی که به بیماران داده می‌شود، دو نوع است: «پایه» و «پیشرفته». اطلاعات آموزشی پایه‌ای برای بیماران به یک زبان ساده در سطح ابتدایی نوشته شده است و به چهار یا پنج سوال کلیدی بیماران درمورد یک وضعیت خاص پاسخ می‌دهند. این اطلاعات برای بیماران که اطلاعات کلی نیاز دارند و یا آنهایی که مطالب کوتاه و آسان را می‌خوانند بسیار مفید است. اطلاعات آموزشی پیشرفته، طولانی، حرفه‌ای و با جزئیات بیشتر است. این توضیحات در سطح بالاتری نوشته شده است و برای بیماران که اطلاعات بیشتری می‌خواهند و با اصطلاحات پزشکی آشنایی دارند، مناسب است.

## داروهای ضد سایکوتیک نسل اول: فارماکولوژی، نحوه مصرف، و اثرات جانبی مقایسه‌ای

### مقدمه

داروهای ضد سایکوتیک ۵۰ سال پیش معرفی شده‌اند. آنها در درمان سایکوز حاد و مزمن و برخی اختلالات دیگر روان‌پریشی کارایی دارند. داروهای این کلاس، کارایی قابل مقایسه‌ای در درمان سایکوز دارند.

داروهای ضد سایکوتیک نسل اول (FGAs)، همچنین بعنوان ضد سایکوتیک متداول یا ضد سایکوتیک نورولپتیک شناخته شده‌اند و باعث علائم اکستراپیرامیدال می‌شوند؛ شامل سختی، برادی کاینزیا، لرزش و بیقراری. آنها همچنین به طور مکرر دچار حرکات غیرارادی در صورت و اندام تحتانی می‌شوند. فارماکولوژی، نحوه مصرف و اثرات جانبی مقایسه‌ای ضد سایکوتیک‌های نسل اول در اینجا بحث می‌شوند. ضد سایکوتیک‌های نسل دوم و ضد سایکوتیک‌هایی که در درمان اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی کاربرد دارند. و همچنین مسمومیت ضد سایکوزها، حرکت پریشی دیررس و سندرم بدخیمی نورولپتیک به طور جداگانه بحث می‌شوند.

عملکرد فارماکولوژی - آثار ضد سایکوز نسل اول (FAGs) به وسیله آنتاگونیسم رسپتورهای Dopamin D2 در هر دو ناحیه Cortical و Striatal ایجاد می‌شود. اتصالشان به Dopamin D2 در حدود زیادی با قدرت بالینی شان وابسته است. اتصال غیر اختصاصی دوپامینی آنها با بروز اختلالات حرکتی و افزایش پرولاکتین در خون همراه است. وقتی FGAs باعث بلاک Dopamin D2 می‌شود، اثرات متمایزی روی رسپتورهای نورونی دیگر (5HT<sub>20</sub>, alphan<sub>1</sub>, histaminic and muscarinic) دارد که عموماً به سایر اثرات جانبی متفاوت شان اضافه می‌شود. اثرات جانبی FAGs در جدول لیست شده است.

فارماکوکیتیک - نسل اول ضد سایکوتیک‌ها (FGAs) لیپوفیلیک، هستند. ترکیبات پروتئینی و با حجم بالای توزیع. اغلب نیمه عمر طولانی دارند (۲۰ تا ۴۰ ساعت) می‌توان آنها را یک بار تا دوبار در روز مصرف کرد.

### موارد استعمال

داروهای ضد سایکوتیک در کاهش شدت سایکوز حاد و مزمن موثر هستند و همچنین برای دیگر اختلالات روان‌پزشکی کارایی خود را نشان داده‌اند.

اثرات جانبی - علائم اکستراپیرامیدال (EPS)، حرکت پریشی دیررس، افزایش پرولاکتین

خون، سندرم بدخیمی نورولپتیک، مرگ ناگهانی و افزایش مرگ و میر، هنگامی که در بیماران مسن دچار زوال عقل استفاده می‌شود.

### Haloperidol

هالوپریدول یک Batyrophenone که به شکل قرص، محلول، محلول تزریقی با عملکرد کوتاه مدت برای استفاده درون وریدی و درون عضلانی و یک شکل درون عضلانی با عملکرد طولانی وجود دارد.

هالوپریدول بیشتر به صورت خوراکی مصرف می‌شود، اما متابولیسم کبدی زیاد آن، فراهمی زیستی آن را تا ۶۰ درصد کاهش می‌دهد. دارو بوسیله‌ی سایتوکروم P450 ایزوآنزیم‌های CYP 2D6, CYP3A4 دفع می‌شود و نیمه عمری حدود ۲۰ ساعت دارد.

هالوپریدول می‌تواند با القای CYP3A4 و CYP 2D6 سطح سرمی فلوکستین، پاروکستین و بوپروپیون را افزایش دهد و نیز سطح کاربامازپین، متوکلوپرامید و داروهایی که فاصله QTC را افزایش می‌دهد یا آستانه تشنج را کاهش می‌دهد را کاهش دهد.

دوز پیشنهادی هالوپریدول در ۲۰ سال گذشته به طور پیوسته و یکنواخت کاهش یافته است. اغلب راهنماهای اخیر، حداکثر میزان ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز را پیشنهاد می‌کند. تحلیل دو آزمایش اتفاقی بزرگ که سطح دوز متفاوت هالوپریدول خوراکی را مقایسه می‌کند، نتیجه می‌گیرد که دوز روزانه مناسب، ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم است. دریافت دوز کمتر از ۱۰ میلی‌گرم در روز هم رایج و موثر است.

تزریق عضلانی داروهای ضدروان‌پریشی، اغلب در بخش بستری روان، برای درمان آشفته‌گی ناشی از روان‌پریشی استفاده می‌شود. دوز هالوپریدول عضلانی برای درمان موقت آشفته‌گی حاد، ۲ تا ۱۰ میلی‌گرم، هر ۳۰ دقیقه است. مصرف درون عضلانی باعث رسیدن به حداکثر پاسخ بعد از ۲۰ دقیقه می‌شود.

هالوپریدول درون وریدی برای درمان آشفته‌گی دلیریوم در مراکز بستری استفاده می‌شود. این شیوه مصرف توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) تائید نشده است. همانند مصرف خوراکی، شواهد اندکی مبنی بر مفید بودن دوز بیش از ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز وجود دارد. و احتمال مشکلات قلبی عروقی در مصرف بیش از ۳۵ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابد. اگرچه مصرف خوراکی و عضلانی هالوپریدول باعث حداقل تغییر در فاصله QT می‌شود، هالوپریدول درون وریدی احتمال افزایش فاصله QT را سبب می‌شود. بررسی مکرر ECG در مراحل مصرف حاد درون وریدی دارو و برای دو یا سه ساعت بعد از تزریق پیشنهاد می‌شود. مصرف IV باید در

بیماران با QT طولانی، مشکلات قلبی، عدم تعادل الکترولیت‌ها و یا مصرف دیگر داروها که فاصله‌ی QT را افزایش می‌دهد، اجتناب شود.

به شکل کپسول زیرپوستی نیز موجود است، که با نیمه عمر حدود ۲۱ روز دفع می‌شود. میزان دوز کپسول هالوپریدول ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم هر دو تا چهار هفته است. شیوه زیرپوستی برای حفظ درمان استفاده می‌شود، خصوصاً زمانی که ادامه مصرف خوراکی روزانه ممکن نباشد. اگرچه داروهای نسل دوم برای تزریق زیرپوستی موجود است، هزینه کمتر کپسول‌های قدیمی استفاده آن را معمول تر می‌کند. مزیت هالوپریدول نسبت به Olanzapine این است که از نظر متابولیسم خطر کمتری نسبت به داروهای جدید دارد، و تنها در مقایسه با Risperidone تفاوت کمی در عوارض آن وجود دارد. اگرچه، افزایش وزن و دیابت را با مدت زمان مصرف هالوپریدول همراه دانسته اند.

### Droperidol

از لحاظ شیمیایی و فارماکولوژی مشابه هالوپریدول است. این دارو برای درمان حالت تهوع مناسب است، اما برای درمان آشفتگی‌های روانی و هذیان نیز استفاده می‌شود. همانند هالوپریدول، مصرف درون وریدی این دارو نیز خطر افزایش QT وابسته به دوز را زیاد می‌کند؛ به ویژه در افراد دچار بیماری همراه، افراد مسن یا مصرف همزمان داروهای دیگری که فاصله QT را افزایش می‌دهد. بیمار باید قبل از مصرف و دو تا سه ساعت بعد از مصرف دارو تحت نظر باشند.

بعضی پزشکان اورژانس و متخصصین بی‌هوشی، Droperidol را برای درمان آشفتگی ترجیح می‌دهند؛ به دلیل عکس‌العمل سریع و نیمه عمر کوتاه ۱۲۷ دقیقه‌ای آن، که در صورت وجود داروهای دیگر تغییرات کمی ایجاد می‌شود. در درمان آشفتگی، دروپریدول به شکل درون وریدی در یک دوز ۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم استفاده می‌شود.

### Fluphenazine

فلوفنازین در دسته‌ی ترکیبات Phenothiazine Piperazin دسته‌بندی می‌شود و از بسیاری جهات مانند، اثرات جانبی، دوزها، شیوه‌های مصرف، قدرت و کارآمدی یکسان، قابل مقایسه با هالوپریدول است. مصرف خوراکی آن بین ۲ تا ۱۵ میلی‌گرم در روز است. زمان دفع کامل Fluphenazine ۱۵ تا ۳۵ ساعت گزارش شده است. متابولیسم آن عمدتاً کبدی و از طریق استیوکریم CYP450 ایزوآنزیم CYP2D6 است.

فلوفنازین به دو شکل زیرپوستی قابل مصرف است، فلوفنازین دکانونات و فلوفنازین

آنانتیت. فلوفنازین دکانونات زمان دفع ۷ تا ۱۰ روز دارد و معمولاً در دوزهای ۱۲/۵ تا ۵۰ میلی‌گرم هر هفته یا هر دو هفته استفاده می‌شود. نیمه عمر دفع کوتاه این دارو باعث برتری هالوپریدول می‌شود. تزریق عضلانی فلوفنازین نیز با عملکرد کوتاه نیز در آشفتگی حاد استفاده می‌شود.

### Loxapine

این دارو از خانواده‌ی Dibenzoxazepine تا حدی قدرت کمتری از داروهای این دسته دارد و گاهی بعنوان یک داروی مجزا قلمداد می‌شود. Loxapine بیشتر از دستگاه گوارش جذب می‌شود و یک ساعت بعد از مصرف خوراکی، غلظت آن به حداکثر می‌رسد. اما غلظت حداکثری آن پنج ساعت بعد از تزریق درون عضلانی به دست می‌آید. دفع کامل ترکیبات آن بین ۴ تا ۱۲ ساعت طول می‌کشد و دو متابولیت از آن ایجاد می‌شود. لوکسپین به شکل کپسول وجود دارد. به دلیل قدرت کم دارو، لوکسپین دوز روزانه ۲۰ تا ۸۰ میلی‌گرم نیاز دارد که به حداقل دو دوز در روز تقسیم می‌شود. اثرات جانبی و مزایای لوکسپین همانند هالوپریدول است. افزایش وزن با لوکسپین کمتر از دیگر داروهای این دسته بوده است.

### Perphenazine

پرفنازین یک Phenothiazine Piperazine با قدرتی کمی کمتر از هالوپریدول است که گاهی به همراه Loxapine در دسته داروهایی که قدرت متوسط دارند، دسته‌بندی می‌شود. پرفنازین یک تا سه ساعت پس از جذب گوارشی، به حداکثر غلظت خود می‌رسد، و نیمه عمر دفع کامل آن ۹ ساعت است و یک متابولیت فعال (۷ هیدروکسی پرفنازین) دارد که برای کلیرانس آن ۱۹ ساعت زمان لازم است. دارو بوسیله‌ی سایتوکروم P450 ایزوآنزیم CYP2D6، اکسیده می‌شود، اما ممکن است متابولیسم آن به شیوه آلکیل زدایی، هیدروکسیله شدن و سولفاتنه شدن انجام شود. تنوع و وسعت شیوه‌های متابولیسم باعث می‌شود غلظت دارو به طور ناگهانی افزایش نیابد. تداخل این دارو با لیتیموم گزارش شده است.

پرفنازین اغلب ۱۶ تا ۳۲ میلی‌گرم در روز به صورت منقسم در دو دوز تجویز می‌شود. دوز بیش از ۶۴ میلی‌گرم در روز توصیه نمی‌شود. پرفنازین تنها به شکل خوراکی آن موجود است. همچنین به شکل قرص‌های ترکیبی به همراه ضد افسردگی سه حلقه‌ای آمی‌تریپتیلین، برای درمان افسردگی همراه با علائم روان‌پریشی استفاده می‌شود. مروری اخیر بر درمان اسکیزوفرنی نشان

داده که پرفنازین‌های اکستراپیرامیدال کمتری نسبت به هالوپریدول و نیز داروی نسل دوم (رِسپِریدون) دارد.

### Pimozide

ترکیبی از Diphenil Butyl piperidine است که به منظور درمان اختلال Tourette's ساخته شده و بعدها در روان‌پریشی مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعات داروهای روان‌پریشی نشان داده شده که این دارو هیچ مزیتی در مقایسه با دیگر داروها ندارد، همچنین، گزارشات اولیه مبنی بر موثر بودن در اختلال تیک وجود دارد اما در مطالعات بعدی این موضوع اثبات نشده است. به دلیل تاثیرات قلبی ناهنجار، در هیچ شرایطی این دارو در خط اول قرار ندارد. Pimozide تنها به شکل خوراکی موجود است. به دلیل این که دارو در ابتدا متابولیسم کبدی زیادی دارد، تنوع فراهی زیستی متغیرتری نسبت به سایر داروها دارد. متابولیسم آن ابتدا بوسیله CYP3A4 است و بعد از آن بوسیله CYP2D6, CYP3A2 انجام می‌شود. مصرف آن در بیمارانی که مشکلات قلبی دارند یا همزمان در حال مصرف داروهایی هستند که باعث افزایش فاصله QTC می‌شوند، ممنوع است. باید در ابتدای درمان، بعد از تثبیت دوز، و گاه به گاه بعد از آن، بررسی قلبی انجام شود.

### Trifluoperazine

از خانواده Phenothiazine Piperazine است که در درمان حالت تهوع، آشفستگی و اسکیزوفرنی موثر است. تا حدی ضعیف تر از هالوپریدول می‌باشد. اما دوزهای آن مشابه پرفنازین است. اثرات جانبی آن قابل مقایسه با هالوپریدول و دیگر داروهای این دسته است. این دارو تنها به شکل قرص وجود دارد، دوزهای معمول برای درمان سایکوز، ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز، معمولاً در دو دوز منقسم، با حداکثر دوز ۴۰ میلی‌گرم روزانه. دوزهای ۱ تا ۶ میلی‌گرم روزانه برای حالت تهوع تجویز می‌شود. متابولیسم دارو بوسیله کبد است و نیمه عمر آن ۲۲ ساعت است.

### Thiothixene

تنها به شکل خوراکی موجود است. دارو به سرعت در دستگاه گوارش جذب می‌شود و طی یک تا سه ساعت غلظت آن به حداکثر می‌رسد. متابولیسم آن در کبد و عموماً به وسیله سیتوکروم P450 ایزوآنزیم CYP1A2 است و نیمه عمر دفع آن ۳۳ ساعت است. کارایی، قدرت، دوزبندی و اثرات جانبی این دارو کاملاً شبیه هالوپریدول است.



آثار ضد روان‌پریشی ضعیفی دارد اما به شدت آرام‌بخش است. خاصیت آنتی‌کولینرژیکی قوی، افزایش وزن قابل توجه، افت فشار و علائم اکستراپیرامیدال از عوارض آن است. اضافه وزن به دلیل مصرف این داروها بیش از مقداری است که داروهای قوی ضد روان‌پریشی نسل اول ایجاد می‌کند و می‌توان با آنچه در کلوزاپین و اولانزاپین دیده می‌شود آن را مقایسه کرد. عوارض اکستراپیرامیدال تقریباً نصف داروهای قوی است و در بعضی از داروهای نسل دوم با دوز بالا دیده شده است. دو داروی این خانواده (تیوریدازین و موریدازین) به طور حتم با مشکلات قلبی مرتبط هستند و باعث کارکرد بد و مرگ ناگهانی قلبی می‌شود.

### Chlorpromazine

نخستین و بیشترین داروی مورد استفاده این دسته از داروها کلرپرومازین است. به دلیل اثرات جانبی، بجای این دارو، داروهای ضدروان‌پریشی زیادی در بیماران روانی بزرگسال و ضدتهوع‌های جدیدتر، که تاثیر بهتر و اثرات جانبی کمتری دارند جایگزین شده است. اما همچنان در بی‌هوشی و روان‌پریشی کودکان، عمدتاً به علت هزینه‌های بالای داروهای کودکان همین دارو (Chlorpromazine) استفاده می‌شود.

نمی‌توان میزان جذب Chlorpromazine از لوله گوارش را پیش‌بینی کرد، زمان اوج غلظت ۲ تا ۴ ساعت مشاهده شده است. متابولیسم آن به وسیله‌ی سیتوکروم P450 ایزوآنزیم CYP2D6 و CYP1A2 با نیمه عمر پاک شدن حدود ۳۰ ساعت است. سطح غلظت سرمی کلرپرومازین به وسیله‌ی مهارکننده‌های CYP1A2 و CYP2A6 که شامل فلوکستین، سیپروفلوکساسین، وراپامیل و بوپروپیون می‌باشد افزایش می‌یابد و با القاکننده‌های CYP2E6 مانند کاربامازپین کاهش می‌یابد. در اغلب موارد، این تداخلات را می‌توان با تثبیت دوز دارو برای حفظ اثر دارو و جلوگیری از تاثیرات جانبی اضافه نشان داد. این دارو هم به شکل قرص و هم به شکل تزریقی وجود دارد. دوز معمول بسته به دو قطبی یا اسکیزوفرنی بودن از ۴۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم متفاوت است که می‌تواند در یک دوز یا دو دوز تجویز شود. برای آشفتگی حاد از تک دوز ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم به صورت تزریقی استفاده می‌شود.

کلرپرومازین باعث اضافه وزن بیش از هالوپریدول و مشابه کلوزاپین و الانزاپین می‌شود. افزایش چربی خون مشابه کلوزاپین و الانزاپین افزایش می‌یابد. کاهش توان عضلانی که در این دارو در آزمایشات بالینی مشاهده شده بیش از الانزاپین و کلوزاپین است.

### Thioridazine

این دارو یکی از ترکیبات پیریدین فنوتیازین با دوزهایی مشابه کلرپرومازین است. تیوریدازین درمانی موثر برای اسکیزوفرنی است.

### Mesoridazine

از خانواده‌ی پیریدین فنوتیازین و از نظر دوز و تاثیرات جانبی مشابه کلرپرومازین است. این دارو همچون تیوریدازین، دارای ترکیباتی است که فاصله QT را بیش از دیگر داروهای روان‌پریشی افزایش می‌دهد.

#### خلاصه و پیشنهادات

داروهای ضد روان‌پریشی نسل اول، که به آنها ضد روان‌پریشی تیپیکال یا مرسوم گفته می‌شود، در درمان روان‌پریشی حاد، شرایط روان‌پزشکی مزمن و دیگر اختلالات روان‌شناختی موثر است. داروهای این دسته اثرات قابل توجه درمانی دارند.

تاثیرات جانبی بر اکستراپیرامیدل (EPS) شامل سفتی عضلانی، برادی کینزیا، لرزش، آکاتیزیا (بی‌قراری) در داروهای نسل اول غالباً دیده می‌شود. این داروها مرتباً منجر به حرکت پریشی دیررس و حرکات غیرارادی می‌شود، که اغلب در صورت و اندام‌ها مشاهده می‌شود. در مقایسه داروهای نسل اول بیشترین مقدار طولانی کردن فاصله QT مربوط به تزریق هالوپریدول، مصرف خوراکی Mesoridazine, Thioridazine و Pimozide است. در این موارد فعالیت قلبی بیمار باید مورد بررسی قرار گیرد.

داروهای نسل اول به دلیل ویژگی فرمولاسیونی که دارند ۲۰ تا ۳۰ برابر ارزان‌تر از داروهای نسل دوم هستند.

داروهای قوی نسل اول مانند هالوپریدول که دوزهای ۱ تا ۱۰ میلی‌گرمی دارند اثرات آرام بخشی و آنتی‌کولینرژیکی کمی دارند و خطر علائم اکستراپیرامیدال بیشتری نسبت به داروهای ضعیف دارند. دیگر داروهای قوی نسل اول شامل droperidole, Trifluoprazine, Pimozide, Thiotixene و Perphenazine, Loxapine, Fluphenazine می‌باشد.

داروهای ضعیف نسل اول مانند Chlopromazine اثرات آرام بخشی و آنتی‌کولینرژیکی بیشتری و خطر علائم اکستراپیرامیدال کمتری نسبت به داروهای قوی دارند. دیگر داروهای ضعیف نسل اول شامل Thioridazine و Mesoridazine می‌باشد.

داروهای ضعیف با خطر بالای اضافه وزن و اختلال متابولیک همراه هستند که این خطر در داروهای قوی کمتر است.

## داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم: داروشناسی، تجویز و مقایسه اثرات جانبی

### مقدمه

داروهای ضد روان‌پریشی در درمان روان‌پریشی حاد (صرف نظر از دلیل)، اختلالات روانی مزمن و دیگر شرایط روانی موثر هستند.

داروهای ضد روان‌پریشی نسل اول (FGA<sub>s</sub>)، که به آنها ضد روان‌پریشی معمول نیز گفته می‌شود، آثار اکستراپیرامیدال، شامل سفتی عضلانی، برادی کینزیا، لرزش، آکاتیزیا (بی‌قراری) دارند و گاهی منجر به حرکت پریشی دیررس می‌شود.

داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم (SGA<sub>s</sub>) که به آنها ضد روان‌پریشی غیر معمول نیز می‌گویند، در مقایسه با FGA<sub>s</sub> به طور کلی اثرات جانبی اکستراپیرامیدال و حرکت پریشی دیررس کمتری دارند. این داروها عموماً باعث افزایش وزن زیاد و مشکلات متابولیکی می‌شوند.

فارماکولوژی، نحوه مصرف و اثرات جانبی مشخص داروهای نسل دوم در این بخش توضیح داده می‌شود. اصطلاح قدیمی تر (دارو تسکین دهنده قوی) به طور دقیق فعالیت این داروها را نشان نمی‌دهد و دیگر مورد استفاده قرار نمی‌گیرد.

### فارماکولوژی

فعالیت متداول هر دو (ضد روان‌پریشی نسل اول و ضد روان‌پریشی نسل دوم) به نظر می‌رسد بلاک پس سیناپسی رسپتورهای Dopamine D<sub>2</sub>، موجود در مغز می‌باشد، به استثنای Aripiprazole که یک پارشیال آگونیست است. شواهدی که از نقش این گیرنده در فعالیت روان‌پریشی حمایت می‌کند، شامل همبستگی بین اتصال رسپتور و وضعیت بالینی فرد است. تصویر برداری نشان داده که درگیری ۶۰ تا ۶۵ درصدی گیرنده‌های D<sub>2</sub> برای کارآمدی و اثرگذاری لازم است. تفاوت داروها در میزان باندینگ آنها بر گیرنده‌های D<sub>2</sub> است. دو داروی غیر معمول Clozapine و Quetiapine باندینگ کمی دارند و بعد از چند دقیقه رها می‌شوند، در مقایسه با همه انواع داروهای ضد روان‌پریشی که باندینگ خوبی داشته و بعد از چندین ساعت جدا می‌شوند. خطر کمتر علائم اکستراپیرامیدال Clozapine و Quetiapine نیز می‌تواند بعلاوه این ویژگی باندینگ باشد.

تفاوت‌های داروها در دیگر جنبه‌های فارماکولوژی، هر دارو را با توجه به اثراتی که دارد

الگوی دوز آن، سرعت جذب، زمان دفع، تداخلات دارویی، و احتمال تغییر در عملکرد کبد و کلیه، خاص و منحصر بفرد می‌کند. انتخاب سرعت جذب و زمان دفع کامل دارو را وضعیت بالینی فرد تعیین می‌کند. به طور مثال، دارو با جذب سریع برای شرایط اورژانسی مناسب است، در حالی که آن که با سرعت کمتر جذب می‌شود ممکن است برای افزایش تحمل مفید باشد. در عوض، بیماری که نمی‌تواند دارو درمانی را ادامه دهد از دارو با اثر طولانی مدت سود می‌برد.

#### اثرات جانبی

اضافه وزن، دیابت، افزایش چربی خون، افزایش پرولاکتین خون، سندرم بدخیمی نورولپتیک، مرگ ناگهانی، و افزایش احتمال مرگ و میر در درمان علائم روان‌پریشی مرتبط با درمانس در بیماران مسن. علائم اکستراپیرامیدال و حرکت پریشی دیررس نیز ممکن است در SGA رخ دهد، اما با خطر کمتری نسبت به داروهای نسل اول. بعضی اثرات جانبی به میزان و شدت خاصی در SGAها رخ می‌دهد.

#### هزینه

داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم گران‌تر از داروهای نسل اول هستند. فرمولاسیون داروهای ضد روان‌پریشی متنوعی علاوه بر قرص‌های خوراکی وجود دارد. فرمولاسیون پودری یا مایع برای مصرف خوراکی یا IM، در شرایط اورژانسی یا بیمارانی که قادر به بلع نیستند استفاده می‌شود؛ برای مثال، یک بیمار روان‌پریش آشفته را می‌توان با یک تزریق درون عضلانی درمان کرد. فرمولاسیون پودری می‌تواند برای بیمارانی که قرص را در دهان خود مخفی و آن را بیرون می‌آورند کاربرد داشته باشد. این پودر به سرعت در حداقل بزاق حل می‌شود و عدم مصرف آن را تقریباً غیرممکن می‌کند. داروهای ضد روان‌پریشی با اثر طولانی مدت قابل تزریق برای بیمارانی است که نمی‌توانند یک رژیم روزانه را ادامه دهند. این بیماران هر دو تا چهار هفته یک دوز تزریقی دریافت می‌کنند.

#### ویژگی داروها

داروشناسی و تأثیرات جانبی اختصاصی هر یک از داروهای نسل دوم (SGA)، به همراه اطلاعاتی پیرامون فرمولاسیون‌های موجود و دوز پیشنهادی در زیر آمده است.

## Risperidone

به شکل قرص‌های استاندارد، قرص‌های پودری و محلول خوراکی وجود دارد. این دارو به شکل تزریقی و زیر پوستی نیز وجود دارد. فارماکوکینتیک فرمولاسیون‌های خوراکی یکسان است، با سرعت جذب بالا و نیمه عمر عملکردی ۲۰ ساعت. تداخلات دارویی بندرت رخ می‌دهند، اما غلظت آن با القاکننده‌های سیستم سیتوکروم p450 مانند کاربامازپین کمی کاهش می‌یابد، و به وسیله‌ی مهارکننده‌هایی مانند Fluoxetine و Ketoconazole اندکی افزایش می‌یابد. اما در صورت اضافه یا کم کردن چنین داروهایی تنظیم دوز Risperidone لزومی ندارد.

معمولاً دوز دارو یک بار در روز است، دوز آغازین برای افراد بزرگسال ۱ تا ۲ میلی‌گرم در روز است و حفظ دوز معمولاً در دامنه ۴ تا ۶ میلی‌گرم انجام می‌شود. دوز بیشتر از ۶ تا ۸ میلی‌گرم روزانه باعث بروز علائم اکستراپیرامیدال بیشتری می‌شود. بعد از هر چند روز باید میزان دارو را در خون بررسی کرد تا اثرات اکستراپیرامیدال را به حداقل رساند. برای افراد مسن دوزها از ۰/۲۵ تا ۰/۵ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و معمولاً از ۲ میلی‌گرم در روز تجاوز نمی‌کند. مشکلات کبدی باعث افزایش سطح سرمی این دارو می‌شود. نقص عملکردی کلیه دفع Risperidone را تا ۶۰ درصد کاهش می‌دهد.

دوز معمول برای محلول خوراکی و قرص سریع متلاشی شونده Risperidone برای آشفتگی حاد ۱ تا ۲ میلی‌گرم هر ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت تا حداکثر ۶ میلی‌گرم روزانه است. داروی خوراکی از نظر موثر بودن و زمان‌های فعالیت مشابه هالوپریدول تزریقی است. اثرات جانبی اولیه Risperidone شامل آرام‌بخشی، هایپوتنشن، akathisia، افزایش پرولاکتین خون و افزایش وزن است. اطلاعات اولیه نشان می‌دهد که احتمال تورم هیپوفیز بیش از دیگر داروهای ضدروان‌پریشی است. در دوزهای بالاتر، خطر بیشتری از نظر بروز علائم اکستراپیرامیدال نسبت به سایر داروهای آتپیکال دارد. خطر اثر اکستراپیرامیدال Risperidone متشابه با FGAها با قدرت متوسط است، کمتر از FGAها با قدرت زیاد و بیش‌تر از FGAها با قدرت کم است.

## Olanzapine

به شکل قرص روکش دار، قرص‌های سریع متلاشی شونده و محلول قابل تزریق کوتاه اثر وجود دارد. Olanzapine به شکل تزریقی با اثر طولانی نیز وجود دارد. شکل خوراکی جذب آهسته و نیمه عمر دفع آن ۳۰ ساعت است. دارو معمولاً روزی یک بار مصرف می‌شود. دارو در مجاورت هوا سریع اکسید می‌شود، قرص‌های روکش دار اگر نصف شوند برای جلوگیری از کاهش قدرت باید بلافاصله مصرف شوند.

برای افراد بالغ، دوز آغازین الانزاپین ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در روز است. حفظ دوز ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز معمول است و دوز تا ۴۰ میلی‌گرم روزانه در موارد خاص قابل استفاده است، اگر چه بیش از توصیه شرکت‌های سازنده یعنی ۲۰ میلی‌گرم در روز است. برای اغلب بیماران مقاوم به درمان، دوز نباید بیش از ۲۰ میلی‌گرم در روز باشد. مطالعات اثر یکسانی برای دوزهای ۱۰، ۲۰، ۴۰ میلی‌گرم روزانه نشان می‌دهد، اما تحمل افراد در دوز ۴۰ میلی‌گرم سخت‌تر از دوز ۱۰ میلی‌گرم در روز است. میانگین دوز برای بیماران اسکیزوفرنی که در یک مطالعه اثر دارویی ۱۸ ماهه شرکت کرده بودند، ۲۰ میلی‌گرم در روز بوده است برای افراد مسن، دوز از ۱/۲۵ تا ۲/۵ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و میانگین آن ۵ میلی‌گرم در روز است و ممکن است تا ۱۰ میلی‌گرم در روز افزایش یابد.

دوز معمول الانزاپین برای آشفتگی حاد ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم خوراکی است، که هر ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه تکرار می‌شود که حداکثر تا ۲۰ میلی‌گرم در روز استفاده می‌شود، در شکل قرص سریع-متلاشی شونده، جذب دهانی قابل ملاحظه‌ای وجود ندارد.

یک راه مصرف آن به صورت تزریق است که در درمان آشفتگی حاد نیز استفاده می‌شود. دوز پیشنهادی ۱۰ میلی‌گرم است که در بازه‌های ۲ تا ۴ ساعته و تا ۳۰ میلی‌گرم در روز است. این دارو نسبت به داروهای دیگری مانند benzodiazepine و Haloperidol که برای آشفتگی استفاده می‌شود، خواب‌آلودگی کمتری ایجاد می‌کند.

در مورد safe بودن Olanzapine تزریقی به همراه Benzodiazepine مجادلات زیادی وجود دارد. در مورد این دارو تعدادی مرگ و میر گزارش شده است اگر چه دلیل آن مشخص نیست. بعضی متخصصین و شرکت‌های سازنده استفاده همزمان این دارو را توصیه نمی‌کنند، زیرا خطر مشکلات قلبی عروقی را به همراه دارد، اما، مطالعاتی پیرامون ارزیابی Safe بودن ترکیب این داروها انجام نشده است. رایج‌ترین تأثیرات جانبی الانزاپین، اضافه وزن، خواب‌آوری، akathisia، هایپوتشن، خشکی دهان و بی‌بوست است. افزایش این عوارض در Olanzapine بیش از سایر SGAها است، و این ویژگی‌ها در افراد بزرگسال برجسته است. FDA توصیه کرده Olanzapine را باید با احتیاط در افراد بزرگسال استفاده کرد. برای کسانی مشکلات کلیوی یا کبدی دارند، توصیه‌هایی برای تغییر دوز دارو داده نشده است.

## Quetiapine

به شکل قرص با عملکرد سریع و یا طولانی مدت موجود است. نوع عملکرد سریع به سرعت جذب می‌شود و طی شش تا هفت ساعت دفع می‌شود. نوع عملکرد طولانی مدت، شش ساعت طول می‌کشد تا به حداکثر غلظت خود برسد، و در ادامه نیز ۷ ساعت طول می‌کشد که از بدن دفع شود. در هر فرمولاسیون، یک متابولیت قوی (norquetiapine) ایجاد می‌شود که نیمه عمری حدود ۱۲ ساعت دارد.

هر دو نوع اغلب روزی یکبار تجویز می‌شود و تداخل دارویی نیز ندارد. دارو یک بان‌دینگ قوی Histaminic، Cholinergic و Alpha-1-adrenergic دارد، که باعث خواب‌آوری زیاد، تأثیرات آنتی‌کولینرژیک و افت فشار وضعیتی می‌شود. تداخلات دارویی بسیار کم است، اما سطح غلظت آن به وسیله القاکننده‌ها یا مهارکننده‌های سیستم سیتوکروم P450 مانند کاربامازپین، Ketokonazole، Fluxetine تحت تأثیر قرار می‌گیرد، در واقع، با این داروها نیازی به تثبیت دوز نیست. دوز آغازین افراد بالغ ۲۵ میلی‌گرم دوبار در روز است و به آرامی غلظت آن به ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم روزانه و حداکثر ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز می‌رسد. شرکت سازنده برای نوع طولانی مدت، دوز آغازین تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز، در روز دوم ۶۰۰ میلی‌گرم و در روز سوم ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه را پیشنهاد داده است. دوز نهایی هر دو نوع برابر است. شرکت سازنده حداکثر دوز را تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز را پیشنهاد داده است، اما تا دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز استفاده شده و به نظر می‌رسد که به خوبی تحمل می‌شود. برای افراد مسن، با دوزهای ۱۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم دوبار در روز آغاز می‌شود و غلظت آن در خون این افراد کمتر از افراد جوان است. برای دفع دارو نیاز به فعالیت کلیه نیست اما در افرادی که مشکل کبدی دارند بالا رفتن سطح غلظت را به همراه دارد که نیازمند تغییر دوز است.

اصلی‌ترین تأثیر جانبی Quetiapine خواب‌آوری، افت فشار وضعیتی، akathisia، خشکی دهان و اضافه وزن است. خواب‌آوری به سرعت در شروع درمان دیده می‌شود به نظر می‌رسد بیشتر با طول درمان مرتبط باشد تا با دوز، زیرا بیماران حتی در صورت گذشت چندین روز احساس می‌کنند خواب‌آوری آن بهتر شده است. Quetiapine به نظر می‌رسد که باعث سندرم اکستراپیرامیدال می‌شود.

## Ziprasidone

به شکل کپسول و محلول استریل برای تزریق داخل عضلانی وجود دارد. جذب نوع خوراکی آرام است و نیمه عمر دفع آن ۷ ساعت است. دارو با دوز ۲ بار در روز مناسب است، اما به طور معمول در افراد با مشکلات خفیف یک دوز در روز تجویز می‌شود. فراهمی زیستی آن در نبود غذا بسیار پایین است. تخمین زده شده که فراهمی زیستی آن در نبود غذا ۵۰ درصد کمتر از زمانی است که حجم پیشنهادی یعنی  $\leq 500$  کالری مصرف شده باشد. باید به بیمار و خانواده‌ها در مورد لزوم مصرف دارو با میزان خاصی غذا آموزش داده شود. نمی‌توان در صورت غذا نخوردن دوز را دو برابر کرد، زیرا در صورت غذا نخوردن، افزایش در سطح پلازما به وسیله‌ی دوز خوراکی متناسب با دوز نیست. فعالیت هیستامینی دارو کم و فاقد فعالیت قابل توجه موسکارتینی است.

تداخل دارویی دو نوع است؛ نخست، پاسخ کمتر به درمان همزمان با مهار کننده‌ها و القا کننده‌های سیستم سیتوکروم P450، از قبیل Carbamazepine، Fluoxetine و Ketoconazole است. دوم در هنگام استفاده‌ی دارو به تنهایی باعث افزایش خفیف QT می‌شود که قابل ملاحظه نیست، اما استفاده‌ی دارو به همراه دیگر داروهایی که فاصله QT را افزایش می‌دهد ممنوع است.

دوز پیشنهادی خوراکی برای افراد بالغ ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم دوبار در روز است، که به تدریج هر روز تا چهار روز به حداکثر دوز پیشنهادی شرکت سازنده یعنی ۸۰ میلی‌گرم دوبار در روز برسد. در واقع، دوز بیش از ۲۴۰ میلی‌گرم در روز رایج است و به خوبی هم تحمل می‌شود. حداقل دوز ۱۲۰ میلی‌گرم در روز برای بلاک D<sub>2</sub>Dopamine به منظور موثر واقع شدن درمان ضروری است. فارماکوکینتیک و اثرات جانبی در افراد بالای ۶۵ سال مشابه بیمارانی جوان تر است. داروهای خوراکی به وسیله‌ی کلیه دفع نمی‌شود، اما یکی از اجزای دارویی فرمولاسیون درون عضلانی از طریق کلیه دفع می‌شود، که باعث شده شرکت سازنده در مورد مصرف این دارو در افراد مسن توصیه‌هایی بکند. مشکلات کبدی باعث افزایش خفیف سطح غلظت و زمان کلیرانس از بدن شود که ممکن است نیاز به تثبیت دوز باشد.

Ziprasidone قابل تزریق دارای تأییدیه FDA برای استفاده در آشفتگی حاد است. دوز پیشنهادی ۲۰ میلی‌گرم هر چهار ساعت یا ۱۰ میلی‌گرم هر دو ساعت تا حداکثر ۴۰ میلی‌گرم در روز است. اثرات جانبی شامل اندکی خواب‌آوری در ابتدای درمان، سرگیجه، ضعف، استفراغ،



افزایش فاصله QT است. Ziprasidone ظاهراً کمتر باعث اضافه وزن، افزایش فشارخون، افزایش قندخون نسبت به دیگر داروهای ضدروان‌پریشی نسل دوم می‌شود.

### Aripiprazole

از نظر داروشناسی و فارماکوکینتیک در میان SGAs بی‌نظیر است، اما تأثیرات بالینی یکسان است. Aripiprazole به‌عنوان پارشیال آگونیست رسپتورهای  $D_2$  dopamine عمل می‌کند، گیرنده را فعال می‌کند اما باعث یک پاسخ‌های کاهش یافته در مقایسه با انتقال‌دهنده عصبی طبیعی می‌شود. این دارو همچنین به‌عنوان یک پارشیال آگونیست بر روی رسپتورهای Serotonin  $5HT_2a$  نقش ایفا می‌کند، اما روی رسپتورهای  $H_2$  و  $5HT_2a$  و  $\alpha_1$ -adrenergic یک آنتاگونیست است.

Aripiprazole به شکل قرص سریع‌متلاشی شونده و استاندارد و نیز محلول استریل برای تزریق درون عضلانی موجود است. Aripiprazole خوراکی به آرامی جذب می‌شود و طی ۱۵ ساعت دفع می‌شود. نوع تزریقی آن اثر بالینی خود را طی ۴۵ دقیقه می‌گذارد، و در طی یک تا سه ساعت غلظت آن به حداکثر می‌رسد.

تداخلات دارویی با این دارو گزارش نشده، اما متابولیسم آن از طریق سیستم سیتوکروم P450 است. از این رو شرکت سازنده پیشنهاد می‌کند در حضور مهارکننده‌های متابولیسم، مانند کاربامازپین دوز دو برابر شود، و در حضور القاکننده‌هایی مانند Clonidine، Fluxetine، یا Ketokonazole دوز تا ۵۰ درصد کاهش داده شود. اما خیلی از درمانگران ترجیح می‌دهند تثبیت دوز را براساس پاسخ بالینی بیمار انجام دهند. در افراد بالغ مبتلا به اسکیزوفرنی، دارو با ۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم در روز و تک دوز مورد استفاده قرار می‌گیرد. اثبات شده که این دوز برای خیلی از بیماران مناسب است. اما دوز بیش از ۳۰ میلی‌گرم در روز نیز استفاده می‌شود. آزمایشات بالینی شرکت‌های سازنده برای بیماران دو قطبی از ۳۰ میلی‌گرم آغاز شد و تنها به دلیل تأثیرات جانبی دوز را کاهش دادند. مطالعه‌ای در افراد مسن انجام نشده است، اما نظرات حرفه‌ای ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز را برای افراد مسن اسکیزوفرنی پیشنهاد می‌کند.

شرکت‌های سازنده، دارو را برای افراد با مشکلات کبدی یا کلیوی مناسب نمی‌دانند. رایج‌ترین اثرات جانبی Aripiprazole، شامل سردرد، حالت تهوع، استفراغ، بی‌خوابی، لرزش و بی‌بوست است. اضافه وزن در مطالعات کوتاه و بلندمدت حداقل بوده است. در چندین مطالعه این دارو در مقایسه با دیگر داروهای جدید خطر کمتری برعلایم اکستراپیرامیدال، افزایش چربی یا پرولاکتین خون و خواب‌آوری را نشان داده است. این دارو باعث افزایش فاصله QT نمی‌شود.

میزان بروز akathisia در بیمارانی که aripiprazole را برای بیماری اسکیزوفرنی مصرف می‌کنند، بیشتر است.

مصرف این دارو به همراه دیگر داروهای ضدروان‌پریشی توصیه نمی‌شود، زیرا این ترکیب از یک پارشیال آگونیست با یک آنتاگونیست باعث فعالیت غیرقابل پیش‌بینی رسپتور می‌شود. تغییر دارویی بیمار به آریپیرازول به دلیل تمایل بالای استثنائی آریپیرازول به گیرنده‌های Dopamine D<sub>2</sub> در ظاهر پارشیال آگونیسم آن در این رسپتور باید به آهستگی صورت گیرد.

### Paliperidone

به شکل Osmotic delivery capsule موجود است و باید به طور کامل بلعیده شود، نه خرد شود و نه جویده شود و برای رسیدن به یک کینتیک ثابت به چندین روز زمان نیاز دارد. مصرف Paliperidone همراه با وعده غذایی فراهمی زیستی آن را تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهد. جذب به یک باره صورت می‌گیرد. نیمه عمر دفع آن حدود ۳۳ ساعت است. حدود ۶۰ درصد بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شوند و مابقی به وسیله ایزوآنزیم سیتوکورم P450 متابولیزه می‌شود. دفع بخش عمده paliperidone از طریق ادرار و به صورت متابولیزه نشده است. این دارو در میان داروهای ضد روان‌پریشی به دلیل عدم نیاز به فعالیت کبدی برای دفع خاص می‌کند. بنابراین، در مشکلات کبدی، برخلاف دیگر داروهای ضدروان‌پریشی Paliperidone، نیاز به تثبیت دوز ندارد. تداخلات دارویی خاص نیز شناخته شده نمی‌باشد.

برای بیماران بالغ، paliperidone با ۶ میلی‌گرم یک بار در روز آغاز می‌شود، در صورت نیاز می‌توان در یک فاصله ۵ روزه و هر روز به میزان ۳ میلی‌گرم آن را افزایش داده برای بیماران مسن‌تر، یا بیماران با مشکلات کلیوی، از ۳ میلی‌گرم در روز استفاده می‌شود.

شایع‌ترین اثرات جانبی آن علائم اکستراپیرامیدال شامل علائم پارکینسون، از دست دادن تون عضلانی، Dyskinesia و akathisia است. دیگر تأثیرات جانبی شامل افزایش پرولاکتین و تپش قلب است. احتمال اضافه وزن کم تا متوسط است، مطالعات مقایسه‌ای نشان داده که میزان ایجاد اضافه وزن نسبت به Olanzapine کمتر است.

Paliperidone می‌تواند فاصله‌ی QT را افزایش دهد و نباید با داروهای دیگری که چنین اثری دارند مصرف شود. این تأثیرات جانبی وابسته به دوز دارو هستند، و بیشتر در دوز بیش از ۶ میلی‌گرم در روز ظاهر می‌شوند.

## Haloperidole

عمل آنتاگونیستی بر روی Dopamine D<sub>2</sub> و Serotonin 5HT<sub>2a</sub> دارد، همانند دیگر SGAs، مطالعات کوتاه مدت بر روی کارایی دوزهای متفاوت مشخص کرده که کارایی بهینه در ۱۲ تا ۲۴ میلی‌گرم در روز است. به دلیل احتمال افت فشار وضعیتی، دوز دارو باید از ۱ میلی‌گرم دو بار در روز آغاز شود و به تدریج افزایش یابد و تا روز چهارم به ۶ میلی‌گرم BID برسد. نیمه عمر دفع ۱۸ تا ۳۳ ساعت است. افزایش سطوح پلاسمایی به وسیله مهارکننده‌های CYP3A4 و CYP2D6 باعث می‌شود که پیشنهاد شود در صورت مصرف داروهایی مانند Fluoxetine دوز تا ۵۰ درصد کاهش یابد. تأثیرات جانبی شامل گیجی، افت فشار وضعیتی، تپش قلب، افزایش وزن، خشکی دهان و خواب‌آوری است. در مقایسه با دیگر ضدروان‌پریشی‌ها Haloperidole به نسبت کمتر باعث بروز علائم اکستراپیرامیدال می‌شود.

چند بیمار بالای ۶۵ سال در مطالعات شرکت داده شدند، در نتیجه اطلاعات خاصی در مورد دوز دارو و تأثیرات جانبی در افراد مسن در دسترس نمی‌باشد. اطلاع از احتمال کاهش فشارخون و افزایش فاصله QT باعث التزام به احتیاط در تجویز Haloperidole در افراد مسن می‌شود. دارو تأثیری بر مشکلات کلیوی نخواهد گذاشت، اما مطالعه‌ای در مورد اثر دارو در موارد مشکلات کبدی انجام نشده و شرکت سازنده نیز پیشنهادی در این مورد نداشته است.

## Asenapine

برگیرنده‌های وسیعی اثر می‌گذارد، شامل عمل آنتاگونیستی روی گیرنده‌های هیستامین، آدرنژیک، سروتونین و دوپامین، اما تأثیر کمی روی موسکارینیک دارد. به سرعت جذب می‌شود و نیمه عمر کلیرانس دفع آن ۲۴ ساعت است. بیشترین متابولیسم آن از طریق CYP1A2 و گلوکونیداسیون، بدون هیچ متابولیت فعالی انجام می‌شود. دارو به سرعت حل و جذب می‌شود. تداخلات دارویی در حد خفیفی است و عموماً نیاز به تنظیم دوز وجود ندارد.

Asenapine به دلیل تجویز زیر زبانی در میان ضدروان‌پریشی‌ها منحصر به فرد است. دوز آغازین و تثبیتی دارو ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز است. حداکثر دوز پیشنهادی ۱۰ میلی‌گرم BID می‌باشد. دارو به سرعت حل و جذب می‌شود. اما بیمار ظرف ۱۰ دقیقه نباید چیزی بخورد یا بیاشامد.

رایج‌ترین تأثیرات جانبی شامل خواب‌آوری، افزایش وزن، گیجی، EPS (به خصوص آکاتیزییا)، و کاهش حس چشایی است. افزایش وزن نسبت به دیگر SGAs مقدار متوسطی است. در طی ۵۲ هفته درمان، میانگین افزایش ۰/۹ کیلوگرم بوده است. احتمال افزایش در ۶ هفته ۵/۸

درصد و در ۵۲ هفته ۱۴/۷ درصد است. افزایش QT در دوزهای بالا مانند ۲۰ میلی‌گرم BID در حدود ۲ تا ۵ میلی ثانیه بوده است، که اهمیت بالینی ندارد. در افرادی که دارونما مصرف کردند سطح پرولاکتین تغییری نداشته است.

مطالعه منظم در افراد مسن ارائه نشده است و همچنین اطلاعات مبنی بر استفاده در کودکان یا نوجوانان بیان نشده است. مشکل شدید کبدی باعث افزایش ۷ برابری دوز Asenapine می‌شود. مشکل کلیوی هیچ تأثیری بر سطوح دارو یا دفع آن ندارد.

### Lurasidone

تمایل اتصال زیادی به گیرنده‌های Serotonin 5HT<sub>2A</sub> و Dopamin D<sub>2</sub> دارد. این دارو همچنین به گیرنده‌های ML، هیستامین H<sub>1</sub>، آدرنرژیک آلفا ۱ تمایل اتصال متوسطی دارد. جذب دارو یک تا سه ساعت طول می‌کشد، و پاک شدن آن ۱۸ ساعت زمان نیاز دارد و وقتی بعد از یک وعده غذایی با ۳۵۰ کالری دارو مصرف شود فراهمی زیستی آن دو تا سه برابر می‌شود، اما به چربی غذا وابسته نیست. بیشترین میزان متابولیسم از طریق CYP3A4 است، که باعث تولید عوامل فعال و غیرفعال می‌شود. مهار کننده‌های قوی CYP3A4 مانند Ketokonazole سطح را ۹ برابر می‌کند، که باعث هشدار FDA در مورد مصرف همزمان این دو دارو شده است. در صورت استفاده از مهار کننده‌های متوسط CYP3A4 مانند Diltiazem توصیه شده دوز کاهش یابد. دارو همچنین به وسیله القا کننده‌های CYP3A4 تحت تأثیر قرار می‌گیرد، که سطح غلظت را پنج تا هفت برابر کاهش می‌دهد و توصیه شده که این دو همزمان مصرف نشود.

دارو به شکل قرص‌های ۴۰ میلی‌گرمی و ۸۰ میلی‌گرمی مناسب برای یک دوز روزانه وجود دارد. موثر بودن دوزهای بالا، مانند ۱۲۰ میلی‌گرم اثبات نشده است.

تأثیرات جانبی رایج شامل خواب آلودگی، آکاتیزی، حالت تهوع و علائم پارکینسون است. تأثیرات معکوسی که کمتر گزارش شده شامل اختلال تونوس، آشفتگی، اضطراب و گیجی است. افزایش وزن در مطالعات کوتاه مدت متوسط بوده است (متوسط ۰/۷۵ کیلوگرم در مقابل ۰/۲۶ کیلوگرم برای داروی بی اثر) قند ناشتا به وسیله لوراسیدون افزایش می‌یابد (۱۰ تا ۱۴ درصد بیماران در مقابل ۸/۶ درصد داروی بی اثر)، اما سطح چربی در مقایسه با درمان با داروی بی اثر تغییر کمی را نشان می‌دهد. افزایش پرولاکتین خون در ۸/۳ درصد از زنان و ۱/۹ درصد از مردان مصرف کننده دارو رخ داده است، در مقایسه با ۰/۶ تا ۱ درصد از مصرف کنندگان داروی بی اثر. میانگین تغییر فاصله QT، ۱/۲- میلی ثانیه در ابتدای مطالعه‌ی بالینی است و در ادامه هیچ تغییری در ECG گزارش نشده است.

دارو در کودکان و نوجوانان آزمایش نشده است. فارماکوکینتیک آن در افراد مسن متفاوت است، اما هیچ مطالعه‌ای در مورد تأثیرگذاری ایمنی در این جمعیت گزارش نشده است. بیماران با مشکلات کبدی یا کلیوی افزایش غلظت Lurasidone را نشان دادند، که باعث شده در این افراد دوز به ۴۰ میلی‌گرم روزانه محدود شود.

## Clozapine

در درمان علائم بارز بالینی اسکیزوفرنی که بعد از آزمایش دیگر داروهای ضدروان‌پریشی همچنان باقی می‌ماند مفید است.

Clozapine به شکل قرص با سرعت جذب بالا و نیمه عمری متوسط (۱۲ ساعت) مصرف می‌شود، و همچنین قرص‌های در دهان باز شونده (Fazaclo) با فارماکوکینتیک مشابه وجود دارد. دارو را معمولاً یک بار در روز تجویز می‌کنند، اگر چه دوبار در روز نیز مجاز است. این دارو بر دامنه‌ی وسیعی از گیرنده‌ها اثر می‌گذارد، از جمله  $H_1$ ،  $D_4$ ،  $\alpha_1$  adrenergic و Muscarinic اثر می‌گذارد. سطح غلظت را بالا می‌برند، اما این تغییرات بسیار کم است و به ندرت نیاز به تثبیت دوز است. در افراد بالغ Clozapine با دوز ۱۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز آغاز می‌شود و به تدریج و با اضافه شدن ۱۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم هر روز یا هر دو روز به دوز ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌رسانیم. دوز بیش از ۹۰۰ میلی‌گرم روزانه پیشنهاد نمی‌شود. عامل محدود کننده‌ی افزایش دوز، افت فشار وضعیتی است، اگر چه دیگر تأثیرات جانبی نیز رایج است. در افراد مسن و افراد با بیماری‌های پزشکی ممکن است اضافه شدن دوز آرام‌تر باشد، و دوز را در ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه تثبیت می‌کنیم.

تأثیرات جانبی Clozapine معمولاً برجسته و مقاوم هستند، که باعث عدم پذیرش آن در خیلی از بیماران می‌شود. افت فشار وضعیتی، تپش قلب، افزایش وزن، سندرم متابولیک، افزایش بزاق، خواب‌آوری و بی‌بوسه در میان شایع‌ترین تأثیرات جانبی گزارش شده است. خطر تشنج با افزایش دوز بیشتر می‌شود، اگر چه افزایش QT مرتبط با clozapine نیست، اما موارد مرگ نادر (۰/۱ درصد) به دلیل مشکلات قلبی نیز گزارش شده است.

بدترین حالت، احتمال بیماری خطرناک آگرانولوسیتوزیس که در ۱ تا ۲ درصد موارد در طی شش ماه اول درمان گزارش شده و بعد از آن نیز وجود نداشته است. FDA شمارش گلبول‌های سفید در هر هفته برای ۶ ماه اول درمان، دو هفته یک بار برای شش ماه دوم درمان و شمارش ماهیانه برای مابقی طول درمان الزامی کرده است.

### خلاصه و پیشنهادات

مشخصه بارز داروهای ضدروان‌پریشی نسل دوم (SGA) خطرات کمتر اکستراپیرامیدال و حرکت پریشی دیررس است. برخلاف تأثیراتی که در داروهای نسل اول رایج است. SGA، نیز تأثیرات جانبی مشکل داری دارند که شایع‌ترین آن اضافه وزن و مشکلات متابولیک است. اما تأثیرات جانبی هر دارو متفاوت است. این داروها از نظر فارماکوکینتیک شان و فرمولاسیون نیز تفاوت دارند. بنابراین، انتخاب یک دارو نیازمند مقایسه مزایا و معایب آن دارو تحت شرایط بیمار می‌باشد.

Risperidone مزایای بالینی زیادی دارد و به شکل‌های مختلف موجود است و هزینه تهیه آن نیز کمتر است. اما تا حدی خطر علایم اکستراپیرامیدال، اضافه وزن، و افزایش پرولاکتین را نسبت به دیگر SGAs به همراه دارد.

مزایای Olanzapine فرمولاسیون‌های متعدد و تجربه‌های بالینی گسترده است، اما هزینه آن بالاست. در Olanzapine بیش از سایر SGAs چربی و قند خون افزایش می‌یابد.

Quetiapine در دوز بالا تأثیر بسیار کمی بر اکستراپیرامیدال دارد. معایب آن شامل کاهش فشار خون، احتمال متوسط افزایش وزن و پیشنهاد مصرف دوبار در روز برای فرمولاسیون جذب فوری است.

مزایای Ziprasidone شامل احتمال کمتر اضافه وزن، دیابت و افزایش چربی خون است. معایب آن مصرف دو بار در روز و افزایش فاصله QT است. باید به همراه غذایی با حداقل ۵۰۰ کالری مصرف شود.

Aripiprazole با احتمال کمتر اضافه وزن، افزایش سطح پرولاکتین، چربی خون، تأثیرات اکستراپیرامیدال و خواب‌آوری همراه است و معایب آن شامل زمان دفع طولانی و نیاز به عدم مصرف با دیگر ضدروان‌پریشی‌ها است. آکاتیز یا بیشتر در افراد با اختلال خلق دیده می‌شود.

Lurasidone, Asenapine, Iloperidone, Paliperidone داروهای ضدروان‌پریشی جدیدی هستند که موضوع مطالعات کمتری بوده‌اند.

Paliperidone را می‌توان در بیمارانی که مشکل کبدی دارند مصرف کرد. تأثیرات جانبی آن مشابه Risperidone است که سطح پرولاکتین و فاصله QT را افزایش می‌دهد.

Iloperidone را به درستی در افراد مسن آزمایش نکرده‌اند. اطلاع از افزایش فاصله QT و کاهش فشارخون مصرف و تجویز آن را در این افراد با احتیاط همراه می‌کند. این دارو همچنین خطرات اکستراپیرامیدال کمتری دارد.

Lurasidone نسبت به داروهای دیگر این دسته از احتمال کمتری جهت افزایش QT، چربی خون و افزایش وزن همراه است.

Clozapine دارویی منحصر به فرد در میان داروهای ضدروان‌پریشی نسل دوم است، به دلیل موفقیت در درمان علائم روان‌پریشی اسکیزوفرنی که با دیگر داروها درمان نیافته است و همچنین خطر تأثیرات اکستراپیرامیدال و نیز حرکت‌پریشی دیررس در آن کم است. مشکلات احتمالی آن شامل آگرانولوسیتوزیس، تشنج و تورم قلب می‌باشد.

بیمارانی که Clozapine مصرف می‌کنند باید به صورت هفتگی یا ماهیانه تعداد گلبول‌های سفید خون را بررسی کنند.

## اختلالات افسردگی شدید

### ضدافسردگی‌ها

نسل اول مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز [MAOIs]، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای [TCA]، و نسل دوم مهارکننده‌های بازجذب اختصاصی سروتونین [SSRIs]، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین [SNRI] و چند دارو با شیوه عمل منحصر به فرد، مهم‌ترین داروهای ضد افسردگی را تشکیل می‌دهند.

### Efficacy

داروهای ضدافسردگی در ۵۰ تا ۶۰ درصد موارد افسردگی شدید موثرند. در یک مطالعه جهانی نشان داده شد که در ۲۸ درصد بیماران، طی ۶ تا ۷ هفته درمان، بهبودی حاصل شد. البته همانند دیگر داروها، آزمایشات منتشر شده در مورد داروهای ضدافسردگی ممکن است تأثیرگذاری دارو را بیش از واقعیت نشان دهد.

سودمندی داروی ضدافسردگی با افزایش شدت افسردگی بیشتر می‌شود و از بی اثری یا تأثیر بسیار کم در بیماران دچار افسردگی خفیف تا متوسط، تا تأثیر اساسی در افسردگی بسیار شدید همراه است. افسردگی شدید نیازمند زمان بیشتری است و به همین نسبت افسردگی خفیف ممکن است بدون نیاز به درمان به طور خود به خودی حل شود.

در انتخاب داروی ضدافسردگی اغلب مطالعات نتیجه گرفته‌اند که نتایج کیفیت زندگی و وضعیت بالینی و نیز هزینه کلی درمان، دلیل روشنی برای انتخاب یک داروی ضدافسردگی نیست. SSRIs اغلب در خط اول درمان قرار دارند زیرا کمتر از دیگر داروها تأثیرات جانبی دارند و عوارض کمتری در دوزهای بالا دارند. در راهنمای بالینی ۲۰۰۸ مرکز پزشکی آمریکا شروع درمان را با یکی از ۱۲ داروی ضدافسردگی نسل دوم (Duloxetine, Citalopram, Bupropion)، Escitalopram، Fluoxetine، Fluvoxamine، Mirtazapine، Nefazodone، Paroxetine، Sertraline، Trazodone یا Venlafaxine) پیشنهاد کرده است. استفاده از Nefazodone به علت سمیت کبدی اش توصیه نمی‌شود.

راهنمای مرکز پزشکی آمریکا براساس تحلیل ۲۰۳ تحقیق تصادفی تأثیرگذاری و سودمندی ۱۲ داروی ضدافسردگی نسل دوم را مقایسه کرده است. اغلب تحقیقات داروها را با یک داروی بی اثر مقایسه کرده‌اند و ۷۰ درصد آنها به وسیله شرکت‌های داروسازی حمایت شده‌اند. داروها با توجه به میزان پاسخ در فاز ننگه دارنده و حاد، تأثیر بر شاخص‌های کیفیت زندگی، پاسخ به



درمان برای علائم همراه (اضطراب، بی‌خوابی، درد) یکسان بوده است. تفاوت‌های کوچک در تأثیر داروها لحاظ نشده است.

تحلیل پیشرفته‌ی دیگری شامل ۱۱۷ تحقیق تصادفی است که در آن دو یا بیشتر از دو دارو از ۱۲ داروی نسل دوم زیر ارزیابی شده است: Duloxetine, Citalopram, Bupropion, Paroxetine, Reboxetine, Mirtazapine, Fluvoxamine, Fluoxetine, Escitalopram, Sertraline یا Venlafaxine یا Milnaciprane) در نبود بررسی نزدیک بهم داروها، تحلیل‌های درمانی چندگانه برای مقایسه نتایج دوتایی انجام شده است. Sertraline و Escitalopram بهترین ترکیب را از نظر پذیرش و تأثیرگذاری تشکیل دادند. نگرانی‌هایی شامل عدم تجانس در جمعیت بیماران، قابل مقایسه نبودن دوزها، حمایت شرکت‌های دارویی از اغلب تحقیقات و گزارش نامناسب از شیوه انتخاب، ممکن است اعتبار این یافته‌ها را محدود کند. به علاوه، مشخص نیست که آیا تفاوت میان داروها از لحاظ بالینی معنی دار است یا بعد از مطالعه‌ای در حدود ۸ هفته نیز مناسب است.

دو تحلیل تحقیق تصادفی Sertraline و Escitalopram را در مقابل دیگر داروهای ضدافسردگی ارزیابی می‌کند. مطالعات Sertraline و Escitalopram را موثرتر از دیگر داروها دانسته اند، اگر چه مطمئن نیستیم تفاوت بالینی چشم‌گیری وجود داشته باشد. در تحلیل دیگری شامل ۲۸ تحقیق کنترل تصادفی با ۵۹۴۰ بیمار با افسردگی شدید، افسردگی dysthymia، یا افسردگی به همراه اضطراب، داروهای جدیدتر ضدافسردگی (شامل مهارکننده‌های بازجذب اختصاصی سروتونین، مهارکننده‌های بازجذب سروتونین/ نوراپی نفرین، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز قابل برگشت و آنتاگونیست‌های دوپامین) پاسخ‌ی بیش از placebo دارند، اما پاسخ مشابه داروهای سه حلقوی بوده است.

مطالعه مروری ۵۵ تحقیق کنترل تصادفی مهارکننده MAO در مقابل ضدافسردگی سه حلقوی متوجه می‌شود که مهارکننده‌های MAO تأثیر کمتری برای اختلالات افسردگی شدید دارد، اما احتمالاً در اختلالات افسردگی غیرمعمول پاسخ بهتری می‌دهد.

مطالعه مروری ۴۶ تحقیق کنترل تصادفی و ۲۴ مطالعه مشاهده‌ای، مقایسه دقیق میان ضدافسردگی‌های نسل دوم (SSRIs)، Bupropione, Duloxetine, Mirtazapine و Venlafaxine) نتیجه می‌گیرد که هیچ تفاوت معنی‌داری در تأثیرگذاری یا پذیرش در میان این داروها وجود ندارد. در مقابل، تحلیل دیگری در مورد ۱۲ تحقیق تصادفی (۲۶۲۶ بیمار با افسردگی شدید) نشان داد که پاسخ در بیمارانی دیده می‌شود که Mirtazapine را به جای SSRIs

دریافت می‌کنند. شواهد محدودی وجود دارد که نشان دهد سه حلقه‌ای‌ها ممکن است برای بیماران با افسردگی شدید ارجح باشد. یک تحلیل پیشرفته آزمایش کنترل تصادفی برای درمان بیماران بستری انجام شد که نشان داد بیمارانی که سه حلقوی مصرف می‌کردند نتیجه بهتری نسبت به SSRIs داشتند، اما تفاوت بالینی آنها کم است.

بیمارانی که به طور موفقیت آمیز با داروهای مناسبی در گذشته درمان شده‌اند در صورت بازگشت بیماری، دارو را ادامه دهند. پاسخی مثبت به یک داروی ضدافسردگی خاص توسط یک خویشاوند درجه اول یک فاکتور دیگر است. در بعضی از تحلیل‌های پیشرفته، تفاوت ناچیزی در تأثیر بالینی نشان داده‌اند که اعتبار بالینی کمی دارند.

### عوارض جانبی

تداخلات دارویی بی شماری با داروهای ضدافسردگی وجود دارد که شامل استفاده همزمان چند داروی ضدافسردگی است. تداخلات محتمل با رژیم گذشته بیمار می‌باید بررسی شود. بعضی داروها ضدافسردگی ممکن است بیش از دیگر داروها موجب افزایش وزن شود. مطالعه مروری ضدافسردگی‌های نسل دوم آزمایش را ارزیابی می‌کند و متوجه می‌شود که Mirtazapine و Paroxetine بیش از دیگر داروها مانند Fluoxetine، Sertraline، Trazodone و venlafaxine باعث افزایش وزن می‌شود.

مسئله دیگر احتمال دیابت است. به نظر می‌رسد که خود افسردگی عاملی خطرناک برای ابتلا به دیابت است. مطالعه گروهی ۱۰۰۰ بیمار ۶۵ سال به بالا تا ۱۰ سال نشان داد که افراد افسرده صرف نظر از درمان با ضد افسردگی‌ها، دو برابر بیش از سایر افراد احتمال ابتلا به دیابت را دارند. به علاوه ضدافسردگی‌های خاص ممکن است با افزایش احتمال ابتلا به دیابت همراه باشد. یک مطالعه کنترل موردی شبکه‌ای متوجه شد که در میان حدود ۱۶۶۰۰۰ بیمار افسرده بدون علائم دیابت، استفاده طولانی مدت (< ۲۴ ماه) از یک داروی ضدافسردگی با دوز متوسط تا بالا، با افزایش چشم گیر خطر دیابت مرتبط است. تحلیل مجزای داروهای ضدافسردگی احتمال بیشتری را در داروهای Amitriptyline، Fluvoxamine، paroxetine و venlafaxine نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ای با استفاده از منابع معتبر ارتباطی میان ضدافسردگی‌ها و سکتة مشخص شد. این مطالعه به علت سردرگمی‌ها و احتمال نتایج معکوس چندان قابل تکیه نیست و تا زمانی که مطالعه‌ای با شیوه‌ای بهتر انجام نشده، پیشنهاد نمی‌شود که بیماران، شیوه درمانی خود را به دلیل تأثیرات جانبی دارو قطع کنند

SSRIs نیز تأثیرات جانبی مشابهی دارند، اما بعضی SSRIs باعث تأثیرات جانبی خاصی

می‌شود. بنابراین، بعضی بیماران که یک SSRI را تحمل نمی‌کنند. ممکن است SSRI دیگر تأثیر مناسبی داشته باشد.

SNRIs—(Desvenlafaxine, Duloxetine, Venlafaxine) تأثیرات جانبی مشابه SSRIs دارد که به دلیل عملکرد سروتونین است و شامل عصبی بودن، بی‌قراری، سردرد، بی‌خوابی و اثراتی بر فعالیت جنسی به خصوص تأخیر در انزال است. SNRIها، همچنین تأثیرات جانبی آدرنالینی دارند به خصوص در دوز بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم باعث افزایش فشارخون می‌شود. احتمال اثرات مهلک قلبی در بالا رفتن بیش از حد دوز دارو گزارش شده است. شایع‌ترین اثرات جانبی ضدافسردگی‌های سه حلقوی و چهارحلقوی شامل خشکی دهان، تاری دید، یبوست، احتباس ادرار، تاکی کاردی، سردرگمی و فراموشی است. این‌ها نتیجه فعالیت آنتی‌کولینرژیک است. افراد مسن خود مستعد اختلال حافظه، آشفتگی و توهم هستند. اثرات جانبی ضدافسردگی‌های سه حلقوی و چهار حلقوی به طور جداگانه بحث خواهد شد.

MAO Inhibitors—اغلب به دلیل توانایی در افزایش ناگهانی فعالیت سمپاتیک و افزایش فشارخون به همراه مصرف غذاهای حاوی تیرامین (مانند خمیرترش، آب‌جو، شراب قرمز، شامپاین، بعضی دیگر از انواع مشروب، سس سویا، آووکادو، موز، غذای ترشیده یا فاسد شده، یا هر نوع گوشت و ماهی فاسد شده، دودی و ترشیده) عکس‌العمل افزایش فشارخون وابسته به دوز است و در صورتی که بیمار دارویی دیگر با تأثیر بر سیستم سمپاتیک مصرف می‌کند، می‌توان داروی MAO Inhibitor را کاهش داد.

MAO Inhibitors توسط متخصصین که آن را تجویز می‌کند به بهترین شیوه مدیریت می‌شود و خط اول درمان بیماران افسرده نیست.

### دیگر ضدافسردگی‌ها

Bupropione اثرات منفی مرتبط با اختلال عملکرد جنسی کمتری نسبت به SSRIs دارد و ممکن است برای بیماران ضعیف مفید باشد. به علاوه Bupropione با افزایش وزن همراه نیست. Mirtazapine، یک ترکیبی از آنتاگونیست‌های سروتونین نوراپی‌نفرین است و اثر خواب‌آور نیز دارد. تأثیری مشابه SSRIها دارد و می‌تواند در درمان بیماران با بی‌خوابی و افسردگی مفید باشد. Mirtazapine اضافه وزن بیشتری نسبت به SSRIs به همراه دارد. Nefazodone با نقص کبدی کشنده همراه است و در بسیاری از کشورها در دسترس نیست. Agomelation تأثیرات جانبی جنسی یا افزایش وزن را ندارد، اما ممکن است سطح غلظت ترانس آمیناز را بیش از سه برابر حد نرمال افزایش دهد.

### دوزبندی

شروع با دوز پایین می‌تواند تأثیرات جانبی داروهای ضدافسردگی را کاهش دهد. از دسته SSRIs به عنوان مثال، شروع با ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم Paroxetine، ۱۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم Sertraline، ۲۵ میلی‌گرم Fluvoxamine، ۵ میلی‌گرم Fluoxetine، یا ۱۰ میلی‌گرم Citalopram برای حدود یک هفته و افزایش دوز تدریجی مناسب است. داروها اغلب صبح مصرف می‌شود. و برای ۸ تا ۱۲ ساعت اول بعد از مصرف خوراکی آنها می‌توانند به طور خفیف محرک باشند و ممکن است خواب را برهم بزنند.

دزهای بیش تر از دوزهای حد معمول SSRIs ممکن است برای رسیدن به بهبود لازم باشد. در جایگزینی‌های درمان متوالی برای بهبودی افسردگی (STAR\*D) شامل درمان سرپایی ۲۸۷۶ بیمار با افسردگی شدید است، ۸۰ درصد افسردگی مزمن با دوره‌های بازگشت بیماری دارند، متوسط دوز Citalopram برای بهبودی بیمار ۴۲ میلی‌گرم در روز است.

دوز پایین تر ضدافسردگی‌های سه حلقوی ممکن است به اندازه دوز بالای آنها کارآمد باشد. یک تحلیل پیشرفته ۳۵ مطالعه (۲۰۱۳ بیمار) نتیجه می‌گیرد که کارآمدی  $\geq 100$  میلی‌گرم Imipramine، به اندازه دوز بالاتر آن است و هر دوی آن بیش از placebo اثر می‌گذارد.

### زمان‌بندی پاسخ و پایش

بیماران باید حداقل هر یک تا دو هفته، برای شش تا هشت هفته در مرحله آغازین درمان دارویی بررسی شوند. هیئت AHCPR پیشنهاد می‌دهد که بیماران افسرده شدید حداقل دوبار در ماه برای مراقبت ویزیت شوند. ابزار PHQ-9 می‌تواند برای ارزیابی پاسخ به افسردگی در گذر زمان استفاده شود.

فاصله‌ی زمانی میان پاسخ درمانی آغازین به درمان یا داروی ضدافسردگی دو تا شش هفته تخمین زده شده است. به هر حال، یک تحلیل پیشرفته ۵۰ آزمایش کنترل تصادفی با placebo نشان داد که یک سوم پاسخ به درمان در هفته اول بروز می‌کند. دو آزمایش با حمایت شرکت‌ها نشان می‌دهد که پاسخ زود هنگام به درمان (در طی دو هفته) احتمال رسیدن به پاسخی ثابت و حفظ بهبودی را پیش بینی می‌کند.

طول درمان برای حداکثر پاسخ ممکن است شش هفته یا بیشتر باشد.

در مطالعه ۱۸۲ بیمار سرپایی با افسردگی شدید که پاسخ حاد ثابتی به درمان Fluoxetine دارند، احتمال پاسخ ۵۶ درصد در دو هفته، ۸۱ درصد در چهار هفته و ۹۰ درصد در شش هفته بود. بنابراین در حدود نیمی از بیماران در هفته دوم به درمان پاسخ می‌دهند.

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۴۵

۵۶ درصد کسانی که به درمان پاسخ دادند و بیش از ۵۰ درصد بهبودی داشتند، در درمان با Citalopram، بعد از هفته هشتم پاسخ داده اند. بیش از ۸۰ درصد این جمعیت، افسردگی مزمن با دوره بازگشت دارند. متوسط زمان رسیدن به پاسخ ۵ تا ۷ هفته و متوسط زمان بهبودی ۶ تا ۷ هفته است.

در صورتی که پاسخ به آغاز درمان نامناسب باشد درمان باید اصلاح شود. اگر بعد از دو هفته پاسخی دریافت نشود، دوز باید افزایش یابد. اگر با حداکثر دوز درمانی بعد از ۸ تا ۱۰ هفته پاسخی وجود نداشته باشد، باید داروی دیگری را به بیمار تجویز کرد یا وی را به روان شناس ارجاع داد. در صورت بروز پاسخ ناکامل، ممکن است با Bupropione، Buspirone درمان تقویت شود، اگر آنها بر یک ضدافسردگی ثانی تمایل نداشته باشند دارو را به دیگر SSRI یا SNRI تغییر داد. گرچه اطلاعاتمان محدود است، حدود یک سوم بیماران ممکن است به یک داروی ثانویه پاسخ دهند. اگر دو داروی SSRI بی اثر باشد، داروی ضدافسردگی باید از دسته دارویی دیگر انتخاب شود.

### طول درمان

داروهای ضدافسردگی معمولاً برای شش تا نه ماه بعد از اولین دوره بروز بیماری مصرف می‌شوند. راهنمای پزشکی آمریکا در سال ۲۰۰۸ پیشنهاد کرده که درمان دارویی برای چهار تا نه ماه بعد از پاسخی که راضی کننده باشد، در بیماران که اولین دوره افسردگی را داشته اند، ادامه یابد؛ و در بیماران که دوره دوم یا بیشتر را می‌گذرانند طولانی تر شود. باید به بیمار گفته شود که دارودرمانی باعث تغییراتی در فرایندهای عصبی می‌شود و شروع و اتمام درمان نیازمند چند هفته زمان برای تطابق است. ملاقات‌های منظم با بیمار احتمال ادامه روند درمان را افزایش می‌دهد.

قطع پیش از موعد داروهای ضدافسردگی بسیار رایج است. بیش از یک چهارم بیماران که Citalopram را به عنوان درمان اولیه افسردگی شدید به دلایل غیرروان پریشی دریافت می‌کردند، در ۱۴ هفته از آغاز درمان به دلایل غیر پزشکی درمان خود را قطع کردند. سن پایین و تحصیلات کمتر عوامل موثری در این زمینه‌اند. وقتی ضدافسردگی‌ها قطع می‌شود، لازم است که در طی ۲ تا ۴ هفته به تدریج کاهش یابد تا علائم قطع ناگهانی دارو به حداقل برسد.

بیمارانی که در موقعیت‌های موقت شناخته شده، افسردگی دارند؛ مانند استرس‌های روانی اجتماعی و باخت و فقدان، دارودرمانی را تا زمانی که تغییری در جهت تطابق با این عوامل ایجاد نشود، برای حداقل شش هفته می‌باید ادامه دهند. در قطع مصرف دارو بازگشت افسردگی بسیار

رایج است. مطالعه ۲۵۱ بیمار که تحت درمان پزشکان اورژانس بوده‌اند نشان داده که در ۳۷ درصد مواقع طی ۱۲ ماه بعد از قطع دارو بازگشت بیماری اتفاق می‌افتد. عوامل خطر ساز برای بازگشت بیماری شامل موارد زیر است.

تثبیت علائم مرزی افسردگی تا هفت ماه بعد از آغاز درمان با ضد افسردگی، سابقه‌ی دو یا بیش از دو بار افسردگی شدید، یا علائم اختلال خلق مزمن برای دو سال متوالی. ۶۴ درصد بیمارانی که در ابتدا از افسردگی شدید بهبود یافته‌اند بازگشت دارند. احتمال بازگشت با هر دوره‌ی افسردگی بیشتر می‌شود، و با طولانی تر شدن فاصله زمانی میان افسردگی و بازگشت آن احتمال بازگشت کاهش می‌یابد.

احتمال بازگشت بیماری در بیمارانی که پلاسبو مصرف می‌کنند، نسبت به آنان که درمان ضد افسردگی را حفظ کرده‌اند بیشتر است (۴۱ درصد در مقابل ۱۹ درصد). کاهش خطر مرتبط با حفظ درمان در تمام داروهای ضد افسردگی این دسته یکسان است.

بر اساس مطالعه‌ای مشابه، راهنمای AHCPR، حفظ درمان را برای بیماران با سه یا بیشتر از سه دوره افسردگی و نیز بیماران با دو دوره افسردگی و عوامل خطر ساز که احتمال بازگشت را افزایش می‌دهد، پیشنهاد می‌کند.

#### داروهای دیگر

ضدروان‌پریشی‌ها - درمان همراه با داروهای ضدروان‌پریشی نسل دوم مانند Aripiprazole، Olanzapine، Risperidone، Quetiapine برای درمان افسردگی شدید غیرروان‌پریشی تک قطبی که به درمان با ضد افسردگی به تنهایی پاسخ نداده است، مناسب است.

تثبیت کننده خلق - بیماران با نوسان خلق و سابقه خانوادگی قوی بیماری دو قطبی، ممکن است ملاک‌های اختلال دو قطبی ثانویه را داشته باشند، و باید با داروی تثبیت خلق مانند Lithium، Carbamazepine، Valproate یا Lamotrigine درمان شود.

Lithium ممکن است بتواند افسردگی تک قطبی حاد را درمان کند، اما شواهد خیلی کمی برای مزیت آن نسبت به داروهای ضد افسردگی وجود دارد. استفاده از Lithium در خط اول، دوم، سوم درمان افسردگی تک قطبی حاد پیشنهاد نمی‌شود.

ضد اضطراب‌ها - در بیماران مضطرب و آنهایی که مشکلات خواب دارند ممکن است یک داروی ضد اضطراب مفید باشد. بررسی حدود هفتصد بیمار بالغ با افسردگی شدید نشان داد که ترکیب یک ضد افسردگی و بنزودیازپین، در مقایسه با ضد افسردگی به تنهایی، باعث ترک کمتر

درمان و شدت کمتر افسردگی در چهار هفته می‌شود. بیشترین تفاوت بعد از یک هفته است و بعد از هشت هفته قابل بیان نیست.

دو مطالعه که قطع مصرف Benzodiazepines را گزارش می‌دهند، متوجه شدند که بعضی بیماران با کاهش تدریجی دوز، علائم بدی را تجربه می‌کنند. بعضی از این علائم ممکن است مربوط به ترک Benzodiazepine باشد، مشاوره و حمایت در عبور فرد از این مرحله کوتاه مفید است.

اگر به درمان با ضدافسردگی Benzodiazepine اضافه شود، دوز کمتری از دارویی با تأثیر طولانی‌تر احتمالاً برای دو هفته و با کاهش تدریجی باید تجویز شود. دوز پایین Benzodiazepine (Clonazepam ۰/۵ میلی‌گرم) یا ضدافسردگی (Trazodone ۵۰ میلی‌گرم) با تجویز شبی یک بار، ممکن است در درمان بی‌خوابی مرتبط با افسردگی تأثیر داشته باشد. Benzodiazepine باید در بیمار دچار سوء مصرف الکل یا موادمخدر با احتیاط مصرف شود. بیمار با بیماری‌های هراس ممکن است به بیش از دو هفته درمان با Benzodiazepine نیاز داشته باشد.

سنبل‌الطیب - مطالعات بر روی عصاره استاندارد سنبل‌الطیب با توصیف کامل در اروپا نشان داده که بیش از placebo مفید است و با داروهای ضدافسردگی سه حلقوی و SSRIs در درمان کوتاه مدت افسردگی تأثیر برابری دارد. اما، مطالعات در آمریکا تأثیر آن را در درمان افسردگی شدید نشان نمی‌دهد، و تحقیقات بیشتر در افسردگی خفیف در حال انجام است. می‌توان به بیمارانی که افسردگی حاد خفیف دارند عصاره سنبل‌الطیب را به عنوان جایگزین روان‌درمانی یا دارو درمانی پیشنهاد کرد. در نبود مستندات مستدل بیشتر، استفاده از عصاره سنبل‌الطیب را در بیماران با افسردگی شدید پیشنهاد نمی‌شود.

محرک روانی - محرک‌های روانی (Methylphenidate, Dextroamphetamine, Pemoline, Methylamphetamine) و یک عامل فعال جدید، Modafinil، هم برای درمان آغازین افسردگی و هم برای درمان افسردگی مقاوم مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعه مروری بر تحقیقات کوتاه مدت (چهار هفته) مشخص شد که داروهای محرک روانی، در مقایسه با داروی بی‌اثر، تاحدی در درمان آغازین افسردگی موثر است. یکی از مطالعات در مقایسه یا Placebo تفاوتی در علائم را گزارش نکرده است. مطالعه‌ی مجزای داروها بسیار محدود است و مشخص نیست که آیا تفاوتها بالینی هستند یا خیر؟

## Antigluocorticoid

درمان Antigluocorticoid ADHE مصرف خوراکی آندروژن فوق کلیه Dehydroepiandrosterone (DHEA) ممکن است در بیماران افسرده مزایایی داشته باشد. در یک آزمایش مقطعی شش هفته‌ای در ۴۶ بیمار با افسردگی شدید یا خفیف که با داروی ضدافسردگی درمان نشده اند، بیماران نمره افسردگی کمتری با دریافت DHEA (۳۰ میلی‌گرم سه بار در روز برای سه هفته و سپس ۱۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز برای سه هفته) نسبت به زمان شروع یا با Placebo داشته اند.

شواهد کمی برای ایمنی یا تأثیر طولانی مدت DHEA وجود دارد و ما نیز هم اکنون آن را برای درمان افسردگی پیشنهاد نمی‌کنیم. آکنه و پرمویی در زنان با مصرف طولانی مدت DHEA گزارش شده است.

سایر - دیگر درمان‌های Antigluocorticoid نیز برای افسردگی ارزیابی شده است. تحلیل پنج آزمایش در بیماران با افسردگی غیرروان‌پریشی نشان داد که درمان با هر یک از Antigluocorticoid (Metyrapone، Ketoconazole، Mifepristone، یا DHEA) با پاسخی بیش از Placebo همراه است.

Triiodothyronine برای افزایش اثر ضدافسردگی - تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ ) به عنوان درمان مکمل در بیمارانی که به درمان اولیه با ضدافسردگی‌ها پاسخ نداده‌اند استفاده می‌شود. استفاده معمول از محرک هورمون تیروئید، در نبود کم کاری تیروئید، برای درمان آغازین افسردگی توصیه نمی‌شود.

### بارداری

تصمیم در مورد چگونگی درمان زنان باردار پیچیده است. همانند استفاده دیگر داروها هنگام بارداری، تصمیم در مورد درمان دارویی افسردگی زنان باردار به تعادل میان مزایا و معایب آن بستگی دارد. ممکن است داروها تأثیرات نامناسبی بر جنین داشته باشد، با این حال سختی کشیدن یک زن با علائم افسردگی در طی بارداری نیز ممکن است موجب هزینه‌های غیرقابل قبول برای مادر و جنین شود.

تعادل میان شواهد بیان می‌کند که بیماران باردار افسرده خفیف تا متوسط می‌باید با روان‌درمانی، درمان شوند. بیماران با افسردگی شدید و آنهایی که به روان‌درمانی پاسخ نداده اند، می‌باید دارو دریافت کنند. اگرچه مطالعات متعدد نتایج طبیعی را در مصرف ضدافسردگی‌های سه حلقوی یا SSRIs در زنان باردار نشان داده اند، استفاده از Paroxetine در سه ماهه اول بارداری با افزایش خطر نقایص عمده در جنین همراه است.



### درمان افسردگی مقاوم

بیماران در ابتدا با Citalopram، به تنهایی درمان می‌شوند. بیمارانی که بهبودی ندارند تشویق به پذیرش یک سیستم درمان متوالی می‌شوند، که تحت عنوان “سطوح” تعریف شده است. به بیماران سطح ۲ گزینه تغییر درمان پیشنهاد می‌شود یعنی تغییر دارو به Bupropion SR، Venlafaxine، Sertraline، رفتار- شناخت درمانی یا افزودن Citalopram با Bupropion، Buspirone یا CBT صورت گیرد. به بیمارانی که تغییری نداشته باشند سطح درمان ۳ پیشنهاد می‌شود. یعنی تغییر دارو به Mirtazapine یا Nortriptyline یا درمان الحاقی با Lithium، Sertraline، Triiodothyronine، یا Venlafaxine صورت گیرد.

بهرتر است بیمارانی که نیاز به درمانی بیش از مرحله ۲ دارند را به متخصص روان پزشکی ارجاع دهند. بیماران در هر سطحی که بهبودی دارند، پیش آگهی بلندمدت بهتری نسبت به بیماران با پاسخ ناکامل دارند، اما میان تلقی بیماران و درمان گران از بهبودی کامل، تفاوت‌هایی وجود دارد. برای رسیدن به بهبودی نیاز است که مدت مصرف دارو بیشتر شود؛ بهبودی کم در هفته ششم ممکن است نیازمند افزایش دوز در هفته‌های بعد (تا هفته دوازدهم) یا حفظ همان دوز برای رسیدن به پاسخ کامل باشد.

### تغییر داروها

بیمارانی که به یک ضدافسردگی پاسخ ندادند، ممکن است به داروی دیگر پاسخ دهند، چه از همان دسته دارویی باشد چه از دسته دارویی دیگر، آزمایش STAR\*D به طور تصادفی، ۷۲۷ بیمار که بهبودی نداشته‌اند یا مصرف آزمایشی ۱۴ هفتگی Citalopram را تحمل نکرده‌اند را با یکی از سه داروی ضدافسردگی Bupropion، Sertraline، Venlafaxine جایگزین می‌کند. بعد از درمان با یکی از این داروها برای ۱۴ هفته، بهبودی در ۲۵ درصد بیماران حاصل شد، در ۲۵ درصد دیگر نیز پاسخ دیده شد. در تحمل یا پاسخ در سه گروه دارو تفاوتی وجود نداشت. بنابراین، بیمارانی که در ابتدا یک SSRI (Citalopram) را تحمل نکرده‌اند قادر به پذیرش و پاسخ به یک SSRI دیگر (برای مثال Sertraline) هستند. همانند پذیرش دیگر ضدافسردگی‌ها.

تحلیل چهار آزمایش اتفاقی که شامل آزمایش STAR\*D فوق است (تعداد ۱۴۹۶ نفر) نشان داد زمانی که بیماران به یک SSRI اولیه پاسخ نمی‌دهند، میزان بهبودی در تغییر دارو به یک داروی غیر SSRI بیشتر از تغییر آن به یک SSRI است.

اگر از دو SSRI جواب منفی گرفتیم، ترجیح داده می‌شود از دارویی استفاده شود که با تحریک انتقال دهنده عصبی دیگری کار کند. بعضی شواهد نشان داده که داروهایی با تأثیر

همزمان بر Serotonin، Norepinephrine ممکن است در افسردگی‌های شدید تأثیر بهتری داشته باشد. این داروهای با تأثیر ۲ گانه در دسته دارویی ضدافسردگی‌های سه حلقوی نسل اول مانند Amitriptyline، Clomipramine، Imipramine، و همچنین Venlafaxine، Mirtazapine و Duloxetine هستند. بیمارانی که نیاز به تغییر به داروی سوم در آزمایش STRA<sup>®</sup>D دارند به دلیل عدم پاسخ دهی، میزان بهبودی کمتری به درمان دارند، و در پاسخ به Mirtazapine یا Nortriptyline تفاوتی وجود ندارد.

دیگر گزینه‌ها برای ضدافسردگی‌ها شامل داروهایی با تأثیر اولیه بر انتقال دهنده عصبی non Serotonergic مانند Bupropione است که سطح دوپامین و نورآدرنالین را از طریق باز جذب مهار این انتقال دهنده‌های عصبی افزایش می‌دهد.

باید تغییر داروها با احتیاط انجام شود، زیرا اغلب این داروها در تداخلات دارویی و یا تأثیرات جانبی هم پوشانی دارند. به علاوه، در صورت امکان افسردگی فرد، در روند تغییر دارو باید درمان شود.

#### درمان مکمل

روان پزشکان اغلب از درمان مکملی استفاده می‌کنند که در آن، دارویی با مکانیسم و فعالیت متفاوت با داروی اول، در بیمارانی که مقاوم به درمان هستند، اضافه شود. گزینه‌های درمان مکمل شامل استفاده از یک ضدافسردگی دیگر، Lithium، یک ضدروان‌پریشی نسل دوم، هورمون تیروئید، یا یک داروی محرک است. رایج‌ترین داروی مکمل انتخاب شده، یک ضدافسردگی دیگر (۱۱ درصد)، یک ضدروان‌پریشی نسل دوم (۷ درصد)، و Lithium (۰/۵ درصد) است.

ضدافسردگی دیگر - اضافه کردن یک ضد افسردگی دیگر، از دسته دارویی متفاوت، به داروی اول نیز تأثیر دارد. در یک مطالعه، بیماران سرپایی را که علی‌رغم ۱۲ هفته درمان Citalopram بهبودی نداشته‌اند را به طور اتفاقی انتخاب کرده و درمان مکمل با Bupropion (تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز) یا Buspirone (تا ۶۰ میلی‌گرم در روز) برای شان تجویز شد. در حدود ۳۰ درصد بیماران هر دو گروه، بهبودی حاصل شد؛ بیمارانی که Bupropione دریافت می‌کردند میزان قطع مصرف کمتری به دلیل عدم پاسخ دهی داشته‌اند، و در مقیاس میزان علائم افسردگی نمره کمتری داشته‌اند.

ضدافسردگی‌های سه حلقوی، مانند Nortriptyline (که ابتدا Noradrenaline را افزایش می‌دهد) نیز ممکن است به یک SSRI اضافه شود. اگر یک ضدافسردگی به یک SSRI اضافه

شود، لازم است که به دقت تأثیرات جانبی و سطح سرمی داروی سه حلقه‌ای را بررسی کرد زیرا ممکن است SSRI سطح این دارو را افزایش دهد. S-Adonysylmethionine (SAME)، یک مولکول طبیعی است که به نظر می‌رسد یک درمان موثر و با پذیرش خوب برای افسردگی است. در آمریکا به صورت مکمل رژیمی خوراکی در دسترس است. در یک آزمایش تصادفی شش هفته‌ای، ۷۳ بیمار با افسردگی تک قطبی که با SSRI درمان نشده‌اند (SAME ۸۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) یا یک پلاسبو دریافت کردند. بهبودی در بیمارانی که SAME را دریافت کرده بودند به طور مشخصی بیش از بیمارانی است که پلاسبو دریافت نمودند (۳۶ در مقابل ۱۲ درصد). به علاوه، قطع مصرف دارو به دلیل تأثیرات جانبی نامطلوب در بیمارانی که SSRI را به همراه SAME دریافت کردند، کمتر بود (۵ در مقابل ۹ درصد). اما مشخص نیست که آیا SAME به عنوان مکمل بیش از شش هفته مفید است یا خیر؟

### ضدروان‌پریشی‌های نسل دوم

درمان مکمل برای بیمارانی با افسردگی تک قطبی حاد که به درمان با ضدافسردگی پاسخ نداده‌اند، مناسب است. یک تحلیل، ۱۶ آزمایش با انتخاب تصادفی را در تأثیرگذاری Quetiapine، Aripiprazole، یا Risperidone به شکل افزوده شده، در ۳۴۸۰ بیمار با افسردگی شدید تک قطبی غیرروان‌پریش، که حداقل در یک دوره درمان فقط با یک ضدافسردگی (اغلب یک SSRI یا SNRI) موفق نبوده‌اند مورد بررسی قرار داد. بهبودی به طور مشخص در بیمارانی که یک ضدروان‌پریشی مکمل استفاده کردند بیش از کسانی است که یک placebo را به عنوان مکمل استفاده کردند (۳۱ در مقابل ۱۷ درصد). قطع مصرف به دلیل تأثیرات جانبی در بیمارانی که ضدروان‌پریشی مکمل دریافت می‌کنند بیشتر است (۹ در مقابل ۲ درصد).

Lithium - استفاده از Lithium به عنوان درمان مکمل ضدافسردگی بیش از دیگر شیوه‌های مکمل مطالعه شده است، و Lithium تنها دارویی است که میزان خودکشی را در افسردگی شدید کاهش می‌دهد. یک تحلیل پیشرفته ۱۰ آزمایش کنترل داروی مکمل ضدافسردگی در ۲۶۹ بیمار افسرده (۱۹۴ تک قطبی، ۱۴ دو قطبی، ۶۱ مورد با عدم گزارش دو قطبی) را بررسی کرد؛ افرادی که به Lithium پاسخ دادند به طور مشخص بیش از کسانی است که Placebo دریافت کرده‌اند (۴۱ در مقابل ۱۴ درصد) اما، استفاده از Lithium به عنوان داروی مکمل ممکن است به دلیل نیاز به در دست بودن سطوح پلاسمایی دارو، تأثیرات جانبی در آغاز مصرف (ترمور، بیش‌اداری) و در دسترس بودن داروهای دیگر کمتر استفاده نشود.

### جابه‌جایی و قطع مصرف داروهای ضدافسردگی

وقتی بیمار به یک داروی ضدافسردگی خاص پاسخ نمی‌دهد، یا تأثیرات جانبی بروز می‌کند، و یا یک داروی دیگر آزمایش می‌شود، درمانگر می‌باید از داروشناسی داروهایی که مصرف آن قطع می‌شود، احتمال تداخل دارویی، و زمان شروع تأثیرگذاری داروهای جدید آگاه باشد. همچنین، وقتی داروی ضدافسردگی بعد از یک دوره درمان مصرف نشود، باید برای اجتناب از ابتلا به نشانگان ترک داروی ضدافسردگی مراقب بود.

### تغییر داروی ضدافسردگی

در هنگام تغییر داروی ضدافسردگی باید به مسائل زیادی توجه کرد تا از بروز مسمومیت دارویی با بازگشت علائم افسردگی جلوگیری شود.

### برخورد تدریجی

برای داروهای زیادی، برخورد تدریجی بهترین شیوه برای اطمینان از عدم بروز علائم ترک دارو در بیماران است، در حالی که احتمال تداخل دارویی را به حداقل می‌رساند. در این شیوه دوز دارویی کنونی در طی یک یا دو هفته کم می‌شود، در حالی که همزمان دوز داروی دوم به تدریج افزایش می‌یابد تا به دوز مورد نظر برسد.

### تغییر میان SSRIs

این مورد بیشترین تغییر دارویی است. داروهای مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRI) در عملکرد خود همپوشانی دارند، و SSRI جدید از بروز علائم قطع مصرف داروی اول جلوگیری می‌کند. جابه‌جایی یک SSRI جدید با دوزی برابر SSRI پیشین معمولاً به خوبی تحمل می‌شود، اگر چه مصرف SSRI جدید با دوز کمتر توصیه می‌شود زیرا دسته‌ای از این داروها گاهی در بعضی بیماران تأثیرات جانبی خاصی را بروز می‌دهد.

### جابه‌جایی از SSRI به TCA

رایج‌ترین شیوه جابه‌جایی دارو از SSRI به ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCA) برخورد تدریجی است. مهم است به خاطر داشته باشیم که Fluoxetine و Paroxetine مهارکننده‌های قوی سائتوکروم P450 ایزو آنزیم 2D6 هستند (Sertraline, Citalopram و Escitalopram مهارکننده‌های ضعیف‌تری هستند). این آنزیم در متابولیسم اغلب TCAها فعال است و مهار آن باعث افزایش سطح TCA در خون می‌شود (در بعضی موارد چندین برابر)، که می‌تواند باعث مسمومیت شود. به همین دلیل، TCAها در برخورد تدریجی با SSRI به خصوص با Fluoxetine و

Paroxetine باید با دوز پایین شروع شود. سطح TCA در خون را می‌توان برای امنیت بیشتر در این دوره بررسی کرد.

مهار P450 2D6 تا زمانی که SSRI کاملاً حذف نشده است تا حدی مشاهده می‌شود، اغلب داروهای SSRI در حدود پنج روز حذف می‌شوند، اما Fluoxetine به دلیل نیمه عمر طولانی تا پنج هفته در بدن باقی می‌ماند. قطع کامل داروی SSRI پیش از آغاز TCA می‌تواند از تداخل دارویی جلوگیری کند، اما به دلیل احتمال افزایش علائم روانی بیمار عملی نیست.

#### جابه جایی از SSRI به Venlafaxine یا Duloxetine

از آنجایی که Venlafaxine و Duloxetine ویژگی‌های سروتونینی قوی دارند، تغییر سریع از SSRI به این داروها اغلب به خوبی پذیرفته می‌شود، در صورتی که SSRI با دوز بالا مصرف می‌شود شیوه برخورد تدریجی توصیه می‌شود به هر حال در تغییر از Fluoxetine و Paroxetine باید احتیاط کرد زیرا Venlafaxine و Duloxetine با P450 2D6 متابولیسم می‌شوند و بهتر است با دوز پایین آغاز شود. به دلیل نیمه عمر طولانی تر Fluoxetine، مهار 2D6 ممکن است تا پنج هفته پس از قطع مصرف وجود داشته باشد.

#### تغییر از Venlafaxine و Duloxetine به داروهای دیگر غیر از MAOIs

Venlafaxine باعث بروز علائم ترک دارو پس از قطع مصرف آن می‌شود. جابه جایی آن به دارویی دیگر مانند SSRI که بر انتقال دهنده‌های عصبی نیز تأثیر گذار است. ممکن است این علائم را تا حدی کاهش دهد اما پایدار نمی‌باشد. به همین دلیل، توصیه می‌شود Venlafaxine با داروی جدیدی طی دو تا سه هفته با روش برخورد تدریجی جایگزین شود. اطلاعات کمی در مورد عوارض قطع مصرف Duloxetine وجود دارد، از آنجایی که شباهت‌های زیادی به Venlafaxine دارد، توصیه می‌شود که از همین روش برخورد تدریجی برای جایگزینی با داروی ضدافسردگی جدید استفاده شود. Duloxetine مهار کننده آنزیم کبدی P450 2D6 است، در نتیجه سطوح خونی داروهایی که متابولیسم وابسته به این آنزیم را دارند در خون افزایش می‌دهد.

#### قطع داروهای ضدافسردگی

قطع ناگهانی داروهای ضدافسردگی در اغلب موارد موجب تأثیرات جانبی می‌شود. در صورت مطلع کردن بیمار از عوارض قطع ناگهانی دارو در هنگام شروع مصرف آن ممکن است از بروز علائم قطع ناگهانی جلوگیری شود. اگر چه علائم قطع مصرف دارو اغلب خفیف و محدود

به فرد است؛ ولی همواره چنین نیست و در صورت ماندگاری این علائم، شرایط پیچیده تر می‌شود و تمایز آن از افسردگی فرد مشکل می‌شود.

وقتی داروی ضدافسردگی مصرف نمی‌شود، کاهش مصرف آن در طی یک تا دو هفته برای کاهش علائم مرتبط با قطع مصرف ناگهانی رایج است. یک مطالعه تصادفی در ۲۸ بیمار، کاهش دارو در سه روز را با کاهش آن در دو هفته مقایسه می‌کند و هیچ تفاوتی در علائم افسردگی و قطع مصرف وجود ندارد. در مقابل، یک مطالعه مشاهده‌ای روی ۲۲۴ بیمار نشان داد که متوسط زمان بازگشت بیماری در بیمارانی که داروی خود را در یک تا هفت روز قطع کردند، کوتاه تر از بیمارانی است که داروی خود را طی ۱۴ روز یا بیشتر قطع کرده‌اند (۳.۲ در مقابل ۷.۶ ماه). هر دوی مطالعات نشان دادند که داروها با نیمه عمر کمتر (مانند paroxetine یا Venlafaxine) با علائم افسردگی و قطع مصرف بیشتری همراه است.

#### مهیار کننده بازجذب انتخابی سروتونین

مجموعه‌ای از عوارض قطع مصرف، که به آن «سندرم قطع مصرف» نیز می‌گویند، به وسیله قطع ناگهانی SSRIs مشخص می‌شود. مجموعه علائمی که ممکن است در همان روز قطع ناگهانی SSRIs رخ دهد، شامل گیجی، حالت تهوع، خستگی، درد عضلانی، یأس، و بیقراری می‌باشد. اگر چه این علائم خطرناک نیستند و معمولاً طی یک تا دو هفته برطرف می‌شود، اما آنها می‌توانند کاملاً آزار دهنده باشد.

در حالی که علائم قطع مصرف با هر SSRI ممکن است رخ دهد، SSRIهای متفاوت احتمال دارند که علائم قطع مصرف ناگهانی مختلفی را نشان دهند. و این ممکن است به نیمه عمر آنها بستگی داشته باشد. علائم قطع مصرف ناگهانی Fluoxetine خفیف است (نیمه عمر طولانی) و تا حدی می‌تواند در paroxetine شدید باشد. آزمایشات نتایج زیر را نشان داده است:

قطع مصرف Fluoxetine علائم با شدت کمتری نسبت به Paroxetine یا Sertraline ایجاد می‌کند.

قطع مصرف Sertraline علائمی کمتر از Paroxetine ایجاد می‌کند.

در یک مطالعه، قطع مصرف Citalopram تنها علائم خفیف ایجاد می‌کند که نسبت به علائم قطع مصرف paroxetine شدت کمتری دارد.

این اطلاعات بیان می‌کند که Fluoxetine کمترین علائم قطع مصرف را دارد، و paroxetine بیشترین علائم را دارد.

تجارب بالینی نشان داده که علائم قطع مصرف SSRI می‌تواند با کاهش تدریجی دارو

کاهش یابد. یک مطالعه موردی نشان داده بیمارانی که داروی خود را به تدریج کاهش دادند عوارض جانبی کمتر از قطع ناگهانی دارو دریافت می‌کنند. اما، یک آزمایش کوچک (۲۸ نفر) نشان داد، هیچ تفاوتی در عوارض کاهش دارو در افرادی که طی ۳ روز یا ۱۴ روز دارو را کاهش دادند، وجود ندارد. این نتایج باید تأیید شود. بیمارانی که مشکل در کاهش دوز paroxetine دارند را می‌توان ابتدا دارو را به Fluoxetine جابه جا کرد، سپس Fluoxetine را می‌توان به تدریج قطع نمود.

به علاوه بیمارانی را که از علائم قطع مصرف رنج می‌برند می‌توان با ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم Fluoxetine درمان کرد. با تثبیت فرد روی ۱۰ در میلی‌گرم Fluoxetine و کاهش علائم طی یک یا دو هفته، می‌توان مصرف دارو را قطع کرد. برای بیمارانی که در قطع مصرف Fluoxetine ۱۰ میلی‌گرم در روز نیز مشکل دارند، یک مدل مایع وجود دارد تا بتوان دوزهای کمتر از ۱۰ میلی‌گرم روزانه را نیز تجویز و مصرف کرد.

## Venlafaxine

قطع مصرف ناگهانی این دارو معمولاً باعث بروز علائمی از قبیل، سرگیجه، علائم شبه آنفولانزا و اضطراب می‌شود. این علائم می‌تواند از علائم قطع مصرف SSRIs شدیدتر باشد.

### MAOIs و چند حلقه‌ای‌ها

در مقایسه با علائم اضطرابی ولی تا حدی خوش خیم ترک دارو که در بالا توصیف شد، عدم مصرف ناگهانی داروهای ضدافسردگی چند حلقه‌ای و MAOI می‌تواند باعث بروز علائم شدید و قطع مصرف شود.

قطع ناگهانی مصرف داروهای چند حلقه‌ای باعث تحریک پذیری، آشفتگی، اختلال خواب، علائم شبه آنفولانزا و به ندرت بی‌نظمی ضربان قلب می‌شود.

قطع ناگهانی مصرف MAOIها می‌تواند موجب فراموشی، بی‌قراری، لرزشهای بافت عضلانی و بی‌خوابی شود.

### دیگر ضدافسردگی‌ها

گزارشاتی در مورد تأثیر قطع مصرف ناگهانی Nefazodone و Mirtazapine وجود دارد، اما این اثرات به خوبی مشخص نشده است.

در آزمایشات کنترل‌ی، علائم قطع مصرف Duloxetine بسیار بیش از دارونما بوده است. علائم قطع مصرف Bupropion خیلی شایع نیست.

#### توصیه‌ها

آموزش افراد در مورد عوارض قطع خودسرانه مصرف دارو می‌تواند در جلوگیری از توقف ناگهانی داروهای ضدافسردگی مفید باشد و ممکن است باعث کاهش اضطراب در مورد این علائم شود.

هنگام توقف مصرف داروهای ضدافسردگی، این داروها باید به تدریج کم شوند، دوز دارو باید ۲۵ درصد در هفته کاهش یابد تا تأثیرات جانبی به حداقل برسد. در میان SSRIها، احتمالاً "Fluoxetine کمترین تأثیرات را به جای می‌گذارد.

#### اطلاعاتی برای بیماران

اطلاعات در مورد داروها در دو سطح ارائه می‌شود. «اطلاعات پایه» نگارشی در سطح دبستان دارد و به چهار مورد از ۵ موقعیتی که یک بیمار با آن ممکن است مواجه شود، پاسخ می‌دهد. این مورد برای بیمارانی که یک دید کلی نسبت به دارو می‌خواهند بسیار مفید است. «اطلاعات تخصصی» طولانی تر و با جزئیات بیشتر است. این اطلاعات در سطح فرد دبیرستانی نگارش شده و برای کسانی که اطلاعات دقیق تری بخواهند و با اصطلاحات پزشکی نیز تاحدی آشنایی داشته باشند، مفید می‌باشد.

#### خلاصه و پیشنهادات

##### تغییر میان ضدافسردگی‌ها

برای جابه‌جایی بسیاری از داروها برخورد تدریجی بهترین شیوه است. در این روش دوز دارویی کنونی به تدریج و طی مدت زمان یک یا دو هفته یا بیشتر کاهش می‌یابد، در حالیکه دوز داروی جدید همزمان به تدریج افزایش می‌یابد تا به دوز درمانی برسد.

برای تغییر دارو میان خانواده مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRIs)، معمولاً داروی جدید را با دوز داروی قبل شروع می‌کنیم، یک جایگزینی مناسب شروع با یک SSRI جدید با دوز کمتر می‌باشد، زیرا ممکن است دارو برای بیمار تأثیرات جانبی خاصی را به همراه داشته باشد.

برای تغییر از یک SSRI به یک ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCA)، معمولاً از برخورد تدریجی استفاده می‌شود. TCAs با دوز پایین آغاز می‌شود تا از مسمومیت به دلیل مهار آنزیم‌های



کبدی به وسیله SSRIs که TCAs را متابولیسم می‌کنند جلوگیری شود. تا زمان دفع کامل SSRIs از بدن مهار آنزیم‌های کبدی تا حدی اتفاقی می‌افتد، اغلب SSRIs در حدود پنج روز دفع کامل می‌شوند، اما Fluoxetine برای پنج هفته به دلیل نیمه عمر طولانی آن در بدن باقی می‌ماند.

برای تغییر از یک SSRI به داروهای سروتونینی قوی Venlafaxine و Duloxetine معمولاً به سرعت به دوز برابر Venlafaxine یا Duloxetine تغییر داده می‌شود.

برای تغییر از Venlafaxine یا Duloxetine به ضدافسردگی‌های دیگر به استثنای MAOI، ما از روش برخورد تدریجی در طی مدت زمان یک یا دو هفته استفاده می‌کنیم. Duloxetine آنزیم‌های کبدی را که ممکن است بعضی داروهای ضدافسردگی را متابولیزه کند را مهار می‌کند. برای تغییر میان Venlafaxine و Duloxetine در دوزهای پایین (کمتر از ۱۵۰ میلی‌گرم venlafaxine و کمتر از ۶۰ میلی‌گرم Duloxetine)، ما معمولاً به سرعت تغییر می‌دهیم و در دوزهای بالا از برخورد تدریجی استفاده می‌کنیم.

برای تغییر میان Mirtazapine و SSRIs، TCAs، Venlafaxine یا Duloxetine، ما عموماً از برخورد تدریجی استفاده می‌کنیم.

برای تغییر میان Bupropion و دیگر ضدافسردگی‌ها به غیر از MAOIs، ما از برخورد تدریجی در طی یک تا دو هفته (دو تا سه هفته برای Venlafaxine و Duloxetine) استفاده می‌کنیم. Bupropion مهارکننده آنزیم کبدی است که بعضی ضدافسردگی‌ها را متابولیسم می‌کند، در نتیجه می‌تواند غلظت دارو در سرم را افزایش دهد. به علاوه، Bupropion نیز با همین آنزیم متابولیسم می‌شود، و داروهایی مانند paroxetine و Fluoxetine و Fluvoxamine غلظت آن را در سرم افزایش می‌دهند و ممکن است منجر به تشنج به دلیل غلظت بالای پلاسمای Bupropion شود.

مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOI) و ضدافسردگی‌های دیگر باعث مسمومیت‌های شدید می‌شود. بنابراین، ما دو هفته میان قطع مصرف MAOIs و داروی جدید فاصله می‌اندازیم. همچنین این فاصله دو هفته‌ای میان قطع مصرف TCAs، SSRIs (به جز Fluoxetine)، Venlafaxine، Duloxetine، یا Mirtazapine و شروع MAOIs نیز می‌باید در نظر گرفته شود. به دلیل نیمه عمر طولانی Fluoxetine نیاز به یک فاصله پنج هفته‌ای برای جابه‌جایی دارو می‌باشد. جابه‌جایی دارو در همین خانواده نیز، نیازمند دو هفته فاصله میان توقف داروی اول و آغاز داروی دوم است.

### داروهای مورد استفاده در درمان افسردگی

مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین (SSRI) اغلب به دلیل قابل تحمل بودن، کارایی و ایمنی عمومی آنها در over dose به عنوان خط اول داروهای ضدافسردگی استفاده می‌شوند. Fluoxetine در ۱۹۷۲ معرفی شد و در ۱۹۸۷ اولین SSRI ای بود که تأییدیه سازمان غذا و دارو را برای درمان افسردگی شدید دریافت کرد، و بعد از آن Sertraline در ۱۹۹۱، Paroxetine در ۱۹۹۳، Citalopram در ۱۹۹۸، Escitalopram در ۲۰۰۲ تأییدیه گرفتند. Fluvoxamine هیچگاه تأییدیه برای درمان افسردگی دریافت نکرد.

### داروشناسی

#### ساختار

در SSRI در ساختار شیمیایی متفاوت هستند. به عنوان مثال، ساختار paroxetine و Fluvoxamine با SSRIها مرتبط نیست.

### Escitalopram, Citalopram

Citalopram دو ترکیب استروئیدی دارد که تأثیر مخالف یکدیگر دارند و در نتیجه هیچ یک بر دیگری غلبه نمی‌کند. یکی از این دو ترکیب، ترکیبات استروئیدی (S-Citalopram) (Escitalopram) می‌باشد که احتمالاً بیش از ترکیب دیگر استروئیدی بازجذب سروتونین را مهار می‌کند.

### Pharmacodynamics

به نظر می‌رسد SSRIها افسردگی را به وسیله افزایش فعالیت‌های سروتونین، درمان می‌کنند. آنها از این نظر انتخابی هستند که تمایل کمی به دیگر گیرنده‌ها دارند. سروتونین (5-Hydroxytryptamine یا 5-HT) یک انتقال دهنده عصبی ایندول آمین است که از اعصابی که در هسته رافه در ساقه مغز قرار دارند، ترشح می‌شود. انتقال دهنده‌های عصبی سروتونینی در مغز حداقل ۱۴ نوع گیرنده سروتونینی پیش و پس سیناپسی را شامل می‌شود. همه SSRIها به شدت بازجذب را، ۶۰ تا ۸۰ درصد کاهش می‌دهند این عمل مدت زمان حضور سروتونین در سیناپس و اشغال گیرنده‌های پس سیناپسی را افزایش می‌دهد. به هر حال به نظر می‌رسد، مهار بازجذب برای درمان افسردگی کافی نمی‌باشد. مهار بازجذب خیلی زود بعد از مصرف SSRI آغاز می‌شود، و تأثیر درمانی آن ممکن است برای سه تا

هشت هفته (بلکه بیشتر) پس از آغاز درمان مشاهده نشود. پاسخ بالینی کامل ممکن است نیازمند اثر بیشتری از down stream باشد. برای مثال چنین اثری، افزایش اولیه سروتونین سیناپسی سرانجام منجر به افزایش تولید پروتئین محافظ عصب می‌شود. به علاوه، درمان با SSRI برای چند هفته باعث اصلاح گیرنده‌ها می‌شود.

عوارض جانبی نسبتاً خوش خیم SSRIها به علت انتخابی بودن آنها است. هیچ یک از این داروها بر گیرنده‌های کولینرژیک، هیستامینی و آلفا تأثیر نمی‌گذارد، به استثنای Paroxetine، که اثر ضعیف آنتاگونیست رسپتور کولینرژیک را دارد. تأثیرات جانبی که در درمان با SSRI رخ می‌دهد به تأثیر آنها بر گیرنده‌های سروتونین نسبت داده است.

### Pharmacokinetics

SSRIها به خوبی در مسیر گوارشی جذب می‌شوند. بعد از جذب، SSRIها به پروتئین متصل می‌شود و در سرتاسر بدن از جمله مغز، به دلیل چربی دوستی آنها، منتشر می‌شود. متابولیسم و دفع عمدتاً در کبد رخ می‌دهد. متابولیسم هر SSRI به استثنای Fluvoxamine متابولیت‌های فعال فارماکولوژیکی ایجاد می‌کند، اما، تنها Fluoxetine متابولیتی (Norfluoxetine) ایجاد می‌کند که به شدت بازجذب سروتونین را مهار می‌کند و عمل ضدافسردگی دارد.

نیمه عمر دفع برای SSRIها به استثنای Fluoxetine و Fluvoxamine در حدود یک روز است (در دامنه ۲۰ تا ۳۰ ساعت). نیمه عمر برای Fluoxetine ۱ تا ۳ روز است، و برای Norfluoxetine ۴ تا ۱۶ روز است. Fluvoxamine نیمه عمر ۱۵ ساعت دارد.

#### تداخلات دارویی:

SSRIها مهار کننده آنزیم کبدی Cytochrome P450 هستند که در متابولیسم دیگر داروها دخالت دارد و موجب تداخل دارویی می‌شود. Citalopram و Escitalopram آنزیم‌های کبدی را کمتر از دیگر داروهای این خانواده مهار می‌کنند و در نتیجه در شرایط تداخل دارویی گزینه انتخابی از این دسته دارویی هستند. Sertraline نیز یک جایگزین مناسب بشمار می‌رود. آنزیم Cytochrome اختصاصی که هر دارو و متابولیت هایش آن را مهار می‌کنند به شرح زیر است:

## Citalopram

Escitalopram

2D6, 2C9, 2C19, 3A4 –Fluoxetine

1A2, 2C19, 2B6, 2C9, 3A4 –Fluvoxamine

2D6, 2B6 –Paroxetine

2D6, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4 –Sertraline

در میان تداخلات دارویی بی شماری که در SSRIها رخ می‌دهد، تداخل در میان Tamoxifen و Paroxetine یا Fluoxetine رخ می‌دهد. Tamoxifen برای درمان یا پیشگیری سرطان سینه استفاده می‌شود، و دارویی است که به وسیله Cytochrome P450 2D6 متابولیزه می‌شود و متابولیت‌های فعال ایجاد می‌شود. یک مطالعه مروری نتیجه می‌گیرد که paroxetine و Fluoxetine نباید در بیمارانی که Tamoxifen مصرف می‌کنند تجویز شود. به علاوه، یک مطالعه گروهی نشان داد که مصرف paroxetine به همراه Tamoxifen منجر به افزایش احتمال مرگ به دلیل سرطان سینه می‌شود (زنان، کمتر در مطالعه Fluoxetine، دریافت کردند).

### کارایی مقایسه‌ای میان SSRIها

آزمایشات تصادفی زیادی یک SSRI را نسبت به دیگری برای درمان افسردگی مقایسه کرده است، و این باعث شده محققین یک تحلیل پیشرفته برای تعیین ارجحیت یک دارو به داروی دیگر انجام دهند. اغلب مقایسه‌ها میان SSRIها در تحلیل منفی بود و نتایج بعضی تحلیل‌ها متناقض بود. در چند تحلیل Escitalopram موثرتر از Citalopram، Sertraline، و Fluoxetine بود، اما تفاوت آماری چندانی به نظر نمی‌رسد که از لحاظ بالینی، بارز باشد. ما به این نتیجه رسیدیم که شواهد کامل برای ارجحیت یک SSRI به دیگری وجود ندارد.

مطالعاتی که یک SSRI را با دیگری مقایسه می‌کنند شامل موارد زیر است:

در یک مطالعه مروری و تحلیل پیشرفته، ۲۰۳ مطالعه شامل آزمایشات تصادفی که دو SSRI را باهم مقایسه کرده است، انجام شده است. نتایج مطالعات منفرد، تفاوت بارزی را نشان نمی‌دهد. به علاوه، نتایج تحلیل تأثیر کمی را نشان می‌دهد که احتمالاً به لحاظ بالینی معنی دار نیست. که شامل مقایسه Citalopram و Escitalopram، و مطالعه‌ای دیگر که Sertraline را با Fluoxetine مقایسه می‌کند. محققین نتیجه گرفتند که دلیلی برای انتخاب یک SSRI با توجه به کارایی در درمان افسردگی شدید نسبت به دیگری وجود ندارد.

تحلیل ۱۲ آزمایش اتفاقی (۴۰۲۲ بیمار با افسردگی شدید) Escitalopram را با

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۶۱

Fluoxetine, Citalopram یا Paroxetine یا Sertraline مقایسه می‌کند. مقایسه میان این داروها تفاوت چشم‌گیری را نشان نمی‌دهد. اگر چه بیماران پاسخ بیشتری به Escitalopram نسبت به Citalopram می‌دهند (۵۹/۷ در مقابل ۵۲/۳ درصد)، به علاوه، تحلیل به وسیله شرکت‌های سازنده Escitalopram حمایت می‌شده، و یکی از محققین از کارمندان شرکت بوده است، که احتمال سوگیری حمایتی را بیشتر می‌کند.

تحلیل ۱۳ آزمایش اتفاقی که (۳۸۷۹ بیمار افسرده شدید) داروی Escitalopram را با SSRIها مقایسه کرده است، شامل تحلیل ۶ آزمایش (۱۸۲۳ بیمار) است که Escitalopram را با Citalopram مقایسه کرده است. پاسخ (کاهش حداقل ۵۰ درصدی در نمره مقیاس میزان افسردگی قبل از انجام تحقیق) در بیمارانی که Escitalopram دریافت می‌کردند بیشتر از کسانی بود که Citalopram دریافت می‌کنند (۶۱ در مقابل ۵۴ درصد) به علاوه، بهبود در بیمارانی که Escitalopram دریافت می‌کنند (۶۱ در مقابل ۵۴ درصد) همچنین، بهبود در بیمارانی که Escitalopram دریافت می‌کردند به طور مشخصی بیشتر بود (۴۸ در مقابل ۳۸ درصد). مقایسه مجزای Escitalopram با Fluoxetine، Paroxetine، Sertraline تفاوت چندانی را در پاسخ یا بهبودی نشان نداده است. تمام مطالعات منفرد به وسیله شرکت‌های دارویی تولید کننده Escitalopram حمایت شده است.

تحلیل ۱۱۷ آزمایش اتفاقی (۲۵۹۲۸ بیمار افسرده) به این نتیجه رسید که Escitalopram و Sertraline به طور قابل توجه بهتر از Fluoxetine، Fluvoxamine و paroxetine در دست‌یابی به پاسخ هستند

شواهدی مبنی بر عملکرد یک SSRI خاص نسبت به دیگر داروهای این خانواده وجود ندارد.

### تجویز SSRIها

درمان افسردگی با SSRIها نیازمند استفاده از اصول دارو درمانی کلی و نیز دانشی در مورد دوزهای مناسب است و هیچ منع مصرفی به جز حساسیت ندارد. اما، SSRI باید در بیمارانی که یک داروی سروتونرژیک دیگر نیز دریافت می‌کنند، با احتیاط مصرف شود. انتخاب یک SSRI خاص براساس هزینه، تحمل بیمار و تجربه درمانگر است، زیرا کفایت داروها در ظاهر مشابه است.

## اصول کلی

### راهنمایی‌هایی برای بررسی موردی با بیمار

پیش از تجویز SSRI، اثرات جانبی، زمان پاسخ دهی، تداخلات دارویی و قطع دارو را باید با بیمار مورد بحث قرار داد.

درمانگر باید عوارض جانبی و نیز نیاز واقعی بیمار به دارو را بررسی کند. به بیماران همچنین باید گفت که اگر چه ممکن است در طی دو هفته اول درمان پاسخ‌هایی دیده شود، ممکن است چندین هفته تا رسیدن به درمان کامل به طول بیانجامد.

به علاوه، درمانگران باید در مورد قطع ناگهانی دارو بحث کنند، که ممکن است باعث بی‌قراری، سرگیجه، مشکلات گوارشی، خستگی، ناامیدی و درد عضلانی شود، این علائم با مصرف Paroxetine و Fluvoxamine به دلیل اینکه نیمه عمر کمتری دارند بیشتر است و در Fluoxetine که نیمه عمر طولانی‌تری دارد، کمتر است.

### آزمایشات پزشکی و سطح پلازما

پیش از آغاز SSRIها هیچ آزمایش پزشکی خاص نیاز نیست. سطح پلازمای SSRI به طور معمول اندازه‌گیری نمی‌شود، زیرا نشان داده نشده که ارتباطی با پاسخ بالینی دارند. اما، در صورتی که پاسخی دیده نشود، سطح دارو می‌تواند تبعیت از درمان و شیوه متابولیسم بیمار در صورتی که پاسخ دریافت نکند را نشان دهد. سطح دارو همچنین زمان مناسب برای شروع یک داروی سروتونرژیک را پس از قطع مصرف یک SSRI به منظور اجتناب از سندرم سروتونین نشان می‌دهد.

### زمان پاسخ

بیماران درمان شده با SSRIها، طی یک تا دو هفته پاسخ داده‌اند، در حالی که بعضی نیز به چندین هفته بیشتر نیاز دارند. شدت بیماری و علت شیوع آن بر سرعت پاسخ بیماران به درمان با SSRI اثر می‌گذارد.

زمان به پاسخ در مطالعه‌ی زیر بررسی شده است:

تحلیل ۲۸ آزمایش اتفاقی (۵۸۷۲ بیمار با افسردگی تک قطبی) نشان داد که SSRIها تاثیر بالینی کمی بیش از دارونما در هفته اول درمان دارند. افزایش بهبودی با SSRI در یک سرعت نزولی در چند هفته بعد ادامه دارد. تحلیل ۵ مطالعه دیگر (۱۳۶۵ نفر) نشان داد که پاسخ (حداقل کاهش ۵۰ درصدی در نمره پایه‌ای مقیاس افسردگی) در هفته اول در بیماران دریافت‌کننده SSRI در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده دارونما، ۶۴ درصد احتمال بیشتری دارد.

## بارداری

به طور واضح مشخص نیست که SSRIها در ایمنی برای استفاده در دوران بارداری تفاوتی داشته باشند. Fluoxetine در ظاهر ایمن است در حالی که Paroxetine ممکن است با افزایش خطر ابتلا به مشکلات قلبی مادرزادی همراه باشد.

## تجویز

زمان و مقدار هر دوز در بین SSRIها متفاوت است. کل دوز SSRI به طور کلی یک بار در روز مصرف می‌شود، زیرا نیمه عمر کلیرانس آن در حدود ۲۴ ساعت است. Fluvoxamine وقتی بیش از ۱۰۰ میلی گرم باشد، به دلیل نیمه عمر کوتاه آن به دو دوز تقسیم می‌شود. درمانگران اغلب پیشنهاد می‌کنند که بیماران، SSRIها را صبح مصرف کنند تا بی خوابی به حداقل برسد. Fluvoxamine اغلب هنگام خواب در دوز ۱۰۰ میلی گرم یا کمتر مصرف می‌شود و بیمارانی که با دیگر SSRIها خواب آلودگی دارند می‌توانند آن را هنگام خواب مصرف کنند.

Sertraline تنها داروی SSRI است که جذب آن با مصرف غذا افزایش می‌یابد. اگر چه مصرف دیگر داروهای این خانواده وقتی با معده پر مصرف شود جذب آن را افزایش نمی‌دهد، ممکن است به پیش گیری از مشکلات گوارشی کمک کند.

## دوزبندی هر یک از SSRI

ما پیشنهاد می‌کنیم با حداقل دوز موثر، درمان آغاز شود تا از عوارض جانبی اجتناب شود و در صورت نیاز به تدریج دوز اضافه شود. دوزهای آغازین برای SSRIها به شرح زیر است:

Citalopram-۲۰Mg

Escitalopram -۱۰mg

Fluoxetine -۲۰mg

Fluvoxamine -۵۰ to ۱۰۰mg

Paroxetine -۲۰Mg

Sertraline -۵۰Mg

بیماران افسرده با اختلال اضطراب همراه، ممکن است در صورتی که با نصف داروها دوز پیشنهادی آغاز شود، داروها را بهتر تحمل کنند. تطابق دوز براساس پاسخ بیمار، قابلیت پذیرش دارو و فوریت بالینی انجام می‌شود.

یافتن دوز مناسب شامل یک فرایند آزمون و خطا است. بعد از آغاز یک SSRI، پاسخ بیمار

در طی چهار هفته بعد باید بررسی شود. در صورتی که پاسخ مناسبی مشاهده نشود ولی پذیرش دارو با حداقل دوز موثر خوب باشد، می‌توان به تدریج دوز را افزایش داد. افزایش دوزهای بعد می‌تواند در فاصله‌های یک تا چهار هفته انجام شود. بیمارانی که از یک دوره افسردگی شدید بهبود یافته‌اند، می‌باید یک درمان ثابت با حداکثر دوزی که با آن درمان شده است، داشته باشند، نه دوزی کمتر.

### Citalopram

دوز آغازین، ۲۰ میلی‌گرم در صبح پیشنهاد می‌شود. بیماران مسن و آنهایی که به عوارض جانبی دارو حساس هستند می‌توانند با ۱۰ میلی‌گرم شروع کنند. دوز در دامنه ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم روزانه قرار دارد. طی ۱ هفته یا ۴ هفته می‌توان دوز را به میزان ۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم افزایش داد. درمان‌گران نباید این دارو را در دوز بیش از ۴۰ میلی‌گرم روزانه تجویز کنند. سازمان غذا و داروی آمریکا اختطاری داد که این دارو موجب افزایش فاصله QT وابسته به دوز می‌شود، که موجب تپش قلب نامنظم می‌شود. بعضی از این بی‌نظمی‌های تپش قلب ممکن است کشنده باشد. یک فرمولاسیون محلول غلیظ Citalopram از نیز در دسترس است.

### Escitalopram

ما برای این دارو دوز آغازین ۱۰ میلی‌گرم را پیشنهاد می‌کنیم، بیماران مسن و بیماران حساس به عوارض دارو می‌توانند با ۵ میلی‌گرم در روز آغاز کنند. دوز رایج ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم روزانه است. دوز را می‌توان هر هفته تا چهار هفته ۵ یا ۱۰ میلی‌گرم افزایش داد. دوز تا ۳۰ میلی‌گرم در روز نیز استفاده شده است. Escitalopram تنها فرمولاسیون مشابه Citalopram است، اگر به سازمان غذا و داروی آمریکا در مورد اثر افزایشی Citalopram بر افزایش فاصله QT اختطار داده است، اطلاعاتی در مورد تأثیر Escitalopram بر افزایش فاصله QT گزارش نشده است، اما، مطالعه ۷۹ بیمار با مصرف بیش از حد همراه یا بدون داروهای دیگر نشان داد که ۱۴ درصد ۷۹ بیمار، از افزایش فاصله QT رنج می‌برند. یک فرمولاسیون محلول غلیظ از Escitalopram نیز موجود است.



### Fluoxetine

دوز آغازین ۲۰ میلی‌گرم پیشنهاد می‌شود. بیماران مسن و بیماران حساس به عوارض دارویی می‌توانند با ۱۰ میلی‌گرم آغاز می‌کنند. دامنه استاندارد دوز ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم روزانه است. می‌توان دوز را در فاصله چهار هفته‌ای ۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم افزایش داد. تا ۸۰ میلی‌گرم روزانه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

دیگر فرمولاسیون‌های Fluoxetine، شامل یک فرمولاسیون محلول غلیظ است. به علاوه، یک کپسول ۹۰ میلی‌گرمی با رهاسازی تأخیری نیز هفته‌ای یک بار نیز مصرف می‌شود. بیماران پیش از تجویز دوز هفتگی باید بر دوز ۲۰ میلی‌گرم روزانه تثبیت شوند. شرکت سازنده پیشنهاد کرده که شروع شکل دارویی کپسول ۹۰ میلی‌گرمی با آزادسازی تأخیری با ۷ روز فاصله از آخرین استفاده دوز ۲۰ میلی‌گرمی باشد. نباید این دارو به همراه Tamoxifen تجویز شود.

### Fluvoxamine

با دوز آغازین ۵۰ میلی‌گرم در زمان خواب، بیماران مسن و بیماران حساس به عوارض جانبی می‌توانند با دوز ۲۵ میلی‌گرم شروع کنند. دوز استاندارد در دامنه ۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. می‌توان با دوز ۵۰ میلی‌گرم شروع کرد و با واحدهای ۲۵ یا ۵۰ میلی‌گرم روزانه، هر چند روز تا دو هفته دوز دارو را افزایش داد. دوز بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه باید دوبار در روز مصرف شود. دو دوز ممکن است برابر باشد یا بخش بیشتر آن ممکن است هنگام خواب مصرف شود. بعدها نیز می‌توان دوز را هرچند روز تا ۲ هفته در واحدهای ۵۰ میلی‌گرم افزایش داد. دوز بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه نیز تجویز می‌شود. همچنین یک فرمولاسیون پیوسته رهش (۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم) برای مصرف یک بار در روز در دوزهای بالا نیز وجود دارد.

### Paroxetine

با دوز آغازین ۲۰ میلی‌گرم در هنگام صبح، بیماران مسن و بیماران حساس به عوارض جانبی داروها می‌توانند با دوز ۱۰ میلی‌گرم آغاز می‌کنند. دوز استاندارد در دامنه ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم روزانه است. می‌توان دوز دارو را هر هفته یا چهار هفته ۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم اضافه کرد. دوز بیش از ۵۰ میلی‌گرم روزانه نیز استفاده می‌شود. دیگر فرمولاسیون‌هایی برای Paroxetine نیز موجود است، مانند محلول غلیظ، به علاوه، یک فرمولاسیون انتریک کوتد با رهاسازی کنترل شده نیز موجود است. برای بیمارانی که حالت

تهوع را با این دارو تجربه کرده‌اند فرم انتریک کوند کمتر از نوع با عکس العمل سریع موجب ایجاد این حالت می‌شود؛ از طرف دیگر، هیچ اجباری برای تغییر نوع دارو وجود ندارد. فرمولاسیون رهاسازی کنترل شده از نظر زیستی، کمتر در دسترس می‌باشد، بنابراین دوز ۱۲/۵ میلی‌گرمی، فرمولاسیون با رهاسازی کنترل شده برابر با دوز ۱۰ میلی‌گرم داروی نیز ۷۵ میلی‌گرم روزانه است.

Paroxetine نباید با Tamoxifen تجویز شود.

### Sertraline

با دوز آغازین ۵۰ میلی‌گرم در صبح، در بیماران مسن و حساس به عوارض دارو می‌توانند با دوز ۲۵ میلی‌گرم آغاز کنند. دامنه دوز استاندارد ۵۰ تا ۱۵۰ یا ۲۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز است. می‌توان این دوزها را در مقادیر ۲۵ یا ۵۰ میلی‌گرم در هر هفته تا چهار هفته افزایش داد. دوز بالای ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو هنگام مصرف به همراه غذا سریع تر جذب می‌شود. و نیز به شکل محلول غلیظ نیز موجود است.

#### عوارض جانبی SSRI

SSRI عوارض جانبی مشابهی دارند. اما، بعضی از SSRIها ممکن است عوارض خاصی را نشان دهند. بنابراین، بیماری که یک SSRI را تحمل نمی‌کند ممکن است داروهای دیگر این خانواده این تأثیر را بر او نداشته باشند.

SSRI اغلب اولین گزینه درمان افسردگی است زیرا بهتر از داروهای سه حلقه‌ای یا مهارکننده‌های مونوآمینو اکسیداز تحمل می‌شوند؛ در یک مطالعه با انتخاب تصادفی، قطع مصرف دارو به دلیل عوارض جانبی آن به طور خاص برای دارونما کمتر، برای SSRI متوسط و برای سه حلقه‌ای حداکثر بود.

به هر حال، SSRIها اغلب باعث عوارض جانبی می‌شوند. پیگیری تلفنی ۴۰۱ بیمار تحت درمان با SSRI برای افسردگی شدید نشان داد که ۵۵ درصد بیماران، حداقل از یکی از علائم عوارض دارو در سه ماهه اول درمان رنج می‌برند. شیوع هر یک از علائم عوارض به شرح زیر است:

- مشکلات جنسی - ۱۷ درصد
- خواب آلودگی - ۱۷ درصد
- اضافه وزن - ۱۲ درصد

- بی‌خوابی - ۱۱ درصد
- اضطراب - ۱۱ درصد
- سردرد - ۱۰ درصد
- خشکی دهان - ۷ درصد
- تاری دید - ۶ درصد
- تهوع - ۶ درصد
- تحریک پوستی یا خارش - ۶ درصد
- لرزش - ۵ درصد
- یبوست - ۵ درصد
- آشفته‌گی معده - ۳ درصد

بعضی بیماران با SSRI یک ضعف، کاهش انرژی ذهنی، یا حساسیت هیجانی را عنوان می‌کنند. دیگر عوارض دارویی شامل تعریق، اسهال، افزایش پرولاکتین خون، علائم اکستراپیرامیدال، و سندرم هورمونهای ادراری نامناسب (SIADH) و Hyponatremia (کاهش سطح سدیم خون) می‌باشد.

اگر چه SSRI ممکن است اثرات جانبی به همراه داشته باشد، شدت کلی این تأثیرات زیاد نمی‌باشد. حالت تهوع و خواب‌آوری احتمال بیشتری دارد که با مصرف Paroxetine و Fluvoxamine، اسهال در Sertraline، و فعال بودن با Fluoxetine و Sertraline رخ دهد.

برای بیماران زیادی تأثیرات جانبی حتی بعد از ۳ ماه پس از شروع درمان همچنان ادامه دارد. کاهش دوز دارو در صورتی که دوز دارو قبلاً افزایش داشته است، می‌تواند به بهبود مشکلات کمک کند. تقسیم دوز دارو در طول روز نیز می‌تواند کمک کند.

#### خطر خودکشی

شواهدی وجود ندارد که درمان افراد افسرده با SSRI، یا هر داروی ضدافسردگی دیگر، موجب افزایش یا کاهش خطر خودکشی می‌شود (فکر، عمل آماده سازی با تلاش برای خودکشی یا مرگ). اما ممکن است ضدافسردگی‌ها در سن خاصی روی خودکشی اثر بیشتری داشته باشد. داروهای ضدافسردگی به طور کلی خطر تمایل به خودکشی را در افراد ۱۸ تا ۲۴ سال افزایش می‌دهد، در سن ۲۵ تا ۳۰ سال تأثیری ندارد، و ممکن است در بیماران بالای ۳۱ سال این خطر را کاهش دهد. همچنین می‌باید توجه داشت که افسردگی درمان نشده ممکن است منجر به خودکشی شود.

### مشکلات قلبی

Citalopram موجب افزایش فاصله QT به دلیل دوز دارو می‌شود، که باعث یک ریتم ضربان قلب نامنظم می‌شود که می‌تواند کشنده باشد. درمان‌گران نباید Citalopram را بیش از ۴۰ میلی‌گرم روزانه تجویز کنند. هنوز مشخص نیست که Escitalopram نیز موجب افزایش فاصله QT وابسته به دوز می‌شود یا خیر؟

دیگر SSRIها نیز باعث طولانی شدن QT می‌شود، اما در صورتی که در دوز مناسب معمول تجویز شود احتمال کمی دارد که در نبود دیگر عوامل خطر ساز در ضربان قلب بی‌نظمی مشاهده شود. عوامل خطر ساز برای ضربان قلب نامنظم به دلیل افزایش QT مرتبط با دارو شامل موارد زیر است: طولانی شدن فاصله QT، بیماری‌های قلبی پیشین (به خصوص سکته‌های قلبی، انفارکتوس قلبی، و تورم بطن چپ)، Bradycardia، به هم ریختگی توازن الکترولیت‌ها (به خصوص کاهش پتاسیم و منیزیم در خون)، استفاده همزمان از بیش از یک دارو که ممکن است فاصله QT را افزایش دهد، جنسیت مونث و سن بالا. تداخل دارویی SSRI که ممکن است خطر افزایش فاصله QT را در بیمار افزایش دهد را می‌توان در برنامه Lexi-Interact مشخص کرد.

### افزایش بیش از حد دوز

مصرف بیش از حد یک SSRI به ندرت باعث مرگ یا نتایج خطرناک می‌شود. مصرف تا ۳۰ برابر دوز روزانه باعث بروز حداقل علائم یا فاقد علامتی می‌شود، در حالی که، مصرف بیشتر باعث خواب آلودگی، لرزش و آشفتگی دستگاه گوارش می‌شود. به علاوه، مصرف بیش از حد ممکن است باعث بروز سندرم سروتونین شود. تقریباً تمام مرگ‌های ناشی از مصرف بیش از حد SSRIها به دلیل دوزهای خیلی زیاد یا مصرف همزمان به همراه دیگر موارد می‌باشد.

### سندرم سروتونین

سندرم سروتونین وضعیتی کشنده است که به دلیل تحریک بیش از حد گیرنده‌های سروتونین محیطی یا مرکزی ایجاد می‌شود. معمولاً به دلیل تداخل با چندین دارو که انتقال دهنده‌های عصبی سروتونینی را افزایش می‌دهد ایجاد می‌شود. اما، ممکن است پس از آغاز یا افزایش دوز یک داروی سروتونین به تنهایی اتفاق بیفتد. ویژگی‌های بالینی شامل اضطراب، بی‌قراری، هذیان، تعریق، تاکی کاردی، افزایش فشارخون، افزایش دمای بدن، مشکلات دستگاه گوارشی، لرزش، سفتی عضلانی، میوکلونوس و افزایش رفلکس می‌شود. در مورد تفاوت SSRIها در ایجاد این سندرم اطلاعی موجود نیست.

### اختلال جنسی و ناباروری

SSRI باعث کاهش تمایل جنسی در مردان و زنان می‌شود، که باعث اختلال ارگاسم در زنان و اختلال نعوظ در مردان می‌شود، و زمان انزال را در مردان افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، مطالعه STAR\*D نشان داد که در میان ۱۴۷۳ بیمار که Citalopram مصرف می‌کنند، ۵۴ درصد کاهش تمایل جنسی را نشان داده‌اند. اختلال جنسی وابسته به دوز دارو است و در طول درمان تغییر نمی‌کند.

بعضی مطالعات مشاهده‌ای بیان کردند که عوارض جانبی جنسی در Paroxetine بیشتر و در Fluoxetine کمتر است، اما نتایج متناقض است. در یک مطالعه، ۴۴۸۱ بیمار با یک SSRI درمان شدند، و مشخص شد که شیوع اختلال جنسی با Paroxetine ۴۳ درصد، Sertraline ۳۹ درصد، Citalopram ۳۷ درصد و Fluoxetine ۳۶ درصد بوده است. اما میان Paroxetine و Fluoxetine تفاوت آماری بارزی وجود ندارد. اما در میان ۶۴۸ بیمار که مشکل احتمالی جنسی دیگری نداشته‌اند، تفاوت بارزی در شیوع اختلال جنسی مشاهده نشد. به علاوه، مطالعه دیگر بر روی ۷۸۹ بیمار که با یک SSRI درمان شدند نشان داد که شیوع اختلال جنسی در بیمارانی که Citalopram مصرف می‌کنند در مقایسه با Paroxetine بیشتر است (۷۳ در مقابل ۷۱ درصد)، و برای Sertraline، Fluoxetine، Fluvoxamine کمتر است (۶۲، ۶۳ و ۵۸ درصد). SSRI ممکن است منجر به ناباروری مردان شود. یک مطالعه با موضوع سلامت DNA، که مرتبط با نتایج باروری زنان و مردان بود، را در نمونه اسپرم مردان سالم بررسی کرد. سطوح غیرمعمول اختلال DNA به طور واضحی پس از چهار هفته مصرف Paroxetine در مقایسه با ابتدای مطالعه افزایش می‌یابد (۵۰ در مقابل ۱۰ درصد).

### تغییر وزن

تأثیر SSRI بر وزن به داروی خاص تجویز شده و طول درمان بستگی دارد. درمان کوتاه مدت برای دو تا سه ماه با SSRI اغلب باعث تغییر وزن کم یا بدون تغییر وزن است. اما، درمان کوتاه مدت برای اغلب بیماران مناسب نیست. درمان با SSRI برای مدت طولانی تر موجب افزایش وزن می‌شود، اما مشخص نیست که این تغییر به دلیل عوارض دارو است یا بهبودی افسردگی و بازگشت کاهش وزن قبلی است. شواهد نشان می‌دهد که Fluoxetine در خانواده SSRI کمترین تأثیر را در اضافه وزن ناخواسته و Paroxetine بیشترین تأثیر را دارد. مطالعات انجام شده میان ۶ تا ۳۰ ماه یافته‌های زیر را به دلیل اضافه وزن عنوان کردند:

- Fluoxetine باعث تغییرات وزنی کمی می‌شود، که شامل یک کاهش ۰/۲ درصد در وزن بدن در ابتدا تا یک افزایش ۰/۹ درصدی است. یک آزمایش با انتخاب تصادفی

متوسط اضافه وزن ۳ کیلوگرم را با Fluoxetine در مقایسه با ۳.۲ کیلوگرم با placebo را نشان داد.

- Citalopram باعث تغییر وزن از ۰ تا ۲/۵ درصد وزن اولیه بدن می‌شود.
- Fluvoxamine باعث افزایش وزن ۲/۶ درصدی وزن اولیه بدن می‌شود.
- Paroxetine باعث افزایش وزن در ۶ درصد بیماران می‌شود، از ۱/۶ تا ۳/۶ درصد وزن اولیه بدن.
- Sertraline باعث اضافه وزن ۱ تا ۱.۶ درصدی وزن اولیه بدن می‌شود، یک آزمایش با انتخاب تصادفی، متوسط اضافه وزن ۱.۵ کیلوگرم را با Sertraline در مقایسه با اضافه وزن ۱.۸ کیلوگرمی با placebo را نشان داد.

اغلب مطالعات، بیمارانی که افسردگی شدید دارند را بررسی می‌کنند. مشخص نشده که تغییر وزن به دلیل مصرف SSRI می‌تواند با توجه به اطلاعات دموگرافیک مانند سن و جنس تغییر کند. مطالعه‌ای مروری نشان داد که اضافه وزن طی درمان با SSRI ممکن است به دلیل بهبودی، افزایش اشتها، افزایش تمایل به کربوهیدرات و تغییر در فعالیت گیرنده Serotonin 2C باشد. به علاوه، اضافه وزن در درمان با SSRI به طور مشخص به دلیل اشتها کم در ابتدای درمان است. اضافه وزن به دلیل درمان طولانی با SSRI ممکن است باعث بروز دیابت شود. مطالعه شبکه‌ای کنترل موردی بیماران افسرده نشان داده که استفاده از دوزهای متوسط تا بالای SSRI برای مدت زمان بیش از ۲۴ ماه منجر به دو برابر شدن خطر ابتلا به دیابت، در مقایسه با استفاده نکردن از ضدافسردگی می‌شود. تحلیل ضدافسردگی‌های مجزا نشان داد که خطر در Paroxetine بیشتر است، که نشان دهنده این است که افزایش احتمال برای SSRI ممکن است عمدتاً به دلیل Paroxetine باشد.

### خونریزی

مطالعات مشاهده‌ای زیادی ارتباط میان استفاده از SSRI و خونریزی‌های غیرمعمول یافتند. به علاوه، گزارشات نشان می‌دهد که ارتباط کمی میان مصرف SSRI و خونریزی‌های خودبه خودی وجود دارد، شامل: حساسیت به ضربه و خراش، خون مردگی و کیودی، خون دماغ شدن و هماتوم.

SSRI می‌تواند غلظت سروتونین پلاکت‌ها را کاهش دهد و ممکن است بر تراکم پلاکت‌ها تأثیر بگذارد. هیچ یک از این مطالعات نشان نداده که کدام SSRI بیشتر ممکن است باعث خونریزی‌های غیرمعمول شود. به دلیل افزایش احتمال خونریزی با مصرف SSRI، لازم است به

بیمارانی که در آنها به دلیل مصرف داروهای آرامبخش غیراستروئیدی (مانند آسپرین، ایبوپروفن یا ناپروکسن) یا داروهای ضدانعقاد خون (مانند Warfarin یا clopidogrel)، احتمال خونریزی وجود دارد، در مورد این مسئله توضیح داده شود.

مطالعات زیر بیان کرده‌اند که SSRI می‌تواند منجر به خونریزی شود:

در دو مطالعه بررسی موردی، ارتباطی میان SSRI و خونریزی دستگاه گوارشی فوقانی گزارش شد که احتمال خونریزی دستگاه گوارش فوقانی در افرادی که SSRI مصرف می‌کنند به طور بارزی بیشتر از کسانی است که مصرف نمی‌کنند. به علاوه، این خطر در افرادی که NSAID نیز مصرف می‌کنند افزایش می‌یابد، که نشان دهنده تأثیر تقویتی آن است. داروهای سرکوب کننده اسید ممکن است خطر را کاهش دهد.

در میان ۱۳۶۲۹۳ زن یائسه که برای شش سال مورد بررسی قرار گرفتند، ۳۰۴۰ نفر درمان با یک SSRI را آغاز کردند که منجر به یک مورد سکتته به دلیل خونریزی شد، نه سکتته ایسکمی. مطالعه بازگشتی ۵۲۰ بیمار که جراحی ارتوپدی داشته‌اند نشان داد که احتمال نیاز به تزریق خون در بیمارانی که ضد افسردگی مصرف می‌کنند (بیشتر در خانواده SSRI) افزایش می‌یابد، اما در بیمارانی که ضد افسردگی غیر سروتونرژیک مصرف می‌کردند، چنین نیست.

#### پوکی و شکستگی استخوان‌ها

مطالعات مشاهده‌ای متعدد، نشان دهنده‌ی ارتباط میان استفاده از SSRI و پوکی و یا شکستگی استخوان‌ها است. هیچ یک از این مطالعات، تأثیر گذاری بیشتر یک SSRI خاص را نشان نداده است. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند، مهار انتقال دهنده سروتونینی موجب افزایش فرایند تأثیر سروتونین در متابولیسم استخوانی می‌شود. به علاوه، نشان دادن رابطه‌ی علت و معلول، میان استفاده از SSRI و پوکی استخوانی نشان می‌دهد که افسردگی ممکن است به طور مستقل منجر به تراکم استخوان کمتر، افتادن‌ها و شکستگی شود.

با توجه به این نظریه که استفاده از SSRI ممکن است مرتبط با پوکی استخوان باشد، لازم است که مسائل سلامتی استخوان را با بیمارانی که مصرف SSRI را آغاز می‌کنند در میان گذشت، به خصوص در بیمارانی که در آن‌ها عوامل خطر ساز پوکی استخوان وجود دارد مانند: جنس مونث، شکستگی‌های پیشین، و سابقه خانوادگی پوکی استخوان.

مطالعات زیر SSRI را دلیل پوکی و یا شکستگی استخوان دانسته‌اند:

یک مطالعه گروهی آینده نگر تراکم مواد معدنی استخوانی را طی پنج سال در ۲۷۲۲ زن ۶۵ سال به بالا را بررسی کردند، پوکی استخوان در مفصل ران، (و نیز گردن فمور و تروکانتر) به

## ۷۲ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

شدت در بیمارانی که SSRI مصرف می‌کردند بیش از زنانی بود که SSRI مصرف نمی‌کردند، (۰.۸۲ در مقابل ۰.۴۷ درصد در سال).

مطالعه‌ای، تراکم مواد معدنی استخوانی را در ۵۹۹۵ مرد با سن ۶۵ سال به بالا را بررسی کرد. تراکم مواد معدنی استخوان در مفصل ران ۴ تا ۶ درصد در بیمارانی که SSRI مصرف می‌کردند در مقایسه با کسانی که دریافت نمی‌کردند، کمتر بود.

در یک مطالعه گروهی ۱۲۸ زن، با افسردگی در طول زندگی، تحلیل نشان داد که مصرف SSRI باعث ۴ تا ۶ درصد تراکم کمتر مواد معدنی استخوانی در گردن فمور، تروکانتر و ساعد در مقایسه با کسانی که مصرف نمی‌کنند، می‌شود.

یک مطالعه گروهی آینده نگر ۵۰۰۸ بیمار ۵۰ سال به بالا را تا پنج سال دنبال کرد، و هر گونه گزارش شکستگی با حداقل آسیب را با رادیوگرافی مشخص نمود. استفاده روزانه SSRI، با افزایش دو برابری شکستگی و نیز کاهش بیشتر تراکم استخوان ران تحتانی و افزایش خطر افتادن مرتبط است. تمام این عوامل به دوز دارو بستگی دارند.

### اطلاعاتی برای بیماران

اطلاعاتی که تحت اختیار بیماران قرار می‌گیرد بر دو نوع است. «اطلاعات پایه‌ای» که به زبان ساده نوشته شده و به سؤالات متداول مردم عادی پاسخ می‌دهد و اطلاعات تخصصی که متنی طولانی‌تر و اصطلاحات تخصصی بیشتری دارد و مناسب افرادی است که اطلاعات تخصصی در مورد یک دارو نیاز دارند.

انجمن حمایت از افسردگی و دو قطبی، یک سازمان ملی است که هدف آن آموزش افراد در مورد افسردگی و چگونگی تطابق با آن است. دیگر عملکردهای آن شامل افزایش آگاهی عمومی در مورد بیماری و حمایت از تحقیقات و خدمات می‌باشد. مدیریت موسسه به وسیله بیماران و اعضای خانواده انجام می‌شود و شعب مختلف دارد.

انجمن ملی بیماری‌های ذهنی سازمانی با ساختاری مشابه است که به منظور فراهم سازی آموزش، حمایت و دفاع از بیماران با هر گونه بیماری ذهنی اختصاص یافته است. افسردگی یکی از اولویت‌های آنان است.

### خلاصه و توصیه‌ها

مهارکننده بازجذب اختصاصی سروتونین (SSRIs) به دلیل تأثیر، پذیرش و ایمنی کلی در مصرف بیش از حد، عمدتاً در خط اول درمان افسردگی قرار می‌گیرند. شش SSRI رایج موجود



Citalopram، Escitalopram، Fluoxetine، Fluvoxamine، Paroxetine و Sertraline است.

SSRIs پمپ بازجذب سروتونین را مهار می‌کند و اشغال گیرنده‌های سروتونینی پس سیناپسی را افزایش می‌دهد. این عمل آغازین ممکن است موجب تغییرات بعدی در درمان افسردگی شود. SSRIs به این دلیل انتخابی است که هماهنگی و ارتباط بسیار کمی با دیگر گیرنده‌ها دارد.

SSRI ممکن است آنزیم کبدی Cytochrome P450 که متابولیسم کننده دیگر داروها نیز می‌باشد را مهار کند و موجب تداخلات دارویی شود. Escitalopram و Citalopram کمتر از دیگر SSRIs آنزیم‌های کبدی را مهار می‌کند، در نتیجه در مواردی که احتمال تداخل دارویی وجود دارد گزینه انتخابی از خانواده SSRI می‌باشد.

انتخاب یک SSRI، براساس هزینه، تحمل بیمار و تجربه درمانگر است، زیرا تأثیر داروها مشابه است.

SSRIs باید عموماً با حداقل دوز خود آغاز شوند: Citalopram ۲۰ میلی‌گرم، Escitalopram ۱۰ میلی‌گرم، Fluvoxamine ۵۰ میلی‌گرم، Paroxetine ۲۰ میلی‌گرم و Sertraline ۵۰ میلی‌گرم، یک فرایند آزمون و خطا برای یافتن دوز موثر استفاده می‌شود. دوز متناسب با پاسخ بیمار، تحمل پذیری و ضرورت بالینی انتخاب می‌باشد. درمانگران نباید دوزهای بالاتر از ۴۰ میلی‌گرم روزانه را به دلیل افزایش فاصله QT وابسته به دوز تجویز کنند. عوارض جانبی رایج SSRIs شامل اختلال جنسی، سرگیجه، اضافه وزن، بی‌خوابی، اضطراب، گیجی، سردرد و خشکی دهان است. به علاوه، مطالعات مشاهده‌ای بیان کردند که SSRIs ممکن است خطر دیابت، خونریزی‌های غیرمعمول و پوکی استخوان را افزایش می‌دهند.

### مهار کننده بازجذب نوراپی نفرین - سروتونین و دیگر ضدافسردگی‌ها

تولید داروهای ضدافسردگی طی دوره‌های تاریخی مختلفی اتفاق افتاده است. ضدافسردگی‌های قدیمی تر، مانند مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای جدید اغلب به طور اتفاقی کسب شده‌اند. علی‌رغم تأثیر این ضدافسردگی‌ها، این داروها بر انتقال دهنده‌های زیادی تأثیر می‌گذارد و عوارض نامطلوب زیادی دارد. در نتیجه، اکتشافات و تحقیقات داروهای روانپزشکی، در جهت شناخت ویژگی‌های شیمیایی مرتبط با فعالیت ضدافسردگی‌ها در این داروها و در جهت ایجاد داروهایی با ساختارهای شیمیایی متفاوت می‌باشد.

با ایجاد نظریاتی در مورد سیستم انتقال دهنده‌های عصبی، در افسردگی (مانند مونوآمین،

سروتونین، نوروایی نفرین و دوپامین)، شیوه‌های ایجاد داروها به صورت موازی عمل می‌کنند که موجب ایجاد داروهایی می‌شود که گیرنده‌های انتقال دهنده‌های عصبی خاصی را هدف قرار می‌دهد.

پیشرفت در علوم اعصاب پایه ای، بعدها آسیب شناسی افسردگی را مشخص کرد و همچنین دیدگاه ما را در مورد دخیل بودن انتقال دهنده‌های عصبی مختلف در بیماری را گسترش می‌دهد. شواهد کنونی نشان می‌دهد که تأثیر اولیه بر انتقال دهنده عصبی و گیرنده‌ها باعث تغییرات کمی در تولید پروتئین در سطح سلولی می‌شود، این تغییرات به نظر می‌رسد بر موارد حفاظت عصبی و انعطاف سیناپسی تأثیر می‌گذارد.

### مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین - سروتونین

#### Desvenlafaxine

این دارو، فعال‌ترین متابولیت Venlafaxine می‌باشد و عوارض جانبی آنها نیز مشابه است. Desvenlafaxine برخلاف Venlafaxine از طریق مسیر آنزیمی CYP2D6 پردازش نمی‌شود. در نتیجه مهارکننده‌های CYP2D6 نباید تأثیری بر سطح دارو در پلاسما خون داشته باشند. متابولیسم آن در کبد و با ترکیب مستقیم و در حدی کمتر با CYP3A4 می‌باشد. فرمولاسیون Desvenlafaxine برای مصرف یک بار در روز می‌باشد و دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز، برای درمان افسردگی مناسب است. اطلاعاتی مبنی بر تأثیر بیشتر دارویی ۱۰۰ میلی‌گرمی وجود ندارد. هیچ دلیل قانع‌کننده‌ای برای تجویز Desvenlafaxine به جای Vaenlafaxine با عملکرد طولانی وجود ندارد.

#### Duloxetine

این دارو مهارکننده بازجذب سروتونین و نوروایی نفرین می‌باشد. Duloxetine در کبد به متابولیت‌های متعددی تبدیل می‌شود. این دارو نباید در بیمارانی که مشکلات کبدی دارند تجویز شود. متابولیت‌ها از طریق ادرار دفع می‌شود و در نتیجه نباید در بیمارانی که مشکلات مجاری انتهایی ادراری دارند تجویز شود. غذا، جذب دارو را به تأخیر می‌اندازد و نیمه عمر آن ۱۲ ساعت می‌باشد. Duloxetine به شدت به پروتئین پلاسما باند می‌شود، این دارو یک مهارکننده تعدیلی CYP2D6 است.

اطلاعات تجویزی Duloxetine دوز ۲۰ میلی‌گرم دوبار در روز یا ۶۰ میلی‌گرم به شکل یک یا دو بار در روز را پیشنهاد می‌دهد. معمولاً دارو با دوز ۳۰ میلی‌گرم روزانه آغاز می‌شود تا

عوارض جانبی کاهش یابد و معمولاً تا دوز ۶۰ میلی گرم روزانه افزایش داده می‌شود، بعضی بیماران ممکن است از استفاده با دوز ۱۲۰ میلی گرم نیز سود ببرند. مشکلات دستگاه گوارش پس از مصرف Duloxetine بسیار شایع است که شامل تهوع، خشکی دهان و یبوست است. حالت تهوع ممکن است بسیار شایع باشد. اسهال و استفراغ به ندرت مشاهده می‌شود. بی خوابی، سرگیجه، خواب آلودگی و تعریق نیز مشاهده می‌شود. مشکلات جنسی نیز پیش می‌آید، اما گزارشات نشان داده که این مشکل، در اثر استفاده از این داروها به خصوص در زنان، کمتر از SSRI است.

Duloxetine یک درمان منحصر به فرد برای دردهای جسمانی مرتبط با افسردگی مصرف می‌شود؛ اما این مسئله در مطالعاتی که از دارویی دیگر به عنوان کنترل فعال استفاده می‌کنند بررسی نشده است. اگر چه از Duloxetine برای درمان آسیب عصبی دیابتی استفاده می‌شود، تاکنون تأیید نشده که بر دیگر داروهای ضدافسردگی در بهبود درد ارجحیت دارد.

Duloxetine هم مهار کننده و هم ساب تایپ CYP2D6 است. داروهایی که با این آنزیم متابولیسیم می‌شوند را باید با احتیاط با Duloxetine مصرف کرد. داروهایی که CYP2D6 را مهار می‌کنند (مانند Paroxetine و Fluoxetine) و داروهایی که CYP1A2 را مهار می‌کنند (مانند Fluvoxamine) می‌تواند سطح دارو را در پلاسما افزایش دهد.

### Milnacipran

این دارو یک SNRI جدید است که سازمان غذا و دارو آمریکا آن را برای استفاده در فیبرومیالژیا تأیید کرده است، نه برای افسردگی. مطالعه مروری آزمایش‌های کنترل تصادفی نشان داده که Milnacipran، به عنوان درمان به تنهایی برای افسردگی، تأثیری قابل مقایسه با دیگر ضدافسردگی‌ها دارد، و عوارض جانبی کمتری نسبت به سه حلقه‌ای‌ها دارد.

### Venlafaxine

این دارو یک فئیل اتیل آمین است و از نظر ساختاری با ضدافسردگی‌های موجود متفاوت است. این دارو یک مهار کننده قوی بازجذب سروتونین است و در دوزهای بالا مهار کننده بازجذب نوراپی نفرین نیز به شمار می‌رود. همچنین تا حدودی بازجذب دوپامین را مهار می‌کند. در تأثیر بر سیستم‌های انتقال دهنده عصبی شباهت‌هایی به TCA دارد. اما در مقایسه با TCA، تعاملی با گیرنده‌های هیستامینی، موسکارینی و آدرنرژیک ندارد و در نتیجه عوارض جانبی خوش‌خیم‌تری دارد.

Venlafaxine در کبد متابولیسیم می‌شود و یک متابولیت فعال را ایجاد می‌کند. نیمه عمر دارو به همراه متابولیت فعال ۱۱ ساعت است و نیازمند دوز دوبار در روز است. یک مدل Venlafaxine وجود دارد که به تدریج آزاد می‌شود و برای یک دوز روزانه مورد استفاده قرار می‌گیرد. Venlafaxine بیشتر به وسیله کلیه دفع می‌شود و غذا در جذب آن تأثیری ندارد. در مقایسه با دیگر ضدافسردگی‌ها، زیاد با پروتئین‌ها بایند نمی‌شود. Venlafaxine یک مهار کننده ضعیف CYP2D6 است، اما با داروهایی که همزمان مصرف می‌شود تداخل بارز بالینی ایجاد نمی‌کند (به استثنای MAOI).

دوز دارو برای نوع جذب سریع معمولاً با ۳۷.۵ میلی‌گرم دوبار در روز آغاز می‌شود. اغلب بیماران در این روز پاسخ می‌دهند، اما در صورت نیاز، می‌توان هر چهار روز ۷۵ میلی‌گرم اضافه کرد و حداکثر دوز ۳۷۵ میلی‌گرم در سه دوز مجزا در روز می‌باشد.

برای Venlafaxine با جذب آرام، معمولاً با یک دوز ۳۷.۵ میلی‌گرمی در صبح آغاز می‌شود. اگر این تحمل شد، دوز را به ۷۵ میلی‌گرم یک بار در روز افزایش داد. می‌توان دوز را هر چهار روز ۷۵ میلی‌گرم افزایش داد و در صورت لزوم تا ۲۲۵ میلی‌گرم یک بار در روز می‌توان آن را افزایش داد. اگر چه جذب این نوع فرمولاسیون آهسته تر است، غلظت دارو در دو شیوه تجویز در دوزهای برابر یکسان است (برای مثال ۳۷.۵ میلی‌گرم دوبار در روز در مدل جذب سریع برابر با ۷۵ میلی‌گرم یک بار در روز با جذب آهسته است).

### دیگر داروهای ضد افسردگی

#### Agomelatine

اولین داروی ضد افسردگی ملاتونینی است، تأثیر آگونیست قوی بر گیرنده‌های MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub> دارد و همچنین آنتاگونیست گیرنده‌ی 5-HT<sub>2C</sub> سروتونینی است، این دارو به سرعت جذب می‌شود و در حدود ۹۵٪ به پروتئین پلاسما متصل می‌شود، نیمه عمر کوتاهی دارد. تا ۸۰٪ دارو از طریق کلیه و به شکل متابولیت غیر فعال دفع می‌شود. دوز آغازین معمول این دارو ۲۵ میلی‌گرم هنگام خواب است. برای بیماران که بعد از دو هفته پاسخی به درمان نمی‌دهند، دوز را می‌توان به ۵۰ میلی‌گرم روزانه افزایش داد.

## Bupropion

این دارو یک ترکیب آمینوکتونی است که ساختار مشابه آمتفامین دارد و تفاوت بارزی با دیگر داروهای ضدافسردگی دارد. در ۱۹۸۵، FDA آمریکا آن را برای درمان افسردگی تأیید کرد، اما در مطالعه‌ای دیده شد که مصرف این دارو باعث تشنج ۴ بیمار از ۵۵ بیمار مبتلا به Bulimia گردید و باعث جمع آوری این دارو شد. مطالعات بعدی نشان داد که میزان تشنج در اثر مصرف Bupropion در دوز معمول آن حدود ۴٪ درصد است، یعنی کمی بیش از دیگر ضدافسردگی‌ها. دارو در ۱۹۸۹ بار دیگر به بازار عرضه شد و به طور ایمن در درمان‌های بالینی مورد استفاده قرار گرفت. یک فرمولاسیون آهسته رهش (SR) آن نیز در دسترس است. حداکثر غلظت آن در خون نسبت به فرم آزادسازی عادی کمتر و شیوع تشنج با این نوع ۰/۱ درصد است. فرمولاسیون پیوسته رهش (XL) که برای استفاده یک بار در روز طراحی شده در سال ۲۰۰۳ معرفی شد.

به طور کلی، Bupropion به اندازه دیگر ضدافسردگی‌ها safe است. اما، به دلیل گزارش اولیه تشنج در بیماران Bulimia، این دارو در بیماران anorexia یا bulimia منع مصرف دارد. همچنین در موارد اختلال تشنج یا کسانی که الکل، بنزودیازپین یا دیگر داروهای مسکن را ترک می‌کنند، منع مصرف دارد.

Bupropion در کبد به متابولیت فعالش یعنی Hydroxybupropion تبدیل می‌شود. عملکرد شیمیایی عصبی آن مسئول فعالیت ضدافسردگی آن است و به درستی شناخته شده نیست، اما دارو تأثیرات متعدد زیادی بر انتقال دهنده‌های عصبی دارد. مهار بازجذب دوپامینی ضعیفی دارد و سطح دوپامین خارج سلولی در هسته‌های موجود را افزایش می‌دهد و این را مزیت ذاتی دارو در ترک سیگار می‌داند. Bupropion همچنین میزان فعالیت نوراپی نفرین در لوکوس سرولوس را کاهش می‌دهد، اگر چه فعالیت نوروآدرنرژیک افزایش می‌یابد. این دارو هیچ تأثیر مشخصی بر سیستم سروتونینی ندارد.

به دلیل تأثیر انگیزشی آن، Bupropion برای بیماران افسرده‌ای که خستگی و ضعف تمرکز را در علائم خود دارند، تجویز می‌شود. همچنین تا حدی در اختلال بیش‌فعالی و نقص تمرکز مفید است. به دلیل نداشتن عملکرد سروتونینی تأثیری بر اضطراب ندارد، و مانند SSRI، TCA، MAOI نمی‌تواند جلوی حمله‌های پانیک را بگیرد. مطالعه بر روی ۱۰ آزمایش نشان داده که بیماران با افسردگی شدید و اضطراب بالا پاسخ بهتری به SSRI نسبت به Bupropion می‌دهند. نوع جذب سریع Bupropion معمولاً از دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز آغاز می‌شود و

دوز ثابت ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در دو یا سه دوز مجزا افزایش می‌یابد. به دلیل احتمال تشنج در دوز بالا، حداکثر دوز پیشنهادی در نوع جذب سریع ۴۵۰ میلی‌گرم روزانه است، و حداکثر مصرف در هر دوز مجزا ۱۵۰ میلی‌گرم است.

نوع آهسته رهش (SR) ویژگی فارماکوکینتیک متفاوتی دارد. با داشتن دوز مزمن، حداکثر غلظت نوع آهسته رهش در حدود ۱۵ درصد کمتر از نوع جذب سریع است، اگرچه سطح کلی نوع SR در حدود ۷ درصد بیشتر است. حداکثر غلظت خون کمتر نوع SR اجازه مصرف دوزهای بالاتر تا ۲۰۰ میلی‌گرم را می‌دهد، SR به بیماران اجازه یک یا دو دوز در روز را می‌دهد. دوز درمانی معمول SR ۱۵۰ میلی‌گرم دوبار در روز است، بعضی بیماران به مقدار ۱۰۰ یا ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه نیز پاسخ می‌دهند. حداکثر دوز پیشنهادی برای SR ۴۰۰ میلی‌گرم در دوزهای منقسم است. فرمولاسیون رهاسازی طولانی مدت (XL) برای یک بار در روز طراحی شده است. نیمه عمر ۲۱ ساعت دارد و دوز درمانی معمول آن ۳۰۰ میلی‌گرم یکبار در روز است. حداکثر دوز پیشنهادی XL ۴۵۰ میلی‌گرم یکبار در روز است.

عوارض جانبی Bupropion به نسبت قابل تحمل است. سردرد یک عارضه اولیه رایج است و اغلب با ادامه درمان برطرف می‌شود. بعضی بیماران یک اثر شبه محرک را در دارو گزارش می‌دهند که ممکن است به شکل اضطراب تفسیر شود یا در صورت مصرف دارو پیش از خواب موجب بی‌خوابی شود. این دارو همچنین تا حدی اشتها را کم می‌کند، و بیماران مصرف‌کننده دارو ممکن است، کاهش وزن به میزان کمی را تجربه کنند. تنها داروی ضدافسردگی است که باعث اختلال عملکرد جنسی نمی‌شود؛ این دارو در درمان افرادی که در نتیجه‌ی مصرف SSRI به اختلال جنسی دچار شده‌اند بسیار مفید است.

به نظر می‌رسد Bupropion باعث مهار CYP460 می‌شود. میزان مهار آنزیم به درستی مشخص نیست، اما ممکن است که Bupropion غلظت داروهای دیگری که با آنزیم متابولیسم می‌شوند را افزایش دهد. این دارو بیشتر در کبد متابولیسم می‌شود، بعضی داروها با خصوصیت مهار P450 می‌تواند غلظت Bupropion و احتمال تشنج را افزایش دهد.

علایم ترک داروی بارزی در هنگام قطع مصرف مشاهده نمی‌شود. شیوه کاهش تدریجی شیوه مناسبی برای قطع مصرف داروهای روانپزشکی است.

## Trazodone

این دارو به وسیله کبد متابولیزه می‌شود و تا میزان ۹۰ درصد به پروتئین متصل است. مصرف همزمان آن با غذا غلظت خونی آن را کاهش می‌دهد. نیمه عمر Trazodone ۵ تا ۹ ساعت

می‌باشد. دوز آغازین معمول ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز است و در صورت تمایل دارو، طی مدت یک تا دو هفته تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابد. دوز ضدافسردگی موثر را بین ۲۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز می‌دانند.

شایع‌ترین تأثیر جانبی Trazodone خواب‌آوری است. به همین دلیل، معمولاً در دوزهای پایین (۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در ساعت خواب) به عنوان کمکی برای خواب یا درمان بیخوابی ناشی از مصرف SSRI مورد استفاده قرار می‌گیرد. Trazodone همچنین موجب افت فشار وضعیتی و تهوع می‌شود. یک عارضه جانبی نادر اما خطرناک این دارو، priapism است، که در ۱ بیمار از هر ۱۰۰۰۰ بیمار رخ می‌دهد. priapism یک اورژانس پزشکی است و این بیماران را باید به اورژانس بیمارستان برد. Trazodone به ندرت موجب بی‌نظمی قلبی می‌شود و باید در بیماران با مشکل قلبی با احتیاط استفاده شود.

### Vilazodone

این دارو یک ایندولال کیلامین است؛ عملکرد آن هم مشابه مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین و هم مشابه یک آگونیست گیرنده 5-HT<sub>1A</sub> می‌باشد. Vilazodone را می‌باید با غذا مصرف کرد تا جذب و فراهمی زیستی آن افزایش یابد. ۹۶ تا ۹۹ درصد دارو به پروتئین متصل است. این دارو توزیع وسیعی دارد، و به وسیله کبد متابولیسم می‌شود. نیمه عمر آن نیز در حدود ۲۵ ساعت است.

دوز آغازین معمول ۱۰ میلی‌گرم در روز برای هفته اول است. سپس برای یک هفته به ۲۰ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابد، و سپس به دوز هدف ۴۰ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابد. بعضی بیماران ممکن است یک دوز کمتر را بهتر تحمل کنند.

شایع‌ترین عوارض جانبی Vilazodone شامل: اسهال، حالت تهوع و بی‌خوابی است. به علاوه، گفته می‌شود که استفاده در دوره بارداری ممکن است موجب بروز افزایش فشار ریوی در دوران نوزادی شود.

### سه حلقه‌ای‌ها و چهار حلقه‌ای‌ها

استفاده از داروهای سه و چهار حلقه‌ای در ۱۹۵۸ آغاز شد که گفته شد Imipramine کاملاً برای درمان افسردگی مالیکولیایی موثر است، که به وسیله علایمی از قبیل عقب ماندگی روانی حرکتی، ناامیدی، بی‌قراری، و تغییرات روزانه مشخص می‌شود. در ادامه داروهای حلقه‌ای دیگری نیز ایجاد شده است، شامل: Amitriptyline, Protriptyline, Nortriptyline, Doxepin

Trimipramine و Desipramine, Clomipramine, Amoxapine و نیز ضد افسردگی چهار حلقه‌ای Maprotiline می‌باشد. این داروهای حلقه‌ای برای ۳۰ سال در خط اول درمان افسردگی قرار داشتند، تا زمانی که مهارکننده‌های باز جذب اختصاصی سروتونین معرفی شدند.

درمانگران از داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای برای درمان دیگر اختلالات روانپریشی به جز افسردگی، از جمله حملات پانیک، اختلال اضطراب عمومی، اختلال استرس پس از حادثه، bulimia و ترک سیگار بهره می‌برند. سه حلقه‌ای‌ها برای درمان چندین درد مزمن از قبیل سردردهای روزانه مزمن و آسیب‌های عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

ساختار و عملکرد ضد افسردگی‌های حلقه‌ای هر یک از داروهای ضد افسردگی سه و چهار حلقه‌ای باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می‌کند که میزان انتقال دهنده‌های عصبی را در فضای سیناپسی افزایش می‌دهد. این تأثیرات عملکرد درمانی داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای می‌باشند.

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای بر اساس ساختار شیمیایی آنها نام‌گذاری می‌شوند. که شامل سه حلقه ساختاری مرکزی و یک زنجیره جانبی است. Maprotiline چهار حلقه‌ای، چهار حلقه در ساختار مرکزی و یک زنجیره جانبی دارد. اما، این طبیعت زنجیره جانبی است که برای عملکرد این داروها مهم است.

داروهای سه حلقه‌ای به دو دسته تقسیم می‌شوند:

دسته سه آمینه دو گروه متیل در انتهای زنجیره جانبی دارند. پنج داروی این دسته شامل Amitriptyline Trimipramin, Doxepin, Imipramine, Clomipramine می‌باشد. آنها در مهار باز جذب سروتونین قوی تر از مهار باز جذب نوراپی نفرین هستند.

دسته دو آمینه تنها، یک گروه متیل در انتهای زنجیره جانبی دارند. سه داروی این دسته Desipramine, Nortriptyline, Protriptyline می‌باشد. Desipramine متابولیت فعال Imipramine است و Nortriptyline متابولیت فعال Amitriptyline می‌باشد. دسته دو آمینه در باز جذب نوراپی نفرین قوی تر هستند.

Maprotiline چهار حلقه‌ای است و یک زنجیره جانبی مشابه دو آمینه‌ها دارد. بنابراین، در مهار باز جذب نوراپی نفرین قوی تر است.

Amoxapine یک ساختار مرکزی سه حلقه‌ای دارد و زنجیره‌ی جانبی متفاوت با دیگر سه حلقه‌ای‌ها دارد. این دارو یک مهارکننده قوی باز جذب نوراپی نفرین است و همچنین مسدودکننده گیرنده‌های دو پامینی پس سیناپسی به شمار می‌آید. بنابراین، تنها ضد افسردگی است که اثر



ضدروانپریشی دارد. درمانگران اغلب به دلیل عوارض جانبی از داروهای سه حلقه‌ای استفاده نمی‌کنند، و دسته سه آمینه‌ها معمولاً عوارض بیشتری را ایجاد می‌کنند (مانند بیوست و تاری دید) و به دلیل تاثیر اصلی آنها (که برهیستامین است) به شدت خواب‌آوری ایجاد می‌کند.

#### نقش در درمان افسردگی

برای انتخاب یک دارو باید به دو عامل توجه کرد: کارایی بالینی و تحمل کردن. بیشتر داروهای ضد افسردگی موجود تاثیر بالینی یکسانی دارند. داروهای مهار کننده باز جذب اختصاصی سروتونین (SSRI)، و مهار کننده باز جذب سروتونین-نوراپی نفرین و دیگر داروهای ضد افسردگی جدید معمولاً گزینه اول و دوم درمان هستند، زیرا تحمل این داروها به طور کلی بهتر و در مقایسه با داروهای سه حلقه‌ای و MAOI مصرف بیش از حد آنها کمتر باعث مرگ می‌شود.

شواهد محدودی وجود دارد که داروهای سه حلقه‌ای را برای افسردگی خیلی شدید مناسب می‌داند. تحلیل ۲۵ آزمایش با کنترل تصادفی برای درمان بیماران افسرده بستری نشان داده که داروهای سه حلقه‌ای تاثیر بیشتری نسبت به SSRI دارند، اما تفاوت بالینی آنها کم است. نتیجه تحلیلی دیگر بر آزمایش‌های کنترل تصادفی، که داروی سه حلقه‌ای Amitriptyline را با SSRIها در بیماران افسرده مقایسه می‌کند، بیان می‌کند که Amitriptyline موثرتر از SSRIها می‌باشد، اما این تفاوت بارز نمی‌باشد. هر دو تحلیل نشان دادند که SSRIها تنها کمی بهتر تحمل می‌شوند.

#### فارماکوکینتیک

داروهای سه حلقه‌ای در روده کوچک به سرعت و تقریباً کامل جذب می‌شود. سپس دارو وارد چرخه گردش مواد شده و اولین متابولیسم آن در کبد اتفاق می‌افتد. برای اغلب داروهای سه حلقه‌ای حدود ۵۰ درصد دارو به این شیوه متابولیزه می‌شود. سپس دارو وارد چرخه سیستمیک شده و به پروتئین متصل می‌شود، که برای اغلب داروهای سه حلقه‌ای به ۹۰ درصد می‌رسد. به دلیل خاصیت چربی دوستی این داروها، در سرتاسر بدن و حتی در مغز نیز منتشر می‌شوند.

متابولیسم و حذف دارو عمدتاً در کبد رخ می‌دهد. ایزوآنزیم‌های CYP کبدی که سه حلقه‌ای‌ها را متابولیزه می‌کند شامل 1C19,3A4,1A2,2D6 می‌باشد، که از زنجیره جانبی سه آمینه‌ها یک متیل کاسته و آن را به دو آمینه تبدیل می‌کند و ساختار حلقه مرکزی را هیدروکسیله می‌کند. خیلی از متابولیت‌ها فعالیت ضد افسردگی دارد. برای مثال متابولیت فاقد متیل Amitriptyline به Nortriptyline تبدیل می‌شود، و Imipramine با از دست دادن متیل به Desipramine تبدیل می‌شود.

نیمه عمر داروهای سه حلقه‌ای و داروهای مرتبط ۲۴ ساعت می‌باشد. به استثنای Amoxapine که نیمه عمری حدود ۸ ساعت دارد.

### تجویز داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای

#### اصول کلی

نکاتی وجود دارد که می‌باید پیش از تجویز این داروها بررسی شود. درمانگران بایستی تاثیرات جانبی معمول دارو، نیاز به مصرف دارو طبق تجویز نه بر اساس نیاز، و انتظار اینکه پاسخ به درمان یا بهبودی ممکن است تا چهار هفته یا بیشتر پس از رسیدن به یک دوز درمانی مشاهده نشود، را برای بیمار توصیف کنند. Imipramine, Amitriptyline, Desipramine و Nortriptyline داروهای رایج در آمریکا هستند. در اروپا معمولاً از Clomipramine استفاده می‌شود. انتخاب داروهای حلقه‌ای بر اساس تاثیرات جانبی آنها می‌باشد زیرا این داروها عوارض مختلفی دارند. Desipramine و Nortriptyline از این دسته دارویی بهتر تحمل می‌شوند.

شکل تزریق درون عضلانی Imipramine, Amitriptyline, و Clomipramine و نیز شکل تزریق درون وریدی Clomipramine تنها در خارج از آمریکا وجود دارد. این شکل از داروها می‌توانند در بیمارانی که قادر یا مایل به مصرف داروهای خوراکی نیستند و به عنوان جایگزین درمان الکتریکی، استفاده شود.

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای زیادی وجود دارد که در خارج از آمریکا ارائه می‌شوند. این داروها شامل موارد زیر می‌باشد:

Dosulepin, Dimetacrine, Dibenzepin, Demexiptiline, Butriptyline, Amitriptylinoxide Nitroxazepine, Metapramine, Melitracen, Lofepamine, Iprindole, Imipraminoxide Propizepine, Pipofezine, Noxiptiline و Quinupramine.

#### تجویز و دوز

کل دوز یک داروی ضد افسردگی حلقه‌ای معمولاً یک بار در روز (به دلیل نیمه عمر ۲۴ ساعته آن) مصرف می‌شود. دارو به دلیل تاثیر خواب‌آوری، اغلب هنگام خواب مصرف می‌شود. به دلیل نیمه عمر کوتاه‌تر Amoxapine، آن را در دو یا سه دوز در روز مصرف می‌کنند. به علاوه، به بیمارانی که دوز بالای داروی ضد افسردگی را تحمل نمی‌کنند، دو دوز برابر یا حتی سه دوز از دارو را در روز می‌دهند، یا یک دوز کمتر را در روز و دوز بیشتر را در هنگام خواب می‌دهند. دوز آغازین و دوز هدف یا درمانی بسیار متفاوت است و به شاخص توده‌ای بدن، سرعت

متابولیسیم دارو و توانایی بیمار برای تحمل عوارض جانبی بستگی دارد. یافتن دوز مناسب شامل فرایند آزمون و خطا است. پیشنهاد می‌شود که درمان با یک دوز کم شروع شود تا از بروز عوارض اجتناب شود و سپس به تدریج دوز دارو را افزایش داد. بیمارانی که به دوز کم یا متوسط پاسخ نمی‌دهند، نیاز به دوز بالا دارند. بیمارانی که از یک دوره افسردگی مزمن بهبود یافته‌اند می‌باید با دوز کاملی که موجب بهبود دوره شده است درمان را ادامه دهند. دوزهای خاص هر یک از داروهای ضد افسردگی سه و چهار حلقه‌ای در زیر آمده است.

### پاسخ درمانی و سطح دارو در پلاسما

در مقایسه با SSRI و دیگر داروهای ضدافسردگی جدید که تعیین سطح غلظت آنها عموماً کاربردی ندارد، ارتباطی میان غلظت دارو و میزان پاسخ در داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای خاص که به بیماران افسرده شدید مالیکولیایی تجویز شده است، یافته اند:

• Imipramine > 200 ng/ml (ترکیب این دارو با متابولیت آن)

• Desipramine > 125 ng/ml

• Nortriptyline 50-150 ng/ml

سطح غلظت برای یافتن دوز مناسب، به خصوص در متابولیسیم‌های آرام یا سریع مورد استفاده قرار می‌گیرد. این غلظت دارو همچنین پیوستگی دارو را ارزیابی می‌کند. داروهای Imipramine و Desipramine، اگر سطح غلظت بیش از 300 ng/ml باشد با عوارض جانبی بیشتری همراه است.

سطح غلظت دارو باید بعد از رسیدن به دوزی ثابت اندازه گرفته شود. سطح غلظت باید حدود ۱۲ ساعت بعد از آخرین دوز اندازه گرفته شود.

سطح غلظت ممکن است درمان را برای بیماران سرپایی با افسردگی شدید هدایت کند، اما هیچ شواهد روشنی مبنی بر وجود همین رابطه میان سطح غلظت دارو و پاسخ درمانی در این بیماران وجود ندارد.

### قطع مصرف داروهای سه حلقه‌ای

درمانگران می‌باید داروهای سه حلقه‌ای را طی چندین روز تا چند هفته کاهش دهند تا از بروز علائم قطع مصرف که عود کولینرژیک را نشان می‌دهد که شامل به هم ریختگی سیستم گوارش، بی‌قراری، سردی، تورم بینی و درد عضلانی است، جلوگیری کنند. به علاوه، کاهش تدریجی دوز دارو از شدت بروز دوباره علائم افسردگی می‌کاهد و به درمانگران اجازه می‌دهد دوز درمانی کامل را پیش از اینکه بیمار از بازگشت کامل افسردگی رنج ببرد، ادامه دهند.

### داروهای حلقه‌ای حاضر

#### Amitriptyline

با دوز آغازین 25 میلی‌گرم در هنگام خواب، اگر چه دوزهای بالا مانند 100 میلی‌گرم نیز در بیماران بستری تحت نظر استفاده می‌شود. بیماران حساس به دارو و افراد مسن می‌توانند با دوز 10 میلی‌گرم شروع کنند.

دوز دارو معمولاً هر چند روز 25 تا 50 میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد. دوز درمانی در دامنه 150 تا 300 میلی‌گرم روزانه است، اما برای بعضی بیماران به دلیل خواب‌آوری و دیگر تأثیرات جانبی دارو، رسیدن به این دوز مشکل است.

در مورد صحیح بودن پیش‌بینی پاسخ درمانی به غلظت Amitriptyline اختلافاتی وجود دارد. اما، پاسخ درمانی با غلظت Amitriptyline به همراه Nortriptyline (متابولیت فعال آن) در حدود 150 تا 250 mg/ml رخ می‌دهد.

Amitriptyline باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین را مسدود می‌کند، اما مهار سروتونین بیشتر است. همچنین تمایل زیادی با گیرنده‌های موسکارینیک M1 و هیستامینی H1 دارد؛ در مقایسه با دیگر داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای، این دارو شدیداً خواب‌آور و با افزایش وزن و تأثیرات آنتی‌کولینرژیکی همراه است. این دارو در کبد متیل از دست داده و به Nortriptyline تبدیل می‌شود که تأثیرات ضد افسردگی دارد.

#### Amoxapine

با دوز آغازین ۲۵ میلی‌گرم هنگام خواب، اما دوز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم در دو یا سه بار در روز بسیار رایج است. دوزهای بالا مانند ۳۰۰ میلی‌گرم در دوزهای مجزا نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. در طی یک تا دو هفته دوز دارو به ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد، که معمولاً در دو یا سه دوز مجزا استفاده می‌شود، هر چند که یک دوز تنها در هنگام خواب نیز می‌تواند موثر باشد. برای بیماران سرپایی مجموع ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه استفاده شده است و برای بیماران بستری تا ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه نیز قابل استفاده است. این دوزهای بالا برای بیماران استفاده می‌شود که به دوز ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه بعد از دو هفته پاسخی نداده‌اند و نیز سابقه تشنج نداشته‌اند. هیچ تک دوزی نباید بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم باشد. افزایش دوز دارو بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه باید با احتیاط و تنها برای بیماران بستری تحت نظر استفاده شود.

Amoxapine به این دلیل میان داروهای ضد افسردگی خاص است که علاوه بر مسدود

کردن باز جذب نوراپی نفرین و تا حدی کمتر سروتونین، گیرنده‌های دوپامینی را نیز مسدود می‌کند و در نتیجه فعالیت ضد روانپزشکی نیز دارد. این دارو در مقایسه با دیگر داروهای سه و چهار حلقه‌ای به خوبی تحمل می‌شود.

### Clomipramine

با دوز آغازین ۲۵ میلی‌گرم در هنگام خواب، اگر چه دوز ۲۵ میلی‌گرم را سه بار در روز را می‌توان مورد استفاده قرار داد. دوز دارو طی دو هفته تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد. درمانگران می‌توانند این دارو را ۲۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه در طی چند هفته افزایش دهند، و کل دوز در هنگام خواب مصرف شود. دوز می‌تواند برای بیمارانی که می‌توانند عوارض جانبی را تحمل کنند افزایش یابد.

شواهد کمی وجود دارد که غلظت بیش از ۱۵۰ mg/ml این دارو بعلاوه متابولیت فعال آن تاثیر درمانی دارد.

Clomipramine باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می‌کند، اما بیشتر سروتونین را مهار می‌کند. هماهنگی زیادی با گیرنده‌های هیستامینی H1 و موسکارینیک M1 دارد و در نتیجه باعث خواب‌آوری، اضافه وزن و تاثیرات جانبی آنتی کولینرژیک می‌شود.

### Desipramine

دوز آغازین معمول آن ۲۵ میلی‌گرم در روز هنگام خواب است. بیمارانی حساس به دارو و افراد مسن می‌توانند با ۱۰ میلی‌گرم روزانه درمان را شروع کنند. دوز دارو را می‌توان هر سه تا چهار روز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم افزایش داد و در صورتی که عوارض دارو اجازه دهد می‌توان به رنج ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم رسانید. در صورتی که غلظت دارو به بیش از ۱۲۵ mg/ml برسد بیمارانی بیشترین پاسخ درمانی را به Desipramine می‌دهند. همچنین دوز بیش از ۳۰۰ mg/ml باعث افزایش عوارض می‌شود.

Desipramine باز جذب نوراپی نفرین و سروتونین را مهار می‌کند، اما بیشتر نوراپی نفرین را مهار می‌کند. دلیل تاثیر ضد افسردگی آن نیز به دلیل مهار هر دو انتقال دهنده عصبی است.

Desipramine تمایل کمتری به گیرنده‌های هیستامینی H1 دارد و در نتیجه خواب‌آوری کمتری دارد. همچنین تمایل کمتری با گیرنده‌های موسکارینی M1 دارد و در نتیجه تاثیرات آنتی کولینرژیک کمتری خواهد داشت. این دارو یک متابولیت فعال Imipramine می‌باشد.

### Doxepin

دوز آغازین ۲۵ میلی‌گرم در هنگام خواب می‌باشد، اما تا ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه در یک یا چند دوز منقسم نیز استفاده می‌شود. بیماران حساس به عوارض دارو و افراد مسن می‌توانند با ۱۰ میلی‌گرم در هنگام خواب درمان را شروع کنند. در صورتی که تاثیرات جانبی اجازه دهد، می‌توان هر سه تا چهار روز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم دوز را افزایش داد تا به دوز ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه رسید. این دارو با گیرنده‌های هیستامینی H1 تناسب زیادی دارد و در نتیجه به شدت خواب‌آور و مرتبط با اضافه وزن است.

### Imipramine

دوز آغازین ۲۵ میلی‌گرم در هنگام خواب پیشنهاد می‌شود، اما تا ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه در یک تا چند دوز منقسم نیز استفاده می‌شود. بیماران حساس به عوارض دارو و افراد مسن می‌توانند با ۱۰ میلی‌گرم درمان را شروع کنند. در صورتی که تاثیرات جانبی اجازه دهد، می‌توان هر سه تا چهار روز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم دوز را افزایش داد تا به دوز ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز رسید. در صورتی که مجموع غلظت Imipramine و Desipramine (متابولیت فعال) به بیش از ۲۰۰ mg/ml برسد، بیشترین تاثیر درمانی را خواهد داشت.

Imipramine مهار کننده نوراپی نفرین و سروتونین است، اما بیشتر سروتونین را مهار می‌کند. تاثیر ضد افسردگی این دارو را به دلیل مهار هردو انتقال دهنده عصبی می‌دانند. همچنین بعضی تاثیرات جانبی در آن به دلیل تمایل زیاد آن با گیرنده‌های هیستامینی H1 و موسکارینی M1 می‌باشد. اما شدت این عوارض در Amitriptyline بیشتر است.

### Maprotiline

با دوز آغازین ۲۵ میلی‌گرم هنگام خواب، اما دوز آغازین تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز نیز در بیماران حاد بستری نیز استفاده شده است. دوز دارو را در واحدهای ۲۵ میلی‌گرمی افزایش داده تا به ۱۰۰ تا ۲۲۵ میلی‌گرم روزانه برسند. این دارو باز جذب نوراپی نفرین را مهار می‌کند، که دلیل فعالیت ضد افسردگی آن است. این دارو تمایل زیادی با گیرنده‌های هیستامینی H1 دارد و به همین علت به شدت خواب‌آور است.

### Nortriptyline

این دارو قدرتی تقریباً دو برابر دیگر داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای دارد و با دوز آغازین ۲۵ میلی‌گرم روزانه در هنگام خواب شروع می‌شود. بیماران حساس به عوارض و افراد مسن می‌توانند با دوز ۱۰ میلی‌گرم شروع کنند. دوز دارو را می‌توان هر سه یا چهار روز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم افزایش داد تا به دوز درمانی در بازه ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در هنگام خواب رسید. بیشترین تاثیر Nortriptyline در غلظت ۱۵۰ mg / ۵۰ ml می‌باشد و در غلظت‌های کمتر یا بیشتر تاثیر کمتری دارد. علت عدم استفاده مناسب در غلظت بالای ۱۵۰ mg/ml را به دلیل مسمومیت نمی‌دانند.

Nortriptyline در مهار باز جذب نوراپی نفرین و سروتونین مشابه Desipramine عمل می‌کند؛ اما به طور بالقوه بیشتر نوراپی نفرین را بلاک می‌کند. تاثیر ضد افسردگی آن را نیز به همین دلیل می‌دانند. Nortriptyline تمایل بسیار کمتری با گیرنده هیستامینی H1 و موسکارینی M1 دارد. بنابر این بهتر از دیگر داروهای سه حلقه‌ای تحمل می‌شوند.

### Protriptyline

این دارو قوی‌ترین داروی ضد افسردگی حلقه‌ای بوده و دوز آغازین ۱۰ میلی‌گرم هنگام خواب را برای آن پیشنهاد می‌دهند. اما شروع دوزها از ۵ یا ۱۰ میلی‌گرم در سه تا چهار بار در روز استفاده می‌شود. بیماران حساس به عوارض دارو و افراد مسن می‌توانند با ۵ میلی‌گرم روزانه آغاز کنند. دوز نهایی دارو ۱۵ تا ۶۰ میلی‌گرم در روز در هنگام خواب می‌باشد.

Protriptyline در روز بیشتر بر مهار نوراپی نفرین تاثیر گذار است، اما دلیل تاثیر ضد افسردگی آن را مهار هر دو انتقال دهنده عصبی می‌دانند. این دارو تمایل کمی به گیرنده‌های هیستامینی و موسکارینی دارد و به همین علت به خوبی دیگر داروهای این خانواده تحمل می‌شود.

### Trimipramine

دوز آغازین برای این دارو ۲۵ میلی‌گرم روزانه پیشنهاد شده است، هر چند دوز ۱۰۰ میلی‌گرم نیز در بیماران بستری تحت نظر استفاده می‌شود. دوز را معمولاً هر چند روز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم افزایش داده تا به دامنه ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه برسد.

Trimipramine باز جذب سروتونین را مهار می‌کند و تمایل نسبتاً زیادی با گیرنده هیستامینی H1 دارد و در نتیجه به شدت خواب‌آور است.

**عوارض جانبی**

داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای، عوارضی مرتبط با دوز دارو دارند. این داروها وسیع‌الطیف هستند و به معنی تعادل زیاد آنها با گیرنده‌های مختلف است؛ که شامل تاثیر ضد افسردگی و نیز تاثیرات جانبی آنها است. داروهای سه حلقه‌ای گیرنده‌های موسکارینی، هیستامینی و آلفا-آدرنرژیک را مسدود می‌کنند و موجب مشکلات قلبی، عوارض آنتی کولینرژیک، آنتی هیستامینی، کاهش آستانه تشنج، اختلال جنسی، افزایش تعریق و تومور می‌شود. این عوارض داروهای سه و چهار حلقه‌ای معمولاً پذیرش آنها را کمتر از مهار کننده‌های انتخابی سروتونین (SSRI) و دیگر داروهای ضد افسردگی جدید می‌کند. به هر حال، بیماران زیادی از این داروها به شکلی ایمن استفاده می‌کنند.

انتخاب این داروها بر اساس تاثیرات جانبی آنها انجام می‌شود. داروهای Amitriptyline, Trimipramine, Imipramine, Doxepin, Clomipramine بیشترین عوارض جانبی را دارند. داروهای Desipramine, Nortriptyline بهترین پذیرش را دارند. افسردگی خود باعث عوارضی از قبیل سردرد، یبوست و خواب آلودگی می‌شود که باید هنگام ارزیابی عوارض دارو به خاطر داشته باشیم. این علائم اولیه در تعیین اینکه دارو علائم را تشدید یا تعدیل کرده کمک می‌کند.

**Overdose**

مهم‌ترین مساله خطر داروهای ضد افسردگی سه و چهار حلقه‌ای، در مصرف بیش از حد می‌باشد. در مقایسه با SSRI، این داروها در ۱۰ برابر دوز روزانه نیز می‌تواند کشنده باشند. مسمومیت آنها اغلب به دلیل افزایش فاصله QT است که باعث آریتمی می‌شود. مصرف بیش از حد این داروها همچنین باعث مسمومیت آنتی کولینرژیک و تشنج نیز می‌شود. به علاوه، این داروها به شدت چربی دوست بوده و به پروتئین متصل هستند و به راحتی با دیالیز خون از بین می‌روند. در نتیجه نباید این داروها را در بیمارانی که احتمال مصرف بیش از حد در آنها وجود دارد تجویز شود.

**عوارض قلبی**

تمام داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای ممکن است موجب مسمومیت‌های قلبی شوند و در بیماران مشکوک به بیماری‌های قلبی نباید تجویز شود. در غلظت‌های درمانی، داروهای سه حلقه‌ای می‌توانند موجب افت فشار خون وضعیتی شود که از شایع‌ترین عوارض آنها است و بیشتر در افرادی رخ می‌دهد که سابقه آن را داشته‌اند. مسدود شدن گیرنده آلفا-آدرنرژیک دلیل اصلی آن می‌باشد.



داروهای سه حلقه‌ای تغییرات ریتم قلب، ارتباط درون قلبی آهسته، و بی‌نظمی‌های مختلفی از جمله تاکی کاردی، فیروزه شدن بطن‌ها و مشکلات بطنی پیش از بلوغ را ایجاد می‌کند. به علاوه تغییراتی در ECG نیز رخ می‌دهد، اما موجب کاهش انقباض‌های قلبی یا ایست قلبی نمی‌شود. داروهای سه حلقه‌ای کارکرد قلب را افزایش و میزان تغییر ضربان قلب را در افراد با بیماری قلبی ایسکمیک کاهش می‌دهند، و خطر مرگ ناگهانی را افزایش می‌دهد. بیماران در دوزهای بالای داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای ممکن است با احتمال مرگ ناگهانی قلبی حتی در صورت عدم وجود مشکلات زمینه‌ای مواجه هستند. به علاوه، مصرف کننده‌های داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای با خطر بیشتر اختلال عضلانی در مقایسه با مصرف کنندگان SSRI مواجه هستند؛ اما مشخص نیست که این عارضه به دلیل تاثیر مخرب سه حلقه‌ای‌ها می‌باشد، یا تاثیر مراقبتی SSRI و یا هر دو.

مشخص نیست که داروهای سه حلقه‌ای در دوزهای درمانی باعث اختلالات قلبی اساسی در بیماران نرمال می‌شود. در یک مطالعه گروهی آینده نگر در مدت هشت سال ۱۴۷۸۴ بیمار بالغ بدون هیچ اختلال قلبی عروقی شناخته شده بررسی شدند، بعد از کنترل عوامل گمراه کننده نتایج متعددی به دست آمد. مطالعه، ارتباطی کمی را میان استفاده از داروهای سه حلقه‌ای و بیماری‌های قلبی کرونری (مرگ به علت بیماری‌های قلبی کرونری، انفارکتوس میوکاردیال غیر کشنده، یا فرایندهای جراحی عروق قلبی) یافته است. به علاوه، ارتباطی میان استفاده از داروهای سه حلقه‌ای و مرگ به هر علتی وجود نداشت. اما، افزایش ۳۵ درصدی حوادث قلبی عروقی (مانند مرگ قلبی، انفارکتوس میوکاردیال قلبی غیر کشنده، مشکلات جراحی عروق، حمله یا ایست قلبی) مشاهده شده است.

### تشنج

تمام داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای می‌توانند آستانه تشنج را کاهش دهند. تشنج به دوز و غلظت دوز مرتبط است و در نتیجه در دوزهای بالا (و در مصرف بیش از حد) احتمال وقوع بیشتری دارد. برای مثال، Clomipramine نرخ تشنجی برابر با ۰/۵ درصد در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه را دارد، که با افزایش دوز این مقدار به ۱/۷ درصد افزایش می‌یابد. Maprotiline نرخ تشنجی برابر ۰/۴ درصد دارد که با افزایش دوز بیش از ۲۲۵ میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد. Imipramine نرخ تشنج ۰/۱ را درصد تا دوز ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه دارد، و این میزان در دوزهای بالاتر به ۰/۶ درصد می‌رسد. Amitriptyline و Doxepin نرخ تشنجی برابر با ۱ تا ۴ درصد را در دوز ۲۵۰ تا ۴۵۰ میلی‌گرم دارند.

### آنتی کولینرژیک

داروهای سه حلقه‌ای گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین را مهار می‌کنند در نتیجه باعث بروز علائم آنتی کولینرژیک مانند تاری دید، یبوست، خشکی دهان (که ممکن است موجب تخریب دندان شود) و احتباس ادرار می‌شود. به علاوه، این عوارض آنتی کولینرژیک باعث تاکی کاردی، اختلال بینایی در بیماران با ظرفیت بینایی محدود، گیجی و دلیریوم می‌شود. Nortriptyline و Maprotiline, Amoxapine, Desipramine کمترین علائم را نشان می‌دهند.

### آنتی هیستامین

داروهای ضد افسردگی که گیرنده‌های هیستامینی را مهار می‌کنند باعث خواب‌آوری، افزایش اشتها منجر به افزایش وزن، گیجی و توهم می‌شود. قوی‌ترین داروی آنتی هیستامینی، Doxepin, Amitriptyline, Maprotiline و Trimipramine می‌باشد. این ویژگی‌های خواب‌آوری گاهی برای بیماران دچار بی‌خوابی مفید است، اما گزینه‌های بهتری نیز وجود دارد.

### جنین شناسی

اغلب مطالعات نشان داده‌اند که داروهای سه حلقه‌ای باعث اختلالات مادرزادی نمی‌شوند.

### دیگر عوارض جانبی

- داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای می‌توانند باعث چندین عارضه جانبی دیگر نیز شوند، که اغلب آنها وابسته به دوز دارو است.
  - اختلالات جنسی شامل اختلالات برانگیختگی (به خصوص در مردان) و اختلال ارگاسم مرتبط با داروهای سروتونینی از قبیل Clomipramine است، اما در داروهای سه حلقه‌ای کمتر از SSRI اتفاق می‌افتد.
  - تعریق زیاد به علت تاثیرات نورآدرنرژیک
  - ترمور
- تورم کبدی حاد یک عکس العمل حساسیتی است که اگرچه نادر است اما می‌تواند کشنده باشد. افزایش عملکرد کبد در آزمایشات باید برای چند روز بعد از آن نیز بررسی شود. در صورت قطع مصرف دارو این تورم بهبود می‌یابد.
- Amoxapine دوپامین را مهار می‌کند و در نتیجه ویژگی‌های نروپتیک دارد که به ندرت باعث بروز علائم اختلال نروپتیک و حرکت پریشی دیررس می‌شود.

## آزمون‌های پایه‌ای و نظارتی برای ایمنی

### ارزیابی قلبی

داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای مرتبط با بلاک قلب، آریتمی‌های بطنی و مرگ ناگهانی است. پیش از آغاز درمان با هر داروی ضد افسردگی حلقه‌ای، باید افراد را برای وجود بیماری‌های سیستم هدایتی قلبی که مانع استفاده از این دارو می‌شود، مورد بررسی قرار داد. پیشنهاد شده افراد بالای ۴۰ سال در ابتدای درمان یک ECG داشته باشند. افراد زیر ۴۰ سال در صورت نداشتن مشکل قلبی نیازی به آن ندارند.

گرفتن تاریخچه شامل سوالاتی در مورد بیماری‌های قلبی، سکته، تپش قلب، مشکلات تنفسی، کوتاهی زمان دم و بازدم و درد قفسه سینه می‌باشد. به علاوه، درمانگران باید در مورد سابقه خانوادگی بیماری قلبی، به خصوص مرگ ناگهانی سوالاتی بپرسند. سازمان غذا و داروی آمریکا الزام به احتیاطی در مورد Desipramine کرده است:

- تجویز این دارو با احتیاط زیاد در بیماران با سابقه خانوادگی در مورد اختلالات ذکر شده، می‌باشد.
- تشنج در بعضی بیماران باعث اختلالات عروق خونی و مرگ در بعضی بیماران می‌شود.
- مصرف بیش از حد Desipramine باعث احتمال بیشتر مرگ در مقایسه با دیگر داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای می‌شود.
- انتخاب داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای در بیماران با اختلالات قلبی عروقی بسیار مفید است، اگرچه این موضوع را در بعضی موارد قبول ندارند. بیمارانی که ECG طبیعی پیش از شروع درمان داشته‌اند، نیازی به تکرار آن ندارند مگر اینکه علائم مشکلات قلبی (مانند کوتاهی تنفس، سرگیجه، تپش قلب و درد قفسه سینه) در آنها بروز کند.

### دیگر بررسی‌ها

اگرچه داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای به ندرت موجب مسمومیت‌های کبدی و مغز استخوانی می‌شود، شمارش سلول‌های خونی یا عملکرد کبد چه پیش از آغاز درمان و چه به عنوان بخشی از روند درمان پیشنهاد می‌شود.

### خلاصه و توصیه‌ها

۱۰ داروی سه حلقه‌ای و داروهای مرتبط با آن که در آمریکا موجود است:

Desipramine, Clomipramine, Amoxapine, Amitriptyline, Protriptyline, Trimipramine و Nortriptyline, Imipramine, Doxepin, حلقه‌ای Maprotiline.

هر داروی سه و چهار حلقه‌ای ضد افسردگی مهار باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین را به عهده دارد، که باعث افزایش میزان انتقال دهنده عصبی در فضای سیناپسی می‌شود. این عوامل تاثیر درمانی این دارو را نشان می‌دهد.

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای با ساختار شیمیایی که دارند، نام‌گذاری می‌شوند، که شامل یک ساختار مرکزی سه حلقه‌ای و یک زنجیره جانبی است. داروی Maprotiline دارای چهار حلقه مرکزی و یک زنجیره جانبی است.

داروهای سه حلقه‌ای به دو گروه تقسیم می‌شوند. دسته سه آمینه که دو گروه متیل در انتهای زنجیره جانبی دارد. این دسته داروها شامل Clomipramine, Doxepin, Amitriptyline Trimipramine, Imipramine است. این داروها مهار باز جذب سروتونین را بیش از نوراپی نفرین انجام می‌دهند. دسته دو آمینه دارای یک گروه متیل در انتهای زنجیره جانبی است و شامل Protriptyline, Nortriptyline, Desipramine است. این دسته بیشتر نوراپی نفرین را مهار می‌کنند. دسته سه آمینه‌ها بیشتر باعث عوارض جانبی می‌شوند.

در حالی که ممکن است داروهای دیگر به دلیل عوارض کمتر ترجیح داده شوند، شواهد کمی مبنی بر مفید بودن داروهای سه حلقه‌ای در افراد با افسردگی شدید وجود دارد. داروهای سه حلقه‌ای در روده کوچک جذب می‌شوند و اولین متابولیسم آن‌ها در کبد است. آن‌ها به شدت به پروتئین متصل هستند و در کل بدن منتشر می‌شوند. متابولیسم و دفع آن‌ها در کبد است و اغلب متابولیت‌های آن‌ها تاثیر ضد افسردگی دارند.

نیمه عمر این داروها به طور کلی ۲۴ ساعت است. بنابراین این داروها یک بار در روز مصرف می‌شوند، که معمولاً به دلیل تاثیرات خواب‌آوری شان، بهتر است قبل از خواب مصرف شوند.

یافتن دوز مناسب شامل یک فرایند آزمون و خطا است. برای اجتناب از تاثیرات جانبی، شروع درمان با دوز کم و افزایش تدریجی آن پیشنهاد می‌شود. بیمارانی که به دوز کم یا متوسط پاسخی نمی‌دهند ممکن است با دوزهای بالا درمان شوند. بیمارانی که از یک دوره حاد افسردگی بهبود یافته‌اند باید درمان آن‌ها با همان دوز ادامه یابد.

داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای می‌توانند با عوارض خطرناکی مثل بلاک قلبی، آریتمی‌های بطنی و مرگ ناگهانی مرتبط باشند. پیش از آغاز درمان با این داروها، باید بیماران از نظر مشکلات قلبی عروقی بررسی شوند. در بیماران بالای ۴۰ سال، پیش از شروع درمان گرفتن یک ECG توصیه می‌شود.

عوارض داروهای ضد افسردگی حلقه‌ای شامل عوارض قلبی، آنتی کولینرژیک، آنتی هیستامینی، کاهش آستانه تشنج، اختلالات جنسی، تعریق شدید و ترمور می‌باشد. این داروها در صورت مصرف بیش از حد خطرناک می‌باشند.

### مهار کننده مونوآمینوآکسیداز

ساخت داروهای ضد افسردگی در طی دوره‌های مختلفی اتفاق افتاد. داروهای ضد افسردگی قدیمی مانند مهار کننده مونو آمینوآکسیداز و اولین داروهای سه حلقه‌ای عمدتاً به طور اتفاقی کشف شده‌اند. این داروهای ضد افسردگی بر سیستم انتقال دهنده‌های عصبی متعددی اثر می‌گذارند و باعث بروز عوارض نامطلوب می‌شوند. «در نتیجه، تحقیقات داروشناسی روان و تلاش‌هایی که منجر به شناسایی ویژگی‌های نروکمی‌کال مرتبط با عملکرد ضد افسردگی این داروها و بر اجزایی با ساختارهای شیمیایی متفاوت، تمرکز دارند.»

با گسترش نظریاتی در باره‌ی نقش سیستم‌های انتقال دهنده عصبی در افسردگی (مانند مونو آمین‌های سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین)، شیوه‌های ایجاد و عملکرد دارو نیز به موازات آن گسترده شد، که باعث ایجاد داروهای شد که تمایل هدفمندی با گیرنده‌هایی دارد که در جنبه‌های خاص از انتقال‌های عصبی مونو آمینرژیک قرار دارد (مانند مهار کننده‌ی باز جذب انتخابی سروتونین) و شیوع عوارض جانبی به شدت کاهش می‌یابد زیرا این داروها تاثیر کمی بر یکدیگر دارند.

پیشرفت‌های انجام شده در علوم اعصاب باعث روشن شدن آسیب شناسی افسردگی شده است، و باعث شده دیدگاه ما در مورد تعداد زیاد انتقال دهنده‌های عصبی درگیر در بیماری را وسعت دهد. شواهد موجود بیان می‌کند که تاثیر اولیه گیرنده و انتقال دهنده عصبی باعث تغییرات "Downstream" در تولید پروتئین در سطح سلولی می‌شود؛ این تغییرات باعث تاثیر بر سطح حفاظت عصبی و پلاستیسیته سیناپسی می‌شود. تحقیقات دارویی جدید بر این پایه استوار است، که باعث ایجاد ضد افسردگی‌های "designer" با تاثیر بر ترکیبات خاص انتقال دهنده‌های عصبی انتخابی و سیستم‌های پپتیدی عصبی شده است.

### مهارکننده مونوآمینوآکسیداز

مهارکننده مونوآمینوآکسیداز (MAOI) اولین دسته ضد افسردگی‌های مورد استفاده در درمانگاه‌ها است. آنها زمانی کشف شدند که Iproniazid (ترکیبی از آنتی بیوتیک Isoniazid) را در درمان سل بی‌تاثیر دانسته و آن را یک ضد افسردگی قوی دانستند. MAOI بعدی، Tranylcypromine، زمانی به عنوان یک ضد افسردگی شناخته شد که به عنوان ضد احتقان بینی بی‌اثر بود. آنچه در این دو دارو مشترک است، مسدود کننده غیر قابل برگشت مونوآمینوآکسیداز است، این آنزیم مسئول Oxidative deamination انتقال دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین می‌باشد. این خصوصیت نقش بزرگی در اثرات ضد افسردگی MAOI دارد. آنزیم MAO به دو شکل مشاهده می‌شود MAOa و MAOb. MAOb، فیل ایتیل آمین را متابولیس می‌کند و به همراه MAOa دوپامین را تجزیه می‌کند. MAOa مسئول تجزیه سروتونین و نوراپی نفرین است.

MAOa در کل بافت‌های بدن منتشر می‌شود. مهار MAOa در لوله گوارش است و باعث افزایش فشار خون می‌شود که در این بیماران می‌تواند بعد از مصرف غذای دارای تیرامین به وجود آید. تیرامین معمولاً در دستگاه گوارش تجزیه می‌شود و اثر مهار MAOa اجازه ورود آن را به گردش خون را می‌دهد. اگرچه رژیم MAOI در سال‌های اخیر پذیرفته شده است، همچنین محدودیت‌های غذایی وجود دارد که بیماران مصرف کننده این دارو باید آن را دنبال کنند. MAOI به دلیل محدودیت رژیمی، تداخلات دارویی و عوارض جانبی شدید آنها، خط اول درمان افسردگی نیست. MAOI تاثیر زیادی بر کاهش فشار خون دارد و ۵۰ درصد سرگیجه‌های بیماران به علت آن است. این نکته در درمان افراد بزرگسال بسیار اهمیت دارد؛ زیرا هم ممکن است با افزایش فشار خون به دنبال مصرف برخی غذاها دچار مشکلاتی شوند و هم به دنبال کاهش فشار خون و سرگیجه، باعث افتادن و شکستگی‌ها در این افراد شود. دیگر عوارض جانبی رایج دارو شامل خشکی دهان، اختلال دستگاه گوارش، تاخیر در ادرار، سردرد و حرکات غیرارادی عضلات می‌باشد. MAOI باعث کاهش خواب REM می‌شود که دلیل آن مشخص نیست. خستگی در بعد از ظهر در این افراد بسیار شایع است. علی‌رغم عوارض جانبی این داروها، MAOI می‌تواند تا حدی دارویی موثر برای درمان افسردگی "غیر معمول" باشد (مانند افسردگی به همراه پر خوابی، فلج با سرب و حساسیت) و گاهی در درمان افسردگی مقاوم به درمان موثر است. داروهای متعددی با ویژگی‌های مهار MAOa و MAOb و نیز MAOI ایجاد شده است.

### Tranlycypromine

این دارو ساختاری مشابه با آمفتامین‌ها دارد و ویژگی تحریکی نیز در آنها دیده می‌شود. این دارو یک مهار کننده‌ی غیر قابل بازگشت MAOa است، اما تا حدی MAOb را نیز مهار می‌کند. به نظر می‌رسد بازجذب سروتونین و کاته‌کولامین را مهار می‌کند. Tranlycypromine شروع فعالیت سریعی دارد، اگر چه تأثیرات بالینی برای دو تا چهار هفته ممکن است مشاهده نشود. مکانیسم متابولیسم آن به خوبی درک نشده است. دارو به شدت فعالیت MAO را حتی در زیر دوز درمانی مهار می‌کند.

دوز آغازین محافظه کار Tranlycypromine، ۱۰ میلی‌گرم روزانه است. در صورت تحمل، دوز دارو را می‌توان به ۳۰ میلی‌گرم روزانه در دوزهای منقسم افزایش داد. بعدها می‌توان دوز دارو را ۱۰ میلی‌گرم هر هفته افزایش داد تا به دوز ۶۰ میلی‌گرم رسانید. اگر چه بعضی فعالیت‌های MAO سه تا پنج روز پس از قطع مصرف دارو نیز باقی می‌ماند. Tranlycypromine تأثیرات جانبی دیگر MAOI را نیز نشان می‌دهد. این دارو احتمال تداخل با سیمپاتومیمتیک‌ها دارد که موجب افزایش فشار خون می‌شود، و می‌تواند باعث کاهش فشار خون و اختلال جنسی و اختلال خواب شود. بیماران مصرف کننده این دارو افزایش موقت فشار خون را نشان می‌دهند. Tranlycypromine بیش از Phenelzine باعث فعالیت و بی‌خوابی می‌شود، در نتیجه آخرین دوز دارو را نیز باید اوایل روز مصرف کرد. این دارو کمتر از Phenelzine باعث افزایش وزن می‌شود؛ حتی بعضی بیماران کاهش وزن را نیز تجربه می‌کنند. شروع و قطع مصرف این دارو به دلیل عوارض شدید آن باید با احتیاط باشد.

### Phenelzine

این دارو جایگزین Hydrazine است و به شدت MAOa و MAOb را مهار می‌کند. تأثیر بالینی ضدافسردگی‌ها ممکن است ۳ تا ۶ هفته طول بکشد. مکانیسم آن مشخص نیست اما واضح است که مهار حداقل ۸۵ درصد فعالیت MAOb برای تأثیرگذاری بالینی لازم است؛ این اتفاق معمولاً با دوز ۶۰ میلی‌گرم رخ می‌دهد.

بیماران می‌توانند درمان را با دوز ۱۵ میلی‌گرم در روز اول آغاز کنند و آن را طی دو یا سه روز به ۱۵ میلی‌گرم سه بار در روز برسانند، و می‌توانند به تدریج دوز دارو را به ۶۰ یا ۹۰ میلی‌گرم در روز افزایش داد.

Phenelzine عوارض جانبی MAOI را نشان می‌دهد، مانند تداخل با سیمپاتومیمتیک که موجب افزایش فشار خون می‌شود، و تداخل با داروهای سروتونینی که موجب سندروم سروتونین

می‌گردد، که نتیجه‌ی آن کاهش فشار خون مرتبط با دوز، اختلال عملکرد جنسی و اختلال خواب است. این دارو کمتر موجب بی‌خوابی می‌شود، اما احتمال افزایش وزن، خواب‌آوری و اختلال عملکرد جنسی در آن بیشتر است. به ندرت ممکن است مسمومیت کبدی بدهد. به منظور جلوگیری از سندرم سروتونین شدید، باید شروع و قطع مصرف آن با احتیاط انجام شود.

### Selegiline

این دارو در دوز پایین مهارکننده اختصاصی MAOb و در دوز بالا مهارکننده غیراختصاصی MAOa است و در دوزهای پایین انتقال‌دهنده عصبی دوپامینی را افزایش می‌دهد و در دوزهای بالا انتقال‌دهنده عصبی دوپامینی، سروتونینی، نورآدرناژیک را افزایش می‌دهد. دوز پایین Selegiline فعالیت ضد افسردگی ندارد و در درمان پارکینسون مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ به دلیل عدم مهار MAOa نیازی به رژیم غذایی نیست. در دوزهای بالا Selegiline مانند یک MAOI عمل می‌کند و هر دوی MAOb و MAOa را مهار می‌کند، ویژگی‌های ضد افسردگی دارد و در مصرف خوراکی نیازمند محدودیت‌های رژیم غذایی است. در سال ۲۰۰۶ یک پیچ ترنس درمال (EMSAM) Selegiline، توسط FDA برای درمان افسردگی تأیید شد. استفاده روزانه Transdermal این دارو اجازه مصرف دوزهایی که برای تأثیر بر ضد افسردگی مناسب است را می‌دهد. در استفاده از Transdermal Selegiline با دوز پیشنهادی (۶ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) محدودیت رژیم غذایی لازم نیست. با استفاده از پیچ ۶ یا ۹ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت به محدودیت‌های رژیم غذایی نیاز است، زیرا تجارب و تحقیقات با دوزهای بالاتر محدود است. در حالی که تمام درمانگران می‌دانند دوز بالای ۶ میلی‌گرم در روز موثر است، تجویز آن با قضاوت بالینی درمانگر است. افزایش دوز باید در واحدهای ۳ میلی‌گرمی (حداکثر ۱۲ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) اتفاق می‌افتد و فاصله زمانی این افزایش‌ها باید حداقل دو هفته باشد.

پیچ Selegiline اولین ضد افسردگی Transdermal است و برای کسانی که توانایی مصرف خوراکی دارو را ندارند بسیار مفید است. بیمارانی که به دوز ۶ میلی‌گرم روزانه پاسخ می‌دهند و نیازی به محدودیت غذایی ندارند. اطلاعات کمی در دسترس وجود دارد که نشان دهد چه بیمارانی به این دوز دارو پاسخ می‌دهند، و این که دوز بالاتر که نیازمند محدودیت‌های رژیم غذایی است، برای بیمارانی که پاسخ به درمان نمی‌دهند مناسب است. تأثیرگذاری تکمیل درمان داروی ضد افسردگی با یک داروی ضد روان‌پریشی نسل دوم برای درمان حاد افسردگی شدید مشخص شده است، اما برای حفظ درمان مناسب نیست.

استفاده از یک داروی ضدروان‌پریشی الحاقی با یک داروی ضدافسردگی منطقی است. در



آزمایشات تصادفی، داروی ضدروانپریشی معمولاً با مهارکننده بازجذب اختصاصی سروتونین - نوراپی نفرین مصرف می‌شود. مزیت داروهای ضد روانپریشی نسل دوم برای درمان افسردگی حاد بر اساس تحلیل ۱۶ آزمایش اتفاسی است که تاثیر الحاقی Quetiapine Olanzapine, Aripiprazole یا Risperidone را با دارو نما را در ۳۴۸۰ بیمار با اختلال افسردگی شدید را مقایسه می‌کند که به مونوتراپی با یک ضد افسردگی پاسخ نداده است. مقاومت به درمان نیز پیش‌بینی یا مشاهده شده است. داروی مورد مطالعه در ۱۴ آزمایش به ضدافسردگی در حال بررسی اضافه شد. در ۲ آزمایش داروی مورد مطالعه و یک ضدافسردگی جدید به طور همزمان آغاز شد. مطالعه شش یا هفت هفته طول کشید: بهبودی در بیمارانی که یک داروی ضدروان پریشی مصرف می‌کردند به وضوح بیشتر بود (۳۱ در مقابل ۱۷ درصد) پاسخ در بیمارانی که یک داروی ضدروان پریشی مصرف کردند، بسیار بیشتر بوده است (۴۴ در مقابل ۳۰ درصد) نه میزان بهبودی و نه میزان پاسخ در میان این چهار داروی روانپزشکی تفاوت چندانی ندارد. درمان در بیمارانی که به یک دارو به تنهایی پاسخ نداده بودند، قابل مقایسه بود.

تفاوت در تاثیرگذاری درمان الحاقی Quetiapine, Olanzapine, Aripiprazole یا Risperidone نشان داده نشده است، اما هیچ آزمایش دقیقی انجام نشده است. به علاوه، ممکن است تاثیر بالینی ثانویه، به طور مجزایی بر مزیت داروی ضدروانپریشی الحاقی برای درمان افسردگی شدید تاثیر بگذارد. به عنوان مثال، Quetiapine یک داروی ضدروانپریشی خواب‌آور است و برای بی‌خوابی مفید است. Olanzapine بیشترین افزایش وزن را می‌دهد که می‌تواند در بیمار Anorexia و کسانی که کاهش وزن شدید داشته‌اند مفید باشد.

بهبود علائم افسردگی با الحاق Quetiapine, Olanzapine, Aripiprazole یا Risperidone بیشتر در دو هفته اول درمان رخ می‌دهد. بنابراین، پیشنهاد می‌شود درمانگران حداقل این مدت را پیش از تصمیم‌گیری در مورد تاثیرگذاری دارو صبر کنند. بیمارانی که در هفته چهارم درمان کمتر از ۲۵ درصد پاسخ داده‌اند، احتمال پاسخ بیشتر با ادامه درمان در آنها کم است.

هیچ آزمایش تصادفی کنترل شده‌ای، تاثیر درمان الحاقی Iloperidone, Asenapine, Paliperidone, Lurasidone یا Ziprasidone به عنوان درمان الحاقی برای بیمارانی با افسردگی شدید غیر روانپریشی که به مونوتراپی داروی ضدافسردگی پاسخ نداده‌اند را بررسی نکرده است. به هر حال، این داروها جایگزین مناسبی برای کسی است که Quetiapine, Olanzapine, Aripiprazole یا Risperidone را تحمل نمی‌کند، می‌باشد. باید از مصرف Clozapine اجتناب کرد زیرا باعث آگرانولوسیتوز می‌شود.

#### حداقل پاسخ در مقایسه با پاسخ نسبی

داروهای ضدروانپریشی نسل دوم الحاقی می‌توانند برای پاسخ حداقل یا نسبی مونوترایی ضدافسردگی مناسب باشد. اگر چه همواره درمان مکمل را برای پاسخ نسبی بهتر می‌دانند، اما این مورد اثبات نشده است. تحلیل سه آزمایش تصادفی Aripiprazole الحاقی را با دارونما در بیمارانی مقایسه می‌کند که در ابتدا ۸ هفته درمان با یک ضدافسردگی به تنهایی را با پاسخی مکمل یا نسبی داشته‌اند. یافته‌های اولیه بعد از ۶ هفته به شرح زیر است:

- در میان ۷۴۶ بیمار با پاسخ حداقل، بهبود در بیمارانی که Aripiprazole دریافت کرده‌اند بیش از دریافت‌کننده‌های دارونما است (۲۴ در مقابل ۱۲ درصد).
- در میان ۲۹۲ بیمار با پاسخ اولیه نسبی، بهبودی برای درمان الحاقی بیش از دارونما بوده است (۴۱ درصد در مقابل ۳۱ درصد).

#### مقایسه با دیگر درمان‌های الحاقی

هیچ آزمایشی، داروهای نسل دوم آنتی سایکوتیک با Triiodothyronine (T3), Lithium یا یک ضدافسردگی ثانویه به صورت درمان الحاقی برای افسردگی شدید که با مونوترایی ضدافسردگی شکست خورده را مقایسه نکرده است.

در مطالعه ۱۶ آزمایش اتفاقی (۳۴۸۰ بیمار افسرده شدید) الحاق داروی ضدروانپریشی نسل دوم نشان دهنده محکم‌ترین شواهد برای هر نوع درمان الحاقی در افسردگی است. در مقابل، ۱۰ آزمایش الحاق Lithium که شامل تنها ۲۶۹ بیمار است، و اغلب آنها مقاوم به درمان شناخته شده‌اند.

#### مرحله حفظ

برای بیماران با افسردگی شدید تک قطبی که از چندین رژیم درمانی پاسخی نگرفته‌اند، الحاق داروی ضد روان‌پریشی برای جلوگیری از بازگشت بیماری منطقی است. هر چند در یک مطالعه تصادفی، هیچ فایده‌ای در این کار پیدا نشد. در آزمایشی اتفاقی، به بیماران با افسردگی شدید که به مونوترایی Citalopram پاسخ نداده‌اند، Risperidone داده شد. مقایسه الحاق Risperidone با دارونما برای مدت ۶ هفته در ۲۴۱ بیمار به همراه Citalopram نشان دهنده عدم تفاوت میان این دو است.

#### مسائل ایمنی

دو مطالعه اتفاقی، که هر دو از پیچ‌های ۶ میلی‌گرمی استفاده کردند، نشان دادند که استفاده

کوتاه مدت Selegiline (۶ و ۸ هفته) در مقایسه با Placebo، نمره افسردگی را بهبود می‌دهد و در بیماران با افسردگی کمتر، میزان بهبودی را افزایش می‌دهد.

#### شروع یا قطع مصرف مهارکننده MAO

دیگر ضدافسردگی‌ها باید دو هفته پیش از آغاز مصرف Phenelzine, Tranylcypromine یا Selegiline قطع شوند تا از Precipitating یک واکنش hypertensive یا سندروم سروتونین اجتناب شود. به دلیل نیمه عمر طولانی Fluoxetine، باید ۵ هفته پیش از آغاز مصرف مهارکننده MAO قطع شود. به علاوه، فاصله‌ای دو هفته‌ای نیز بعد از قطع مصرف Selegiline یا Tranylcypromine, Phenelzine و پیش از شروع یک ضدافسردگی دیگر یا قطع رژیم غذایی MAOI وجود داشته باشد.

#### خلاصه

MAOI داروهای خط اول درمان افسردگی نیستند. به دلیل محدودیت رژیم غذایی، تداخلات دارویی و عوارض جانبی به نسبت شدید آنها ممکن است این داروها در درمان افسردگی‌های مقاوم به درمان یا غیر معمول موثر باشند.

#### داروهای ضدروانپریشی نسل دوم

داروهای ضدروانپریشی نسل دوم برای درمان افسردگی شدید تک قطبی، و نیز دیگر اختلالات روانپریشی از قبیل اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای افسردگی شدید، ضدروانپریشی‌های نسل جدید برای درمان افسردگی در بیمارانی که به یک ضدافسردگی به تنهایی پاسخ نداده‌اند، به عنوان درمان الحاقی استفاده می‌شود. داروهای ضدروانپریشی نسل دوم به همراه یک داروی ضدافسردگی برای درمان افسردگی با ویژگی‌های روانپریشی نیز مناسب است. داروی ضدروانپریشی جدید Quetiapine به تنهایی نیز می‌تواند در درمان افسردگی غیر روانپریشی مفید باشد. تاثیرگذاری داروهای ضدروانپریشی نسل دوم برای افسردگی شدید را به دلیل تاثیر آن بر سیستم‌های دوپامینی، سروتونینی و نورآدرنرژیک می‌دانند. داروهای ضدروانپریشی نسل اول نیز برای درمان افسردگی استفاده می‌شود، در ابتدا به تنهایی و سپس به شکل درمان الحاقی با داروی ضدافسردگی مطالعات تصادفی متوجه شدند که برای افسردگی غیر روانپریشی داروی ضدروانپریشی نسل اول به دارونما ارجحیت دارد و تاثیری برابر یا بیشتر از یک ضدافسردگی دارد. اما استفاده از داروهای ضدروانپریشی نسل اول برای

افسردگی به دلیل احتمال بیشتر بروز حرکت پریشی دیررس در داروهای نسل اول کاهش یافته است.

#### توصیف

یک دوره اختلال افسردگی شدید (افسردگی شدید تک قطبی) در راهنمای آماری و تشخیصی انجمن روانپزشکی آمریکا، ویرایش چهارم، بازخوانی متن (DSM-IV-TR) به عنوان دوره‌ای به مدت حداقل دو هفته با حداقل ۵ مورد از علائم زیر توصیف شده است: خلق افسرده، از دست دادن لذت یا علاقه در اغلب فعالیت‌ها، کم‌خوابی یا خوابیدن زیاد، تغییر در وزن یا اشتها، آشفتگی یا عقب ماندگی روانی - حرکتی، افت انرژی، تمرکز ضعیف، تفکر بی ارزش یا گناهکار بودن و یا افکاری در مورد مرگ یا خودکشی.

#### کاربرد

در افسردگی شدید تک قطبی داروهای ضدروانپریشی نسل دوم به دو شکل استفاده می‌شود:

افسردگی غیر روانپریشی که پاسخ مناسبی به یک داروی ضدافسردگی به تنهایی نمی‌دهد و داروی ضدروانپریشی عموماً به همان دارو ضدافسردگی اضافه می‌شود. افسردگی روانپریشی: داروی ضدروانپریشی و داروی ضدافسردگی با هم مصرف می‌شوند. به علاوه، داروی جدید Quetiapine را نیز می‌توان به عنوان یک داروی درمانی در درمان افسردگی شدید تک قطبی غیر روانپریشی استفاده کرد و در نتیجه در تغییر دارویی که تاثیر مناسبی نداشته است، گزینه‌ای برای جابه‌جایی به شمار می‌رود.

#### درمان الحاقی برای افسردگی غیرروانپریشی

درمان الحاقی در درمان افسردگی تک قطبی غیرروانپریشی رایج است، زیرا بیماران زیادی به داروی ضدافسردگی به تنهایی پاسخ مناسب درمانی نمی‌دهند. به عنوان مثال، یک مطالعه آزاد با Citalopram در ۳۶۷۱ بیمار با افسردگی شدید نشان داد که بهبودی تنها در ۳۷ درصد رخ می‌دهد. در میان داروهای الحاقی موجود اغلب محققین و درمانگران یک داروی ضدروانپریشی را انتخاب می‌کنند. مطالعه‌ای بر اطلاعات حاصل از داروخانه‌ها نشان داد که در میان حدود ۲۵۰۰۰۰ بیمار افسرده که داروی ضدافسردگی مصرف می‌کنند، ۷ درصد آنها یک داروی ضدروانپریشی آتیپیکال، نیز دریافت می‌کنند. دیگر گزینه‌ها برای تکمیل درمان شامل Triiodothyronine (T3) و Lithium می‌باشد.

### کارآیی

مزیت الحاق داروهای ضدروانپریشی نسل دوم نسبت به عوارض شان که شامل سندرم متابولیک و با بروز کمتر اما جدی تر Tardive dyskinesia و سندرم بد شکلی عصبی ست، می‌باید سنجیده شود.

### سندرم متابولیک

افزایش وزن، دیابت، افزایش چربی خون علائم سندرم متابولیسیم هستند که ممکن است در مصرف داروهای ضدروانپریشی نسل دوم رخ دهد، اگر چه با توجه به نوع داروی مصرفی، شدت هر یک از این علائم متفاوت است. میزان سندرم متابولیک در آزمایشات اتفاقی الحاق داروی ضدروانپریشی در بیماران افسرده شدید تک قطبی گزارش نشده است.

### تاردیو دیسکینزیا

اگر چه این اختلال در داروهای ضدروانپریشی نسل دوم شیوع کمتری دارد، اما همچنان مسئله‌ی مهمی ست؛ زیرا برگشت ناپذیر است، بیماران افسرده با خطر بیشتری مواجه هستند، و تاردیو دیسکینزیا در دیگر گزینه‌های درمان مکمل دیده نمی‌شود. خطر تاردیو دیس کینزیا با داروهای ضدروانپریشی نسل دوم در بیماران افسرده تک قطبی به خوبی مشخص نشده است. آزمایش ۱۲ هفته‌ای Olanzapine در ۲۵۹ بیمار با افسردگی روانپریشی تک قطبی نشان داد که تاردیو دیس کینزیا در ۸ درصد افراد رخ می‌دهد. اما، ممکن است این درصد، موارد پیش از مصرف دارو را نیز شامل شود.

هیچ مورد تاردیو دیس کینزیای جدیدی در ۷۶ هفته مطالعه بر ۲۶۰ بیمار افسرده با درمان الحاقی Olanzapine مشاهده نشد.

۵۲ هفته مطالعه بر روی ۳۹۱ بیمار افسرده شدید تک قطبی مصرف کننده Quetiapine XR، در مرحله حفظ درمان، شواهد تاردیو دیس کینزیا را نشان داده است. در درمان طولانی مدت با الحاق Risperidone میزان شیوع آن گزارش نشده است.

### سندرم بدخیم عصبی

سندرم بدخیم عصبی (NMS) ممکن است با داروهای ضدروانپریشی نسل دوم رخ دهد. اما، میزان NMS برای ضدروانپریشی‌های نسل دوم، به دلیل نیاز به نمونه بزرگ برای تخمین منطقی، اتفاقی نادر محسوب نشده است. به علاوه، به این دلیل که ممکن است دارو به بیمارانی داده شود که از قبل دچار NMS شده‌اند سوگیری نیز تا حدی وجود دارد.

### تفکر و عمل خودکشی در جوانان

داروهای ضد روانپریشی نسل دوم یک برچسب خطراتی در مورد خطر احتمالی تفکر خودکشی یا تلاش برای آن در بیماران زیر ۲۵ سال دارند. اما، این خطر در آزمایشات این داروها مشخص نشده است، و این خطر با آغاز درمان الحاقی بعد از ۶ تا ۸ هفته بعد از مصرف ضدافسردگی به وسیله بیمار کاهش می‌یابد. داروهای ضدروانپریشی نسل دوم می‌تواند برای درمان تفکر خودکشی و نیز علایمی از قبیل بی‌قراری، اضطراب و بی‌خوابی که علایم و رفتار خودکشی را تشدید می‌کند مورد استفاده قرار گیرد.

تحلیلی دو آزمایش اتفاقی را بررسی کرد که تفکر خودکشی را در ۹۳۶ بیمار (۱۸ تا ۶۵ ساله) افسرده سنجید که به درمان با ضدافسردگی به تنهایی پاسخ مناسب نداده‌اند و Quetiapine الحاقی یا دارونما را برای ۶ هفته دریافت کردند. درمان بروز تفکر خودکشی در بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند بیشتر بود.

یک تحلیل کامل دو آزمایش که تفکر خودکشی را در ۷۰۲ بیمار (سن بالای ۲۵ سال) با افسردگی شدید را بررسی می‌کند که به ضدافسردگی به تنهایی پاسخی نمی‌دهد و Aripiprazole یا دارونمای الحاقی را برای ۶ هفته دریافت کردند. درمان بروز تفکر خودکشی در بیماران دریافت کننده دارونما بیشتر بود.

اما درمان بروز خودکشی با الحاق داروی ضدروانپریشی نسل دوم در بیماران افسرده شدید تک قطبی در سنین زیر ۲۵ سال با احتمال بیشتر بررسی نشده است.

### دوز، عوارض جانبی و تداخلات دارویی

دوز الحاق داروی ضدروانپریشی برای درمان افسردگی غیرروانپریشی تک قطبی اغلب کمتر از دوز مورد استفاده برای اسکیزوفرنی یا اختلال دو قطبی است. استفاده کوتاه مدت از داروهای ضدروانپریشی نسل دوم برای افسردگی اغلب به خوبی تحمل می‌شود؛ اما آزمایشات تصادفی نشان داده که تاثیرات جانبی دارو باعث می‌شود بیمار مصرف آن را قطع کند. بنابراین، مزیت درمان الحاقی را باید نسبت به عوارض جانبی سنجید که شامل افزایش وزن، خواب‌آوری و علایم اکستراپیرامیدال می‌باشد. به علاوه، غلظت داروی الحاقی ممکن است تحت تاثیر تداخل دارویی با یک ضدافسردگی باشد؛ اما، داروی ضدروانپریشی حداقل تاثیر را بر کلیرانس دیگر داروها دارد. تداخل خاص داروهای ضدروانپریشی نسل دوم یا ضدافسردگی‌ها را می‌توان با ابزار تداخل دارویی تشخیص داد.

شیوه‌های مورد استفاده در آزمایشات بر داروهای ضدروانپریشی نسل دوم الحاقی برای

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۱۰۳

افسردگی شدید ممکن است نیاز برای دوزهای بالاتر از حد معمول را نشان دهد. درمانگران ممکن است متوجه شوند که حداقل دوز درمانی نیز می‌تواند در بیماران تاثیر گذار باشد؛ دوز بیشتر می‌تواند برای بیمارانی با پاسخی نامناسب به ضدروانپریشی نسل دوم یا افراد به شدت بیمار که نیازمند به پاسخ خاص و سریع است.

عوارض جانبی در ۱۶ آزمایش اتفاقی بررسی شد که شامل الحاق Quetiapine, Olanzapine, Aripiprazole و Risperidone در ۳۴۸۰ بیمار با افسردگی شدید بوده است که به مونوتراپی داروی ضدافسردگی پاسخ نداده اند. قطع مصرف دارو به دلیل عوارض جانبی در کسانی که یک داروی ضدروانپریشی را مصرف می‌کردند بیش از کسانی بود که دارونما مصرف می‌کردند.

### افزایش وزن

در آزمایشات کوتاه مدت الحاق داروی ضدروانپریشی نسل دوم به خصوص Olanzapine بسیار شایع است. تحلیل مشترک دو آزمایش الحاق Aripiprazole نشان داد که افزایش وزن در درمان ترکیبی با یک ضدافسردگی در افسردگی شدید در مقایسه با افزایش وزن گزارش شده در آزمایشات درمان اختلالات دو قطبی یا اسکیزوفرنی بیشتر است.

درمان طولانی مدت باعث افزایش وزن بیشتر می‌شود. در مطالعه‌ای اتفاقی (۳۸۶ بیمار)، الحاق Risperidone باعث افزایش وزن  $\leq 7\%$  درصد وزن اولیه بدن در پایان مرحله مطالعه در ۳ درصد بیماران در ۴ تا ۶ هفته اول، و در ۸ درصد دیگر بیماران در طی ۲۴ هفته مطالعه شد. لازم به ذکر است که افسردگی شدید می‌تواند منجر به کاهش وزن شود؛ بنابراین اضافه وزن در بعضی بیماران می‌تواند خوشایند باشد.

## Aripiperazole

دوز دارو برای درمان الحاقی در افسردگی ۲ تا ۲۰ میلی گرم روزانه است. شایع‌ترین عارضه‌ی جانبی آن Akathisia می‌باشد. دوز الحاق Aripiperazole در سه آزمایش اتفاقی که ۶ هفته به طول انجامید مشخص شد ۵۴۷ بیمار با افسردگی شدید داروی فعال دریافت کردند. Aripiperazole با ۵ میلی گرم آغاز می‌شود، و هر هفته می‌توان ۵ میلی گرم به دوز آن اضافه کرد تا به حداکثر دوز ۲۰ میلی گرم روزانه رسید. کاهش روزانه ۲ میلی گرم مجاز است. متوسط دوزها ۱۱ میلی گرم روزانه است.

در تحلیل دو آزمایش اتفاقی (۷۳۷ نفر)، عوارض در افرادی که Aripiperazole مصرف

می‌کردند به طور مشخص بیش از کسانی بود که دارونما مصرف می‌کردند. این عوارض در زیر آمده است:

Akathisia (۲۴ در مقابل ۴ درصد)

عدم استراحت (۱۲ در مقابل ۲ درصد)

بی‌خوابی (۸ در مقابل ۳ درصد)

تاری دید (۶ در مقابل ۱ درصد)

متوسط افزایش وزن در مصرف‌کننده‌های Aripiperazole بیش از کسانی بود که دارونما مصرف می‌کردند (۰/۷ در مقابل ۰/۴ کیلو گرم)

### Olanzapine

دوز الحاقی Olanzapine برای افسردگی شدید تک قطبی ۲۵۵ میلی‌گرم روزانه است. شایع‌ترین عارضه جانبی نیز افزایش وزن می‌باشد. دوز الحاقی Olanzapine در ۵ آزمایش اتفاقی که ۸ یا ۱۲ هفته طول کشید مشخص شد. ۶۳۹ بیمار افسرده شدید داروی فعال دریافت کردند. Olanzapine با ۶ میلی‌گرم روزانه آغاز و هر دو هفته دوز آن به میزان ۶ میلی‌گرم افزایش می‌یابد، تا به حداکثر ۱۸ میلی‌گرم روزانه دست یابیم. متوسط دوز روزانه نهایی حدود ۹ میلی‌گرم است. در تحلیل مشترک دو آزمایش (۴۰۱ نفر) عوارض جانبی که در بیماران مصرف‌کننده Olanzapine بیش از بیماران مصرف‌کننده دارونما است در زیر آمده است:

افزایش وزن (۳۵ در مقابل ۷ درصد)

افزایش اشتها (۳۲ در مقابل ۶ درصد)

خشکی دهان (۲۹ در مقابل ۹ درصد)

خواب‌آلودگی (۱۸ در مقابل ۵ درصد)

تورم پوستی (۱۲ در مقابل ۱ درصد)

پرخوابی (۱۱ در مقابل ۲ درصد)

در مقایسه با دارونما Olanzapine در موارد زیر بیشتر باعث افزایش می‌شود:

وزن (۶/۹ در مقابل ۰/۴ کیلوگرم)

غلظت پرولاکتین (۳/۴ در مقابل ۰/۹ mcg/l)

کلسترول (۱۵/۱ به ۰/۸ mg/dl)



## Quetiapien

دوز الحاقی داروی رهاسازی طولانی مدت برای افسردگی شدید تک قطبی ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم روزانه است. دوز ۳۰۰ میلی گرم کمی تاثیر بیشتری دارد، اما قطع مصرف نیز ۷۵ درصد بیشتر است. استفاده از فرمولاسیون جذب سریع بهتر می‌باشد. شایع‌ترین عارضه جانبی برای هر یک از فرمولاسیون‌ها خشکی دهان و خواب‌آوری است. در دو مطالعه آزمایشی برای ۶ هفته بر ۶۲۷ بیمار با افسردگی شدید دوز تثبیت شده برای نوع رهاسازی طولانی مدت ۱۵۰ یا ۳۰۰ میلی گرم می‌باشد. آزمایشی نشان داده که برای نوع جذب سریع Quetiapine متوسط ۱۹۲ میلی گرم روزانه مناسب است (۲۹ بیمار Quetiapine دریافت کردند).

تحلیل هماهنگ دو آزمایش (۹۳۶ نفر)، عوارضی که در بیماران مصرف‌کننده Quetiapine نوع رهاسازی طولانی مدت با دوز ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم روزانه بیش از مصرف‌کنندگان دارونما بوده را نشان می‌دهد که در زیر آمده است:

خشکی دهان (۴۰ و ۲۷ در مقابل ۸ درصد)

خواب‌آلودگی (۲۶ و ۲۳ در مقابل ۴ درصد)

خواب‌آوری (۱۷ و ۱۳ در مقابل ۴ درصد)

سرگیجه (۱۲ و ۱۱ در مقابل ۶ درصد)

خستگی (۱۱ و ۱۴ در مقابل ۴ درصد)

یبوست (۱۱ و ۶ در مقابل ۴ درصد)

در ۶ هفته آزمایش، متوسط افزایش وزن برای Quetiapine الحاقی ۳۰۰ میلی گرم روزانه ۱/۳ کیلوگرم، ۱۵۰ میلی گرم روزانه ۰/۹ کیلوگرم بوده است. مسمومیت کبدی به دلیل مصرف Quetiapine گزارش شده است، شامل یک مورد مرگ در بیماری مسن که ۲۵ میلی گرم روزانه برای ۹ روز برای درمان بی‌قراری و بی‌خوابی استفاده می‌کرد.

## Risperidone

دوز الحاقی Risperidone برای افسردگی شدید تک قطبی در دامنه ۰/۲۵ تا ۳ میلی گرم روزانه است. شایع‌ترین عارضه جانبی آن خواب‌آوری و خشکی دهان است، اما میزان هر دو کم است. در دو آزمایش تصادفی که به مدت ۶ و ۸ هفته بود ۲۱۳ بیمار افسرده Risperidone الحاقی دریافت کردند. دارو با ۰/۲۵ یا ۰/۵ میلی گرم روزانه آغاز و هر چند روز ۰/۲۵ تا ۱ میلی گرم به آن افزوده می‌شود تا به دوز نهایی ۱ تا ۱/۵ میلی گرم روزانه برسد. در بزرگترین آزمایش الحاقی Risperidone (۲۶۸ نفر) عوارض جانبی مشاهده شده در اغلب افراد دریافت‌کننده Risperidone

## ۱۰۶ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

به نسبت افراد دریافت کننده دارونما بیشتر بوده و در زیر آمده است:

خواب آلودگی (۵ در مقابل ۲ درصد)

خشکی دهان (۵ در مقابل ۱ درصد)

افزایش وزن (۴ در مقابل ۲ درصد)

بی خوابی (۴ در مقابل ۲ درصد)

در طی ۶ هفته میانگین افزایش وزن با الحاق Risperidone بیشتر از دارونما بود (۱/۳ به ۰/۱ کیلوگرم).

### درمان ترکیبی افسردگی و روانپریشی

افسردگی شدید تک قطبی با ویژگی‌های روانپریشی (مانند توهم، هذیان) اغلب به وسیله یک داروی ضدافسردگی به همراه یک ضدروانپریشی درمان می‌شود.

### درمان افسردگی غیرروانپریشی با یک دارو

درمان با داروی ضدروانپریشی نسل دوم به تنهایی می‌تواند برای افسردگی شدید تک قطبی غیرروانپریشی موثر باشد و در نتیجه گزینه‌ای برای تغییر داروی بی اثر در درمان است. مزایای Quetiapine پیوسته رهش به تنهایی برای درمان افسردگی شدید تک قطبی غیر روانپریشی در آزمونهای زیر مورد بحث قرار گرفته است:

یک مطالعه ۸ هفته‌ای Quetiapine پیوسته رهش (۳۰۰ یا ۱۵۰ میلیگرم روزانه) با دارونما در ۳۱۰ بیمار مقایسه می‌کند. بهبودی در بیمارانی که Quetiapine مصرف کردند بیشتر بود (۳۵ در مقابل ۲۵ درصد)، تفاوت آماری بارزی وجود نداشت. پاسخ به درمان (حداقل ۵۰ درصد بهبود از نمره پایه مقیاس افسردگی) در بیماران مصرف کننده Quetiapine بیشتر رخ داده است (۶۲ در مقابل ۴۸ درصد). مطالعه ترک دارو به دلیل عوارض برای این دارو بیشتر بود (۱۰ در مقابل ۳). یک آزمایش ۶ هفته‌ای Quetiapine پیوسته رهش (۱۵۰/۵۰ یا ۳۰۰ میلیگرم روزانه ثابت) را با دارونما در ۷۲۳ بیمار مقایسه می‌کند. میزان بهبودی برای Quetiapine و دارونما متفاوت نبود. در بیمارانی که این دارو را مصرف می‌کردند بهبود بیش از دارونما بود (۴۳ و ۵۱ و ۴۵ در مقابل ۳۰ درصد). مطالعه ترک دارو به دلیل عوارض برای Quetiapine، ۱۵۰/۵۰ یا ۳۰۰ میلیگرم روزانه بیش از دارونما است (۹ و ۱۵ و ۱۸ در مقابل ۸ درصد).

اگر چه مطالعات بالا تاثیر گذاری Quetiapine پیوسته رهش را نشان می‌دهد اما همچنان نگرانی‌ها در مورد مسائل ایمنی و عوارض جانبی، به خصوص در درمان بلند مدت همچنان باقی است. عوارض جانبی مشاهده شده در آزمایشات شامل خشکی دهان، خواب‌آوری، سرگیجه،

خستگی، افزایش اشتها، افزایش وزن، یبوست و تاری دید می‌باشد.

یک آزمایش ۶ هفته‌ای Sulpiride را با دارونما در ۱۷۱ بیمار با افسردگی تک قطبی خفیف تا متوسط تحت مونوتراپی را مقایسه می‌کند. کاهش علائم افسردگی در بیمارانی که Sulpiride مصرف می‌کردند بیشتر بود (متوسط دوز ۱۸۱ میلی‌گرم روزانه). نوع و شدت عوارض جانبی قابل مقایسه بود، به جز غلظت پرولاکتین که در ۵۰ درصد بیمارانی که Sulpiride را مصرف می‌کنند به طور غیر طبیعی افزایش می‌یابد.

مطالعه‌ای ۸ هفته‌ای نشان می‌دهد که Amisulpride (۵۰ میلی‌گرم روزانه) و Paroxetine (۲۰ میلی‌گرم روزانه) قابل مقایسه برای درمان منفرد در ۲۷۲ بیمار با افسردگی شدید است. اما، نبود دارونما و دوز ثابت در هر دو دارو درمانی اعتبار آزمایش را می‌کاهد.

#### خلاصه و پیشنهادات

در افسردگی شدید تک قطبی، داروهای ضدروانپزشی نسل دوم برای بیماران با افسردگی غیرروانپزشی که به درمان با داروی ضدافسردگی به تنهایی پاسخ نداده‌اند (داروی ضدروانپزشی عموماً به داروی ضدافسردگی اضافه می‌شود)، و نیز افسردگی روانپزشی (داروی ضدافسردگی و ضدروانپزشی همزمان آغاز می‌شوند) استفاده می‌شود. درمان با داروی ضدروانپزشی نسل دوم به تنهایی می‌تواند برای افسردگی غیر روانپزشی مناسب باشد.

Risperidone, Quetiapine, Olanzapine, Aripiprazole تاثیر گذاری مشابه به هم در درمان مکمل کوتاه مدت دارند، و اغلب مزایای آن در دو هفته اول مشاهده می‌شود. الحاق داروی ضدروانپزشی نسل دوم می‌تواند برای بیمارانی با پاسخی نسبی یا حد اقل پاسخ به درمان با ضدافسردگی مفید باشد. درمانگران می‌توانند بر اساس تاثیر بالینی ثانویه آن یک ضدروانپزشی خاص را انتخاب کنند.

برای بیماری که به چند داروی ضدافسردگی پاسخی نداده است و درمان الحاقی با یک ضدروانپزشی نسل دوم برای او مناسب است، باید درمان را همانطور ادامه داد تا از بازگشت بیماری جلوگیری کرد.

مسائل ایمنی با الحاق داروی ضدروانپزشی نسل دوم شامل سندرم متابولیک، سندرم بد شکلی عصبی (NMS) و تاردیو دیس کینزیا است.

دوز داروی ضدروانپزشی نسل دوم الحاقی برای درمان افسردگی شدید تک قطبی غیر روانپزشی معمولاً کمتر از دوز لازم برای درمان اسکیزوفرنی یا اختلال دو قطبی است. استفاده کوتاه مدت از درمان الحاقی معمولاً به خوبی تحمل می‌شود؛ اما، عوارض جانبی مانند Akathisia،

اضافه وزن و خواب‌آوری باعث قطع مصرف دارو به میزان بیشتری نسبت به دارونما می‌شود.

#### پیشگیری

- برای پیشگیری از بروز اختلالات اعصاب و روان راهکارهای بسیاری وجود دارد، که ما به چندی از این امور اشاره می‌کنیم:
۱. ورزش کردن
  ۲. مطالعه
  ۳. تحصیلات
  ۴. اشتغال
  ۵. رعایت بهداشت روانی در محیط خانواده
  ۶. محیط اجتماعی آرام

### Agomelatine

یک آگونیست ملاتونین و آنتاگونیست سروتونین است و برای درمان افسردگی شدید به کار می‌رود (به داروهای ضدافسردگی رجوع شود). این دارو با تغییر ریتم‌های ۲۴ ساعت (روزانه) و افزایش سطوح دوپامین و نوراپی نفرین عمل می‌کند. Agomelatine به صورت قرص و فقط با نسخه قابل دستیابی است.

#### عوارض جانبی:

شامل سردرد، سرگیجه، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی، تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست و خستگی می‌باشد.

#### تداخلات با دیگر داروها:

Ciprofloxacin و Fluvoxamine

#### مکانیسم عمل:

Agomelatine یک آگونیست ملاتونرژیک است (رستپورهای  $M_1$  و  $M_2$ ) و آنتاگونیست 5-HT<sub>2C</sub> است. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که این دارو اثری روی جذب مونوآمین و تمایلی برای اتصال به گیرنده‌های adrenergic، histaminergic، dopaminergic و benzodiazepine ندارد.

#### موارد مصرف:

Agomelatine برای درمان دوره‌های افسردگی شدید در بزرگسالان به کار می‌رود. این

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۱۰۹

دارو در کودکان و نوجوانان زیر ۱۸ سال به علت فقدان اطلاعات کافی درباره بی خطری و کارایی توصیه نشده است. تنها اطلاعات کلینیکی درباره‌ی استفاده‌ی آن در بیماران ۵۷ سال با دوره‌های افسردگی شدید وجود دارد. بنابراین، هنگام تجویز آن به این بیماران باید احتیاط کرد.

### ساختار:

ساختار شیمیایی Agomelatine بسیار مشابه Melatonin است. جایی که ملاتونین گروه NH دارد، آگوملاتین گروه HC=CH دارد. بنابراین ملاتونین شامل قسمت ایندولی است، در حالی که آگوملاتین یک بیوایزواستر نفتالین، به جای آن دارد.

## Alprazolam

### نام‌های تجاری:

Xanax®  
Xanax XR®' Niravam™  
Alprazolam Intenso™  
U.S  
Maylan – Alprazolam;  
Apo-Alpraz® TS  
Apo-Alpraz®  
Canada:  
xanax®  
XanaxTS™  
Teva Alprazolam

### دسته‌بندی فارماکولوژیک:

بنزودیازپین

### دوزبندی در بزرگسالان:

توجه: اگر درمان بیشتر از ۴ ماه طول بکشد، باید به منظور تصمیم‌گیری درباره توقف مصرف، نیاز بیمار به دارو دوباره ارزیابی شود.

اضطراب: خوراکی: فرم سریع آزاد شونده: آغاز با ۰/۲۵ تا ۰/۵ میلی‌گرم ۳ بار در روز است مشخص کردن میزان دوز افزایش‌یابنده هر ۳ تا ۴ روز است، ماکزیمم دوز معمول: ۴ میلی‌گرم در روز می‌باشد. بیماران نیازمند به دوزهای بیشتر از ۴ میلی‌گرم در روز باید با احتیاط دوز را افزایش داده شود و ارزیابی مجدد پریودیک و بررسی کاهش دوز توصیه شده است.

اختلال هراس: خوراکی: فرم سریع آزاد شونده: آغاز ۰/۵ میلی‌گرم، ۳ بار در روز، ممکن است هر ۳ تا ۴ روز به میزان  $\geq 1$  میلی‌گرم در روز افزایش یابد؛ دوز موثر متوسط ۵ تا ۶ میلی‌گرم در روز است؛ بعضی بیماران شاید حتی تا ۱۰ میلی‌گرم در روز احتیاج داشته باشند. فرم پیوسته

رهش: ۰/۵ تا ۱ میلی گرم، ۳ بار در روز است. ممکن است دوز هر ۳ تا ۴ روز به میزان  $\geq 1$  میلی گرم در روز افزایش یابد؛ (۳ تا ۶ میلی گرم در روز می‌باشد).

تغییر از فرم سریع آزاد شونده به فرم پیوسته رهش: درمان بیمار ممکن است به قرص‌های پیوسته رهش تغییر داده شود این عمل به وسیله‌ی میزان دریافت دوز روزانه کل قرص‌های سریع آزاد شونده و دادن روزی یک بار فرم پیوسته رهش آن انجام می‌شود.

کاهش دوز: از قطع ناگهانی دارو باید اجتناب شود. دوز روزانه ممکن است به میزان ۰/۵ میلی گرم هر ۳ روز یک بار کاهش یابد؛ به هر حال، بعضی بیماران شاید به یک کاهش تدریجی دوز احتیاج داشته باشند. اگر بعضی علائم قطع اتفاق بیافتد، مقدار دوز قبلی ادامه داده می‌شود و قطع دارو با سرعت کمتری انجام می‌گیرد.

توجه: بیماران مسن شاید بیشتر به اثرات آلپرازولام که شامل ataxia و oversedation است حساس تر باشند، در افراد مسن با اختلال عملکرد کلیوی که clearance کاهش یافته است اگر احتیاج باشد و تحمل شود تیترا تدریجی صورت می‌گیرد.

فرم پیوسته رهش: شروع: ۰/۵ میلی گرم روزانه ۱ بار مصرف می‌شود.  
در اختلال کلیوی: با احتیاط مصرف شود.

در بیماری کبدی پیشرفته: فرم سریع آزاد شونده: ۰/۲۵ میلی گرمی ۲ تا ۳ بار در روز مصرف می‌شود. اگر احتیاج باشد و تحمل ایجاد شده باشد تیترا تدریجی صورت می‌گیرد. فرم پیوسته رهش: ۰/۵ میلی گرم روزانه ۱ بار می‌شود؛ اگر احتیاج باشد و تحمل شود تیترا تدریجی صورت می‌گیرد.

#### اشکال دارویی: U.S

محلول، خوراکی غلیظ شده

Alprazolam Intenso<sup>TM</sup>: ۱ میلی گرم بر میلی لیتر (۳۰ میلی لیتر) فاقد رنگ، فاقد اتانول،

فاقد شکر، شامل پروپیلن گلیکول]

قرص، خوراکی: ۰.۲۵ mg، ۰/۵ mg، ۱ mg، ۲ mg

Xanax: ۰.۲۵ mg، ۰/۵mg، ۱ mg، ۲ mg [خط دار]

قرص، پیوسته رهش، خوراکی: ۰/۵mg، ۱ mg، ۲ mg، ۳ mg

Xanax XR: ۰/۵mg، ۱ mg، ۲ mg، ۳ mg

قرص، باز شونده در دهان، خوراکی: ۰.۲۵mg، ۰.۵mg، ۱mg، ۲mg

Nivaram: ۰.۲۵mg، ۰.۵mg، ۱mg، ۲mg [خط دار، با طعم پرتقال]

#### طریقه‌ی مصرف:

فرم سریع آزاد شونده: اگر نتوان از فرم خوراکی استفاده کرد می‌توان از فرم زیرزبانی استفاده کرد؛ جذب و شروع اثر مانند فرم خوراکی است.

فرم پیوسته رهش: روزی یک عدد هر صبح مصرف شود، از خرد کردن، شکستن و یا جویدن خودداری شود. قرص باز شونده در دهان: هنگام استفاده دست‌ها باید خشک باشند، قرص را روی زبان نگه داشته و اجازه داده تا باز شود. اگر نصف قرص استفاده شود، نصف باقی مانده بدلیل امکان عدم پایداری در قرص باقی مانده دور انداخته شود، استعمال آب ضروری نمی‌باشد.

#### موارد مصرف:

درمان اختلال اضطراب: رهایی کوتاه مدت از علائم اضطراب؛ اختلال هراس، همراه با، یا بدون Agorophobia، اضطراب همراه با افسردگی.

#### مسائل امنیتی درمانی :

مسائل تلفظ مشابه / شکل مشابه

Aprazolam ممکن است با alprostadil، lorazepam، Triazolam مشتبه شود.

Xanax، ممکن است با Fanapt، Lanoxin، Tenex، Tylox، Xoanax، Zyrtec، Zantac،

مشتبه می‌شود.

#### عوارض ناخواسته مهم:

- سیستم عصبی مرکزی: هماهنگی غیرنرمال، اختلال در ادراک، افسردگی، خواب آلودگی، خستگی، تحریک پذیری، بی‌قراری، اختلال در حافظه و بی‌خوابی.
- غدد درون ریز و متابولیسم: کاهش میل جنسی
- گوارشی: افزایش یا کاهش اشتها، یبوست، افزایش یا کاهش وزن، خشکی دهان
- ادراری تناسلی: به سختی ادرار کردن
- عصبی - عضلانی و اسکلتی: تلفظ نادرست کلمات، در اثر اختلالات کنترل عضلانی، ناشی از آسیب دیدگی دستگاه عصبی مرکزی یا محیطی
- تنفسی: پرخونی بینی

#### موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به آلپرازولام یا هر جزئی از فرمولاسیون حساسیت متقاطع با دیگر بنزدودیاژپین‌ها را شامل می‌شود، گلوکوم با زاویه باز، همزمانی استفاده با Itraconazole،

ketoconazole

هشدارها / احتیاطات

نگرانی‌های مرتبط با اثرات ناخواسته:

فراموشی پیش رونده، دپرسیون CNS

نگرانی‌های مربوط به بیماری

افسردگی، سوء استفاده دارویی، اختلال کبدی، اختلال کلیوی، بیماری تنفسی

جمعیت ویژه:

افراد مسن، بیماران ضعیف، افرادی که خطر افتادن در آنها وجود دارد، بیماران با وزن بالا

تداخلات دارویی:

داروهایی که ریسک c هستند (monitor therapy):

Carbamazepine, CNS Depressants, Contraceptives (Estrogens), Isoniazid, Hydroxyzine, Contraceptive (progestins), Cimetidine, Yohimbine, SSRIs, Proton pump Inhibitors

داروهایی که ریسک x هستند (Avoid Combination):

Olanzapine

تداخلات با اتانول، مواد غذایی، گیاهان:

اتانول، سیگار کشیدن، آب گریپ فروت، St John's wort

ریسک فاکتور بارداری: C:

شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود/ توصیه نشده است.

ملاحظات رژیم دارویی:

قرص‌های پیوسته رهش باید روزی یک بار صبح‌ها مصرف شود.

پارامترهای تحت نظارت:

وضعیت قلبی - عروقی و تنفسی

مکانیسم عمل:

اتصال به رسپتورهای ویژه‌ی بنزودیازپینی روی نورون پس سیناپسی گابا در مکان‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی، شامل سیستم لیمبیک و رتیکولار اتفاق می‌افتد. افزایش اثر مهارتی گاباروی نتایج تحریک پذیری نورونی به وسیله‌ی افزایش نفوذ پذیری اعضای نورونی به یون‌های



کلراید ایجاد می‌شود. این انتقال یون‌های کلراید باعث hyperpolarization (یک حالت تحریک پذیری کاهش یافته) و ثبات می‌شود.

#### فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: فرم سریع آزاد شونده و پیوسته رهش: ۱ ساعت
- مدت عمل: فرم سریع آزاد شونده:  $1/7 \pm 5/1$  ساعت؛ فرم پیوسته رهش:  $4/2 \pm 11/3$  ساعت
- جذب: فرم پیوسته رهش، نسبت به فرمولاسیون سریع آزاد شونده آهسته تر است.
- در نتیجه غلظت بعد از دوز مصرفی ۵ تا ۱۱ ساعت باقی می‌ماند.
- توزیع:  $V_d$ ، ۰/۹ تا ۱/۲ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: ۸۰ درصد، عموماً به آلبومین
- متابولیسم: کبدی به وسیله  $CYP3A4$ ، دو فرم فعال  $a$ -hydroxyalprazolam, 4hydroxyalprazolam می‌باشد.
- فراهمی زیستی: ۹۰ درصد
- نیمه - عمر حذفی:
- بزرگسالان: ۱۱/۲ ساعت (رنج فرم سریع آزاد شونده: ۶/۳ تا ۲۶/۹ ساعت؛ رنج فرم پیوسته رهش: ۱۰/۷ تا ۱۵/۸ ساعت و رنج قرص باز شونده در دهان: ۷/۹ تا ۱۹/۲ ساعت)
- افراد مسن: ۱۶/۳ ساعت (رنج: ۹ تا ۲۶/۹ ساعت)
- بیماری کبدی الکلیک: ۱۹/۷ ساعت (رنج: ۵/۸ تا ۶۵/۳ ساعت)
- افراد چاق: ۲۱/۸ ساعت (رنج: ۹/۹ تا ۴۰/۴ ساعت)
- نژاد: آسیایی‌ها: در مقایسه با قفقازی‌ها در حدود ۲۵ درصد افزایش یافته است .
- زمان پیک، سرمی:
- فرم سریع آزاد شونده: ۱ تا ۲ ساعت
- فرم پیوسته رهش: در حدود ۹ ساعت، وقتی که در زمان خواب استفاده می‌شود. در مقایسه با استفاده در صبح ۱ ساعت کاهش می‌یابد، وقتی با یک غذای پرچرب استفاده شود ۳۳ درصد کاهش می‌یابد؛ وقتی بمدت  $1 \geq$  ساعت از صرف غذای پرچرب استفاده شود ۳۳ درصد افزایش می‌یابد. قرص‌های در دهان باز شونده: ۱/۵ تا ۲ ساعت؛ وقتی با آب استفاده می‌شود در حدود ۱۵ دقیقه زودتر اتفاق می‌افتد، وقتی با یک غذای پرچرب استفاده شود ۲ ساعت کاهش می‌یابد.
- دفع: از طریق ادرار (به صورت داروی دست نخورده و متابولیت هایش)

## Amantadine

نام‌های تجاری: Canada

- Endantadine
- Mylan- Amantadine
- PMS- Amantadine
- Symmetrel

دسته‌بندی فارماکولوژیک :

عامل ضد پارکینسون، آگونیست دوپامین  
عامل ضد ویروسی

دوزبندی در بزرگسالان:

درمان علائم اکستراپیرمیدال القا شده توسط داروها: دوز خوراکی: ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز؛ اگر نیاز باشد ممکن است تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم تجویز شود.  
بیماری پارکینسون: دوز خوراکی: دوز معمول به صورت مونوتراپی ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز؛ اگر نیاز باشد همراه با نظارت دقیق ۴۰۰ میلی‌گرم در دوزهای منقسم، مصرف می‌شود.  
توجه: بیماران با یک بیماری زمینه‌ای جدی یا افرادی که دوزهای بالای دیگر داروهای ضد پارکینسون مصرف می‌کنند، باید با ۱۰۰ میلی‌گرم در روز شروع کنند. اگر نیاز باشد ممکن است تا ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز، یک تا چندین هفته بعد افزایش یابد.

دوزبندی در افراد مسن :

بیماران  $\leq 65$  سال: تنظیم دوز بر پایه عملکرد کلیوی است؛ بعضی بیماران وقتی که دارو را در دو دوز منقسم روزانه دریافت می‌نمایند، دارو را بهتر تحمل می‌کنند.

دوزبندی در اختلال کلیوی:

$Cl_{cr}$  ۳۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر بر دقیقه: ۲۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز، سپس ۱۰۰ میلی‌گرم در روز استفاده شود.

$Cl_{cr}$  ۱۵ تا ۲۹ میلی‌لیتر بر دقیقه: ۲۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز، سپس ۱۰۰ میلی‌گرم یک روز در میان استفاده شود.

$Cl_{cr} > 15$ ، میلی‌لیتر بر دقیقه: ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۷ روز ۱ بار استفاده شود.

همودیالیز: ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۷ روز ۱ بار استفاده شود.

**اشکال دارویی (US):**

کپسول، خوراکی به صورت هیدروکلراید: ۱۰۰ میلی گرم  
کپسول، سافت ژل، خوراکی به صورت هیدروکلراید: ۱۰۰ میلی گرم  
محلول، خوراکی به صورت هیدروکلراید: ۵۰ میلی گرم بر ۵ میلی لیتر (۴۷۳ میلی لیتر)  
شربت، خوراکی به صورت هیدروکلراید؛ ۵۰ میلی گرم بر ۵ میلی لیتر (۱۰ و ۴۷۳ و ۴۸۰ میلی لیتر)  
قرص خوراکی به صورت هیدروکلراید: ۱۰۰ میلی گرم

**موارد مصرف:**

به منظور پیشگیری و درمان عفونت ویروسی آنفولانزای نوع A است و همچنین در درمان پارکینسونیسم (درمان علائم اکستراپیرامیدال القا شده توسط دارو) استفاده می‌شود.

**واکنش‌های ناخواسته مهم:**

ادم محیطی، اضطراب، سردرد، بی‌خوابی

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به Amantadine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون آن

**نگرانی‌های مرتبط به اثرات ناخواسته:**

دپرسیون CNS، اختلال کنترل ایмпالس، ملانوم، سندرم بدخیمی نورولپتیک، تصور خودکشی گرایانه

**نگرانی‌های مرتبط به بیماری:**

بیماری قلبی - عروقی، آگزما، گلوکوم، اختلال کبدی، آنفولانزای A، بیماری پارکینسون، سایکوز، اختلال کبدی، اختلال تشنجی

**جمعیت ویژه:**

افراد مسن، کودکان

**تداخلات دارویی:**

داروهایی که ریسک C هستند (monitor therapy):

Methylphenidate, Metocloperamide

داروهایی که ریسک D هستند (consider therapy modification):

Antipsychotic (typical), virus vaccine (live/attenuated) Influenza

داروهایی که ریسک X هستند:

اتانول

ریسک فاکتور در بارداری:

جزو گروه C

شیر دهی:

داخل شیر مادر ترشح می‌شود/توصیه نشده است.

مکانیسم عمل:

فعالیت ضد پارکینسونی ممکن است به علت بلاک بازجذب دوپامین از نورون‌های پیش سیناپسی یا با افزایش ترشح دوپامین از فیبرهای پیش سیناپسی باشد.

فارماکودینامیک/کینتیک:

- شروع اثر: ۴۸ ساعت
- جذب: جذب خوبی دارد.
- توزیع: Vd: ۱/۵ تا ۶/۱ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: فعالیت کلیوی: ۶۷٪، همو دیالیز: ۵۹٪
- متابولیسم: قابل ارزیابی نیست؛
- فراهمی زیستی: ۸۶ تا ۹۰ درصد
- نیمه - عمر حذفی: عملکرد کلیوی نرمال:  $16 \pm 6$  ساعت (۹ تا ۳۱ ساعت)؛ افراد مسن مرد (≤ ۶۰ سال) ۲۹ ساعت (رنج: ۲۰ تا ۴۱ ساعت)؛ مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی: ۷ تا ۱۰ روز
- زمان پیک پلاسمایی: ۲ تا ۴ ساعت
- دفع: از طریق ادرار (۸۰ تا ۹۰ درصد تغییر نیافته) و به وسیله فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولاری انجام می‌شود.

## Amitriptyline

نام‌های تجاری: Canada

- Apo-Amitriptyline
- Bio- Amitriptyline
- Dom-Amitriptyline
- Elavil
- Levate
- Novo-Triptyn
- PMS-Amitriptyline

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضد افسردگی، سه حلقوی

دوزبندی در بزرگسالان:

افسردگی: دوز خوراکی: ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز تک دوز در موقع خواب یا در دوزهای منقسم؛ دوز ممکن است به تدریج تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز نیز افزایش یابد.

دوزبندی در کودکان:

اختلال افسردگی: در نوجوانان: دوز آغازین: ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم در روز، ممکن است در دوزهای منقسم استفاده شود. به تدریج تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم افزایش می‌یابد.

دوزبندی در افراد مسن:

افسردگی: خوراکی دوز آغازین: ۱۰ تا ۲۵ میلی‌گرم در هنگام خواب؛ اگر تحمل شود هر هفته می‌توان ۱۰ تا ۲۵ میلی‌گرم افزایش داد. رنج دوز: ۲۵ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز.

دوزبندی در اختلال کلیوی:

غیر قابل دیالیز

دوزبندی در اختلال کبدی:

با احتیاط استفاده شود و بر سطوح پلازما و پاسخ بیمار نظارت شود.

اشکال دارویی: U.S.

قرص خوراکی، به صورت هیدروکلراید: ۱۰mg، ۲۵mg، ۵۰mg، ۷۵mg، ۱۰۰mg،

۱۵۰mg

موارد مصرف:

تسکین دهنده علائم افسردگی

**واکنش‌های ناخواسته مهم:**

اثرات آنتی کولینرژیک ممکن است دیده شود. شدت خواب آلودگی متوسط تا محسوس می‌تواند رخ دهد اما تحمل به این اثرات معمولاً رخ می‌دهد. همچنین عوارض قلبی - عروقی، سیستم عصبی مرکزی، پوستی، غدد درون ریز و متابولیسم، معدی روده ای، تناسلی - ادراری، خون شناختی، تاری دید و وزوز گوش دیده می‌شود.

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به Amitriptyline یا هر جز فرمولاسیون، استفاده از مهار کننده‌های MAO در ۱۴ روز اخیر؛ استفاده همزمان با Cisapride و در انفارکتوس میوکارد

**هشدارها / احتیاطات:**

**هشدارهای روان پزشکی مهم:**

افکار و رفتار خودکشی گرایانه: ضد افسردگی‌ها خطر فکر و رفتار خودکشی گرایانه در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان جوان (۱۸ تا ۲۴ سالگی) را که مبتلا به اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان هستند را افزایش می‌دهند. Amitriptyline برای استفاده در کودکان زیر ۱۲ سال FDA-approved نیست.

امکان یک کوشش برای خودکشی در افسردگی شدید، ذاتی است و شاید تا زمان بهبودی بیمار بر آن پافشاری کند. بیماران تحت درمان با ضد افسردگی‌ها باید در هنگام بدتر شدن وضعیت بالینی، به خصوص در طول ماههای آغاز درمان، یا در مواقع تغییرات دوز خواه افزایش یا کاهش، تحت نظر قرار گیرند. اگر افسردگی وخیم تر شود و تغییرات ناگهانی شدید که قسمتی از علائم کنونی نیست، رخ دهد ممکن است دارو درمانی قطع یا اصلاح شود. این دارو در بیماران با ریسک بالا در آغاز درمان باید با احتیاط مصرف شود.

نسخه‌ها باید برای کمترین مقدار سازگاری و با توجه کافی به بیمار نوشته شود. خانواده بیمار یا پرستار وی باید به منظور نظارت بر بیماران باید در خصوص رفتارها و عوارضی چون بی‌قراری، اضطراب، حمله هراس، بی‌خوابی، تحریک پذیری، hypo mania و mania آموزش دیده باشند. بیماران نیز باید نسبت به هر یک از علائم یا افسردگی وخیم‌تر شونده یا رخدادهای روان‌پریشی آموزش داده شوند.

**نگرانی مرتبط به اثرات ناخواسته:**

اثرات آنتی کولینرژیک، عوارض خونی، افت فشارخون وضعیتی، خواب آلودگی

نگرانی‌های مرتبط به بیماری :

بیماری قلبی - عروقی، دیابت، اختلال کبدی، maina/ hypomania، تشنج، اختلال کلیوی، نقص عملکردی کلیه

جمعیت ویژه:

افراد مسن

تداخلات دارویی :

داروهایی که ریسک C هستند (monitor therapy):

Amphetamines, Anticholinergics, Acetylcholinestrase Inhibitors (Central) Bupropion, Agonists Beta2 , Aspirin, Antipsychotics , Ciprofloxacin, Cimetidine, chloroquine, Carbamazepine, Dexmethylphenidate , Desmopressin, Cyproterone, MAO Inhibitors, Lithium, Duloxetine, Divalproex, NSAID (Non-selective), Metoclopramide, Methylphenidate, Sulfonylureas , Protease Inhibitors, NSAID (Cox-2 Inhibitor) , Vitamin k Antagonists Warfarin, Valproic acid, Tramadol, Yohimbine

داروهایی که ریسک D هستند (consider therapy modification):

Barbiturates) direct- Acting (Alpha/ Beta Agonists, SSRIs, Serotonin Modulators, Terbinafin

داروهایی که ریسک X هستند (Avoid combination):

Cisapride, MAO Inhibitors, pimozone, Quetiapine, Quinine, Tetrabenazine, Thioridazine, Toremifen, Vemurafenib

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی :

وارد شیرمادر می‌شود. توصیه نشده است.

پارامترهای تحت نظارت :

نظارت بر فشار خون و سرعت ضربان در ابتدا و آغاز دوره درمان لازم است؛ ارزیابی وضعیت ذهنی، عقاید خودکشی (به خصوص در آغاز درمان یا در زمان کاهش یا افزایش دوز) باید صورت گیرد. ECG در بیماران مسن و بیماران با بیماری قلبی انجام شود.

رنج مرجع :

درمانی: Nortriptyline و Amitriptyline ۱۰۰ تا ۲۵۰ نانوگرم بر میلی لیتر (SI): ۱۹۰ تا ۵۷۰ نانومول بر لیتر، Nortriptyline ۵۰ تا ۱۵۰ نانوگرم بر میلی لیتر (SI): ۱۹۰ تا ۵۷۰ نانومول بر لیتر؛ سمیت: < ۰/۵ میکروگرم بر میلی لیتر؛ سطوح پلاسما همیشه با تأثیرات کلینیکی به یکدیگر مرتبط

نیستند.

مکانیسم عمل :

افزایش غلظت سیناپسی norepinephrin/ serotonin در سیستم عصبی مرکزی  
مه‌ار باز جذبشان به وسیله‌ی غشای نورونی پیش سیناپسی است.

فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع: پیشگیری میگرن: ۶ هفته، دوزهای بالا ممکن است در سیگاری‌های قهار استفاده شود  
زیرا متابولیسم در این افراد افزایش یافته است؛ افسردگی ۴ تا ۶ هفته، دوز تا کمترین سطح  
موثر کاهش یابد.
- توزیع: از جفت عبور می‌کند؛ وارد شیرمادر می‌شود.
- متابولیسم: کبدی، به Notriptylyne (فعال) تبدیل می‌شود. در سالمندان امکان اختلال وجود  
دارد.
- نیمه عمر حذفی: در بزرگسالان: تا ۲۷ ساعت (متوسط: ۱۵ ساعت)
- زمان پیک، سرمی: ۴ ساعت
- ترشح: از طریق ادرار و مدفوع

## Amobarbital

نام‌های تجاری: U.S.

- Amytal ®

نام‌های تجاری: Canada

- Amytal ®

دسته‌بندی فارماکوژیک:

Barbiturate

دوزبندی در بزرگسالان :

به عنوان آرام بخش: تزریق I.M. و I.V.: ۶۵ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در زمان خواب (ماکزیمم

تک دز: ۱۰۰۰ میلی‌گرم)

به عنوان خواب‌آور: I.M. و I.V.: ۳۰ تا ۳۵ میلی‌گرم ۲ تا ۳ بار در روز (ماکزیمم تک دز:

۱۰۰۰ میلی‌گرم)



**دوزبندی در کودکان:**

به عنوان خواب‌آور: I.M. و I.V.: ۶ تا ۱۲ سال: ۶۵ تا ۵۰۰ میلی‌گرم

**دوزبندی در افراد مسن:**

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود.

**دوزبندی در اختلال کلیوی:**

دزازه باید کاهش یابد.

**دوزبندی در اختلال کبدی:**

دزازه باید کاهش یابد.

**اشکال دارویی: U.S.**

تزریقی به صورت سدیم:  $0.5\text{mg}$ : Amytal®

**روش مصرف:**

I.V, I.M.

**موارد مصرف:**

آرام بخشی در زمان کوتاه، درمان بی خوابی؛ کاهش اضطراب و خواب‌آور

**واکنشهای ناخواسته‌ی مهم:**

قلبی عروقی، برادی کاردی، هایپوتنشن، سنکوپ، بی قراری، اضطراب، توهم، سردرد، یبوست، استفراغ، آسیب کبدی، آپنه، واکنش حساسیتی شدید

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به باربیتورات‌ها و یا هر یک از اجزای فرمولاسیون

**هشدارها / احتیاطات:**

**نگرانی مرتبط به اثرات ناخواسته:**

Paradoxial response , Hypersensitivity reaction, CNS depression

**نگرانی مرتبط به بیماری:**

بیماری قلبی - عروقی، افسردگی، سوء استفاده دارویی، اختلال کبدی، بی خوابی

**جمعیت ویژه:**

افراد مسن، کودکان

تداخلات دارویی :

داروهایی که ریسک C هستند (monitor therapy):

Acetaminophen, CNS Depressant, Calcium channel Blockers, Beta Blockers, Ethanol, Meperidine, Felbamate, Divalproex, Corticosteroids (systemic), SSRIs, Rifampicin Derivatives, Quinidine, Primidone, phenytoin, pyridoxine, valproic Acid, Thiazide Diuretics, Theophylline Derivatives chloramphenicol

داروهایی که ریسک D هستند :

Contraceptives (Estrogen), Contraceptives (progestins) , Hydroxyzine, Doremidol, Doxycycline, Cyclophosphamide, Tricyclic Antidepressants, methadone , Lamotrigine, Vitamin K Antagonists (eg, warfarin) '

ریسک فاکتور بارداری: D

شیردهی :

ورود به داخل شیرمادر نامعلوم است.

پارامترهای تحت نظارت:

علائم حیاتی باید در طول مدت تزریق و برای چندین ساعت بعد از تزریق تحت نظر باشند.

مکانیسم عمل :

با انتقال ایمپالس از تالاموس به کورتکس مغز ایفای نقش می‌کند و منحصر به عدم تعادل

در مهارکنندگی مرکزی و تسهیل مکانیسم می‌شود.

فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع اثر I.V.: ظرف ۵ دقیقه
- توزیع: به سرعت از جفت عبور می‌کند، مقادیر کم وارد شیرمادر می‌شود.
- متابولیسم: کبدی
- نیمه عمر حذفی: ۱۵ تا ۴۰ ساعت (میانگین: ۲۵ ساعت)
- دفع از طریق: مدفوع، ادرار

## Amoxapine

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، سه حلقوی (آمین نوع دو)

دوزبندی در بزرگسالان:

افسردگی: خوراکی

بیمار سرپایی: دوز آغازین با ۵۰ میلی‌گرم تا ۳ بار در روز؛ در صورت تحمل ممکن است دوز تا ۱۰۰ میلی‌گرم تا ۲ بار در روز تا آخر هفته اول افزایش یابد. دوز موثر معمول: ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد؛ اگر دوز به ۳۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش یافت و هیچ تغییری مشاهده نشد، ممکن است تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش یابد. در صورتی که یک دوز موثر قبلاً حاصل شده باشد، دوزهای  $\geq 300$  میلی‌گرم ممکن است روزانه یک بار در موقع خواب و دوزهای  $< 300$  میلی‌گرم در روز باید تقسیم شود.

بیماران بستری: بیماران بستری مقاوم به درمان با ضدافسردگی‌ها (بدون سابقه‌ی تشنج) ممکن است محتاطانه تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم تیترا شود. دوز نگه دارنده: به تدریج به حداقل دوزی که نگه دارنده‌ی بهبودی است، کاهش می‌یابد.

دوزبندی در افراد مسن:

در افسردگی به صورت خوراکی: محتاطانه استفاده شود یا از مصرف اجتناب شود. دوز آغازین، ۲۵ میلی‌گرم تا ۲ بار در روز می‌باشد، در صورت تحمل ممکن است تا ۵۰ میلی‌گرم تا ۳ بار در روز تا آخر هفته اول افزایش یابد؛ دوز موثر معمول: ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز؛ اگر دوز موثر باشد، ممکن است در صورت احتیاط تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش یابد در صورتی که قبلاً یک دوز موثر حاصل شده، دوزهای  $\geq 300$  میلی‌گرمی ممکن است روزانه تا یک بار در موقع خواب تجویز شود. دوز نگه دارنده: علائم قبلی کنترل شده‌اند و به تدریج تا دوز حداقلی که نگه دارنده‌ی بهبودی است کاهش می‌یابد.

اشکال دارویی:

قرص خوراکی: ۲۵ میلی‌گرم، ۵۰ میلی‌گرم، ۱۰۰ میلی‌گرم، ۱۵۰ میلی‌گرم

موارد مصرف:

درمان افسردگی (با منشأ داخلی، نوروتیک، سایکوتیک و افسردگی واکنشی)، درمان افسردگی، درمان افسردگی همراه با اضطراب و آشفتگی

واکنش‌های ناخواسته مهم:

- سیستم عصبی مرکزی: خواب آلودگی
- گوارشی: خشکی دهان، یبوست

منع مصرف:

حساسیت مفرط به Amoxapine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون آن، به مدت ۱۴ روز از مصرف مهارکننده‌های MAO؛ فاز بهبودی حاد به دنبال سکته میوکارد

هشدارها / احتیاط‌ها:

افکار و رفتارهای خودکشی گرایانه: به «نگرانی‌های روان‌پریشی شدید» در زیر رجوع شود.

هشدارهای روان‌پریشی شدید:

افکار و رفتارهای خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها در اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان‌پریشی، خطر رفتار و افکار خودکشی گرایانه را در کودکان، نوجوانان و جوانان (۱۸ تا ۲۴ سال) افزایش می‌دهند. Amoxapine برای درمان کودکان بیمار، تأییدیه FDA را ندارد. نسخه‌ها باید به میزان کمترین مقدار که شامل مراقبت دقیق از بیمار باشد، نوشته شود. خانواده‌ی بیمار باید نسبت به مانی‌تور بیماران برای ظهور رفتارهای خودکشی گرایانه و رفتارهای همراه مانند اضطراب، آشفتگی، حملات پانیک، بی‌خوابی، تحریک پذیری، رفتارهای تکانه‌ای، هایپومانیا و مانیا آگاه شده باشند.

نگرانی‌های مرتبط با عوارض جانبی:

- اثرات آنتی‌کولینرژیک: ممکن است سبب بروز اثرات آنتی‌کولینرژیک شود (یبوست، خشکی دهان، دو بینی، احتباس ادراری)
- علائم اکستراپیرامیدال: ممکن است سبب بروز علائم اکستراپیرامیدال شامل شبه پارکینسونیسم، واکنش‌های حاد اختلال تونوس عضلانی، بی‌قراری حرکتی و حرکت پریشی دیررس شود.
- سندرم نورولپتیک بدخیم: ممکن است با مصرف NMS همراه شود.
- افت فشار خون وضعیتی، خواب آلودگی

نگرانی‌های مرتبط با بیماری:

بیماری قلبی عروقی، اختلال کبدی، مانیا و هایپومانیا (Amoxapine تأییدیه FDA را برای درمان اختلال Bipolar در یافت نکرده است) اختلال کبدی، تشنج، نقص عملکردی تیروئیدی.

**مسائل درمان همزمان با دیگر داروها:**

خواب‌آورها: هنگامی که با دیگر داروهای خواب‌آور یا اتانول مصرف شود، اثرات آن ممکن است تشدید شود.

**جمعیت‌های خاص:**

افراد مسن: در این گروه باید از مصرف اجتناب شود یا با احتیاط مصرف کرد.

**دیگر هشدارها/احتیاطات:**

توقف دارو درمانی: درمان نباید به طور ناگهانی در بیمارانی که دوزهای بالا را برای دوره‌های طولانی مصرف می‌کنند، قطع شود.

درمان با تشنج الکتریکی: در صورت امکان قطع دارو، قبل از ECT بررسی شود.

**تداخلات دارویی:**

Amphetamine, Anticholinergics, Alpha- Beta- Agonists (Direct Acting), Cimetidine, Carbamazepine, Barbiturates, MAO Inhibitors, Lithium, Divalproex, SSRIs, Metoclopramide, Methylphenidate, Vitamin K Antagonists (eg, warfarin), Valproic acid, Quetiapine

**تداخلات با اتانول/موادغذایی/گیاهان:**

اتانول: امکان افزایش دپرسیون CNS وجود دارد. بیماران باید درباره اثرات دارو آگاه شوند.

مواد غذایی: آب گریپ فروت ممکن است متابولیسم بعضی از TCAs را مهار کند و ممکن است سمیت کبدی را سبب شود.

**ریسک فاکتور بارداری: C:**

**شیردهی:**

وارد شیر مادر نمی‌شود/با احتیاط مصرف شود.

**پارامترهای تحت نظارت:**

فشار خون، سرعت ضربان قبل از آغاز دوره‌ی درمان مانیتور شود، وضعیت ذهنی، گرایش به خودکشی، ECG در بیماران مسن و در بیماران قلبی تحت نظر باشد.

**مکانیسم عمل:**

بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین را کاهش می‌دهد. متابولیت Amoxapine یعنی 7-OH-Amoxapine فعالیت زیادی در بلاک رسپتورهای دوپامین دارد.

فارماکودینامیک/کینتیک:

- شروع اثر ضدافسردگی ها: معمولاً بعد از ۱ تا ۲ هفته اتفاق می‌افتد، اما ممکن است ۴ تا ۶ ماه زمان نیاز باشد.
- جذب: سریع
- توزیع Vd: ۰/۹ تا ۱/۲ لیتر بر کیلوگرم، داخل شیر مادر نیز ترشح می‌شود.
- پروتئین باندینگ: ۹۰٪
- متابولیسم: به میزان زیادی متابولیزه می‌شود، هیدروکسیلاسیون کبدی دو متابولیت فعال 8-hydroxyamoxapine, 7- hydroxyamoxapine (7-OH-amoxapine) را ایجاد می‌کند. متابولیت‌ها به فرم گلوکونیدها کونژوگه می‌شوند.
- نیمه عمر حذفی: ۸ ساعت؛ متابولیت 7- hydroxyamoxapine: ۴ تا ۶ ساعت؛ متابولیت 8-hydroxyamoxapine: ۳۰ ساعت
- زمان پیک سرمی: حدود ۹۰ دقیقه
- دفع: ادراری (به شکل دست نخورده)

## Apomorphine

نام تجاری U.S.

- Apokyn®

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

عامل ضد پارکینسون، آگونیست دوپامین

دوزبندی:

بیماری پارکینسون، دوره‌ی off: S.C، دوز امتحانی ابتدائی، ۲ میلی گرم است، مراقبت پزشکی نیاز است، دوز بعدی بر پایه‌ی تحمل و پاسخ به دوز امتحانی ابتدائی است. اگر بیمار به دوز امتحانی ابتدائی تحمل داشت، شروع دوز: با ۲ میلی گرم و در صورت نیاز ممکن است واحدهای ۱ میلی گرمی را هر چند روز افزایش داد، دوز ماکزیمم ۶ میلی گرم است. اگر بیمار تحمل دارویی دارد و به دوز امتحانی ۲ میلی گرم پاسخ نمی‌دهد، دوز امتحانی ثانویه یعنی ۴ میلی گرم را تجویز می‌کنیم. اگر بیمار به ۴ میلی گرم تحمل دارد و پاسخ می‌دهد شروع دوز: ۳ میلی گرم است و ممکن است واحدهای ۱ میلی گرمی را در هر چند روز افزود.

دوز ماکزیمم: ۶ میلی گرم است.

اگر بیمار به دوز امتحانی ۴ میلی گرم تحمل ندارد، دوز امتحانی سوم ۳ میلی گرم است. اگر بیمار به دوز امتحانی ۳ میلی گرم تحمل دارد، آغاز دوز در صورت نیاز برای دوره‌های "off" ۲ میلی گرم است. ممکن است واحدهای ۱ میلی گرمی تا رسیدن به دوز ماکزیمم یعنی ۳ میلی گرم اضافه شود.

اگر درمان برای بیش از یک هفته قطع شود، شروع دوباره با ۲ میلی گرم است و به تدریج دوز تیترا می‌شود.

نظارت پزشکی برای همه‌ی دوزهای امتحانی با اندازه گیری فشارخون، قبل از تجویز دوز دارویی و ۲۰، ۴۰ و ۶۰ دقیقه پس از تجویز دوز دارویی نیاز است. اگر دوز امتحانی بعدی مورد نیاز است، قبل از تجویز دوز امتحانی دیگر بیش از ۲ ساعت صبر می‌کنیم؛ دوزهای امتحانی بعدی باید با دیگر دوره‌های "off" سازگار باشند.

#### دوزبندی در افراد مسن :

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود.

#### دوزبندی در اختلال کلیوی:

اختلال خفیف تا متوسط: دوز امتحانی کاهش می‌یابد و شروع دوز با ۱ میلی گرم است. اختلال شدید: مطالعه نشده است.

#### دوزبندی در اختلال کبدی :

اختلال خفیف تا متوسط: استفاده با احتیاط  
اختلال شدید: مطالعه نشده است.

#### شکل دارویی: U.S.

تزریقی، محلول، به صورت هیدروکلرید

Apokyn® (۳ میلی لیتر) [شامل بنزیل الکل، سدیم متابی سولفیت]

#### موارد مصرف:

درمان کم تحرکی، دوره‌های 'off' با بیماری پارکینسون

#### واکنش‌های ناخواسته‌ی مهم :

- قلبی - عروقی: درد قفسه سینه/ فشار یا آنژین
- سیستم عصبی مرکزی: خواب آلودگی، عدم تعادل، افت فشار خون وضعیتی، گیجی

- گوارشی: تهوع و استفراغ
- عصبی-عضلانی و اسکلتی: اختلال در انجام حرکات ارادی
- تنفسی: خمیازه کشیدن، آب ریزش بینی

**منع مصرف :**

حساسیت مفرط به Apomorphine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون آن؛ استفاده همزمان با آنتاگونیست های  $5HT_3$ : در صورتی که تزریق داخل وریدی انجام شود.

**نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته :**

- توهم / سایکوز: امکان دارد سبب هالوسیناسیون یا افکار و رفتار شبه سایکوتیک (مانند پارانوئید، هذیان، گیجی، پرخاشگری، آشفتگی، آشفتگی روان شود)؛ در بیماران با اختلال سایکوتیک شدید از مصرف اجتناب شود.
- ملانوما: خطر گسترش ملانوما در بیماران پارکینسونی افزایش می‌یابد.
- افت فشار خون وضعیتی: امکان ایجاد افت فشار خون وضعیتی وجود دارد.
- تغییرات شبکه‌ای
- خواب آلودگی: بیماران گزارش داده‌اند هنگامی که مشغول فعالیت‌های روزمره زندگی بردارند، بودند در اثر به خواب رفتن، افتاده اند.

**نگرانی‌های مربوط به بیماری :**

- بیماری قلبی-عروقی
- بیماری مغزی-عروقی
- اختلال در انجام حرکات ارادی
- اختلال کبدی
- اختلال کلیوی

**مسائل دارو درمان همزمان :**

پیش درمانی با ضد تهوع‌ها: پیش درمانی با ضد تهوع‌ها ضروری است. از پیش درمانی با عوامل ضد تهوع آنتی سروتونین و آنتی دوپامینرژیک اجتناب شود.

**جمعیت‌های خاص:**

کودکان: بی‌خطری و کارایی در کودکان برآورد نشده است.



دیگر هشدارها/ پیش بینی ها:

- سوء استفاده دارویی
- قطع درمان

تداخلات دارویی:

داروهایی که ریسک c هستند (Monitor therapy):

Chloroquine, ciprofloxacin, COMT Inhibitors, Conivaptan, Cyproterone, MAO Inhibitors, Methylphenidate, Metoclopramide, Tocilizumab

داروهایی که ریسک D هستند (consider therapy modification):

QTC- prolonging Agents, Gadobutrol, Anti psychotics Anti emetics

داروهایی که ریسک x هستند:

Nilotinib, Lumefantrine, Dronedarone, Artemether, Tetrabenazine, Quinine, Quetiapine, Pimozide, Vemurafenib, Vandetanib, Toremifene, Thioridazine, Ziprasidone

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

ورود به داخل شیر مادر نامعلوم است / منع مصرف دارد.

پارامترهای تحت نظارت:

دوز امتحانی: فشار خون حالت دراز کشیده و حالت ایستاده، قبل از مصرف دارو و ۲۰، ۴۰ و ۶۰ دقیقه بعد از مصرف دارو را اندازه می‌گیریم، همچنین خواب آلودگی را نیز باید تحت نظر داشته باشیم.

مکانیسم عمل:

با تحریک رسپتورهای postsynaptic D<sub>2</sub>-type به درون Caudate putamen، واقع در مغز وارد عمل می‌شوند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: Sub Q: سریع
- توزیع Vd: به طور متوسط، ۲۱۸ لیتر
- متابولیسم: تخمین زده نشده است؛ مسیرهای بالقوه متابولیسم شامل sulfation، Oxidation، glucuronidation، N-demethylation می‌باشد که توسط

nonenzymatic oxidation, Catechol- O methyl/transferase صورت می‌گیرد.

CYP Isoenzyme به نظر نمی‌رسد که نقش مهمی را ایفا می‌کند.

- نیمه عمر حذفی، Terminal: ۴۰ دقیقه
- زمان پیک، پلاسمایی: ۲۰ دقیقه
- دفع: از طریق ادرار ۹۳ درصد (به صورت متابولیت‌ها)؛ مدفوع ۷ درصد

## Aripiprazole

هشدارهای ویژه :

استفاده از ضد سایکوزها در طول ۳ ماهه‌ی سوم بارداری یک خطر برای حرکات عضلانی غیرنرمال (علائم اکستراپیدامیدال) و علائم قطع دارو در نوزادان به دنبال وضع حمل به شمار می‌آید. علائم در نوزاد ممکن است شامل بیقراری، اختلال تغذیه، هایپرتونی، هایپوتونی، خواب آلودگی و لرزش باشد. این اثرات در میزان شدت متفاوت هستند و ممکن است خود محدود شوند (در چند ساعت یا چند روز فروکش کند) یا نیاز به بستری باشد.

زنانی که داروی ضد سایکوز دریافت می‌کنند، در صورت باردار شدن نباید دارویشان را قطع کنند (قطع ناگهانی دارو توصیه نشده است)، اما باید با پزشک خانواده شان مشورت کنند. زنان دریافت کننده داروی ضدسایکوز، که قصد دارند باردار شوند باید درباره‌ی نگرانی درمان با پزشک خانواده خود گفتگو کنند. هر اثر ناخواسته‌ای در نوزادان باید گزارش شود.

نام‌های تجاری: U.S.

- Ablify Discmlet ®
- Ablify ®

نام‌های تجاری : Canada

- Ablify®

دسته‌بندی فارماکولوژیک :

عامل ضد سایکوتیک، آتپیکال

دوزبندی در بزرگسالان :

توجه: محلول خوراکی ممکن است به جای قرص خوراکی بر یک پایه mg-per-mg، تا ۲۵ میلی گرم گذاشته شود. بیماران دریافت کننده‌ی قرص‌های ۳۰ میلی گرم باید محلول خوراکی ۲۵ میلی گرم را دریافت کنند. قرص‌های خوراکی باز شونده در دهان (Ablify Discmelt ®) با قرص‌های سریع باز شونده (Ablify ®)، Bioequivalent هستند.

آزیتاسیون حاد / اسکیزوفرنی / دو قطبی maina :I.M. :۹/۷۵ میلی گرم به صورت Single dose (رنج : ۵/۲۵ تا ۱۵ میلی گرم)، دوزها ممکن است به منظور ایجاد دوز ۳۰ میلی گرم در روز به فاصله‌ای ۲ ساعت تکرار شود. اگر پیشرفت درمان با aripiprazole لازم باشد، انتقال به درمان خوراکی چنانچه ممکن باشد صورت می‌گیرد. اختلال دو قطبی I (مانیک حاد یا دوره‌های مختلط): خوراکی

#### تثبیت سازی :

درمان تک دارویی دوز آغازین: روزانه ۱ بار ۱۵ میلی گرم. اگر به لحاظ بالینی لازم باشد ممکن است به روزانه ۳۰ میلی گرم افزایش یابد. ایمنی دوزهای بیشتر از ۳۰ میلی گرم در روز ارزیابی نشده است.

در حالت افزوده شده به Lithium یا valproic acid دوز آغازین: ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم روزانه ۱ بار، اگر به لحاظ بالینی لازم باشد ممکن است به روزانه ۳۰ میلی گرم در روز افزایش یابد، ایمنی دوزهای بیشتر از ۳۰ میلی گرم در روز ارزیابی نشده است.

دوز نگه دارنده: دوز تثبیت سازی را بمدت ۶ هفته ادامه می‌دهیم.

کارایی درمان ممتد شده بیشتر از ۶ هفته تخمین زده نشده است.

افسردگی (همراه با ضد افسردگی ها): به صورت خوراکی دوز آغازین: ۲ تا ۵ میلی گرم در روز (رنج: ۲ تا ۱۵ میلی گرم در روز) تنظیمات دوز تا ۵ میلی گرم در روز ممکن است تا بیش از یک هفته ایجاد شود.

توجه: دوزبندی برپایه درمان با ضد افسردگی‌هایی است که بیمار قبلاً دریافت می‌کرده است.

اسکیزوفرنی: خوراکی، ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم روزانه ۱ بار. ممکن است تا دوز ۳۰ میلی گرم روزانه یک بار (دزهای بالاتر از ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم نشان نمی‌دهد که کارایی افزایش یافته است) می‌باشد. تیتراسیون دوز نباید زودتر از ۲ هفته صورت گیرد.

تنظیم دواژ همراه با داروی القا کننده و مهار کننده CYP450: خوراکی:

القا کننده‌های CYP 3A4 (مانند، Carbamazepine): دوز Aripiprazole باید دوبرابر شود (۲۰ تا ۳۰ میلی گرم در روز)، اگر عامل القا کننده قطع شود دوز باید متعاقباً کاهش یابد (۱۰ تا ۱۵ میلی گرم در روز).

مهار کننده‌ی CYP3A4 (مانند Ketoconazole): دوز Aripiprazole باید به نصف دوز معمولی کاهش یابد، و به طور متناسب با توقف عامل مهار کننده افزایش می‌یابد. مهار کننده‌های

CYP 2D6 (مانند فلوکستین، پاروکستین): دوز Aripiprazole باید کاهش یا به نصف دوز معمول، و به طور متناسب با توقف عامل مهار کننده افزایش می‌یابد.

#### دوزبندی در کودکان:

توجه: محلول خوراکی ممکن است به جای قرص خوراکی بر یک پایه mg-per-mg، تا ۲۵ میلی گرم گذاشته شود. بیماران دریافت کننده قرص‌های ۳۰ میلی گرم باید محلول خوراکی ۲۵ میلی گرم را دریافت کنند. قرص‌های خوراکی باز شونده در دهان (Ablify Dismelt®) با قرص‌های سریع باز شونده (Ablify®)، Bioequivalent هستند.

اختلال دو قطبی I (مانیک حاد یا دوره‌های مختلط): کودکان  $\leq 10$  سال: خوراکی دوز آغازین: روزانه ۲ میلی گرم برای ۲ روز استفاده می‌شود. در ادامه با ۵ میلی گرم روزانه برای ۲ روز با یک افزایش دوز به منظور رسیدن به دوز هدف یعنی روزانه ۱۰ میلی گرم به صورت درمان تک دارویی یا به صورت همراه با لیتیم یا والپروئیک اسید انجام می‌شود؛ افزایش‌های دوز بعدی ممکن است در افزایش‌های ۵ میلی گرمی، تا رسیدن به حداکثر مقدار یعنی ۳۰ میلی گرم در روز صورت گیرد.

تحریک پذیری همراه شده با اختلال autistic: کودکان  $\leq 6$  سال: به صورت خوراکی دوز آغازین: ۲ میلی گرم برای ۷ روز، ادامه با یک افزایش به منظور رسیدن به دوز هدف، روزانه یعنی ۵ میلی گرم در روز صورت می‌گیرد؛ افزایش‌های دوز بعدی ممکن است در افزایش‌های ۵ میلی گرمی در حد فاصل  $\geq 1$  هفته صورت می‌گیرد و در صورت نیاز، به دوز ۱۵ میلی گرم در روز افزایش می‌یابد.

اسکیزوفرنی: نوجوانان  $\geq 13$  سال: به صورت خوراکی، دوز آغازین: ۲ میلی گرم برای ۲ روز، ادامه با ۵ میلی گرم روزانه برای ۲ روز با یک افزایش به دوز هدف، یعنی ۱۰ میلی گرم روزانه صورت می‌گیرد، افزایش دوز بعدی ممکن است در افزایش‌های ۵ میلی گرمی تا حداکثر ۳۰ میلی گرم در روز صورت گیرد (نشان داده نشده است که ۳۰ میلی گرم در روز کارآمدتر از ۱۰ میلی گرم در روز باشد).

#### دوزبندی در افراد مسن:

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود.

#### دوزبندی در اختلال کلیوی:

به تنظیم دوز احتیاج نیست.

دوزبندی در اختلال کبدی :

به تنظیم دوز احتیاج نیست.

اشکال دارویی: U.S

تزریقی، محلول:

7/5 mg/ml(1/3mL) : Ablify

محلول، خوراکی:

1mg/ml (150mL) Ablify®

قرص، خوراکی:

Ablify ®: 2، 5، 10، 15، 20، 30 میلی گرم

قرص، باز شونده در دهان، خوراکی

Ablify Discmelt ®: 10 میلی گرم

Ablify Discmelt ®: 15 میلی گرم

طریقه‌ی مصرف:

تزریقی: فقط به صورت I.M. استفاده شود، به صورت S.C یا I.V. تزریق نشود، به آرامی داخل قسمت عمیق ماهیچه تزریق شود.

خوراکی: می‌تواند با غذا یا بدون غذا مصرف شود. قرص و محلول خوراکی قابل تبدیل بریک پایه mg-per-mg، واحد 25 میلی گرم هستند.

قرص باز شونده در دهان: از قسمت ورق پستی قرص را از فویل پلیستر خارج کنید (قرص را از طریق فشار دادن از پلیستر خارج نکنید). قرص را نصف نکنید.

موارد مصرف :

خوراکی: درمان نگه دارنده و درمان اسکیزوفرنی حاد؛ مانیک و دوره‌های اختلاط حاد و درمان نگه دارنده اختلال دو قطبی I به صورت درمان تک دارویی یا به صورت همراه با والپروئیک اسید یا لیتیوم، درمان ضمیمه‌ای اختلال افسردگی شدید، درمان تحریک پذیری همراه شده با اختلال autistic.

تزریقی: آژیتاسیون همراه شده با اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی I.

واکنش‌های ناخواسته‌ی مهم :

سیستم عصبی مرکزی: سردرد، آژیتاسیون، بی خوابی، اضطرابی، EPS، خواب آلودگی،

بی قراری حرکتی

گوارشی: افزایش وزن، تهوع، استفراغ، یبوست، سوهاضمه

منع مصرف:

در صورت حساسیت شدید به Aripiprazole یا هر یک از اجزای فرمولاسیون آن

هشدارها/پیش‌بینی‌ها:

هشدارهای روانپزشکی مهم:

رفتار یا افکار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار و رفتار خودکشی گرایانه در کودکان، نوجوانان و جوانان (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روانپزشکی را افزایش می‌دهند. Aripiprazole برای درمان افسردگی الحاقی در کودکان از FDA تأییدیه نگرفته است.

نسخه‌ها باید برای حداقل مقدار با مراقبت خوب از بیماران نوشته شود.

نگرانی‌های مربوط به واکنش‌های ناخواسته:

هدایت الکتریکی قلبی تغییر یافته، دیسکرازی خونی، اثرات مغزی-عروقی، علائم اکستراپیرامیدال، هایپرگلیسمی، سندرم بدخیمی نورولپیتیک، افت فشار خون وضعیتی، خواب آلودگی و افزایش وزن

نگرانی مرتبط با بیماری:

بیماری قلبی-عروقی، بیماری پارکینسون، تشنج و دمانس. در رابطه با دمانس: بیماران مسن با اختلال سایکوز مرتبط با دمانس تحت درمان با ضدافسردگی‌ها در یک خطر افزایش یافته مرگ در مقایسه با دارو نما قرار دارند.

تداخلات دارویی:

داروهایی که ریسک C هستند (Monitor therapy):

Alcohol (Ethyl) Amphetamines, Acetylcholinesterase Inhibitors (central), CYP2D, Inhibitors (Moderate), CNS Depressants CYP 3A4 Inhibitors (moderate), CYP 3A4 Inducers (strong), Hydroxyzine, Dasatinib, Darunavir, Methylphenidate, Lithium formulations, Selective serotonin reuptake Inhibitors

داروهایی که ریسک D هستند (Consider therapy modification):

Carbamazepine, Anti-parkinsons Agent

داروهایی که ریسک X هستند (Avoid combination):

Metoclopramide

**تداخلات با اتانول/ مواد غذایی/ گیاهان:**

اتانول: ممکن است دپرسیون CNS را افزایش دهد.

گیاه: St John's wort ممکن است سطوح Aripiprazole را کاهش دهد.

**ریسک فاکتور بارداری: C**

شیردهی:

ورود به شیر مادر نامعلوم است / توصیه نمی‌شود.

**ملاحظات تغذیه با شیر مادر**

بر پایه اطلاعات محدود گزارش شده، مقدار کمی از Aripiprazole در شیر مادر وجود داشته است.

**پارامترهای تحت نظارت:**

وزن باید قبل از درمان، در ۴ هفته، ۸ هفته، ۱۲ هفته و سپس هر ۳ ماه یکبار بعد از درمان تعیین شود.

**مکانیسم عمل**

Aripiprazole یک ضدسایکوزبا ساختار کینولینون است که تمایل شدیدی برای اتصال به رسپتورهای  $5-HT_{1A}$ ،  $D_3$ ،  $D_2$  و  $5-HT_{2A}$  دارد؛ تمایل متوسطی برای گیرنده‌های  $D_4$ ،  $5-HT_{2c}$ ،  $5-HT_7$ ،  $\alpha_1$  adrenergic و  $H_1$  دارد. هم‌چنین تمایل متوسطی برای اتصال به serotonin reuptake transporter دارد، تمایلی برای اتصال به گیرنده‌های Muscarinic (cholinergic) ندارد. عملکردهای Aripiprazole به صورت یک partial agonist روی گیرنده‌های  $D_2$  و  $5-HT_{1A}$  و به صورت یک antagonist روی گیرنده  $5-HT_{2A}$  است.

**فارماکودینامیک/ کینتیک:**

- شروع اثر: دوز آغازین: ۱ تا ۳ هفته
- جذب: به خوبی جذب می‌شود.
- توزیع:  $V_d$ : ۴/۹ کیلوگرم برلیتر
- پروتئین باندینگ: بیش از ۹۹ درصد، اصولاً به آلبومین
- متابولیسم: کبدی، به وسیله  $CYP2D6$ ،  $CYP3A4$  متابولیزه می‌شود.
- فراهمی زیستی: I.M.: ۱۰۰ درصد، قرص: ۸۷ درصد
- نیمه عمر حذف دارو: Aripiprazole: ۷۵ ساعت

- زمان پیک، پلاسمایی: I.M.: ۱ تا ۳ ساعت، قرص: ۳ تا ۵ ساعت.
- دفع از طریق: مدفوع، ادرار

## Asenapine

### هشدارهای ویژه:

FDA اعلام کرده که موارد جدی واکنش‌های آلرژیک در اثر استفاده Asenapine گزارش شده است. یک واکنش آلرژیک تیپ I (مانند، آنافیلاکسی، آنژیوادم، دیس پنه، تاکی کاردی و راش) با استفاده از Asenapine رخ داده که گزارش شده است. بعضی از واکنش‌های آلرژیک در اولین دوز دارویی رخ داده است، به همه‌ی بیمارانی که دریافت کننده‌ی Asenapine هستند باید درباره‌ی علائم و نشانه‌های واکنشی آلرژیک جدی توضیح داده شود.

استفاده از ضد سایکوزها در طول ۳ ماهه‌ی سوم بارداری یک خطر برای حرکات عضلانی غیرنرمال (علائم اکستراپیرامیدال) و علائم قطع دارو در نوزادان به دنبال وضع حمل به شمار می‌آید. علائم در نوزاد ممکن است شامل بی‌قراری، اختلال تغذیه، هایپرتونی، هایپوتونی، خواب آلودگی و لرزش باشد. این اثرات در میزان شدت، متفاوت هستند و ممکن است خود محدود شونده باشند. (در چند ساعت یا چند روز فروکش کند) یا نیاز به بستری باشد. زنانی که داروی ضدسایکوز دریافت می‌کنند، در صورت باردار شدن نباید دارویشان را قطع کنند (قطع ناگهانی دارو توصیه نشده است)، اما باید با پزشک خانواده‌شان مشورت کنند. زنان دریافت کننده‌ی داروی ضدسایکوز، که قصد دارند باردار شوند باید درباره نگرانی درمان با پزشک خانواده خود گفتگو کنند. هر اثر ناخواسته‌ای در نوزاد باید گزارش شود.

### نام‌های تجاری: U.S.

Saphris®

### دسته‌بندی فارماکولوژیک:

عامل ضد مانیک

عامل ضد سایکوز، آتپیکال

### دوزبندی در بزرگسالان:

توجه ایمنی دوزها < ۲۰ میلی گرم روزانه ارزیابی نشده است.

اسکیزوفرنی: زیر زبانی

درمان حاد دوز آغازین: ۵ میلی گرم دوبار در روز. دوزهای روزانه < ۲۰ میلی گرم در روز



## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۱۳۷

در مطالعات بالینی به نظر می‌رسد که هیچ سود اضافه‌ای را در بر نخواهد داشت..  
درمان نگه دارنده: دوز آغازین ۵ میلی‌گرم، امکان افزایش به ۱۰ میلی‌گرم روزی ۲ بار بعد از ۱ هفته در صورت تحمل وجود دارد.  
اختلال دو قطبی: زیر زبانی  
مونوتراپی دوز آغازین: ۱۰ میلی‌گرم روزانه ۲ بار، اگر تحمل نشود به ۵ میلی‌گرم روزی ۲ بار کاهش می‌یابد.  
درمان چند دارویی (بالیتوم یا والپروات): ۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز امکان افزایش به ۱۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز در صورت تحمل وجود دارد.

### دوزبندی در افراد مسن:

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود.

### دوزبندی در اختلال کلیوی:

نیاز به تنظیم دوز نیست.

### دوزبندی در اختلال کبدی :

اختلال کبدی خفیف تا متوسط (Child – pugh class A-B): نیاز به تنظیم دوز نیست.

اختلال کبدی شدید (Child puhg class C): نباید استفاده شود.

### اشکال دارویی: U.S.

قرص، زیر زبانی:

Saphris®: ۵ میلی‌گرم [بی طعم]

Saphris®: ۵ میلی‌گرم [طعم آلبالو]

Saphris®: ۱۰ میلی‌گرم [بی طعم]

Saphris®: ۱۰ میلی‌گرم [با طعم آلبالو]

### دستور مصرف :

قرصهای زیر زبانی باید زیر زبان گذاشته شود و اجازه داده شود تا متلاشی شود. از شکستن، جویدن یا بلعیدن خودداری شود. از خوردن یا آشامیدن برای حداقل ۱۰ دقیقه بعد از مصرف اجتناب شود.

موارد مصرف :

درمان اسکیزوفرنی حاد و نگره دارنده درمان مانیای حاد یا دوره‌های مختلط همراه با اختلال دو قطبی I (به صورت مونوتراپی یا در ترکیب با لیتیوم یا والپروات)

واکنش‌های مهم ناخواسته :

- سیستم عصبی مرکزی: بی‌خوابی، خواب آلودگی، علائم اکستراپیرامیدال، سردرد، آکاتزی، عدم تعادل
- غدد درون ریز و متابولیسم: هایپرتری گلسیریدمی

موارد منع مصرف :

حساسیت مفرط به Asenapine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون

نگرانی‌های مرتبط به واکنش ناخواسته:

دیسکرازی خون، اثرات مغزی-عروقی، علائم اکستراپیرامیدال، هایپرگلیسمی، حساسیت شدید، سندرم بدخیمی نورولپتیک، افت فشار وضعیتی، خواب آلودگی، اندیشه پردازی خودکشی گرایانه و افزایش وزن

نگرانی‌های مرتبط با بیماری:

بیماری قلبی-عروقی، اختلال کبدی، هایپرپرولاکتینمی، بیماری پارکینسون، تشنج و دمانس. در رابطه با دمانس: بیماران مسن با سایکوز مرتبط با دمانس تحت درمان با ضد افسردگی‌ها در یک خطر افزایش یافته مرگ در مقایسه با دارو نما قرار دارند.

جمعیت‌های خاص:

افراد مسن

تداخلات دارویی :

داروهایی که ریسک c هستند (Monitor therapy):

Abiraterone Acetate, Alfuzosin, Alcohol (Ethyl), Acetylcholinesterase Inhibitors (central), Ciprofloxacin, chloroquine, Amphetamines, Hydroxyzine, Fluvoxamine, Cyproterone, CNS depressants, Tetra benzazine, MAO Inhibitors, Lithium formulations, SSRIs, paroxetine, Methyl phenidate

داروهایی که ریسک D هستند (consider therapy modification):

Dopamin Agonist (Anti parkinson's Agents)

داروهایی که ریسک x هستند (Avoid combination):

Metoclopramide, Pimozide, Quinine, Thioridazine, Ziprasidone

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

ورود به داخل شیر مادر نامعلوم است / توصیه نشده است

پارامترهای تحت نظارت:

وزن باید قبل از درمان و در طول درمان تعیین شود.

مکانیسم عمل:

Asenapine یک Dibenzo – oxepino pyrrole atypical anti psychotic همراه با فعالیت mixed serotonin- Dopamin antagonist است. آن تمایل زیادی برای اتصال به رسپتورهای 5- $\alpha_2$  adrenergic,  $\alpha_1$ ,  $D_{1-4}$ , 5-HT<sub>5-7</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, HT<sub>1A</sub> adrenergic دارد. تمایل متوسطی برای اتصال به رسپتورهای H<sub>2</sub> دارد. Asenapine تمایل چندانی برای گیرنده‌های موسکارینی ندارد. تمایل باندینگ با رسپتور D<sub>2</sub> 19 بار از تمایل برای 5-HT<sub>2a</sub> کمتر است.

- فارماکودینامیک / کینتیک:
- جذب: سریع
- توزیع: Vd: حدود ۲۰ تا ۲۵ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: ۹۵ درصد
- متابولیسم: کبدی
- فراهمی زیستی: زیر زبانی: ۳۵ درصد، اگر جویده شود کاهش می‌یابد (<۲٪)؛ اگر با غذا یا مایع مصرف شود کاهش می‌یابد.
- نیمه عمر حذفی: ترمینال: حدود ۲۴ ساعت
- زمان پیک غلظت، پلاسمایی: ۰/۵ تا ۱/۵ ساعت
- دفع: از طریق ادرار و مدفوع

## Atomoxetine

نام‌های تجاری: U.S.

- Strattera®

نام‌های تجاری: Canada

- Strattera®

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

مهارکننده‌ی باز جذب نوراپی نفرین، اختصاصی

اشکال دارویی:

کپسول، خوراکی:

Strattera : ۱۰mg، ۱۸mg، ۲۵mg، ۴۰mg، ۶۰mg، ۸۰mg، ۱۰۰mg

موارد مصرف:

درمان اختلال کم توجهی و بیش‌فعالی (ADHD)

عوارض ناخواسته مهم:

سیستم عصبی مرکزی: سردرد، خواب‌آلودگی، بی‌خوابی

گوارشی: خشکی دهان، تهوع، درد شکمی، کاهش اشتها، استفراغ

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به Atomoxetine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، استفاده همزمان یا در

فاصله‌ی ۱۴ روز از مهارکننده‌های MAO؛ گلوکوم با زاویه بسته.

هشدارها/نگرانی‌ها:

نگرانی‌های مرتبط به اثرات نامطلوب:

رفتارهای تهاجمی، واکنش‌های آلرژیک، رخدادهای قلبی-عروقی، سمیت کبدی، نعوظ

غیرطبیعی و مداوم آلت

نگرانی‌های مرتبط با بیماری:

هایپرتنشن، اختلالات روان‌پزشکی، احتباس ادراری

جمعیت ویژه:

کودکان: در کودکان با احتیاط مصرف شود، ممکن است خطر عقاید خودکشی گرایانه

افزایش یابد.

تداخلات دارویی:

MAO Inhibitors و اتانول

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

ورود به داخل شیرمادر نامعلوم است / استفاده محتاطانه

مکانیسم عمل:

به طور اختصاصی باز جذب نوراپی نفرین را مهار می کند (Ki ۴.۵nM) با فعالیت کم یا عدم فعالیت و با مهار سایت رسپتورهای نورونی، جذب دیگر پمپ هارا مانع می شود.

فارماکوکینتیک / دینامیک:

- جذب: سریع
- توزیع  $V_d$ : I.V.: ۰/۸۵ L/kg
- پروتئین باندینگ: ۹۸ درصد، اصولاً به آلبومین
- متابولیسم: کبدی
- فراهمی زیستی: ۶۳ درصد در متابولیزه گرهای قوی، ۴ درصد در متابولیزه گرهای ضعیف نیمه عمر - حذف: Atomoxetine: ۵ ساعت (تا ۲۴ ساعت در متابولیزه گرهای ضعیف)، متابولیت‌های فعال: hydroxyatomoxetine - ۴/۶ تا ۸ ساعت؛ N-desmethyatomoxetine ۶ تا ۸ ساعت (۳۴ تا ۴۰ ساعت در متابولیزه گرهای ضعیف)
- زمان پیک، پلاسمایی: ۱ تا ۲ ساعت
- دفع: ادراری، مدفوع

## Benzotropine

نام‌های تجاری: U.S.

Cogentine®

نام‌های تجاری: Canada

Apo- Benzotropine®

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

عامل ضد پارکینسون، آنتی کولینرژیک

آنتی کولینرژیک

۱۴۲ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

اشکال دارویی:

تزریقی، محلول، بصورت mesylate

1Mg/ml: Cogentin®

قرص، خوراکی، به صورت mesylate

موارد مصرف:

درمان الحاقی بیماری پارکینسون، درمان علائم اکستراپیرامیدال که توسط دارو القا شده است (به استثنای حرکت پریشی دیررس)

واکنش‌های ناخواسته مهم:

تاکی کاردی، اختلال حافظه، راش، حمله قلبی، یبوست، احتباس ادراری، تاری دید، تب

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به Benzotropine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، انسداد پیلوریک یا دئودنال، زخم معده؛ انسداد گردن مثانه، عدم انقباض عضلات مجاری بدن و باقی ماندن آنها در حال انقباض دائم، میاستنی گراویس، کودکان زیر ۳ سال

هشدارها / نگرانی‌ها:

نگرانی‌های مرتبط با عوارض ناخواسته:

هایپرترمی، اثرات CNS، ضعف

نگرانی‌های مرتبط با بیماری:

بیماری قلبی - عروقی، انسداد GI، گلوکوم، اختلال کبدی، هایپرپلازی پروستات، تنگی مجاری ادرار، اختلال کلیوی

جمعیت‌های خاص:

افراد مسن، کودکان

تداخلات دارویی:

اتانول

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

ورود به داخل شیرمادر معلوم نیست / استفاده محتاطانه

مکانیسم عمل :

هم دارای اثرات Antihistaminic و هم Anticholinergic هستند. فعالیت آنتی کولینرژیک در محیط in Vitro مشابه Atropine است. در محیط In vivo در حدود نصف فعالیت Atropine را دارد. داده‌های مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که فعالیت Antihistaminic دارد و مدت فعالیت آنتی هیستامینی benztropine مانند pyrilamin maleate است. همچنین ممکن است مانع بازجذب و نگه داری dopamine شود، و از این طریق فعالیت Dopamine ادامه می‌یابد.

فارماکودینامیک/کینتیک :

- شروع اثر؛ خوراکی: در ۱ ساعت، تزریقی: در ۱۵ دقیقه
- متابولیسم: کبدی
- فراهمی زیستی: ۲۹ درصد.

## Bromocriptine

نام‌های تجاری: U.S.

- Cycloset® ؛
- Parlodel ® ؛
- Parlodel ® Snap Tabs®

نام‌های تجاری: Canada

- Apo-Bromocriptine ® ؛
- Dom- Bromocriptine ؛
- PMS- Bromocriptine

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

عامل ضد پارکینسون، آگونیست دوپامین؛

عامل ضد دیابت، آگونیست دوپامین،

مشتق Ergot

اشکال دارویی: U.S.

کپسول، خوراکی: ۵ میلی گرم

Parlodel ®: ۵ میلی گرم

قرص، خوراکی: ۲/۵ میلی گرم

Cycloset ®: ۰/۸ میلی گرم

Parloadel® Snap Tabs®: ۲/۵ میلی‌گرم [خط دار]

موارد مصرف:

درمان هایپرپرولاکتینمیا همراه شده با آمنوره، درمان هایپرپرولاکتینمیا با یا بدون گالاکتوره، ناباروری، یا هایپوگنادیسم؛ درمان آدنومای ترشح پرولاکتین، درمان آکرومگالی، درمان بیماری پارکینسون

Cycloset®: مدیریت دیابت ملیتوس نوع II (غیروابسته به انسولین NIDDM) به صورت

یک ضمیمه به رژیم غذایی و ورزش

فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع اثر: Parloadel®: کاهش اثر پرولاکتین، ۱ تا ۲ ساعت
- توزیع:  $V_d$ : حدود ۶۱ لیتر
- پروتئین باندینگ: ۶ تا ۹۰ درصد (قاعدتاً آلبومین)
- متابولیسم: کبدی
- فراهمی زیستی: Parloadel®: ۲۸ درصد؛ Cycloset®: ۶۵ تا ۹۵ درصد
- نیمه عمر حذفی: Cycloset®: حدود ۶ ساعت؛ Parloadel®: ۲ فازه: ترمینال: ۱۵ ساعت (رنج: ۸ تا ۲۰ ساعت)
- زمان پیک، سرمی: Parloadel: ۱ تا ۳ ساعت؛ Cycloset®: ۳۵ دقیقه
- دفع از طریق: مدفوع، ادرار

## Bupropion

نام‌های تجاری: U.S.

- Aplenzin™
- Bupropion SR®
- Budeprion XL®
- Buproban®
- Wellbutrin SR®
- Wellbutrin XI®
- Wellbutrin®
- Zyban®

نام‌های تجاری: Canada

- Ava-Bupropion SR
- Bupropion SR®
- Novo- Bupropion SR



- PMS-Bupropion SR
- Ratio – Burpropion SR
- Sandoz- Bupropion SR
- Well butrin ® SR
- Wellbutrin ® xl
- Zyban ®

#### دسته‌بندی فارماکولوژیک :

ضدافسردگی، مهارکننده‌ی باز جذب دوپامین  
کمک به ترک سیگار

#### دوزبندی در افسردگی بزرگسالان: خوراکی

فرم سریع آزاد شونده نمک هیدروکلراید: ۱۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز؛ بعد شروع به سمت ۱۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز صورت می‌گیرد؛ امکان افزایش به سمت دوز ماکزیمم یعنی ۴۵۰ میلی‌گرم در روز وجود دارد.

فرم آهسته رهش نمک هیدروکلراید: دوز آغازین: ۱۵۰ میلی‌گرم در روز در صبح، در صورت تحمل امکان افزایش دوز به ۶۰۰ میلی‌گرم در روز ۴ بار در روز وجود دارد؛ دوز هدف: دریافت ۳۰۰ میلی‌گرم در روز به صورت ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز  
فرم پیوسته رهش:

نمک هیدروکلراید: دوز آغازین: ۱۵۰ میلی‌گرم در روز در صبح، امکان افزایش دوز تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز در ۴ دوز منقسم وجود دارد.  
دوز ماکزیمم: ۴۵۰ میلی‌گرم در روز.

نمک هیدروبرماید (Aplenzin<sup>TM</sup>): دوز هدف: ۳۴۸ میلی‌گرم در روز. برای بیمارانی که قبلاً روی bupropion نبودند: دوز آغازین: ۱۷۴ میلی‌گرم در روز در صبح، امکان افزایش دوز تا ۳۴۸ میلی‌گرم در روز در ۴ دوز منقسم وجود دارد؛ دوز ماکزیمم: ۵۲۲ میلی‌گرم در روز.  
توجه: مقدار ۱۷۴ میلی‌گرم معمولاً در دسترس نیست؛ قرص ۳۴۸ میلی‌گرمی را نمی‌توان نصف کرد.

تغییر از فرمولاسیون نمک هیدروکلراید (مانند Wellbutrin Immediaterelease) به فرمولاسیون نمک هیدروبرماید (Aplenzin<sup>TM</sup>): توجه: بیماران تحت درمان با بوپروپیون هیدروکلراید، ۲ بار در روز می‌توانند به یکی والان یک بار در روز بوپروپیون هیدروبرماید تغییر دهند.

۱۵۰ میلی‌گرم بوپروپیون هیدروکلراید با ۱۷۴ میلی‌گرم بوپروپیون هیدروبرماید هم ارز

است. ۳۰۰ میلی‌گرم بوپروپیون هیدروکلراید با ۳۴۸ میلی‌گرم بوپروپیون هیدروبرماید هم‌ارز است. ۴۵۰ میلی‌گرم بوپروپیون هیدروکلراید با ۵۲۲ میلی‌گرم بوپروپیون هیدروبرماید هم‌ارز است.

**SAD (Wellbutrin XL®):** خوراکی: دوز آغازین: ۱۵۰ میلی‌گرم در روز در صبح، اگر تحمل شود، امکان افزایش دوز بعد ۱ هفته تا ۳۰۰ میلی‌گرم در روز وجود دارد. توجه: درمان پروفیلاکسی برای بیمارانی که با دوره‌های افسردگی مکرر و اختلال مهم مواجه هستند باید خودداری شود.

**ترک سیگار (Zyban®):** خوراکی: آغاز با ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه یک بار تا ۳ روز، به ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه ۲ بار افزایش می‌یابد؛ درمان باید برای ۷ تا ۱۲ هفته ادامه یابد.

#### دوزبندی افراد مسن:

افسردگی: خوراکی (نمک هیدروکلراید)، دوز آغازین: ۳۷/۵ میلی‌گرم قرص سریع آزاد شونده ۲ بار در روز یا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز قرص‌های سریع باز شونده. در صورت تحمل هر ۳ تا ۴ روز ۳۷/۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم افزایش می‌دهیم. شواهدی وجود دارد که افراد مسن به ۱۵۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم پاسخ می‌دهند، اما برخی ممکن است که به دوزهای بالا احتیاج داشته باشند.

#### دوزبندی در اختلال کلیوی:

با احتیاط استفاده شود و کاهش دوز بررسی شود، اطلاعات فارماکوکینتیک نشان می‌دهد حذف بوپروپیون و متابولیت‌های فعال آن ممکن است کاهش یابد.

#### دوزبندی در اختلال کبدی:

اختلال کبدی خفیف تا متوسط: با احتیاط استفاده شود و یا تکرار دوز کاهش یابد.

سیروز کبدی شدید: با احتیاط زیاد مصرف شود.

دوز ماکزیمم:

**Aplezin™:** ۱۷۴ میلی‌گرم یک روز در میان

**Well butrin®:** ۷۵ میلی‌گرم در روز

**Well butrin SR®:** ۱۰۰ میلی‌گرم در روز یا ۱۵۰ میلی‌گرم یک روز در میان

**Well butrin XL®:** ۱۵۰ میلی‌گرم یک روز در میان

® Zyban: ۱۵۰ میلی‌گرم یک روز در میان

#### اشکال دارویی: U.S

قرص، خوراکی، به صورت هیدروکلراید: ۷۵ میلی‌گرم [ژنریک ® Wellbutrin]، ۱۰۰

میلی‌گرم [ژنریک ® Wellbutrin]

® Wellbutrin: ۷۵ میلی‌گرم، ۱۰۰ میلی‌گرم

قرص، پیوسته رهش، خوراکی، به صورت هیدروبرماید:

™ Aplenzin: ۱۷۴ میلی‌گرم، ۳۴۸ میلی‌گرم، ۵۲۲ میلی‌گرم

قرص، پیوسته رهش، خوراکی، به صورت هیدروکلراید: ۱۰۰ میلی‌گرم [ژنریک

® Wellbutrin SR]، ۱۵۰ میلی‌گرم [ژنریک ® Wellbutrin SR]، ۱۵۰ میلی‌گرم [ژنریک

® Wellbutrin XL]، ۱۵۰ میلی‌گرم [ژنریک ® Zyban]، ۲۰۰ میلی‌گرم [ژنریک

® Wellbutrin XL].

۳۰۰ میلی‌گرم [ژنریک ® Wellbutrin XL].

® Budeprion SR: ۱۰۰ میلی‌گرم شامل tartaraine [ژنریک ® Wellbutrin XL].

® Budeprion SR: ۱۵۰ میلی‌گرم [ژنریک ® Wellbutrin XL].

® Budeprion XL: ۱۵۰ میلی‌گرم [ژنریک ® Wellbutrin XL].

® Budeprion XL: ۳۰۰ میلی‌گرم شامل tartarazine [ژنریک ® Wellbutrin XL].

قرص آهسته رهش خوراکی، به صورت هیدروکلراید

® Wellbutrin SR: ۱۰۰ میلی‌گرم، ۱۵۰ میلی‌گرم، ۲۰۰ میلی‌گرم

® Zyban: ۱۵۰ میلی‌گرم

#### طریقه‌ی مصرف:

می‌تواند بدون وعده غذایی مصرف شود. Zyban و قرص‌های پیوسته رهش

(فرمولاسیون‌های نمک هیدروبرماید و هیدروکلراید) باید بلعیده شود. از نصف کردن و جویدن

خودداری شود. روکش محافظ قرص پیوسته رهش ممکن است در طول گذار از GI باقی مانده

باشد و یا از طریق مدفوع، دفع شود.

#### موارد مصرف:

درمان اختلال افسردگی شدید و در ترک سیگار

**مسائل ایمنی دارویی:**

مسائل صدای مشابه/ شکل مشابه:

Aplenzin™ ممکن است با Albenza، Relenza اشتباه شود.

Bupropion ممکن است با Buspirone اشتباه شود.

Wellbutrin XL ممکن است با Wellbutrin SR اشتباه شود.

Zyban ممکن است با Diovan اشتباه شود.

**واکنش‌های ناخواسته‌ی مهم:**

- قلبی - عروقی: تاکی کاردی
- سیستم عصبی مرکزی: سردرد، بی خوابی
- گوارشی: خشکی دهان، کاهش وزن، تهوع
- تنفسی: التهاب گلو

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به بوپروپیون یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، اختلال تشنج، سابقه‌ی بی‌اشتهایی عصبی، استفاده در فاصله‌ی ۱۴ روزه با مهارکننده‌های MAO؛ بیمارانی که دستخوش توقف ناگهانی اتانول یا خواب‌آورها هستند (شامل بنزودیازپین‌ها)؛ بیمارانی دریافت‌کننده‌ی دیگر اشکال داروئی بوپروپیون

**هشدارها / احتیاطات:**

- اثرات عصبی روان پزشکی (استفاده در ترک سیگار)
- رفتار/افکار خودکشی گرایانه (استفاده در درمان اختلالات روان پزشکی)
- هشدارهای روان پزشکی مهم (استفاده در درمان اختلالات روان پزشکی):
- افکار/رفتار خودکشی گرایانه (استفاده در درمان اختلالات روان پزشکی):  
ضد افسردگی‌ها خطر افکار و رفتار خودکشی گرایانه را در کودکان، نوجوانان و افراد جوان (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان پزشکی افزایش می‌دهد. بوپروپیون برای استفاده در کودکان از FDA تأییدیه نگرفته است.

**نگرانی‌های مرتبط با عوارض ناخواسته :**

تحریک CNS، اختلال ادراکی، واکنش‌های حساسیتی مفرط تأخیری، تشنج، اختلال

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۱۴۹

عملکردی جنسی، از دست دادن وزن و اثر عصبی روان پزشکی (استفاده در ترک سیگار)،  
رخدادهای عصبی- روان پزشکی جدی، شامل افسردگی و افکار خودکشی گرایانه و خودکشی،  
در اثر استفاده مشاهده شده است.

### نگرانی مربوط به بیماری:

بیماری قلبی- عروقی، اختلال کبدی، اختلال کلیوی، مانیا. هایپومانیا. بوپروپیون برای  
افسردگی دو قطبی تأییدیه FDA را دریافت نکرده است.

### جمعیت ویژه:

افراد مسن

### مسائل مربوط به اشکال دارویی:

قرص‌های پیوسته رهش: روکش‌های قرص پیوسته رهش ممکن است در مسیر GI باقی  
بماند و در مدفوع مشاهده شود.

### تداخلات دارویی:

#### داروهایی که ریسک C هستند (monitor therapy):

Cyproterone, Quazepam, Tramadol, Tricyclic Antidepressants

#### داروهایی که ریسک D هستند (consider modification therapy):

Atomoxetine, Codeine, loperidone, Tetrabenazine

#### داروهایی که ریسک X هستند (Avoid combination):

MAO Inhibitors, Thioridazine, m Pimozide

### تداخلات اتانول / مواد غذایی / گیاهان:

اتانول، kava kava, st john's wort, valerian

### ریسک فاکتور بارداری: C

### شیر دهی:

وارد شیر مادر می‌شود/توصیه نشده است.

### پارامترهای تحت نظارت:

وزن بدن، وضعیت ذهنی برای افسردگی، تصور خودکشی (بخصوص در شروع درمان یا  
هنگامی که دوز را کاهش یا افزایش می‌دهیم)، اضطراب، عملکرد اجتماعی، مانیا، حمله‌ی هراس

وقتی برای درمان ADHD استفاده می‌شود، از جهت خطر قلبی-عروقی ارزیابی شود، فشار خون و سرعت ضربان قلب قبل از ECG بررسی شود.

**مکانیسم عمل:**

به طور ساختاری، ضد افسردگی Aminoketone متفاوت از همه‌ی ضد افسردگی‌های دیگر است؛ مانند دیگر ضد افسردگی‌ها مکانیسم فعالیت بوپروپیون به طور کامل مشخص نیست. و یک مهارکننده‌ی نسبتاً "ضعیف جذب نورونی نور اپی نفرین و دوپامین است و مونو آمین اکسیداز یا باز جذب سروتونین را مهار نمی‌کند. عمده‌ی مکانیسم عمل از طریق dopaminergic و یا noradrenergic است.

**فارماکودینامیک/کینتیک:**

- جذب: سریع
- توزیع: v<sub>d</sub>: حدود ۲۰ تا ۴۷ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: ۸۴ درصد
- متابولیسم: کبدی
- نیمه عمر: ۳ تا ۴ ساعت
- حذف: ۹ ± ۲۱ ساعت؛ Hydroxybupropion: ۵ ± ۲۰ ساعت، متابولیت:
- Erythrohydrobupropion: ۵ ± ۲۴ ساعت؛
- Threohydrobupropion: ۸ ± ۳۱ ساعت. ۹ ± ۵۱ ساعت.
- زمان پیک، سرمی:
- Bupropion: سریع آزاد شونده: در ۲ ساعت، آهسته رهش: در ۳ ساعت، پیوسته رهش: حدود ۵ ساعت
- Hydroxybupropion: Metabolite: سریع آزاد شونده: حدود ۳ ساعت؛ پیوسته رهش، آهسته رهش: حدود ۶ تا ۷ ساعت
- دفع از طریق: ادرار، مدفوع

## Buspirone

نام‌های تجاری: Canada

- Apo-buspirone
- Buspar ®
- Buspires
- Busab ®
- Co Buspirone
- Dom- Buspirone
- Gen- Buspirone
- Lin Buspirone
- Mylan – Buspirone
- Novo- Buspirone
- Nu- Buspirone
- PMS- Buspirone
- Ratio- Buspirone
- Riva – Buspirone

### دسته‌بندی فارماکولوژی

ضد اضطراب، موارد متفرقه

### دوزبندی در بزرگسالان:

در اختلال اضطراب (GAD): دوز خوراکی: ۱۵ میلی‌گرم در روز (۷/۵ میلی‌گرم روزانه ۲ بار)؛ امکان افزایش ۵ میلی‌گرم در روز هر ۲ تا ۳ روز تا ماکزیمم دوز ۶۰ میلی‌گرم در روز وجود دارد. دوز هدف برای اغلب مردم ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز (۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم روزی ۲ بار) می‌باشد.

### دوزبندی در کودکان:

اختلال اضطراب عمومی (GAD): کودکان  $\leq 6$  سال و نوجوانان: دوز خوراکی و آغازین: روزانه ۵ میلی‌گرم؛ افزایش دوز در صورت نیاز در فواصل هفته‌ای در ۵ میلی‌گرم روزانه تا دوز ماکزیمم ۶۰ میلی‌گرم در روز در ۲ تا ۳ در منقسم صورت می‌گیرد.

### دوزبندی در افراد مسن:

دوز خوراکی و آغازین: ۵ میلی‌گرم روزانه ۲ بار، هر ۲ تا ۳ روز در صورت نیاز ۵ میلی‌گرم در روز حتی تا ۲۰ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز نیز افزایش می‌دهیم؛ دوز روزانه ماکزیمم ۶۰ میلی‌گرم در روز است.

**دوزبندی در اختلال کلیوی:**

در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی سطح پلاسما افزایش می‌یابد و سبب طولانی شدن نیمه عمر Buspirone می‌شود. استفاده در بیماران با اختلال کلیوی شدید توصیه نشده است.

**دوزبندی در اختلال کبدی:**

در بیماران با اختلال عملکرد کبدی سطح پلاسما افزایش می‌یابد و سبب طولانی شدن نیمه عمر Buspirone می‌شود. استفاده در بیماران با اختلال کبدی شدید توصیه نشده است.

**اشکال دارویی: U.S.**

قرص، خوراکی به صورت هیدروکلراید: ۵mg، ۷.۵mg، ۱۰ mg، ۱۰ mg، ۳۰mg

**موارد مصرف:**

مدیریت اختلال اضطراب عمومی (GAD)

**واکنش‌های ناخواسته مهم:**

سیستم عصبی مرکزی: عدم تعادل

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به بوسپیرون و هر یک از اجزای فرمولاسیون

**هشدارها / احتیاطات:**

نگرانی‌های مرتبط به اثرات ناخواسته:

سندرم بی‌قراری پا (RLS)

نگرانی‌های مرتبط با بیماری:

اختلال کبدی، اختلال کلیوی

**جمعیت ویژه:**

کودکان

**تداخلات دارویی:**

Hydroxyzine, CNS Depressants, MAO Inhibitors, Macrolide Antibiotics, SSRIs, Antide depressants (Serotonin Reuptake Inhibitors / Antagonists), Calcium channel Blockers, Sibutramin, Yohimbine



**تداخلات اتانول / مواد غذایی / گیاهان :**

اتانول: با مصرف اتانول امکان افزایش دپرسیون CNS وجود دارد.  
مواد غذایی: غذا ممکن است جذب Buspirone را کاهش دهد و همچنین ممکن متابولیسم اولیه کبدی را کاهش دهد، از این طریق فراهمی زیستی Buspirone افزایش می‌یابد. آب گریپ فروت ممکن است غلظت Buspirone را افزایش دهد.  
گیاهان: kavakava, valerian, St John's wort

**ریسک فاکتور بارداری: B**

**شیردهی :**

ورود به داخل شیر مادر معلوم نیست / توصیه نشده است.

**پارامترهای تحت نظارت:**

وضعیت ذهنی، علائم اضطراب

**مکانیسم عمل :**

مکانیسم عمل Buspirone معلوم نیست. Buspirone تمایل زیادی برای رسپتورهای 5-HT<sub>2</sub> و 5-HT<sub>1A</sub> دارد. این دارو تأثیری روی رسپتورهای GABA - GABA - benzodiazepine ندارد بوسپیرون تمایل متوسطی برای اتصال به رسپتورهای D<sub>2</sub> دارد.

**فارماکودینامیک / کینتیک :**

- جذب: سریع
- توزیع: Vd: ۳/۵ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: ۸۶ تا ۹۵ درصد
- متابولیسم: اکسیداسیون کبدی
- فراهمی زیستی: حدود ۴ درصد
- نیمه عمر حذف: ۲ تا ۳ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۴۰ تا ۹۰ دقیقه
- دفع، ادراری، مدفوع

## Butabarbital

نام‌های تجاری: U.S.

Butisol sodion®

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

Barbituate

دوزبندی در بزرگسالان:

اضطراب (اثر آرام‌بخشی): خوراکی: ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم ۳ تا ۴ بار در روز.

بی‌خوابی (خواب‌آوری): خوراکی: ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در موقع خواب

خواب‌آوری قبل از عمل جراحی: خوراکی: ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم ۱ تا ۱/۵ ساعت قبل از

جراحی

دوزبندی در کودکان:

خواب‌آوری قبل از عمل جراحی: خوراکی: ۲ تا ۶ میلی‌گرم، ماکزیمم: ۱۰۰ میلی‌گرم

دوزبندی در افراد مسن:

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود. با احتیاط مصرف شود. اگر نیاز به استفاده باشد، دوز

کاهش می‌یابد.

دوزبندی در اختلال کلیوی:

اگر نیاز به استفاده باشد دوز کاهش می‌یابد.

دوزبندی در اختلال کبدی:

اگر نیاز به استفاده باشد دوز کاهش می‌یابد.

اشکال دارویی:

الگزیر، خوراکی به صورت سدیم:

Butisol sodium ®: ۳۰mg / ۵ml (۴۸۰ml) [شامل ۷٪ اتانول، پروپیلن گلیکول، سدیم

بنزوات، تارترازین]

قرص، خوراکی به صورت سدیم: ۳۰mg، ۵۰mg [خط دار: شامل تارترازین]

موارد مصرف:

آرام‌بخش، خواب‌آور

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به بار بی‌تورات‌ها یا هر یک از اجزای فرمولاسیون؛ پورفیری

هشدارها / احتیاطات:

نگرانی‌های مرتبط با اثرات ناخواسته:

Paradoxial response, hypersensitivity reaction, CNS depression sleep related activities

جمعیت ویژه:

افراد مسن، کودکان

تداخلات دارویی:

داروهایی که ریسک C هستند (Monitor Therapy):

Beta- Blockers, Acetaminophen, Corticosteroids (systemic), CNS depressants, Calcium channel Blockers, Quinidine, Primidone, phenytoin, Felbamate, Dival proex, Theophylline Derivatives, SSRIs, Rifamycin Derivatives, Valproic acid, Thiazide Diuretics

داروهایی که ریسک D هستند (consider therapy modification):

Contraceptive (Progestine), Contraceptive (Estrogen), Chloramphenicol, Lamotrigine, Hydroxyzine, Doxycycline, Cyclosporine, Vitamin k Antagonists, Tricyclic Antidepressants, methadone

تداخلات اتانول / مواد غذایی / گیاهان:

St John's wort, valerian، اتانول

ریسک فاکتور بارداری: D

شیردهی:

داخل شیرمادر وارد ترشح نمی‌شود/ با احتیاط مصرف شود

مکانیسم عمل:

مداخله با ارسال ایمپالس از تالاموس به کورتکس مغز منجر به عدم تعادل در ممانعت

مرکزی و تسهیل مکانیسم‌ها می‌شود.

فارماکودینامیک / کینتیک:

شروع عمل: ۴۵ تا ۶۰ دقیقه

## Carbamazepine

نام‌های تجاری:

- Carbatrol
- Epitol
- Equetro
- Tegretol
- Tegretol- XR
- Tegretol- XR

نام‌های تجاری:

- Apo-Carbamazepine
- Dom- carbamazepine
- Mapezine
- Mylan- Carbamazepine CR
- Nu- carbamazepine
- PMS. Carbamazepine
- Sando2- Carbamazepine
- Taro- Carbamazepine chewable
- Tegretol
- Teva- Carbamazepine

دسته‌بندی فارماکولوژیک :

ضد تشنج، موارد مختلف

دوزبندی:

در بزرگسالان دوزبندی باید براساس پاسخ بیماران و غلظت‌های سرمی آنها تنظیم شود. قرص‌های مصرفی (جویدنی یا دیگر اشکال) در ۲ تا ۳ دوز منقسم روزانه و سوسپانسیون در ۴ دوز منقسم روزانه.

دوز خوراکی در صرع: دوز آغازین: ۴۰۰ میلی‌گرم در روز در ۲ دوز منقسم (قرص پیوسته رهش) یا ۴ دوز منقسم (سوسپانسیون خوراکی)

حداکثر دوز توصیه شده: ۱۶۰۰ میلی‌گرم در روز، به هر حال برخی از بیماران نیاز دارند که دوز مصرفی خود را از ۱/۶ تا ۲/۴ گرم در روز افزایش دهند.

نورالژی زبانی - حلقی یا تری ژمینال: دوز آغازین: ۲۰۰ میلی‌گرم در روز در ۲ دوز منقسم (قرص، قرص پیوسته رهش، یا کپسولهای آهسته رهش) یا ۴ دوز منقسم (سوسپانسیون خوراکی)

همراه با غذا، در صورت نیاز می‌توان به تدریج دوز را ۲۰۰ میلی‌گرم در روز افزایش داد.

دوز نگه دارنده: دوز معمول ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه در ۲ دوز منقسم (قرص،

قرص‌های پیوسته رهش، کپسول‌های پیوسته رهش) یا ۴ دوز منقسم (سوسپانسیون خوراکی)؛ دوز ماکزیمم: ۲۰۰ میلی‌گرم در روز

اختلال دو قطبی: دوز آغازین: ۴۰۰ میلی‌گرم در روز در ۲ دوز منقسم (قرص، قرص پیوسته رهش، یا کپسول‌های پیوسته رهش) یا ۴ دوز منقسم (سوسپانسیون خوراکی)، امکان تنظیم دوز با افزایش واحدهای ۲۰۰ میلی‌گرمی در روز وجود دارد. دوز ماکزیمم، ۱۶۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد.

توجه: Equetro تنها فرمولاسیون اختصاصی دارنده‌ی تاییدیه FDA برای مدیریت اختلال bipolar است.

#### دوزبندی در کودکان :

دزاز باید بنابر پاسخ بیماران و غلظت سرمی تنظیم شود. از قرص‌ها (جویدنی یا قرص‌های معمولی) در ۲ تا ۳ دوز منقسم روزانه و از سوسپانسیون در ۴ دوز منقسم روزانه استفاده می‌شود. تشنج:

کودکان > ۶ سال دوز آغازین: ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز منقسم ۲ یا ۳ بار در روز به صورت قرص یا ۴ بار در روز بصورت سوسپانسیون، افزایش دوز هر هفته تا پاسخ به حد مطلوب و رسیدن به سطوح درمانی صورت می‌گیرد.

دوز نگه دارنده: منقسم ۳ تا ۴ بار در روز (قرص یا سوسپانسیون)، ماکزیمم دوز توصیه شده: ۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز

کودکان ۶ تا ۱۲ سال دوز آغازین: ۲۰ میلی‌گرم در روز در ۲ دوز منقسم (قرص‌ها یا قرص‌های پیوسته رهش) یا ۴ دوز منقسم (سوسپانسیون خوراکی) دوز نگه دارنده: دوز معمول: ۴۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد، دوز ماکزیمم توصیه شده: ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز است.

توجه: کودکان > ۱۲ سال که  $\leq 400$  میلی‌گرم در روز Carbamazepine را دریافت می‌کنند، ممکن است شکل دارویی به کپسول‌های پیوسته رهش (Carbatrol) تغییر یابد در این صورت استعمال کل دوز روزانه به ۲ دوز منقسم تبدیل می‌شود.

کودکان < ۱۲ سال: به دزاز برزگسالان رجوع شود.

ماکزیمم دوزهای توصیه شده:

کودکان ۱۲ تا ۱۵ سال: ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز

کودکان < ۱۵ سال: ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز

## ۱۵۸ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

### دوزبندی افراد مسن:

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود.

### دوزبندی در اختلال کلیوی :

تنظیمات دوزبندی لازم نیست و یا در بروشور کارخانه نوشته شده است.

### دوزبندی در اختلال کبدی :

در صورت وجود اختلال کبدی باید به طور محتاطانه مصرف شود، کاربامازپین به طور عمده در کبد متابولیزه می‌شود.

### اشکال دارویی: U.S.

کپسول، پیوسته رهش، خوراکی:

۳۰۰ mg، ۲۰۰ mg، ۱۰۰ mg: Carbatrol

۳۰۰ mg، ۲۰۰ mg، ۱۰۰ mg: Equetro

سوسپانسیون، خوراکی: ۱۰۰ mg / ۵ ml (۱۰ ml، ۵ ml، ۴۵۰ ml)

Tegretol: ۱۰۰ mg / ۵ ml (۴۵۰ ml) (شامل پروپیلن گلاکول، رایحه مرکبات وانیل)

قرص، خوراکی: ۲۰۰ mg

Epitol: ۲۰۰ mg [خط دار]

Tegretol: ۲۰۰ mg [خط دار]

قرص، جویدنی، خوراکی، ۱۰۰ mg

Tegretol: ۱۰۰ mg [خط دار]

قرص، پیوسته رهش، خوراکی: ۴۰۰ mg، ۲۰۰ mg

Tegretol- XR: ۴۰۰ mg، ۲۰۰ mg، ۱۰۰ mg

### طریقه مصرف :

سوسپانسیون، کپسول پیوسته رهش (Carbatrol, Equetro)، قرص پیوسته رهش

### موارد مصرف :

Equetro, Tegretol –XR, Tegretol , Carbatrol

### واکنش‌های ناخواسته‌ی مهم:

Dermatologic, Central nervous system, Cardiovascular, Genitourinary,  
Gastrointestinal, Endocrine & metabolic, otic, ocular, Neuromuscular, Hepatic,  
hematologic

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به کاربامازپین، ضدافسردگی‌های سه حلقوی، یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، دپرسیون مغز استخوان؛ در فاصله‌ی ۱۴ روز از مصرف MAO Inhibitors، استفاده همزمان با nefazodone

**هشدارها / احتیاطات:**

نژاد آسیایی، دیس کرازای خون

**نگرانی مرتبط با اثرات ناخواسته:**

دیس کرازای خونی: به طور بالقوه غیرنرمال بودن سلول خونی کشنده به دنبال درمان گزارش شده است، دپرسیون CNS، واکنش‌های پوست-شناختی، واکنش‌های حساسیتی شدید چندارگانی، اثرات روان‌پریشی، تصور خودکشی گرایانه.

**نگرانی‌های مرتبط با بیماری:**

حساسیت آنتی کولینرژیک، بیماری قلبی-عروقی، اختلال کبدی، اختلال کلیوی

**تداخلات دارویی:**

**داروهایی که ریسک C و D هستند:**

Calcium channel Blockers, Aripiprazole, Droperidol, Doxycycline, Cyclosporine, Clozapine, Lamotrigine, Haloperidol, Felbamate, Phenytoin, Methadone, Macrolide Antibiotics, Topiramate, Tadalafil, SSRIs, Vitamin K Antagonists (eg, warfarin)

**داروهایی که ریسک X هستند (Avoid combination):**

MAO Inhibitors

**تداخلات با اتانول / مواد غذایی / گیاهان:**

اتانول، آب گریپ فروت، St John's wort, primrose

**ریسک فاکتور بارداری: D**

**شیردهی:**

داخل شیرمادر ترشح می‌شود / توصیه نشده است.

**پارامترهای تحت نظارت:**

CBC با شمارش پلاکت، رتیکولوسیت، آهن سرم، لپید پروفایل، آزمونهای عملکرد کبدی، BUN، سطوح سرمی کاربامازپین، آزمونهای عملکردی تیروئید، سدیم سرم، آزمونهای بینائی (رفلکس‌های مردمک)، علائم راش، افکار خودکشی گرایانه، افسردگی، تغییرات رفتاری،

## ۱۶۰ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

وجود ژنوتیپ HLA-B\*1520 در نژاد آسیایی

مکانیسم عمل :

در ضمیمه اثرات ضد تشنجی، کاربامازپین اثر آنتی کولینرژیک، ضدادرار، شل کننده عضله، ضدمانیک، ضدافسردگی، و خواص ضدآریتمیک نیز دارد، ممکن است سبب کاهش فعالیت nucleus ventralis، در تالاموس شود.

فارماکودینامیک / کینتیک :

- جذب: آهسته
- توزیع: Vd: نوزادان: ۱/۵ لیتر بر کیلوگرم، کودکان: ۱/۹ لیتر بر کیلوگرم، بزرگسالان: ۰/۵۹ تا ۲ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: کاربامازپین: ۷۵ تا ۹۰ درصد، ممکن است در نوزادان کاهش یافته باشد، متابولیت اپوکساید: ۵۰ درصد
- متابولیسم: کبدی به وسیله CYP3A4 به متابولیت فعال اپوکساید، آنزیم‌های کبدی را به منظور افزایش متابولیسم القا می‌کند.
- فراهمی زیستی: ۸۵ درصد
- نیمه عمر حذفی: توجه: نیمه - عمر متغیر است زیرا القای اتوماتیک معمولاً به طور ۳ تا ۵ هفته بعد از آغاز رژیم ثابت کاربامازپین صورت می‌گیرد. Carbamazepine دوز آغازین: ۲۵ تا ۶۵ ساعت؛ پیوسته رهش: ۳۵ تا ۴۰ ساعت؛ دوزهای چندگانه: دوزها: کودکان: ۸ تا ۱۴ ساعت؛ بزرگسالان، ۱۲ تا ۱۷ ساعت؛ متابولیت اپوکساید دوز آغازین: ۲۵ تا ۴۳ ساعت
- زمان پیک سرمی: قابل پیش بینی نیست.
- فرم سریع آزاد شونده: سوسپانسیون: ۱/۵ ساعت؛ قرص: ۴ تا ۵ ساعت
- فرم پیوسته رهش: Carbatrol، Equetro: ۱۲ تا ۲۶ ساعت (تک دز)،
- ۴ تا ۸ ساعت (دوز چندگانه)؛ Tegretol- XR: ۳ تا ۱۲ ساعت
- دفع: ادراری ۷۲ درصد (۱ تا ۳ درصد دارو به صورت دست نخورده)، مدفوع (۲۸ درصد)



## Citalopram

نام‌های تجاری: U.S

- Celexa

نام‌های تجاری: Canada

- Apo citalopram
- Celexa
- Citalopram odan
- Co citalopram
- CTP 30
- Dom- Citalopram
- JAMP- Citalopram
- Mint- Citalopram
- Mylan- cialopram
- NG- citalopram
- Novo- Citalopram
- PHL- citalopram
- PMS- Citalopram
- RAN-Citalo
- Ratio- citalopram
- Riva citalopram
- Sando 2- citalopram
- Spta – citalopram
- Teva citalopram

دسته‌بندی فارماکولوژیک :

ضدافسردگی، مهار کننده‌ی باز جذب اختصاصی سروتونین

دوزبندی:

افسردگی در بزرگسالان: دوز خوراکی، دوز آغازین: ۲۰ میلی‌گرم روزانه ۱ بار، امکان افزایش ۲۰ میلی‌گرم در فواصل ۱ هفته‌ای وجود دارد. دوز ماکزیمم در بزرگسالان >۶۰ سال: ۴۰ میلی‌گرم در روز؛ دوز ماکزیمم توصیه شده در بزرگسالان ≤ ۶۰ سال: ۲۰ میلی‌گرم در روز؛ هر چند ممکن است در صورت عدم پاسخ حتی تا ۴۰ میلی‌گرم در روز نیز در نظر گرفته شود. اگر در محیط متابولیزه گره‌های ضعیف CYP2C19 وجود داشته باشد یا در صورت استفاده همزمان مهار کننده متوسط تا قوی CYP2C19 (مانند cimetidine) صورت گیرد. دوز ماکزیمم: ۲۰ میلی‌گرم در روز است.

دوزبندی در کودکان :

برای اطلاعات بیشتر به "Citalopram: pediatric drug information" رجوع شود.

**دوزبندی در افراد مسن :**

به دوزبندی در بزرگسالان رجوع شود. توجه: به علت غلظت‌های افزایش یافته سرمی در بیماران  $\leq 60$  سال و خطر QT prolongation، ماکزیمم دوز توصیه شده در بیماران سالمند ۲۰ میلی گرم در روز است، هر چند ممکن است در صورت عدم پاسخ حتی تا ۴۰ میلی گرم در روز نیز در نظر گرفته شود.

**دوزبندی در اختلال کلیوی :**

اختلال خفیف تا متوسط: به تنظیم دوز نیاز نیست.  
اختلال شدید:  $CL_{Cr} > 20$  میلی لیتر در دقیقه: با احتیاط مصرف شود.

**دوزبندی در اختلال کبدی :**

خوراکی: ۲۰ میلی گرم روزانه ۱ بار؛ ماکزیمم دوز توصیه شده: ۲۰ میلی گرم در روز است زیرا غلظت‌های سرمی افزایش یافته و خطر QT prolongation وجود دارد. هر چند ممکن است در صورت عدم پاسخ دوز تا ۴۰ میلی گرم در روز نیز در نظر گرفته شود.

**اشکال دارویی: U.S**

محلول، خوراکی (۲۴۰ ml) ۱۰ mg/۵mL

قرص، خوراکی: ۱۰ mg، ۲۰ mg، ۴۰ mg

Celexa: ۱۰ mg

Celexa: ۲۰ mg، ۴۰ mg [خط دار]

**روش مصرف:**

ممکن است بدون توجه به غذا مصرف شود.

**موارد مصرف :**

درمان افسردگی

**واکنشهای ناخواسته‌ی مهم :**

- سیستم عصبی مرکزی: خواب آلودگی (۱۸ درصد، وابسته به دز)، بی خوابی (۱۵ درصد، وابسته به دز)
- گوارشی: تهوع، خشکی دهان
- موارد مختلف: تعریق زیاد (۱۱ درصد، وابسته به دز)

**موارد منع مصرف :**

حساسیت مفرط به citalopram یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، استفاده همزمان با مهار کننده‌ی MAO Inhibitors یا در ظرف ۲ هفته از قطع MAO- Inhibitors استفاده همزمان با pimozide. بیماران با سندرم Congenital long QT.

**هشدارها / احتیاطات :**

افکار یا رفتار خودکشی گرایانه: به «هشدارهای مهم مربوط به روان پزشکی» در زیر توجه شود.

**هشدارهای مهم مربوط به روان پزشکی :**

افکار یا رفتار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار یا رفتار خودکشی گرایانه را در کودکان نوجوانان و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات وابسته به روان پزشکی افزایش می‌دهند، citalopram برای استفاده در کودکان توسط FDA تأیید نشده است.

**نگرانی‌های مرتبط به واکنش‌های ناخواسته :**

خطر خونریزی، دپرسیون CNS، QT prolongation، نقص عملکرد جنسی، کمبود سدیم خون و SIADH، سندرم سروتونین

**نگرانی‌های مرتبط با بیماری:**

اختلال کبدی، اختلال کلیوی، اختلال تشنجی، مانیا/ هایپومانیا: Citalopram برای درمان افسردگی دو قطبی از FDA تأییدیه دریافت نکرده است.

**مسائل دارو درمانی همزمان:**

از مصرف همزمان عوامل ضد انعقاد خون، عوامل ضدپلاکت، دپرسانت‌های CNS، مهار کننده‌های MAO، عوامل proserotonergic با citalopram اجتناب شود.

**جمعیت‌های ویژه :**

افراد مسن، افرادی که تحت درمان با شوک الکتریکی ECT هستند، افرادی که به سندرم قطع دارو دچار می‌شوند.

## Clomipramine

نام‌های تجاری: U.S.

- Anafranil

نام‌های تجاری: Canada

- Anafranil
- Apo- clomipramine
- Co- clomipramine
- Gen- clomipramine

دسته‌بندی فارمالوکوزیک:

ضدافسردگی، سه حلقوی (آمین نوع سوم)

دوزبندی در بزرگسالان:

درمان OCD: دوز خوراکی آغازین، ۲۵ میلی‌گرم در روز؛ ممکن است در صورت تحمل در ۲ هفته‌ی اول تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم به طور تدریجی افزایش یابد؛ دوزهای نگه دارنده، ممکن است تا ماکزیمم دوز توصیه شده یعنی تا ۲۵۰ میلی‌گرم در روز افزوده شود؛ در صورت تحمل ممکن است یک تک دوز به یک باره در موقع خواب مصرف شود.

دوزبندی در کودکان:

برای اطلاعات بیشتر به "clomipramine: pediatric drug information" رجوع شود. درمان OCD: در خوراکی در کودکان < ۱۰ سال دوز آغازین: ۲۵ میلی‌گرم در روز و به طور تدریجی در صورت تحمل تا دوز ماکزیمم یعنی ۳mg/kg/day یا ۱۰۰mg/day افزایش می‌یابد (هر کدام کمتر است). دوز نگه دارنده ممکن است تا ماکزیمم دوز توصیه شده یعنی mg/kg/day ۳ یا ۲۰۰mg/day افزایش یابد (هر کدام کمتر است). در صورت تحمل ممکن است یک تک دوز به یک باره در موقع خواب تجویز شود.

توجه: ایمنی و کارایی clomipramine در کودکان بیمار > ۱۰ سال تخمین زده نشده است و بنابراین توصیه‌های دوزبندی نمی‌تواند ساختگی باشد.

دوزبندی در افراد مسن:

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود.

اشکال دارویی: U.S.

کپسول، خوراکی، به صورت هیدروکلراید: ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۵mg

Anafranil: ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۵mg

**طریقه مصرف:**

طول مدت تیتراسیون، ممکن است دوزها تقسیم شوند یا با غذا استفاده شود تا عوارض جانبی گوارشی کاهش یابد. بعد از تیتراسیون، ممکن است کل دوز روزانه را به منظور کاهش خواب آلودگی در طول روز در موقع خواب مصرف کرد.

**موارد مصرف:**

درمان (OCD) obsessive compulsive disorder

**واکنش‌های ناخواسته مهم:**

- سیستم عصبی مرکزی: عدم تعادل، خواب آلودگی، سردرد، خستگی، بی خوابی،
- بی قراری، عصبانیت بیخودی و مرضی
- غدد درون ریز و متابولیسم: تغییرات تمایلات جنسی
- گوارشی: خشکی دهان (۸۴ درصد، کودکان ۶۳ درصد)، یبوست (۴۷ درصد؛ کودکان ۲۲ درصد)، تهوع (۳۳ درصد، کودکان ۹ درصد)، سوء هاضمه (۲۲ درصد، کودکان ۱۳ درصد)، افزایش وزن (۱۸ درصد، کودکان ۲ درصد)، اسهال (۱۳ درصد، کودکان ۷ درصد)،
- بی اشتها (۱۲ درصد، کودکان ۲۲ درصد)، درد شکمی (۱۱ درصد)، افزایش میل به غذا (۱۱ درصد)
- تناسلی - ادراری: ناتوانی در انزال (Ejaculation failure) (۴۲ درصد)، ناتوانی جنسی در مردان (۲۰ درصد)، اختلال در ادرار کردن (۱۴ درصد، کودکان ۴ درصد)
- عصبی - عضلانی و اسکلتی: Tremor (۵۴ درصد)، درد عضلانی (۱۳ درصد)، myoclonus (۱۳ درصد؛ کودکان ۲ درصد)
- چشمی بینایی: غیرمعمول (۱۸ درصد؛ کودکان ۷ درصد)
- تنفسی: التهاب حلق (۱۴ درصد)، رینیت (۱۲ درصد)
- موارد مختلف: افزایش تعریق (۲۹ درصد؛ کودکان ۹ درصد)

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به Clomipramine، عوامل سه حلقوی دیگر، یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، استفاده از MAO Inhibitors در ظرف ۱۴ روز، استفاده در بیماران در طول فاز

بهبودی MI

هشدارها/احتیاطات :

هشدارهای مهم مربوط به روان پزشکی :

- افکار / رفتار خودکشی گریانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار/ رفتار خودکشی گریانه را در کودکان، نوجوانان، و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) همراه با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان پزشکی افزایش می‌دهند. کلومیپرامین برای درمان OCD در کودکان زیر ۱۰ سال تأییدیه FDA را نگرفته است.
- در نسخه‌ها باید کمترین مقدار لازم کلومیپرامین برای درمان بیماران تجویز شود.
- خانواده بیمار یا پرستاران به منظور مانیتور بیماران برای ظهور رفتارهای خودکشی گریانه و همراه مانند اضطراب، آشفتگی، حملات پانیک، بی‌خوابی تحریک‌پذیری، خصومت، رفتار و حرکت تکانشی، آکاتزی، هایپومانیا / مانیا باید آگاه شده باشند. بیماران باید از جهت آگاه کردن پزشک خانواده شان نسبت به علائم یا افسردگی بدتر شونده یا روان پریشانه آموزش ببینند.

نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته :

اثرات آنتی کولینرژیک، اثرات خون‌شناختی، افت فشار خون وضعیتی، خواب‌آوری، تشنج، نقص عملکرد جنسی، افزایش وزن

نگرانی مربوط به بیماری :

بیماری قلبی - عروقی، اختلال کبدی، مانیا/ هایپومانیا: کلومیپرامین برای درمان افسردگی دو قطبی از FDA تأییدیه نگرفته است، اختلال کلیوی، نقص عملکرد تیروئید.

مسائل دارو درمانی همزمان:

عوامل نورولپتیک و یا آنتی کولینرژیک، خواب‌آورها

جمعیت ویژه :

افراد مسن

تداخلات دارویی :

داروهایی که ریسک C هستند (Monitor therapy):

Amphetamines, Anticholinergics, Acetylcholinesterase Inhibitors (Central) , Bupropion, Beta2- Agonists, Aspirin, Antipsychotics, ciprofloxacin, cimetidine, chloroquine, carbamazepine, Divalproex, Desmopressin, cyproterone, codeine, Methylphenidate, Lithium, Duloxetine, Dexmethylphenidate, NSAID (Nonselective), NSAID (CoX-2 Inhibitors) , vitamin K Antagonists (eg, warfaring), Valproic Acid, Yohimbine

**داروهایی که ریسک D هستند (consider therapy modification):**

Alpha2- Agonists, Alpha1, Agonists, Alpha- Beta Agonists (Direct- Acting), SSRIs, Metoclopramide, Barbiturates, Tamoxifen, Serotonin Modulators, QTc- prolonging Agents, Terbinafin

**داروهایی که ریسک X هستند (Avoid Combination):**

MAO Inhibitors, Tetrabenazine, Quinine, Quetiapine, pimozide, Ziprasidone, Toremifen

**تداخلات با اتانول / مواد غذایی / گیاهان:**

اتانول: ممکن است دپرسیون CNS را افزایش دهد، بیماران باید درباره اثرات آن آگاه شوند.

مواد غذایی: آب گریپ فروت

گیاهان: از سنبل الطیب و St John's wort اجتناب شود.

**ریسک فاکتور بارداری: C**

**شیردهی:**

وارد شیرمادر می‌شود/ توصیه نشده است.

**پارامترهای تحت نظارت:**

سرعت نبض و فشارخون قبل و در طول مدت درمان سنجش شود، ECG و وضعیت ذهنی در افراد سالمند و بیماران با بیماری قلبی بررسی شود، تصورات خودکشی گرایانه (بخصوص در شروع درمان، بعد از آغاز، یا هنگامی که دوز افزایش یا کاهش یافته است) تحت نظر باشد.

**مکانیسم عمل:**

به نظر می‌رسد کلومیپرامین روی جذب سروتونین اثر می‌گذارد، متابولیت فعالش، desmethylclomipramine، روی جذب نوراپی نفرین اثر می‌گذارد.

**فارماکودینامیک / کینتیک:**

- جذب: سریع
- پروتئین باندینگ: ۹۷ درصد، اصولاً به آلبومین
- متابولیسم: کبدی به desmethylphenidate (DMI, active) تبدیل می‌شود "اثر عبور اولیه" را به طور گسترده‌ای به همراه دارد.
- نیمه- عمر حذفی Clomipramine: به طور میانگین ۳۲ ساعت (۱۹ تا ۳۷ ساعت)؛
- DMI: متوسط ۶۹ ساعت (رنج: ۵۴ تا ۷۷ ساعت)

- زمان پیک پلاسمایی: ۲ تا ۶ ساعت
- دفع: ادراری و مدفوع

## Clonazepam

نام‌های تجاری: U.S.

- KlonoPIN

نام‌های تجاری: Canada

- Alti-clonazepam
- Apo-Clonazepam
- Clonapam
- Co-clonazepam
- Gen-clonazepam
- Klonopin
- Mylan-Clonazepam
- Novo-clonazepam
- Nu-clonazepam
- PMS-clonazepam
- PRD-Clonazepam
- Rho-Clonazepam
- Rivotril
- Sandoz-clonazepam
- ZYM Clonazepam

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

بنزودیازپین

ریسک فاکتور بارداری: D

شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود/ توصیه نشده است

پارامترهای تحت نظارت:

CBC، آزمونهای کبدی، مشاهده بیماران برای خواب آلودگی مفرط، دپرسیون تنفسی، رفتار خودکشی گرایانه (مانند، افکار خودکشی گرایانه، افسردگی، تغییرات رفتاری)

مکانیسم عمل:

مکانیسم دقیق مشخص نیست، اما اعتقاد بر این است که توانایی افزایش فعالیت گابا را دارد، تخلیه موج و سیگنال الکتریکی را در absence seizure بوسیله‌ی دپرس کردن انتقال عصبی در



motor cortex ساپرس می‌کند.

موارد منع مصرف :

حساسیت مفرط به clonazepam یا هر یک از اجزای فرمولاسیون (حساسیت متقاطع با دیگر بنزودیازپین‌ها را ممکن است شامل باشد)، بیماری مهم کبدی، گلوکوم با زاویه بسته، حاملگی

فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع اثر: ۲۰ تا ۲۶ دقیقه
- طول عمر: کودکان و جوانان: ۶ تا ۸ ساعت؛ بزرگسالان: ۱۲ ساعت
- جذب: به خوبی جذب می‌شود.
- توزیع: بزرگسالان: vd: ۱/۵ تا ۴/۴ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: ۸۵ درصد
- متابولیسم: به طور گسترده کبدی است. کلونازپام به وسیله‌ی گلوکوکورنیده و کونژوگاسیون سولفات، متابولیزه می‌شود.
- نیمه عمر حذفی: در کودکان: ۲۲ تا ۳۳ ساعت؛ بزرگسالان: ۱۹ تا ۵۰ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۱ تا ۳ ساعت؛ وضعیت - ثابت: ۵ تا ۷ ساعت
- دفع: ادراری (>۲ درصد به صورت داروی دست نخورده)، متابولیت‌ها به صورت گلوکوکورنیده و کونژوگاسیون سولفات دفع می‌شوند.

## Clorazepate

نام‌های تجاری: U.S.

- Tranxene® T-Tab®

نام‌های تجاری: Canada

- Apo-Clorazepate
- Novo- clopate

دسته‌بندی فارماکولوژیک :

بنزودیازپین

موارد مصرف :

درمان اختلال اضطراب عمومی، مدیریت سندرم قطع الکل، به عنوان ضد تشنج کمکی در

مدیریت Partial seizure

پارامترهای تحت نظارت:

وضعیت‌های قلبی-عروقی و تنفسی، دپرسیون مفرط CNS؛ احتمال خودکشی (مانند، تفکرات خودکشی، دپرسیون، تغییرات رفتاری)

بارداری:

اثرات تراوتونیک با بعضی از بنزدویازپین‌ها (شامل clorazepate) مشاهده شده است.

شیردهی:

وارد شیرمادر می‌شود/ توصیه نشده است.

مکانیسم عمل:

به رسپتورهای ویژه بنزدویازپینی روی نوروپس سیناپسی گابا در چندین مرکز داخل سیستم عصبی مرکزی که شامل Lymbic system و Retiocular formation می‌باشد متصل می‌شود. افزایش اثر مهار گابا روی فرآیند تحریک پذیری که این عمل به وسیله افزایش نفوذپذیری غشای نورونی به یون کلراید صورت می‌گیرد. این انتقال در یون‌های کلراید باعث هایپرپلاریزاسیون (یک حالت تحریک پذیری کمتر) و تثبیت سازی می‌شود.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: ۱ تا ۲ ساعت
- طول مدت اثر: متغیر، ۸ تا ۲۴ ساعت
- توزیع: به نظر می‌رسد که در ادرار نیز وجود داشته باشد.
- پروتئین باندینگ: نوردیازپام ۹۷ تا ۹۸ درصد
- متابولیسم: به سرعت در معده‌ی اسیدی قبل از جذب، به وسیله‌ی عمل decarboxylated به nordiazepam (فرم فعال) تبدیل می‌شود در صورت متابولیسم کبدی به oxazepam (فرم فعال) تبدیل می‌شود.
- نیمه - عمر حذفی: بزرگسالان
- Nordiazepam: ۴۰ تا ۵۰ ساعت
- oxazepam: ۶ تا ۸ ساعت
- زمان پیک، سرمی: حدود ۱ ساعت
- دفع: اصولاً ادراری

## Clozapine

نام‌های تجاری: U.S.

- Clozairl
- Fazaclo

نام‌های تجاری: Canada

- apo-clozapine
- Clozaril
- Gen- Clozapine

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

عامل ضدسایکوتیک، آتپیکال

دوزبندی:

اسکیزوفرنی در بزرگسالان: دوز آغازین: ۱۲/۵ میلی‌گرم روزانه ۱ یا ۲ بار. در صورت تحمل، ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم در روز به دوز هدف یعنی ۳۰۰ تا ۴۵۰ میلی‌گرم در روز بعد از ۲ هفته افزایش می‌یابد. توجه: در بعضی مطالعات کارآیی، دوزبندی روزانه کلی در ۳ دوز منقسم تجویز می‌شود.

رفتار خودکشی گرایانه در اسکیزوفرنی یا اختلال اسکیزوفرنی عاطفی؛ در آغازین ۱۲.۵ میلی‌گرم روزانه ۱ یا ۲ بار، در صورت تحمل، بعد از ۲ هفته می‌توان ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم در روز تا دوز هدف یعنی ۳۰۰ تا ۴۵۰ میلی‌گرم در روز افزود.

دوزبندی در افراد مسن:

اسکیزوفرنی: خوراکی: تجویز در سالمندان محدود شده است. دوز آغازین باید ۱۲/۵ تا ۲۵ میلی‌گرم در روز باشد، در صورت تحمل با افزایش ۲۵ میلی‌گرم در روز به پاسخ دلخواه می‌رسیم.

واکنش‌های ناخواسته مهم:

- قلبی - عروقی: تاکی کاردی
- سیستم عصبی مرکزی: خواب آلودگی، عدم تعادل، بی‌خوابی
- گوارشی: ازدیاد بزاق، افزایش وزن، یبوست، تهوع / استفراغ

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به Clozapine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون؛ سابقه Agranulocytosis یا Clozapine با Sever granulocytopenia، دپرسیون شدید سیستم عصبی مرکزی یا وضعیت

اغمایی، انسداد روده فلجی، اختلال مربوط به تکثیر بافت نخاعی یا استفاده با دیگر عواملی که خطر شناخته شده‌ای از Agaranulocytosis یا ساپرس شدگی مغز استخوان دارند.

هشدارها / احتیاطات :

نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته :

۱. Agranulocytosis: خطر مهم Agranulocytosis، که به طور بالقوه زندگی را تهدید می‌کند. ۲. اثرات Anticholinergic. ۳. رخدادهای قلبی-عروقی: مرگ و میر به علت میوکار دیت گزارش شده است، بزرگترین خطر در ماه اول درمان، موارد بعدی همچنین گزارش شده‌اند. ۴. اثرات مغزی. عروقی ۵. آسپیراسیون ۶. علائم اکستراپیرامیدال ۷. تب ۸. افزایش گلوکز خون ۹. سندرم بدخیمی نورولپتیک ۱۰. افت فشار وضعیتی: ممکن است سبب افت فشار خون وضعیتی شود (همراه یا بدون سنکوپ) ۱۱. خواب‌آوری، ۱۲. تشنج: تشنج با استفاده Clozapin در روش وابسته به دوز مشاهده می‌شود. ۱۳. تصورات خودکشی ۱۴. تاکی کاردی ۱۵. نامنظمی درجه حرارت ۱۶. ترومبوآمبولی

نگرانی مربوط به بیماری:

۱. بیماری قلبی-عروقی ۲. زوال عقل: بیماران مسن با زوال عقل مرتبط به سایکوز درمان شده با ضدسایکوزها در مقایسه با placebo در خطر افزایش یافته مرگ قرار دارند. ۳. گلوکوم ۴. اختلال کبدی ۵. میاستنی گراویس ۶. بیماری مربوط به ریه ۷. اختلال کلیوی

جمعیت خاص:

افراد مسن، افراد سیگاری

تداخلات دارویی:

داروهایی که ریسک c هستند (Monitor therapy):

Anticholinergics, Amphetamine, Acetylcholinesterase Inhibitor, Hydroxyzine, Codeine, CNS Depressants, Nefazodone, MAO Inhibitors, Lithium formulations, Tramadol, phenytoin, Methylphenidate, Tetrabenazine

داروهایی که ریسک D هستند (consider therapy modification):

SSRIs, Anti-parkinson's Agents (Dopamine Agonist), Tamoxifen, Carbamazepine, Benzodiazepines, Macrolide antibiotics

داروهایی که ریسک X هستند (Avoid Combination):

Thioridazine, Metoclopramide

تداخلات با اتانول/ مواد غذایی، گیاهان:

اتانول: ممکن است سبب افزایش دپرسیون CNS شود. مانیتور کردن افزایش اثرات دارو با مصرف همزمان اتانول ضروری است.  
مواد غذایی / گیاهان: از گیاهان: St John's wort اجتناب شود.

**ریسک فاکتور بارداری: B**

شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود/ توصیه نشده است.

پارامترهای تحت نظارت:

labiling کانادا توصیه می‌کند آغاز درمان در یک بیمار بستری یا یک بیمار سرپایی با سرپرستی پزشکی و نظارت علائم حیاتی برای حداقل ۶ تا ۸ ساعت بعد از دوزهای نخستین صورت گیرد.

مکانیسم عمل:

Clozapine (آنتی سایکوتیک dibenzodiazepine) آنتاگونیسم ضعیف ساب تایپ‌های رسپتور دوپامین  $D_1$ ،  $D_2$ ،  $D_3$  و  $D_5$  هست، اما تمایل زیادی برای  $D_4$  نشان می‌دهند؛ به علاوه، آن رسپتورهای ( $5HT_2$ ) serotonin، histamine  $H_1$ ، alpha-adrenergic و cholinergic را بلاک می‌کند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- پروتئین باندینگ: ۹۷ درصد به پروتئین‌های سرم
- متابولیسم: به طور گسترده کبدی، اشکال متابولیت‌ها محدود هستند یا اینکه فعال نیستند.
- فراهمی زیستی: ۵۰ تا ۶۰ درصد (تحت تأثیر غذا نیست)
- نیمه-عمر حذفی: وضعیت ثابت: ۱۲ ساعت (رنج: ۴ تا ۶۶ ساعت)
- زمان پیک سرمی: ۲/۵ ساعت (رنج: ۱ تا ۶ ساعت)
- دفع: ادراری (۵۰٪) و مدفوع (۳۰٪) با قابلیت ردیابی مقادیری از داروی دست نخورده همراه است.

## Desipramine

نام‌های تجاری: U.S.

- Norpramin

نام‌های تجاری: Canada

- Alti-Desipramine
- Apo-Desipramine
- Norpramin
- PMS-Desipramine

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، سه حلقوی (آمین نوع دوم)

دوزبندی در بزرگسالان:

افسردگی در بزرگسالان: خوراکی: دوز آغازین: از رنج کمتر آغاز می‌شود و بر پایه تحمل و پاسخ افزایش می‌یابد، دوز نگه دارنده: ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز، ممکن است در صورت ضرورت در بیماران افسرده شدید، دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز نیز استفاده شود.

دوزبندی در کودکان:

افسردگی: برای مصرف در کودکان از FDA تاییدیه نگرفته است.

نوجوانان: دوز آغازین: از رنج کمتر شروع می‌شود و بر پایه تحمل و پاسخ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم یا تک دوز افزایش می‌یابد. دوز نگه دارنده، ۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز، اما ممکن است دوز در بیماران افسرده شدید در صورت ضرورت حتی تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز افزایش یابد.

دوزبندی در افراد مسن:

افسردگی: خوراکی دوز آغازین: از دوز کمتر آغاز می‌شود و بر پایه پاسخ و تحمل تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در دوزهای منقسم یا تک دوز افزایش می‌یابد؛ دوز نگه دارنده معمول، ۲۵ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز، اما دوزها ممکن است در بیماران افسرده شدید تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز در صورت ضرورت افزایش یابد.

دوزبندی در اختلال کلیوی:

قرص، خوراکی به صورت هیدروکلراید: ۱۰mg، ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۵mg، ۱۰۰mg، ۱۵۰mg

Norpramin: ۱۰mg، ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۵mg، ۱۰۰mg، ۱۵۰mg [شامل روغن سویا]

**موارد مصرف:**

درمان افسردگی

واکنش‌های ناخواسته مهم:

آریتمی، تاکی کاردی، MI، علائم اکستراپیرامیدال، گیجی، آشفته‌گی، خستگی، افکار و رفتار خودکشی گرایانه، خارش، حساسیت به نور، راش پوستی، دردهای شکمی، یبوست، اسهال، تهوع، استفراغ، انزال دردناک، احتباس ادراری، ترومبوسایتوپنی، پورپورا، هیپاتیت، افزایش آنزیم کبدی، وزوز گوش

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به Desipramine، داروهای کلاس شیمیایی مشابه، یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، استفاده از MAO Inhibitors در ظرف ۱۴ روز، استفاده در بیمارانی که در طول فاز حاد MI قرار دارند.

**هشدارها / احتیاط‌ها:**

**هشدارهای مهم مربوط به روان پزشکی:**

رفتار/افکار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار و رفتار خودکشی گرایانه را در کودکان، نوجوانان و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ ساعت) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان پزشکی افزایش می‌دهد. Desipramine برای درمان افسردگی نوجوانان از FDA تأییدیه دریافت نکرده است.

**نگرانی‌های مرتبط به اثرات ناخواسته:**

۱. اثرات آنتی کولینرژیک ۲. اثرات خون‌شناختی ۳. افت فشار وضعیتی ۴. خواب‌آوری

**نگرانی‌های مرتبط به بیماری:**

۱. بیماری قلبی - عروقی ۲. دیابت ۳. گلوکوم ۴. اختلال کبدی ۵. مانیا/هایپومانیا؛ Desipramine برای درمان افسردگی دو قطبی تأییدیه FDA را دریافت نکرده است. ۶. اختلال کلیوی ۷. اختلال تشنج ۸. نقص عملکرد تیروئید

**جمعیت خاص:**

افراد مسن

**تداخلات دارویی:**

داروهایی که ریسک C هستند (Monitor therapy):

Amphetamines, Acetylcholinesterase Inhibitors (Central), Bupropion, Beta2-Agonists, Antipsychotics, Cimetidine, chloroquine, Carbamazepine, Cyproterone, Codeine, Ciprofloxacin, Duloxetine, Divalprex, Desmopressin, Methylphenidate, Lithium, Dexmethylphenidate, Yohimbine, Valproic Acid, Tramadol Vitamin K Antagonists (eg, warfarin)

داروهایی که ریسک D هستند (Consider therapy modification):

Barbiturates, alpha – Beta- Agonists (Direct- Acting), colchicine, Buolesonide (Systemic, oral Inhalation), QTC-prolonging Agents, Metoclopramide, Serotonin Modulators, SSRIs, Quinidine Tamoxifen.

داروهایی که ریسک x هستند (Avoid Combination):

MAO Inhibitors, Toremifene, Quinine, Quetiapine, Pimozide, Tetrabenazine

#### تداخلات با اتانول / مواد غذایی / گیاهان :

اتانول: ممکن است دپرسیون CNS را افزایش دهد. مانیتور کردن برای اثرات افزایش یافته با استفاده‌ی همزمان، بیماران باید درباره اثرات آن آگاه شوند.

مواد غذایی گیاهی: آب گریپ فروت، اجتناب از سنبل الطیب و St John's wort (ممکن است خطر سندرم سروتونین و خواب‌آوری مفرط را افزایش دهد)

شیردهی :

وارد شیرمادر می‌شود .

#### پارامترهای تحت نظارت:

مشاهده فشار خون و سرعت ضربان قلب در آغاز و در طول درمان، ارزیابی وضعیت ذهنی، تصور خودکشی گرایانه / به خصوص در آغاز درمان یا هنگامی که دوزها افزایش یا کاهش یابند؛ مانیتور وزن، ECG در افراد مسن و افرادی که بیماری قلبی دارند.

#### مکانیسم عمل :

به طور قراردادی اعتقاد براین است که غلظت نوراپی انفرین (و به میزان کمتری، سروتونین) را در سیستم عصبی مرکزی بوسیله‌ی مهار باز جذب توسط غشای نورونی پیش سیناپسی افزایش می‌دهد. به هر حال، اثرات کشف شده اضافی رسپتور، شامل حساسیت زدایی از Down regulation, Adenyl cyclase رسپتورهای بتا آدرنرژیک و Down regulation رسپتورهای سروتونین می‌باشد.

#### فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع اثر: اثرات درمانی سریع: ۲ تا ۵ روز
- ماکزیمم اثر ضدافسردگی: بعد از دو هفته
- متابولیسم: کبدی



- نیمه - عمر حذفی: بزرگسالان: ۱۵ تا ۲۴ ساعت
- زمان پیک، پلاسمایی: حدود ۶ ساعت
- دفع: ادراری (حدود ۷۰ درصد)

## Desvenlafaxine

نام‌های تجاری : U.S.

- pristiq

نام‌های تجاری :Canada

- Pristiq

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، مهار کننده باز جذب نوراپی نفرین / سروتونین

دوزبندی:

افسردگی در بزرگسالان: خوراکی: ۵۰ میلی گرم روزانه ۱ بار؛ دوزها حتی تا ۴۰۰ میلی گرم روزانه یک بار نیز مطالعه شده اند.

دوزبندی در اختلال کبدي :

۵۰ میلی گرم روزانه ۱ بار: دوز ماکزیمم: ۱۰۰ میلی گرم در روز

اشکال دارویی: U.S.

قرص، پیوسته رهش، خوراکی:

Pristiq: ۵۰ mg، ۱۰۰ mg

موارد مصرف:

درمان اختلال افسردگی شدید

واکنش‌های ناخواسته مهم:

- سیستم عصبی مرکزی: بی خوابی، گیجی
- گوارشی: تهوع، خشکی دهان، اسهال

موارد منع مصرف :

حساسیت مفرط به Venlafaxine, Desvenlafaxine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، استفاده از مهارکننده‌های MAO در ظرف ۱۴ روز، نباید مهارکننده‌های MAO را ظرف ۷ روز از قطع Desvenlafaxin شروع کرد.

هشدارها / احتیاطها :

رفتار/ افکار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار و رفتار خودکشی گرایانه را در

## ۱۷۸ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

کودکان، نوجوانان و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان پزشکی افزایش می‌دهد. Desvenlafaxine برای استفاده در کودکان از FDA تأییدیه دریافت نکرده است.

نگرانی مرتبط به بیماری:

مانیا/ هایپومانیا: Desvenlafaxine از FDA برای درمان افسردگی دو قطبی تأییدیه دریافت نکرده است.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود/ توصیه نشده است.

فارماکودینامیک/ کینتیک:

- توزیع:  $V_d$ : ۳/۴ کیلوگرم برلیتر
- پروتئین باندینگ: ۳۰ درصد
- متابولیسم: کبدی
- فراهمی زیستی: حدود ۸۰ درصد
- نیمه عمر حذفی: حدود ۱۱ ساعت
- زمان پیک، سرمی: حدود ۷/۵ ساعت
- دفع ادراری (۴۵ درصد به صورت داروی دست نخورده حدود ۲۴ درصد به صورت متابولیت)

## Duloxetine

نام‌های تجاری: U.S.

- Cymbalta

نام‌های تجاری: Canada

- Cymbalta

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، مهار کننده‌ی باز جذب سروتونین / نوراپی نفرین

اشکال دارویی: U.S.

کپسول، آزادسازی تأخیری، پلت‌های انتریک کوتاه، خوراکی:

Cymbalta: ۲۰ mg، ۳۰ mg، ۶۰ mg

**موارد مصرف :**

درمان حاد و نگره دارنده‌ی اختلال افسردگی شدید (MDD): درمان اختلال اضطراب عمومی (GAD)؛ مدیریت درد نوروپاتی محیطی دیابتی (DPNP)؛ مدیریت فیرومیالژی (FM)؛ درد عضلانی - اسکلتی مزمن (مانند، استئوآرتریت)

**واکنش‌های ناخواسته مهم :**

- سیستم عصبی مرکزی: سردرد، خواب آلودگی، خستگی
- گوارشی: تهوع، خشکی دهان

**موارد منع مصرف :**

استفاده همزمان یا در ظرف ۲ هفته از استفاده مهارکننده‌های MAD؛ گلوکوم با زاویه بسته کنترل شده

**ریسک فاکتور بارداری: C**

**شیردهی :**

وارد شیرمادر می‌شود/ توصیه نشده است

**مکانیسم عمل :**

Duloxetine یک مهارکننده‌ی قوی بازجذب نورونی سروتونین و نوراپی نفرین است و یک مهارکننده‌ی ضعیف بازجذب دوپامین است. Duloxetine فعالیت مهمی بر روی گیرنده‌های Muscarinic cholinergic، H<sub>1</sub>-Histaminegic یا Alpha<sub>2</sub>-Adrenergic انجام نمی‌دهد و این دارو فعالیت مهارکنندگی MAO را ندارد.

**فارماکودینامیک / کینتیک :**

- جذب: به خوبی جذب می‌شود.
- توزیع: ۱۶۴۰ لیتر (رنج: ۷۰۱ تا ۳۸۰۰ لیتر)
- پروتئین باندینگ: <۹۰ درصد
- متابولیسم: کبدی
- نیمه - عمر حذفی: ۱۲ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۶ ساعت
- دفع: ادراری، مدفوع

## Entacapone

براساس آمار FDA، ریسک بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران پارکینسونی که entacapone/ Carbidopa/ levodopa (Stalevo®) دریافت می‌کنند در مقایسه با بیماران که فقط carbidopa / levodopa (Sinemet®) مصرف می‌کنند بیشتر است. در طی آزمون‌های تصادفی، در گروهی که Stalevo دریافت کرده‌اند مرگ بافت عضله قلب در اثر ایست گردش خون گزارش شده است اما در گروهی که sinemet دریافت کرده‌اند هیچ عارضه‌ی قلبی و عروقی مشاهده نشده است. برای ارزیابی بیشتر یک متاآنالیز رویداد قلبی عروقی که شامل ۱۵ آزمون STRIDE.PD بود را انجام دادند و مشاهده کردند که میزان خطر در گروه Stalevo بیشتر است. به هر حال وضعیت بیماران که stalevo دریافت کرده‌اند به طور منظم باید بررسی شود و بیماران نباید دارو را قطع کنند مگر اینکه متخصص توصیه کند بیمار باید سابقه بیماری قلبی عروقی را به متخصص مطرح کند.

نام تجاری: **u.s:**

comotan

نام تجاری **Canada:**

comotan

دسته دارویی:

مهار کننده COMT و عامل ضد پارکینسون

دوزبندی در بزرگسالان:

بزرگسالان: بیماری پارکینسون: دوز خوراکی: ۲۰۰mg با هر دوز levodopa و carbidopa، می‌توان تا ۸ بار در روز هم مصرف کرد (حداکثر دوز روزانه ۱۶۰۰mg/day)

درمان بهینه: ممکن است دوز levodopa را کاهش داد و یا فاصله دوزها را طولانی کرد. بیماران که  $levodopa \leq 800$  mg در روز را دریافت می‌کنند یا کسانی که حرکت‌های پریشی محدودی داشته باشند دوز levodopa را ۲۵٪ کاهش می‌دهند.

افراد مسن: به دوز بزرگسالان رجوع شود.

افراد با نارسایی کلیه: نیاز به تعدیل دوز نیست. (روی بیماران دیالیزی مطالعه‌ای صورت

نگرفته است)

نارسایی کبدی: تعدیل دوز مطالعه نشده است.

توصیه می‌شود همراه با Levodopa و Carbidopa مصرف شود و از قطع ناگهانی دارو اجتناب شود.

**موارد مصرف:**

مطالعات زیادی روی این دارو جهت درمان پارکینسون نشده است. می‌توان به عنوان داروی الحاقی به levodopa و carbidopa اضافه کرد. و همچنین در بیمارانی که علائم wearing-off را تجربه کرده‌اند می‌توان استفاده کرد.

**عوارض قابل توجه:**

- گوارشی: تهوع
- عصبی - عضلانی و استخوانی: حرکت پریشی
- قلبی عروقی: هایپوتنشن اورتواستاتیک، ضعف
- سیستم عصبی مرکزی: سرگیجه، خستگی، توهم، اضطراب، خواب آلودگی، بی‌قراری
- درماتولوژی: پورپورا
- گوارشی: اسهال، درد شکم، یبوست، استفراغ، خشکی دهان، نفخ، التهاب معده
- دستگاه ادراری - تناسلی: تغییر رنگ ادرار به قهوه ای - نارنجی
- تنفسی: تنگی نفس
- عصبی - عضلانی و اسکلتی: تشنج، کمردرد، ضعف عضلانی

**کنترا اندیکاسیون (منع مصرف):**

حساسیت مفرط به Entacapone، یا به هر یک از اجزای فرمولاسیون

**هشدارها/ احتیاط:**

**نگرانی مربوط به عوارض جانبی:**

- در بیمارانی که اسهال تأخیری دارند (به طور معمول ۴ تا ۱۲ هفته پس از شروع) و همچنین در بیمارانی که در قسمت تحتانی دستگاه گوارش آنها اختلال وجود دارد و یا افزایش خطر از دست دادن آب وجود دارد، با احتیاط مصرف شود و در اسهال طولانی مدت دارو قطع شود.
- علائم هالوسیناسیون دیده می‌شود که با کاهش Levodopa از بین می‌رود.
- اختلالات تحرکی ممکن است دیده شود که شامل سندرم بی‌قراری ساق پا همراه با رفتارهای وسواسی، افزایش میل جنسی و نوشیدن شراب می‌باشد که علت آن مشخص

نیست.

- ملانوما دیده شده که بیماران باید به دقت بررسی شوند و تحت تست‌های پوستی قرار گیرند.
- Entacapone: Neuroleptic malignant syndrome و دیگر داروهایی که غلظت بیوژنیک آمین مغز را تغییر می‌دهند در صورت قطع ناگهانی و کاهش دوز سندرم بد خیمی نورولپتیک دیده می‌شود.
- باید از مصرف همزمان با داروهای Tolcapone و MAOI خودداری شود.
- ممکن است سبب افت فشار خون وضعیتی و ضعف شود. در بیماران با ریسک هایپوتشن با احتیاط مصرف شود و در بیمارانی که بیماری قلبی عروقی یا مغزی عروقی دارند باید تحت بررسی قرار گیرند خصوصاً هنگامی که دوز را افزایش می‌دهیم.
- فیروز صفاق
- غده عضلانی

در بیماریهای زیر باید با احتیاط مصرف شود:

اختلال حرکتی، اختلال کلیوی و کبدی

نکاتی که باید در مصرف همزمان دیگر داروها رعایت کرد:

در صورت مصرف همزمان با کاتکول آمین‌ها (اپی نفرین، دوپامین، متیل دوپا) احتیاط

شود.

از مصرف همزمان Entacapone و Non-Selective MAO خودداری شود.

متابولیسم: مهار کننده CYP1A2، 2A6، 2C9، 2C19، 2D6، 2E1 و 3A4 می‌باشد.

تداخلات: الکل، ساپرس کننده‌های CNS، COMT، Dorperidol، Hydroxyzin،

MAOI، SSRIs

تداخلات با اتانول/ مواد غذایی/ گیاهی :

اتانول ممکن است سبب افزایش دپرسیون CNS شود. باید بررسی شود.

غذا: سبب شلات آهن و کاهش سطح سرمی آهن می‌شود و نشانه‌های بالینی کم خونی

مشاهده می‌شود.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

ترشحات در شیر مادر دیده نشده است/ با احتیاط مصرف شود.

رژیم غذایی توصیه شده:

می‌توان بدون غذا نیز مصرف کرد.

پارامترهایی که باید بررسی شود:

علائم پارکینسون، تست عملکرد کبد و فشارخون و وضعیت ذهنی بیماران، سطح سرمی آهن (اگر نشانه‌ای از کم‌خونی دیده شود)

مکانیسم عمل:

به صورت برگشت پذیر و انتخابی COMT را مهار می‌کند. وقتی با Levodopa مصرف می‌شود فارماکوکینتیک تغییر می‌کند و سبب افزایش سطح سرم Levodopa می‌شود.

فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع اثر: سریع
- پیک اثر: ۱ ساعت
- جذب: سریع
- توزیع: ۲۰L
- پروتئین باندینگ: ۹۸٪ با آلبومین
- فراهمی زیستی: ۳۵٪
- نیمه عمر حذفی:
- فاز B: ۰/۴ - ۰/۱ ساعت
- فاز Y: ۲۰۴ ساعت
- زمان پیک، سرمی: ۱ ساعت
- دفع: مدفوع ۹۰٪، ادرار ۱۰٪

## Escitalopram

مصرف SSRIs در دوران بارداری با PPHN همراه است. البته بر اساس اطلاعات FDA هنوز رابطه‌ی بین مصرف SSRIs و PPHN مشخص نیست. به دنبال یک مطالعه، دیده شده مادرانی که در طول دوران بارداری بیش از ۲۰ هفته SSRIs دریافت کرده‌اند PPHN در نوزادان آنها بیش از ۶ برابر مشاهده می‌شود. به همین علت FDA پیشنهاد می‌کند که با متخصصان مشورت شود. عدم درمان افسردگی در دوران بارداری، منجر به تولد نوزاد ضعیف می‌شود. (نوزاد باوزن کم)

نام تجاری: U.S.

- Lexapro®

نام تجاری Canada:

- Cipralex®

طبقه بندی فارماکولوژیک:

آنتی دپرسانت، مهار کننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)

دوزبندی:

اختلال افسردگی ماژور، اضطراب عمومی در بزرگسالان::

خوراکی: شروع ۱۰mg یکبار در روز، بعد از یک هفته ممکن است تا ۲۰mg افزایش یابد.

افسردگی و اضطراب عمومی در سالمندان:

خوراکی: ۱۰mg یکبار در روز

نارسایی کلیه:

خفیف تا متوسط: نیاز به تعدیل دوز نیست.

شدید:  $Cl_{cr} < 20 \text{ ml/min}$  محتاطانه مصرف شود.

در نارسایی کبدی: ۱۰ mg یکبار در روز

اشکال دارویی:

محلول خوراکی ۱mg/ml (۲۴۰ml)

قرص ۵mg، ۱۰mg، ۲۰mg

توصیه:

روزانه یکبار در صبح یا عصر، همراه یا بدون غذا مصرف شود.

موارد مصرف:

درمان افسردگی major و اضطراب عمومی GAD

عوارض جانبی قابل توجه:

- CNS: سردرد، خواب آلودگی، بی خوابی
- GI: تهوع
- ادراری- تناسلی: اختلال در انزال

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به Escitalopram، Citalopram یا هر جزئی از فرمولاسیون، مصرف



همزمان با pimozide، مصرف همزمان با MAOI یا در ظرف ۱۴ روز بعد از استفاده MAOI

#### هشدارها:

خودکشی: آنتی‌دپرسانت‌ها ریسک خودکشی را در کودکان، نوجوانان، جوانان بالغ در اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان‌پزشکی افزایش می‌دهد. در طول دوره‌ی درمان، پزشک باید به خانواده و مراقبین اولیه آموزش لازم بدهد.

Escitalopram برای بچه‌های زیر ۱۲ سال تأییدیه FDA را دریافت نکرده است.

#### نگرانی در رابطه با عوارض جانبی:

- عارضه‌ی آنتی‌کولینرژیک
- خطر خونریزی: ریسک خونریزی زیاد می‌باشد، مخصوصاً اگر همزمان با آسپرین، NSAIDs، وارفارین و یا دیگر آنتی‌کواگولانت‌ها مصرف شود.
- دپرسیون CNS: موقع رانندگی و کار با وسایل (ماشین‌آلات) احتیاط شود.
- سندرم سروتونین (SS) / سندرم Neuroleptic Malignant (NMS): با مصرف SSRI و SNRI رخ می‌دهد مخصوصاً اگر همزمان با عامل استروژنیک (مثل تربیتان) یا آنتی‌دوپامینرژیک (آنتی‌سایکوتیک‌ها) مصرف شود. بیمار باید مانیتور شود و اگر علائم شدید شد دارو باید قطع شود.
- اختلالات جنسی
- SIADH و Hyponatremia: در سالمندان بیشتر دیده می‌شود و با مصرف همزمان دیورتیک‌ها افزایش می‌یابد.

#### نگرانی مربوط به بیماری:

- اختلالات کبدی: کلیرانس کاهش و غلظت پلاسمایی افزایش می‌یابد.
- مانیا/ هایپومانیا: در بیمار دو قطبی نباید به تنهایی مصرف شود (برای درمان Bipolar تأییدیه FDA ندارد)
- اختلال کلیوی: با احتیاط مصرف شود.
- تشنج: در بیمارانی که سابقه تشنج دارند یا مستعد تشنج هستند مثل آسیب‌های مغزی و الکلسیم احتیاط شود.

#### مسائل دارو درمانی همزمان با سایر داروها:

- عواملی که آستانه تشنج را پایین می‌آورند.
- آنتی‌کواگولانت‌ها/ آنتی‌پلاکت‌ها: ریسک خونریزی را تشدید می‌کنند.

- CNS دپرسانت
- MAOIS
- عامل پروسروتونوزیک: علائم بی‌قراری، گیجی و توهم را سبب می‌شوند.

**جمعیت‌های ویژه:**

- سالمندان: ریسک‌های پرناترمی، فراهمی زیستی و نیمه عمر زیاد می‌شود.
- کودکان: کارایی و ایمنی در کودکان >۱۲ سال با اختلال افسردگی و یا نوجوانان >۱۸ سال مشاهده نشده است.
- بارداری: با احتیاط مصرف شود. دوز بالا در حیوانات تراوتونوزیک می‌باشد.

**سایر هشدارها:**

- مصرف همزمان ECT و Escitalopram خطر دارد. در صورت لزوم قطع دارو مطرح می‌باشد.
- سندرم قطع دارو: ممکن است سبب تحریک پذیری، بی‌قراری و سرگیجه شود.

**تداخلات دارویی:**

- الکل: اثرات مضر SSRIs را افزایش می‌دهد. بیمارانی که SSRIs را دریافت می‌کنند باید از مصرف الکل خودداری کنند. تغییر درمان مطرح است (ریسک D)
- $\alpha$ ،  $\beta$  بلاکر: موجب کاهش متابولیسم  $\alpha$ ،  $\beta$  بلاکر می‌شود. مانیتورترایی (ریسک C)
- اپیوئیدها: سبب سندرم سروتونوزیک می‌شود. مانیتورترایی (ریسک C)

**تداخل با سایر داروها:**

دپرسانت، Aspirin و Clozapine, Cimetidine, Carbamazepine, Buspirone, CNS, ciproheptadin, Conivaptan, Collagenas, Dextromethorphan, Desmopressin, Deferasirox, Dasatinib Electroconvulsive therapy, Drotrecogin Alfa و Glucosamine Ibritumomab و Iobenguane و Ioflupane Linezolid و Lithium و Macrolid, MAOIs و (مهارکننده NSAID و Methadone و Metoclopramide, Methylene Blue و Mexiletine, Pentoxifylline و Omega3 pentosan poly sulfat sodium و (Nonselective) و Cox-2 و Pimozide و Prostacyclin Risperidone و Rivaroxaban و سالیسیلات و Serotonin و Telaprevir و تریپتوفان و TCAS و Tramadol و Tocilizumab و Thrombolytic و عوامل و Vit k, Vit E

**تداخلات با مواد گیاهی و مغزی:**

سنبل‌الطیب، St John's wort, kava kava, gotu kola

### ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی: وارد شیر مادر می‌شود. با توجه به خطراتی که ممکن است برای جنین رخ دهد و فواید درمان برای مادر، تصمیم به قطع یا ادامه درمان گرفته می‌شود.

### رژیم غذایی:

می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد.

### پارامترهایی که باید مانیتور شود:

وضعیت روانی در افسردگی، تفکر خودکشی، عملکرد اجتماعی، بی‌قراری حرکتی

### مکانیسم عمل:

S انانیتومر راسمیک سیتالوپرام می‌باشد. مهار کننده باز جذب سروتونین می‌باشد و این کار را با کمترین اثر روی نوراپی نفرین و دوپامین انجام می‌دهد.

### فارماکودینامیک/ کینتیک:

- شروع اثر: بمدت یک هفته می‌باشد. به هر حال با توجه به ویژگی‌های انفرادی ممکن است ۸-۱۲ هفته بعد از شروع درمان، پاسخ دیده شود.
- پروتئین باندینگ: ۵۶٪ به پروتئین پلاسما متصل می‌شود.
- متابولیسم: کبدی به وسیله CYP2c19 و 3A4 انجام می‌گیرد.
- نیمه عمر حذفی: ۲۷-۳۲ ساعت و S-DCT: ۵۹ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۵ ساعت و S-DCT: ۱۴ ساعت
- دفع: ادراری (Escitalopram ۸٪ و S-DCT ۱۰٪)

## Eszopiclone

### نام تجاری U.S:

- Lunesta®

### طبقه بندی فارماکولوژیک:

خواب‌آور غیربنزودیازپینی

### دوزبندی در بزرگسالان:

بی‌خوابی: خوراکی: ۲mg قبل از خواب (دوز ماکزیمم: ۳mg)

مصرف همزمان با CYP 3A4: ۱mg قبل از خواب اگر نیاز باشد می‌توان تا ۲mg افزایش

داد.

**دوز در کودکان:**

مشکل از خواب پریدن: ۱mg قبل از خواب (دوز ماکزیمم: ۲mg)  
مشکل تداوم خواب: ۲mg قبل از خواب  
دوز در اختلال کلیوی: نیاز به تعدیل دوز نیست.  
دوز در اختلال کبدی: خفیف تا متوسط: با احتیاط مصرف، نیاز به تعدیل دوز نیست.  
شدید: ۱mg، دوز ماکزیمم: ۲mg

**اشکال دارویی:**

قرص: ۱mg، ۲mg، ۳mg

**توصیه:**

چون شروع اثر سریع می‌باشد باید بلافاصله قبل از زمان خواب مصرف شود، نباید با غذای چرب مصرف شود و همچنین از شکستن، جویدن، بلعیدن خودداری شود.

**موارد مصرف:**

درمان بی‌خوابی

**عوارض جانبی قابل توجه:**

- CNS: سردرد، خواب آلودگی، سرگیجه، افسردگی
- GI: طعم نامطبوع
- قلبی عروقی: درد قفسه‌ی سینه، ادم محیطی
- درماتولوژی: راش، خارش
- اندروکراین و متابولیک: کاهش میل جنسی، اختلال قاعدگی
- تناسلی ادراری: عفونت

**کنتراندیکاسیون:**

وجود ندارد.

**هشدارها:**

**نگرانی مربوط به عوارض جانبی:**

- افکار غیرطبیعی: رفتارهای عجیب و غریب، حالت تهاجمی
- فراموشی
- دپرسیون CNS: ممکن است منجر به آسیب فیزیکی و ذهنی شود. به این دلیل کارهایی

- که نیاز به هوشیاری دارند (رانندگی، کار با ماشین آلات) با احتیاط انجام شود.
- واکنش‌های حساسیت‌زا: ممکن است همراه با شوک آنافیلاکسی یا آنژیوادم باشد.

#### نگرانی مربوط به بیماری:

- افسردگی: سبب بدتر شدن افسردگی فرد می‌شود و همراه با اندیشه خودکشی می‌باشد و ممکن است بیمار به صورت عمدی دوز بیشتری مصرف کند (overdose) حداقل دوز مورد نیاز باید تجویز شود.
- سوء استفاده: مصرف با احتیاط در بیمارانی که سابقه‌ی وابستگی دارو دارند.
- اختلال کبدی: تعدیل دوز در اختلال شدید نیاز است.
- اختلال تنفسی: احتیاط شود.
- مسائل دارودرمانی همزمان با دیگر داروها:
- دپرسیانت‌های CNS/ داروهای آنتی‌سایکوتیک: اثرات خواب‌آوری تشدید می‌شود.
- مهارکننده CYP3A4: با احتیاط مصرف شود.

#### جمعیت ویژه:

سالمدان: تعدیل دوز مطرح می‌باشد.

#### سایر هشدارها:

در مواردی که اختلال خواب وجود دارد مصرف شود، اختلال خوابی که ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشد بعد از ۷-۱۰ روز بهبود می‌یابد.

چون سریع اثر می‌کند توصیه می‌شود بلافاصله قبل از زمان خواب یا بعد از رفتن به تخت‌خواب مصرف شود تا مشکلات افتادن رخ ندهد.

دارو نباید به طور ناگهانی قطع شود.

#### تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تریابی):

الکل، مشتقات آزول (ضدقارچ)

Depressants CNS (به جز Levocabastin)، Conivaptan، Dasatinib، Deferasirox،

flumazenil، Hydroxyzine، methotrimeprazine، SSRIs و Tocilizumab

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد): Droperidol

۱۹۰ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

تداخلات الکلی، مواد غذایی و گیاهی:

اتانول: دپرسیون CNS افزایش می‌یابد.

غذا: اگر همراه با غذا مصرف شود شروع اثر کاهش می‌یابد.

گیاهی: از مصرف kava kava، gotu kola، valerian و ST John's wort خودداری شود.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

ترشح در شیر مادر شناخته نشده است / با احتیاط مصرف شود.

رژیم غذایی مطرح شده:

بعد از وعده غذایی سنگین خورده نشود چون شروع اثر را به تأخیر می‌اندازد.

مکانیسم اثر:

رسپتور GABA و B2D را مهار می‌کند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- جذب: سریع، غذای چرب جذب دارو را به تأخیر می‌اندازد.
- پروتین باندینگ: ۵۲٪ تا ۵۹٪
- متابولیسم: کبدی توسط اکسیداسیون و دمیلاسیون (CYP2E1 و CYP3A4) متابولیسم صورت می‌گیرد.
- نیمه عمر حذفی: ۶ ساعت، سالمندان: ۹ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۱ ساعت
- دفع: ادراری

## Ezogabine

نام تجاری: U.S.

- potiga™

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضد تشنج، باز کننده کانال نوروئال پتاسیم

دوز بندی

بزرگسالان: صرع اولیه - پارشیال:

خوراکی شروع: ۱۰۰ mg، ۳ بار در روز، ممکن است بعد از ۱ هفته به دوز نگهدارنده

۴۰۰-۲۰۰ mg بار در روز افزایش یابد. دوز ماکزیمم: ۱۲۰۰ mg/day

دوز سالمندان: خوراکی: شروع: ۳،۵۰ mg بار در روز، می‌توان بعد از ۱ هفته ۱۵۰ mg/day افزایش داد. دوز ماکزیمم: ۶۰۰ mg/day

دوز در اختلال کلیوی :

$Cl_{cr} \geq 50$  ml/minute: نیاز به تعدیل دوز نیست.

$Cl_{cr} < 50$  ml/minute: شروع: ۳،۵۰ mg بار در روز، می‌توان بعد از یک هفته ۱۵۰ mg/day مصرف کرد. دوز ماکزیمم: ۶۰۰ mg/day

ESRD (همودیالیز): شروع: ۳،۵۰ mg بار در روز، می‌توان هر هفته ۱۵۰ mg/day اضافه کرد تا به دوز ماکزیمم ۶۰۰ mg/day برسد.

دوزبندی در اختلال کبدی:

خفیف ( $child-pugh < 7$ ): نیاز به تعدیل دوز نیست.

متوسط ( $child-pugh 7-9$ ): شروع: ۳،۵۰ mg بار در روز، می‌توان هر هفته ۱۵۰ mg/day اضافه کرد تا به دوز ماکزیمم ۷۵۰ mg/day برسد.

شدید ( $child-pugh > 9$ ): شروع: ۳،۵۰ mg بار در روز، می‌توان هر هفته ۱۵۰ mg/day اضافه کرد تا به دوز ماکزیمم ۶۰۰ mg/day برسد.

توصیه:

می‌توان همراه با یا بدون غذا مصرف کرد، قرص باید کامل بلعیده شود، قطع دارو باید بتدریج و بیش از ۳ هفته به طول بیانجامد تا علائم قطع مشاهده نشود.

موارد مصرف:

درمان صرع اولیه-پارشیا

عوارض جانبی قابل توجه:

- CNS: سرگیجه، خواب‌آلودگی، خستگی
- گوارشی: تهوع، یبوست، اختلال در بلع
- چشمی: دو بینی، تاری دید
- عصبی عضلانی - اسکلتی: لرز، ضعف، راه رفتن غیرنرمال

کنتراندیکاسیون‌ها:

وجود ندارد.

**هشدارها:**

**نگرانی مربوط به عوارض جانبی:**

اثرات CNS: سرگیجه و خواب آلودگی وابسته به دوز وجود دارد که با ادامه مصرف کاهش می‌یابد، در کارهایی که نیاز به هوشیاری دارند باید با احتیاط مصرف شود. اختلال عصبی روانی: وابسته به دوز شامل گیجی، توهم، علائم، سایکوتیک در ۸ هفته اول گزارش شده است.

طولانی شدن QT: الکترولیت غیرنرمال (مثل هایپوکالمی، هایپومگنیزیمی) هایپوتیروئیدسم باید مانیتور شود.

افکار و رفتار خودکشی: یک هفته بعد از درمان شروع می‌شود. باید علائم مانیتور شود و مراقبت‌های لازم انجام گیرد.

احتباس ادرار: در ۶ ماه اول درمان گزارش می‌شود.

باید بیمارانی که ریسک احتباس ادراری مثل BPH دارند یا بیماران ناتوان در گرفتن علائم بالینی یا بیمارانی که همزمان داروهایی مصرف می‌کنند که در تخلیه ادرار اثر دارند (آنتی کولینرژیک‌ها) مانیتور شوند.

**نگرانی مربوط به بیماری:**

اختلال کبدی: تعدیل دوز توصیه می‌شود.

اختلال کلیوی: تعدیل دوز توصیه می‌شود.

**جمعیت ویژه:**

سالمدان: مصرف با احتیاط در سالمدان به خاطر احتباس ادرار مخصوصاً مردان سالمند با علائم BPH باید صورت گیرد.

**سایر هشدارها:**

قطع دارو: ضد تشنج‌ها نباید ناگهانی قطع شوند چون احتمال تشنج افزایش می‌یابد. دارو باید به تدریج و در مدت بیش از ۳ هفته قطع شود تا تعداد تشنج‌ها کاهش یابد.

**ریسک فاکتور بارداری: C**

**شیردهی:**

ترشح در شیر مادر شناخته نشده است / توصیه نمی‌شود.

وقتی مادر شیرده است مصرف دارو را باید بر اساس مزایایی که برای مادر و معیایی که برای



نوزاد وجود دارد سنجید.

رژیم مطرح شده:

می‌توان با غذا یا بدون غذا مصرف کرد.

پارامترهایی که باید مانیتور شوند:

ارزیابی علائمی از سمیت دارو: تشنج، الکترولیت‌ها، بیلی روبین، ALT، AST، سرم کراتینین، فاصله QT، احتباس ادراری، گیجی و خواب آلودگی بیش از حد، توهم، خودکشی، علائم سایکوتیک

مکانیسم اثر:

Ezogabine با KNCQ (Kv ۷.۵-۱۰.۲) کانالهای ولتاژی پتاسیم باند می‌شود و بدین وسیله باز شدن کانال را تثبیت می‌کند و جریان افزایش می‌یابد. در نتیجه تحریک پذیری نورونال تعدیل می‌شود و فعالیت صرعی ساپرس می‌شود.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- جذب: سریع
- توزیع:  $V_{dss}$ : ۲-۳L/kg
- پروتین باندینگ: Ezogabine: ۵۰٪ و متابولیت فعال N استیل NAMR: ۴۵٪
- متابولیسم: گلوکوریئید شدن توسط  $UGT_{1A4}$ ،  $UGT_{1A1}$ ،  $UGT_{1A3}$ ،  $UGT_{1A9}$  و استیلاسیون توسط  $NAT_2$  (NAMR) و دیگر متابولیت‌های غیرفعال (مثل N- گلوکوریئیداز و N گلوکوزید)
- فراهمی زیستی: خوراکی ۶۰٪
- نیمه عمر حذفی: ۷-۱۱ ساعت، در سالمندان ۳۰٪ افزایش می‌یابد
- زمان پیک پلاسمایی: ۲ تا ۵ ساعت، وقتی باغذای پرچرب خورده شود ۱۵٪ بیشتر می‌شود.
- دفع: ادرار ۸۵٪، مدفوع ۱۴٪

## Felbamate

نام تجاری: U.S.

- Felbatol

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضدتشنج و سایر موارد.

دوزبندی در بزرگسالان: ضدتشنج، مونوتراپی، خوراکی:

شروع: ۱۲۰۰ mg/day در ۳ تا ۴ دوز منقسم در روز، افرادی که پاسخی دریافت نکرده‌اند می‌توان هر ۲ هفته ۶۰۰ mg دوز را افزایش داد تا به ۲۴۰۰ mg/day برسد و براساس پاسخ‌های بالینی می‌توان تا ۳۶۰۰ mg/day افزایش داد تا اثر بالینی ببینیم.

ضدتشنج، درمان جانبی:

خوراکی: شروع: ۱۲۰۰ mg/day در دوزهای منقسم ۳ یا ۴ بار در روز، می‌توان هر هفته ۱۲۰۰ mg/day اضافه کرد تا به دوز ۳۶۰۰ mg/day در دوزهای منقسم ۳ یا ۴ بار در روز برسیم. توجه: وقتی درمان با این دارو شروع می‌شود دوز داروهای (مثل کاربامازپین فنی توئین، فنوباریتال و والپروئیک اسید) که همزمان با این دارو مصرف می‌شود را ۲۰٪ تا ۳۳٪ باید کاهش دهیم.

دوز کودکان:

ضدتشنج‌ها، خوراکی: به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

درمان جانبی:

کودکان ۱۴-۲ سال: سندرم Lennox- Gastaut

شروع: ۱۵ mg/kg/day در ۳ یا ۴ دوز منقسم در روز می‌باشد.

کودکان < ۱۴ سال: به دوز بزرگسالان رجوع شود.

دوز سالمندان:

به دوز بزرگسالان رجوع شود.

دوز اختلال کلیوی:

با احتیاط مصرف شود، دوز اولیه و نگهدارنده باید ۵۰٪ کاهش یابد.

اشکال دارویی:

قرص: ۴۰۰ mg، ۶۰۰ mg

سوسپانسیون: ۵ml / ۶۰۰mg (۲۴۰ml، ۴۷۳ml)

**توصیه:**

برای جذب بیشتر با معده خالی مصرف شود.

**موارد مصرف:**

خط اول درمان صرع نمی‌باشد. در بیمارانی که به درمان آلترناتیو پاسخ کافی نمی‌دهند، افرادی که حمله شدید دارند، یا نارسایی کبدی دارند، مصرف می‌شود و همچنین به عنوان درمان جانبی در صرع پارشیال و عمومی همراه با سندرم Lennox- Gastaut در کودکان مصرف می‌شود.

**عوارض جانبی قابل توجه:**

- CNS: خواب آلودگی، سردرد، تب، سرگیجه، بی‌خوابی، خستگی عصبانیت
- درماتولوژی: پورپورا
- GI: بی‌اشتهایی، استفراغ، تهوع، یبوست، سوزش
- قلبی عروقی: درد قفسه‌ی سینه، ادم، تپش، تاکیکاردی (خیلی کم)

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به دارو و یا هر جزئی از فرمولاسیون، حساسیت به کاربامات‌ها، سابقه هر نوع بیماری خونی، اختلال کبدی

**نگرانی در رابطه با بیماری:**

اختلال کلیوی: مصرف با احتیاط/ تعدیل دوز توصیه می‌شود.

**سایر هشدارها:**

آموزش بیماران: باید از جهت علائم و نشانه‌های آنمی آپلاستیک و نارسایی کبدی قبل از شروع درمان کاملاً آموزش داده شوند و همچنین از خانواده بیماران رضایت‌نامه کتبی که شامل خطرات احتمالی می‌باشد، گرفته شود.

**قطع دارو:**

نباید ناگهانی قطع شوند چون تعداد حملات افزایش می‌یابد.

**تداخلات دارویی:**

ریسک C (مانیتور تریابی):

الکل، Barbiturate، CNS Depressants، Cyproterone، Dasatinib، Deferasirox، القا

کننده SSRI, saxagliptin, Ketorolac, Hydroxyzine, CYP3A4

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

Aripiprazole, Carbamazepine, کتراسپیتو، Diralproex, Droperidol, Fosphenytion, Mefloquine, Methotrimeprazine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone, Valporic acid

ریسک X (خودداری شود):

Conivaptan

تداخلات الکل، مواد غذایی، گیاهان:

الکل: دپرسیون CNS را افزایش می‌دهد به همین خاطر باید کارهایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند با احتیاط انجام شود.

غذا: تأثیری در جذب دارو ندارد.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

داخل شیر ترشح می‌شود/ توصیه نمی‌شود.

رژیم مطرح شده:

می‌توان بدون غذا مصرف کرد.

مکانیسم اثر:

شناخته نشده است اما مشابه ضد تشنج‌های دیگر عمل می‌کند روی باندینگ رسپتور GABA و رسپتور BZD اثر کمتری دارد و از فعالیت رسپتور NMDA جلوگیری می‌کند.

فارماکوکینتیک/ دینامیک:

- جذب: سریع و کامل، غذا تأثیر ندارد.
- توزیع:  $V_d: 0.7 - 0.5 \text{ L/Kg}$
- پروتئین باندینگ: ۲۲٪ تا ۲۵٪ (آلبومین)
- نیمه عمر حذفی: ۲۰-۲۳ ساعت، در اختلال کلیوی نیمه عمر طولانی می‌شود
- زمان پیک پلاسمایی: ۳-۵ ساعت
- دفع: ادراری

## Fluvoxamine

مصرف SSRIs در دوران بارداری با PPHN همراه است. البته براساس اطلاعات FDA هنوز رابطه‌ی بین مصرف SSRIs و PPHN مشخص نیست.

نام تجاری: **U.S.**

- Luvox® CR

نام تجاری **Canada**:

- Alti- fluvoxamine
- Apo-Fluvoxamine
- Luvox ®
- Novo-Fluvoxamine
- Nu- Fluvoxamine
- Mps- Fluvoxamine
- Rhoxal- Fluvoxamine
- Riva-Fluox
- Sandoz- Flavoxamine

طبقه بندی فارماکولوژیک:

آنتی دپرسانت، مهار کننده انتخابی باز جذب سروتونین SSRIs

دوزبندی:

بزرگسالان: وسواس فکری و عملی (OCD): خوراکی

Immediate release: شروع، ۵۰mg یکبار در روز موقع خواب، می‌توان بعد از ۴ تا ۷ روز فاصله ۵۰mg اضافه کرد تا تحمل شود. رنج دوز معمول: ۱۰۰-۳۰۰mg/day، دوز ماکزیمم: ۳۰۰mg/day

توجه: اگر دوز اضافه شده ۱۰۰mg باشد باید به صورت ۲ دوز منقسم که یک قسمت آن موقع خواب است، تجویز شود.

آهسته رهش: شروع، ۱۰۰mg یکبار در روز موقع خواب، می‌توان حداقل بعد از ۱ هفته ۵۰mg اضافه کرد. رنج دوز معمول: ۱۰۰-۳۰۰mg/day، دوز ماکزیمم: ۳۰۰mg/day  
اختلال اضطراب عمومی (unlabeled use): خوراکی، آهسته رهش:

شروع ۱۰۰mg یکبار در روز موقع خواب، می‌توان حداقل بعد از ۱ هفته ۵۰mg به دوز اولیه اضافه کرد. رنج دوز معمول: ۱۰۰-۳۰۰mg/day  
دوز ماکزیمم: ۳۰۰mg/day

PTSD: immediate release خوراکی: ۱۵mg، ۲ بار در روز

**دوزبندی کودکان:**

OCD: خوراکی

کودکان ۸-۱۷ سال: immediate release: شروع با ۲۵mg یکبار در روز

موقع خواب، می‌توان بعد از ۴ تا ۷ روز، ۲۵mg به دوز اولیه اضافه کرد.

رنج دوز معمول: ۲۰۰-۵۰ mg/day

توجه: اگر دوز ۵۰mg اضافه شود باید به صورت منقسم ۲ بار در روز توصیه شود.

دوز ماکزیمم: کودکان ۸-۱۱ سال: ۲۰۰mg/day

**دوز سالمندان:**

دوز را باید کاهش داد.

**دوز نارسایی کبدی:**

دوز را باید کاهش داد.

**اشکال دارویی:**

کپسول (آهسته رهش): ۱۵۰mg و ۱۰۰mg

قرص: ۱۰۰mg و ۵۰mg و ۲۵mg

**توصیه:**

می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد. از نصف کردن، جویدن، باز کردن کپسول آهسته

رهش خودداری شود.

**موارد مصرف:**

درمان OCD

**موارد مصرف unlabeled:**

درمان افسردگی ماژور، اختلال پانیک، اختلال اضطراب در کودکان، فراموشی خفیف

همراه با بی‌قراری در بیماران غیرسایکوتیک، PTSD، اختلال اضطراب اجتماعی (SAD)

**عوارض جانبی قابل توجه:**

- CNS: سردرد، بی‌خوابی، خواب‌آلودگی، سرگیجه، عصبانیت
- GI: تهوع، اسهال، بی‌اشتهایی
- تناسلی: انزال غیرطبیعی
- عصبی عضلانی و اسکلتی: ضعف

- عوارض پوستی و اندوکراین و متابولیک و چشمی هم وجود دارد که خیلی نادر است.

#### کنتراندیکاسیون و منع مصرف:

حساسیت مفرط به فلووکسامین یا هر جزئی از فرمولاسیون، مصرف همزمان با Pimozide , MAOIs و tizanidine و Thioridazine و ramelteon و alosetron

#### هشدارها:

تفکر / رفتار خودکشی: آنتی‌دپرسانت‌ها ریسک تفکر خودکشی را در کودکان، نوجوانان و جوانان که مبتلا به اختلال افسردگی ماژور هستند افزایش می‌دهد. در طول درمان (۱ تا ۲ ماه اول) پزشک باید مراقبت‌های لازم را به خانواده بیمار آموزش دهد. Fluvoxamine در درمان OCD کودکان  $\leq 8$  سال تاییدیه FDA گرفته است اما کپسول آهسته رهش در کودکان تاییدیه FDA ندارد.

#### نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

- عوارض آنتی‌کولینرژیک: نسبتاً باید خودداری شود.
- خطر خونریزی: ریسک خونریزی بالا است مخصوصاً اگر همزمان با آسپرین، NSAIDs و وارفارین و یا دیگر آنتی‌کواگولانت‌ها مصرف شود.
- دپرسیون CNS: موقع رانندگی و کار با ماشین آلات باید احتیاط شود.
- سندرم سروتونین (SS) / سندرم (NMS) neureleptic malignant: با مصرف SSRIs و SNRI رخ می‌دهد. مخصوصاً اگر همراه با عامل استروژنیک (مثل تریپتان) یا آنتی‌دوپامینرژیک (آنتی‌سایکوتیک‌ها) مصرف شود. سپس بیمار حتماً باید مانیتور شود و در صورت زیاد شدن علائم دارو باید قطع شود.
- اختلالات جنسی: SIADH و هایپرناتری: در سالمندان بیشتر دیده می‌شود و با مصرف دیورتیک‌ها افزایش می‌یابد.
- بیماری‌های مربوط به آن: بیماری قلبی عروقی: در این بیماران باید با احتیاط مصرف شود. در فلووکسامین را نباید در بیماران با سابقه MI و بیماری قلبی ناپایدار افزایش داد.
- اختلال کبدی: باید با احتیاط مصرف شود، کلیرانس کاهش و غلظت پلاسمایی افزایش می‌یابد. در صورت نیاز باید کمترین دوز را تجویز کرد.
- مانیا / هایپومانیا: در بعضی بیماران مبتلا به سایکوز وضعیت بدتر می‌شود و در بیماران دو قطبی تمایل به مانیا یا هایپومانیا بیشتر می‌شود. در بیماران دو قطبی این دارو نباید به تنهایی تجویز شود (برای درمان bipolar تاییدیه FDA دریافت نکرده است).

## ۲۰۰ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

- اختلال تشنج: در بیمارانی که سابقه تشنج دارند یا مستعد تشنج هستند،
- مثل آسیب‌های مغزی و الکسیم احتیاط شود.

### اهمیت دارو درمانی همزمان:

- عواملی که آستانه تشنج را پایین می‌آورند باید با احتیاط مصرف شوند.
- Alosetron: فلووکسامین غلظت Alosetron را به طور قابل توجه افزایش می‌دهد به همین علت باید از مصرف همزمان آنها خودداری شود.
- آنتی کواگولانت‌ها/ آنتی پلاکت‌ها: ریسک خونریزی را تشدید می‌کنند.
- CNS دپرسیانت: باید با احتیاط مصرف شود.
- MAOIs: منع مصرف دارد.
- عامل پروسروتونریک: علائم بی‌قراری، گیجی، توهم ایجاد می‌شود.
- Thioridazine و Pimozide: QT طولانی می‌شود و آریتمی ایجاد می‌شود.
- Tizanidine: مصرف همزمان سبب کاهش فشار خون و افزایش کسالت و خواب‌آوری می‌شود و به این دلیل منع مصرف دارد.

### جمعیت‌های ویژه:

- سالمندان: باید با احتیاط مصرف شود. کلیرانس کاهش می‌یابد و نیمه عمر در مقایسه با افراد جوان افزایش پیدا می‌کند. ریسک هایپرناترمی بالا است.
- سیگاری‌ها: سطح فلووکسامین کاهش می‌یابد.

### دیگر هشدارها:

مصرف همزمان Fluvoxamine و ECT مضر می‌باشد. در صورت لزوم قبل از ECT دارو قطع شود.

سندرم قطع دارو: ممکن است سبب تحریک پذیری، بی‌قراری، سرگیجه شود.

### تداخلات دارویی: با داروهای زیر تداخل دارد:

Abiraterone Acetate Alcohol, Alosetrone, opioid, Anticoagolant, SSRIs, Antipsychotic, Asenapine Aspirin, Bendamustine, BZD, Bromazepam, Buspirone, Carbamazepine, Cimetidine, Clopidogrel, Clozapine, CNS Depressants Collagen, cyproheptadine, Cyproterone, Darunavir Dasatinib, Deferasirox, Desmoperessin, Drotrecoyin, Duloxetine, Erlotinib, Fosphenytion, Glucosamine, Haloperidol / آنتی کواگولانت،  
Alfalfa، Anis، Bilberry) Ibritumomab, Iobenguane I123, Ioflupane I123, Linezolid, lithium, MAOIs, Methadone, Metyhlyen Blue, Mteoclopramide, Mexiletine, NSAID, olanzapine, omega3, pegin terferon Alfa-2b, Pentosan polysulfate sodium, Pentoxifylline, Phenyntion, Piomzide, Propafenone, Propranolol,



## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۲۰۱

Prostacyclin Ramelteon, Rivaroxaban, Roflumilast, Ropivacaine, Serotonin modulators, Thioridazine, Thrombolytic Agents, Tizanidine Tositumomab, Iodine I (3) و Tositumomab, Trazodon, TCAs, Tryptophan, VitE, Vit K

تداخلات با اتانول، مواد غذایی و گیاهان:

اتانول: دپرسیون CNS را افزایش می‌دهد بیماران باید نسبت به اثرات آن احتیاط کنند.

غذا: فراهمی زیستی ملاتونین توسط Fluvoxamine افزایش می‌یابد.

مواد گیاهی: باید از مصرف گیاهان Valerian، kava kava، St Johns wort خودداری

شود چون سندرم سروتونینی را سبب می‌شوند.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

وارد شیر می‌شود. با توجه به معیبه که ممکن است برای جنین ایجاد شود و مزایایی که

برای مادر هست در مورد مصرف تصمیم گرفته می‌شود..

رژیم غذایی:

می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد.

پارامترهایی که باید مانیتور شود:

وضعیت روانی در حالت افسردگی، تفکر خودکشی، اضطراب، عملکردهای اجتماعی،

حمله پانیک، بی‌قراری حرکتی، افزایش یا کاهش وزن، عملکرد کبد، خواب، دریافت مواد

مغذی مکانیسم:

باز جذب سروتونین را مهار می‌کند، کمترین اثر را روی مهار نوراپی نفرین و دوپامین دارد،

بارسپتورهای x آدرنرژیک، هیستامین و کولینرژیک باند نمی‌شود.

فارماکوکینتیک / دینامیک :

• شروع اثر در افسردگی: یک هفته می‌باشد البته با توجه به ویژگی‌های فردی ممکن است

۸-۱۲ هفته بعد از درمان، پاسخ دیده نشود.

• جذب: سطح غلظت پلاسمایی در کودکان ۲ تا ۳ برابر بیشتر از بزرگسالان می‌باشد و

همچنین در کودکان دختر بیشتر از پسر می‌باشد.

• توزیع:  $V_d: 251 L/kg$

• پروتئین باندینگ: ۸۰٪ آلبومین

• متابولیسم: کبدی توسط اکسیداتیو، دمتیلن و د آمینه شدن

## ۲۰۲ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

- فراهمی زیستی: immediate release: ۵۳٪ غذا تأثیری ندارد.
- نیمه عمر حذفی: ۱۶-۱۵ ساعت، سالمندان ۱۷ تا ۲۶ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۸-۳ ساعت
- دفع: ادراری (۸۵٪ متابولیزه می‌شود و ۲٪ دست نخورده دفع می‌شود).

### Gabapentin

نام تجاری u.s:

- Gralise™
- Neurontin®

نام تجاری Canada:

- Apo-Gabapentin
- Co- Gabapentin
- Dom- Gabapentin
- Mylan- Gabapentin
- Neurontin- Gabapentin
- PHL- Gabapentin
- PMS- Gabapentin
- PRO- Gabapentin
- RAN- Gabapentin
- Ratio- Gabapentin
- Riva- Gabapentin
- Teva- Gabapentin

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضدتشنج و سایر موارد و آنالوگ GABA

دوزبندی در بزرگسالان:

ضدتشنج: خوراکی شروع: ۳۰۰mg، ۳ بار در روز، اگر نیاز باشد می‌توان تا ۱۸۰۰ mg در روز افزایش داد.

دوز نگهداری: ۱۸۰۰-۹۰۰mg/day در ۳ دوز منقسم تجویز می‌شود، در مطالعات بالینی طولانی مدت تا ۲۴۰۰mg/day تحمل می‌شود، در مطالعات کوتاه مدت تا ۳۶۰۰mg/day تحمل می‌شود.

توجه: اگر Gabapentin قطع شود و یا یک داروی ضدتشنج دیگر به درمان اضافه شود این عمل باید به آرامی و حداقل در طول ۱ هفته صورت گیرد.

**نوروپاتی دیابتی:**

خوراکی: ۳۶۰۰-۹۰۰ mg/day (قرص سریع باز شونده)

**درد نوروپاتی:**

خوراکی: ۳۶۰۰-۳۰۰ mg/day (قرص سریع باز شونده)

**درد عصبی بعد از تبخال خوراکی:**

قرص سریع باز شونده: روز اول: ۳۰۰ mg، روز دوم: ۳۰۰ mg دو بار در روز

روز سوم: ۳۰۰ mg بار در روز

آهسته رهش: روز اول، ۳۰۰ mg، روز دوم: ۶۰۰ mg، روز سوم تا ششم:

۹۰۰ mg یکبار در روز، روزهای هفتم تا دهم: ۱۲۰۰ mg یکبار در روز، روز یازدهم تا

چهاردهم: ۱۵۰۰ mg روزانه.

روز پانزدهم و بیشتر: ۱۸۰۰ mg یکبار در روز

**درد بعد از جراحی:**

خوراکی: سریع باز شونده: دوز معمول:

۱ تا ۲ ساعت قبل از عمل جراحی به میزان ۳۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی گرم

**سندرم بی قراری پاها (RLS):**

خوراکی: شروع: ۳۰۰ mg یکبار در روز ۲ ساعت قبل از خواب: دوز  $\leq 600$  mg/day را در

۲ دوز منقسم تجویز می کنیم. هر دو هفته دوز را تیترا می کنیم تا زمانی که علائم بهبودی دیده شود

(رنج: ۱۸۰۰-۳۰۰ mg/day)

دوز نگهدارنده: ۱/۳ قرص ساعت ۱۲ شب و ۲/۳ باقی مانده ساعت ۸ صبح،

**علائم وازموتور همراه با یائسگی:**

خوراکی: روز اول: ۳۰۰ mg موقع خواب روز دوم: ۳۰۰ mg دوبار در روز، روز سوم:

۳۰۰ mg بار در روز تا ۴ هفته

**دوز کودکان:**

**ضد تشنج:**

خوراکی: سریع باز شونده

کودکان ۱۲-۳ سال: شروع: ۱۵-۱۰ mg/kg/day در ۳ دوز منقسم، در مطالعات بالینی تا

۵۰ mg/kg/day تحمل می‌شود.

کودکان ۳-۴ سال: دوز معمول: ۴۰ mg/kg/day در ۳ دوز منقسم

کودکان ۵-۱۲ سال: دوز معمول: ۲۵-۳۵ mg/kg/day در ۳ دوز منقسم

کودکان < ۱۲ سال: به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

#### دوز سالمندان:

براساس مطالعات، دیده شده که با افزایش سن، کلیرانس کاهش می‌یابد که به عملکرد کلیه مربوط می‌شود. اگر لازم باشد باید دوز را کم کنیم.

دوز در اختلال کلیوی در کودکان  $\leq 12$  سال و بزرگسالان:

سریع باز شونده:

$Cl_{cr} \geq 60$  ml/minute : ۱۲۰۰-۳۰۰ mg (۳ بار در روز)

$Cl_{cr} > 30-59$  ml/minute : ۷۰۰-۲۰۰ mg (۲ بار در روز)

$Cl_{cr} > 15-29$  ml/minute : ۷۰۰-۲۰۰ mg (یک بار در روز)

$Cl_{cr} < 15$  ml/minute : دوز روزانه کاهش می‌یابد

ESRD requiring hemodialysis (۴ ساعت بعد از همودیالیز): ۳۵۰-۱۲۵ mg

آهسته رهش:

$Cl_{cr} \geq 60$  ml/minute : ۱۸۰۰ mg (یکبار در روز)

$Cl_{cr} > 30-59$  ml/minute : ۱۸۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم

$Cl_{cr} < 30$  ml/minute : بستگی به تحمل و پاسخ بالینی دارد (یکبار در روز)

ESRD requiring hemodialysis : توصیه نمی‌شود

دوز اختلال کبدی: نیازی به تعدیل دوز نمی‌باشد اگر چه این دارو توسط کبد متابولیزه

نمی‌شود.

#### اشکال دارویی:

کپسول: ۴۰۰ mg - ۳۰۰ mg - ۱۰۰ mg

محلول: ۲۵۰ mg/۵ml

قرص: ۸۰۰ mg - ۶۰۰ mg - ۳۰۰ mg

توصیه:

قرص، محلول (سریع باز شونده): برای جلوگیری از خواب آلودگی و سرگیجه باید موقع

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۲۰۵

خواب مصرف شود. وقتی بیمار دارو را ۳ بار در روز دریافت می‌کند، نباید فاصله بین دوزها بیشتر از ۱۲ ساعت شود.

قرص (آهسته رهش): موقع عصر مصرف شود. از جویدن، خرد کردن، نصف کردن قرص خودداری شود.

### موارد مصرف:

درمان تشنج پارشیال همراه با یا بدون تشنج عمومی ثانویه در بیماران  $\leq 12$  سال همراه با صرع، کنترل RHN در بزرگسالان

### موارد مصرف (unlabeled):

درد نوروپاتی، RLS، نوروپاتی دیابتی درد عضله و غضروف، درد بعد از جراحی، علائم وازوموتور

### عوارض جانبی قابل توجه:

CNS: سرگیجه، خواب آلودگی، خستگی، ناهماهنگی حرکتی

موارد دیگر: عفونت ویروسی

### کنتراندیکاسیون:

حساسیت مفرط به گاباپنتین یا هر جزئی از فرمولاسیون

### هشدارها:

### نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

- درپرسیون CNS: ممکن است آسیب فیزیکی یا ناتوانی ذهنی را سبب شود. بیمار باید دارو را با احتیاط مصرف کند مخصوصاً موقع رانندگی و کار با وسایلی که نیاز به هوشیاری کامل دارند.
- افزایش حساسیت چند ارگان: با مصرف داروهای ضدصرع علائم سیستمیک و اتوزینوفیلی گزارش شده است. [DRESS]، این علائم باید بررسی شود و در صورت مشاهده همراه با علائم لنفی، هپاتیک، کلیوی، قلبی و هماتولوژیک، تب، راش و اتوزینوفیلی دارو باید قطع شود.
- تفکر خودکشی: افزایش ریسک خودکشی با داروهای ضدصرع مشاهده شده است. این ریسک ۱ هفته بعد از شروع و ادامه آزمون‌ها مشاهده شده است. همه بیماران باید از این جهت مانیتور شوند.

**نگرانی مربوط به بیماریها:**

اختلال کلیوی: در بیماران که اختلال کلیوی شدید دارند باید با احتیاط مصرف شود.  
اختلال تشنج: ایمنی و کارایی گاباپنتین آهسته رهش در بیماران مصروع مطالعه نشده است.

**اهمیت دارودرمانی همزمان:**

خواب آورها: اثرات دارو با دیگر داروهای خواب آور یا الکل افزایش می‌یابد. اشکال دارویی گاباپنتین سریع باز شونده و آهسته رهش را نمی‌توان به جای هم استفاده کرد و با گاباپنتین encarbil از جهت فرمولاسیون، موارد مصرف و فارماکو کینتیک متفاوت هستند.

**دیگر هشدارها:**

قطع دارو: باید به تدریج صورت گیرد چون در غیر این صورت تعداد حملات تشنج افزایش می‌یابد. Gralise باید در مدت بیش از ۱ هفته کم شود.

**تداخلات دارویی:**

**ریسک C (مانیتور تریابی):**

الکل، CNS Depressants، Hydroxyzine، Ketotolac(Nasal, systemic)، SSRIs

**ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):**

Methotrimeprazine، Mefloquine، Droperidol، Antacids

**تداخلات با الکل / مواد غذایی / گیاهان:**

الکل: دپرسیون CNS را افزایش می‌دهد، بیماران از جهت افزایش اثرات با مصرف همزمان مانیتور شوند.

غذا: قرص (سریع باز شونده)، محلول a: اثر خاصی روی جذب ندارد.

قرص (آهسته رهش): سبب افزایش طول مدت جذب می‌شود.

مواد گیاهی: از Valerian، Sty John's wort، kava kava خودداری شود چون سبب

افزایش دپرسیون CNS می‌شوند.

**ریسک فاکتور بارداری: C**

**شیردهی:**

وارد شیرمادر می‌شود / با احتیاط مصرف شود.

مصرف در دوران شیردهی باید براساس فوایدی که برای مادر و معایبی که برای نوزاد دارد

سنجیده شود.

رژیم مطرح شده:

قرص سریع باز شونده را می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد.

قرص آهسته رهش حتماً باید همراه با غذا مصرف شود.

پارامترهایی که باید مانیتور شود:

۱. سطح سرمی ضد تشنج‌هایی که باهم مصرف شده اند. ۲. میزان خودکشی

مکانیسم اثر:

از جهت ساختار وابسته به GABA می‌باشد. اگر چه به  $GABA_A$  یا  $GABA_B$  باند نمی‌شود و سبب نفوذ و باز جذب GABA نمی‌شود، اما تمایل زیادی برای باندینگ سایت گاباپنتین در مغز دارد، این سایت‌ها مانند کانال‌های ولتاژی کلسیم می‌باشد. دارای ۲ زیر واحد آلفا ۲ و دلتا ۱- می‌باشد. این کانال‌ها در غشا پیش سیناسی قرار دارند و سبب آزاد شدن نوروترنسمیترهای تحریکی می‌شود که در تولید صرع و درد نقش دارند.

فارماکودینامیک / کینتیک

• جذب: متغیر / از قسمت پروکسیمال روده کوچک توسط L-amino جذب می‌شود.

• توزیع:  $vd: 61 \pm 58$

• پروتین باندینگ:  $< 3\%$

• فراهمی زیستی: سریع باز شونده:  $60\%$ :  $900\text{mg/day}$

○  $1200\text{mg/day}$ :  $47\%$

○  $2400\text{mg/day}$ :  $34\%$

○  $3600\text{mg/day}$ :  $33\%$

○  $4800\text{mg/day}$ :  $27\%$

• آهسته رهش: متغیر، با چربی زیاد افزایش می‌یابد.

• نیمه عمر حذفی: ۷-۵ ساعت، نقص در ترشح ادرار ۱۳۲ ساعت، در طول دیالیز ۸-۳ ساعت

• پیک اثر: سریع باز شونده ۴-۲ ساعت، آهسته رهش ۸ ساعت

• دفع: ادراری

## Galantamin

نام تجاری U.S:

- Razadyne ®
- Razadyne ® ER

نام تجاری Canada

- Mylan- Galantamin ER
- PAT- Galantamin ER
- Reminyle ® Galantamin ER
- Reminyle® ER Galantamin ER

طبقه بندی فارماکولوژیک:

مهار کننده استیل کولین استراز (مرکزی)

دوزبندی در بزرگسالان:

آلزایمر (خفیف تا متوسط) خوراکی:

قرص (سریع باز شونده) یا محلول: شروع: ۴mg، ۲ بار در روز به مدت ۴ هفته، اگر تحمل شود می‌توان تا ۸mg، ۲ بار در روز بیشتر از ۴ هفته افزایش داد. اگر تحمل شود می‌توان تا ۱۲mg، ۲ بار در روز افزایش داد.

رنج: ۱۶-۲۴mg/day در ۲ دوز منقسم.

کپسول آهسته رهش: شروع: ۸mg یکبار در روز به مدت ۴ هفته اگر تحمل شود می‌توان تا ۱۶mg یکبار در روز بعد از ۴ هفته افزایش داد و اگر تحمل شود می‌توان تا ۲۴mg یکبار در روز افزایش داد.

رنج: ۱۶-۲۴mg یکبار در روز

توجه: محلول خوراکی و قرص باید همراه با صبحانه و شام مصرف شود، کپسول نیز با صبحانه خورده می‌شود. اگر بین درمان بیش از ۳ روز فاصله بیفتد، با حداقل دوز دوباره شروع می‌شود و سپس تا دوز مورد نظر افزایش می‌یابد.

تبدیل دیگر مهار کننده‌های کولین استراز به گالانتامین:

بیمارانی که donepezil یا rivastigmine دریافت کرده‌اند و تحمل خوبی نشان نداده‌اند، باید منتظر شوند تا عوارض جانبی فروکش کند یا ۷ روز اجازه دهند که بدن استراحت کند و بعد گالانتامین را مصرف کنند. و بیمارانی که هیچ‌گونه عارضه‌ای از donepezil یا rivastigmine را تجربه نکرده‌اند می‌توانند بدون فاصله دادن، درمان با گالانتامین را شروع کنند.



**دوز کودکان:**

به دوز بزرگسالان مراجعه شوند.

**دوز اختلال کلیوی:**

اختلال کلیوی متوسط: دوز ماکزیمم: ۱۶mg/day

اختلال کلیوی شدید: توصیه نمی‌شود.

(Cl<sub>cr</sub> < ۹ml/minute)

**دوز در اختلال کبدی:**

اختلال کبدی متوسط (child – pugh score 7-9): دوز ماکزیمم: ۱۶mg/day

شدید (Child pugh score ۱۰-۱۵): توصیه نمی‌شود.

**اشکال دارویی:**

کپسول، آهسته رهش، خوراکی: ۸mg – ۱۵mg – ۲۴mg

محلول خوراکی: ۴mg/ml (۱۰۰ml)

قرص، خوراکی: ۴mg، ۸mg، ۱۲mg

**توصیه:**

اگر محلول خوراکی مصرف شود با ۳-۴ واحد از هر نوشیدنی غیرالکلی ترکیب شود. و

فوراً نوشیده شود.

**موارد مصرف:**

درمان آلزایمر خفیف تا متوسط

**موارد مصرف (unlabeled / Investigational):**

فراموشی شدید همراه با آلزایمر، فراموشی خفیف تا متوسط همراه با بیماری پارکینسون،

فراموشی

**عوارض جانبی قابل توجه:**

GI: تهوع، استفراغ، اسهال

عوارض قلبی، عروقی، و CNS و هماتولوژیک نیز وجود دارد ولی خیلی نادر است.

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به گالانتامین یا هر جزئی از فرمولاسیون، اختلال شدید کبدی اختلال

شدید کلیوی

هشدارها:

نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

آنورکسیا/ کاهش وزن، اسهال، تهوع و استفراغ، اثرات واگ (برادیکاردی، بلاک قلب با یا بدون سابقه بیماری قلبی)

نگرانی مربوط به بیماری:

- هدایت غیرنرمال قلبی: در بیماران با سندرم Sick- sinus، برادیکاردی یا نارسایی قلب با احتیاط مصرف شود.
- اختلال کبدی: با احتیاط مصرف شود.
- بیماری زخم گوارشی: با احتیاط مصرف شود، ممکن است ترشح اسید معده را زیاد کند، علائم خونریزی باید مانیتور شود.
- اختلال کلیوی: با احتیاط مصرف شود.
- بیماری تنفسی: COPD/ آسم با احتیاط مصرف شود.
- اختلال تشنج: مصرف با احتیاط
- انسداد مجرای ادراری: در بیماران با انسداد مثانه یا هایپرپلازی پروستات با احتیاط مصرف شود

اهمیت دارو درمانی همزمان:

عوامل بلاک کننده عصبی عضلانی دیپلاریزه: ممکن است اثرات بلاک عصبی عضلانی را افزایش دهند.

تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

آنتی کولینرژیک، آنتی سایکوتیک، B بلاکرها، آگونیست کولینرژیک، کورتیکواستروئید (سیستمیک)، عوامل بلاک کننده عصبی عضلانی، SSRIs، Tocilizumab

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

سوکسینیل کولین

تداخلات اتانول / مواد غذایی / گیاهان:

الکل: خودداری شود.

گیاهی: St John's wort ممکن است غلظت سرمی گالانتامین را کاهش دهد از مصرف

همزمان خودداری شود.

ریسک فاکتور بارداری: B

شیردهی:

ترشح در داخل شیرمادر شناخته نشده است. توصیه نمی‌شود.

رژیم مطرح شده:

ترجیحاً با غذا توصیه شده اما ضروری نیست.

پارامترهایی که باید مانیتور شوند:

وضعیت ذهنی

مکانیسم اثر:

مهارکننده مرکزی کولین استراز می‌باشد (رقابتی - برگشت پذیر) بنابراین استیل کولین به آرامی در کورتکس مغزی بالا می‌رود، رسپتورهای نیکوتینیک از استیل کولین باقی مانده از عصب پیش سیناپسی انتهایی اشباع می‌شود و سبب افزایش سطح گلوتامات و سروتونین می‌شود.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- طول اثر: ۳ ساعت
- جذب: سریع و کامل
- توزیع: ۱۷۵L، سطح مغزی ۲ تا ۳ برابر بیشتر از سطح پلاسمایی می‌باشد.
- پروتئین باندینگ: ۱۸٪
- متابولیسم: کبدی، به متابولیت‌های Epigalanthaminone و Galanthaminone که فعالیتشان ۱۳۰ بار کمتر از Galanthamin می‌باشد تبدیل می‌شوند.
- فراهمی زیستی: ۹۰٪
- نیمه عمر حذفی: ۷ ساعت
- پیک اثر: سریع باز شونده: ۱ ساعت؛ آهسته رهش: ۴.۵-۵ ساعت
- دفع: ادراری (۲۵٪)

### Invega susena

این دارو که ساخت کشور آمریکا است در ماه June سال ۲۰۱۳ معرفی شد و به عنوان آخرین داروی آنتی سایکوتیک حال حاضر جهان می‌باشد. در ۶۵٪ بیماران سایکوتیک جواب می‌دهد، یعنی نسبت به داروهای قبلی پاسخ دهی بهتری دارد.

#### موارد مصرف:

- سیکوز
- اسکیزوفرنی

#### دسته‌بندی فارماکولوژیک:

آنتی سایکوتیک

#### اشکال دارویی:

آپول ۱۱۷mg ، ۷۸mg و ۳۹mg

#### نحوه‌ی مصرف:

به صورت تزریق عضلانی در ناحیه‌ی دلتوئید (ربع بالایی و خارجی عضله) است که به صورت ماهانه single dose مصرف می‌شود.

#### دوزبندی:

برای بیمارانی که پالی پریدون یا ریسپریدون خوراکی یا تزریقی مصرف می‌کنند، درمان با این دارو توصیه نمی‌شود. دوز نگهدارنده ماهانه ۱۱۷ میلی گرم است و با توجه به نظر پزشک و شرایط بیمار از دوزهای پایین تر (۳۹ میلی گرم، ۷۸ میلی گرم، ۱۵۶ میلی گرم و ۲۳۴ میلی گرم) آغاز می‌شود و به مرور افزایش می‌یابد.

### Lacosamide

#### نام تجاری U.S.:

- Vimpat ®

#### نام تجاری Canada:

- vimpat ®

#### طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضد تشنج و سایر موارد

**دوزبندی در بزرگسالان:**

شروع صرع پارشیال: خوراکی: IV.

شروع: ۵۰ mg، ۲ بار در روز، می‌توان به فاصله ۱ هفته دوز را تا ۱۰۰ mg/day افزایش داد.

دوز نگهدارنده: ۲۰۰-۴۰۰ mg/day

توجه: اگر بخواهیم فرم خوراکی را به فرم تزریقی تغییر دهیم باید دوز روزانه و فراوانی را در نظر بگیریم، I.V. تریابی را باید به صورت موقتی مصرف کرد.

**دوز در کودکان:**

به دوز بزرگسالان رجوع شود.

**دوز در سالمندان:**

به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

**دوز در اختلال کلیوی:**

باید با احتیاط مصرف شود.

خفیف تا متوسط: نیازی به تعدیل دوز نیست.

شدید  $cl_{cr} \leq 30 \text{ ml/minute}$ : دوز ماکزیمم: ۳۰۰ mg/day

همودیالیز: ۴ ساعت بعد از همودیالیز باید درمان کرد، دوز کمکی باید تا ۵۰٪ افزایش یابد.

**دوز در اختلال کبدی:**

باید با احتیاط مصرف شود.

خفیف تا متوسط: دز ماکزیمم: ۳۰۰ mg/day

شدید: توصیه نمی‌شود.

**اشکال دارویی:**

۱۰ mg/ml (solution) injection

۱۰ mg/ml: Solution oral

Tablet: ۲۰۰ mg، ۱۵۰ mg، ۱۰۰ mg، ۵۰ mg

**توصیه:**

Injection (تزریقی): بیشتر از ۶۰-۳۰ دقیقه تزریق انجام گیرد، انفوزیون ۲ بار در روز بیش

از ۵ روز انجام گیرد.

محلول و قرص: می‌توان با و یا بدون غذا مصرف کرد. محلول خوراکی توصیه می‌شود با

## ۲۱۴ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

یک ترازوی کالیبره اندازه گیری شود.

سازگاری:

در NS، LR، D<sub>5</sub>W پایدار می‌باشد.

موارد مصرف:

درمان صرع اولیه - پارشیال

عوارض جانبی قابل توجه:

- CNS: سرگیجه، سردرد، خستگی، خواب آلودگی
- GI: تهوع، استفراغ، اسهال
- چشمی: دو بینی

کنتراندیکاسیون (منع مصرف):

وجود ندارد.

هشدارها:

نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

- اثرات قلبی - عروقی: فاصله PR را طولانی می‌کند، در بیمارانی که مشکل هدایتی دارند، ایسکمی، نارسایی قلبی، مصرف همزمان داروهایی که PR را طولانی می‌کند باید با احتیاط مصرف شوند. قبل از شروع درمان گرفتن ECG توصیه می‌شود.
- اثرات CNS: سرگیجه و ناهماهنگی حرکتی ممکن است در طول درمان اتفاق بیفتد به همین دلیل کارهایی که نیاز به هوشیاری دارند باید با احتیاط انجام شوند.
- واکنش حساسیت چندارگان [DRESS]، با مصرف داروهای ضدصرع گزارش شده است. علائم ظاهر شده، لثف، کبد، کلیه و سیستم هماتولوژیک باید مانیتور شود.
- قصد خودکشی

نگرانی مربوط به بیماری:

اختلال کبدی: توصیه نمی‌شود و در صورت وجود اختلال خفیف تا متوسط دوز محدود

شونده توصیه می‌شود.

اختلال کلیوی: مصرف با احتیاط

دارودرمانی: همزمان

اتانول: خودداری شود چون دپرسیون CNS را افزایش می‌دهد.

**سایر هشدارها:**

سندرم قطع دارو: دارو نباید بطور ناگهانی قطع شود، چون تعداد حملات افزایش می‌یابد، باید به تدریج کم شود.

**تداخلات دارویی:**

ریسک C (مانیتور تراپی): داروهایی که سبب کاهش غلظت سرمی Lacosamide می‌شوند. Fosphenytion, phenobarbital, Carbamazepin, phenytoin

**ریسک فاکتور بارداری: C**

**شیردهی:**

ترشحات در شیر شناخته نشده است / توصیه نمی‌شود.  
چون شناخته نشده است، باید فوایدی که برای مادر و ریسکی که برای نوزاد وجود دارد سنجیده شود.

**رژیم مطرح شده:**

می‌توان همراه با یا بدون غذا مصرف کرد.

**پارامترهای تحت نظارت:**

۱. بیمارانی که مشکل هدایتی یا بیماری قلبی شدید دارند باید قبل از درمان ECG گرفته شود. ۲. خودکشی

**مکانیسم اثر:**

در مطالعات invitro نشان داده شده که Lacosamide غشای نورونی تحریکی را تثبیت می‌کند و Firing neuronal را توسط غیرفعال کردن کانالهای سدیمی مجدداً مهار می‌کند

**فارماکوکینتیک / دینامیک:**

- جذب خوراکی: به صورت کامل انجام می‌شود.
- توزیع:  $Vd: 0.61 \text{ L/kg}$
- پروتئین باندینگ:  $<15\%$
- متابولیسم: هپاتیک، فرم‌های متابولیت، O- دوز میتل - لاکوزامید (غیرفعال)
- فراهمی زیستی:  $100\%$
- نیمه عمر حذفی: ۱۳ ساعت
- زمان پیک، پلاسمایی: ۴-۱ ساعت
- دفع: ادراری، مدفوع  $<0.5\%$

## Lamotrigine

نام تجاری U.S.:

- Lamictal®
- Lamictal® ODT
- Lamictal® XR

نام تجاری Canada:

- APO-Lamotrigine
- Lamictal®
- Mylan- Lamotrigine
- Novo-Lamotrigine
- PMS- Lamotrigine
- Ratio- Lamotrigine
- Tera- Lamotrigine

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضد تشنج

دوزبندی در بزرگسالان: صرع اولیه، تونیک- کلونیک، پارشیال

خوراکی: فرم‌های سریع آزاد شونده

ترکیب غیر از کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال، پریمیدون و والپروئیک اسید:

شروع: هفته اول و دوم: ۲۵mg یکبار در روز، هفته سوم و چهارم: ۵۰ mg یکبار در روز

هفته پنجم و بیشتر: افزایش ۵۰mg/day هر ۱-۲ هفته، دوز نگهدارنده: ۲۲۵-۳۷۵ mg/day

در دو دوز منقسم

ترکیب با والپروئیک اسید: شروع هفته اول و دوم: ۲۵ mg یک روز در میان هفته سوم

و چهارم: ۲۵mg یکبار در روز، هفته پنجم و بیشتر: افزایش ۲۵-۵۰mg/day هر ۱-۲ هفته، دوز

نگهدارنده: ۱۰۰-۲۰۰mg/day (فقط والپروئیک اسید) یا ۱۰۰-۴۰۰ (والپروئیک اسید و دیگر

داروها)

ترکیب با کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال یا پریمیدون و یا بدون والپروئیک اسید: شروع

هفته اول و دوم: ۵۰mg روزانه، هفته ۳-۴: ۱۰۰mg/day در ۲ دوز منقسم، دوز نگهدارنده:

۳۰۰-۵۰۰mg/day در دو دوز منقسم، دوز ماکزیمم روزانه: ۷۰۰ mg

فرم آهسته رهش:

ترکیب غیر از کاربامازپین: فنی توئین، فنوباریتال، پریمیدون و یا والپروئیک اسید: شروع:

هفته اول و دوم: ۲۵mg یکبار در روز



## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۲۱۷

هفته سوم و چهارم ۵۰mg یکبار در روز، هفته پنجم: ۱۰۰mg یکبار در روز  
هفته ششم: ۱۵۰mg یکبار در روز، هفته هفتم: ۲۰۰mg یکبار در روز، دوز نگهدارنده: ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز  
ترکیب با والپروئیک اسید: شروع: هفته اول و دوم: ۲۵mg یک روز در میان، هفته سوم و چهارم: ۲۵mg یکبار در روز، هفته پنجم: ۵۰ mg یکبار در روز هفته ششم: ۱۰۰mg یکبار در روز، هفته هفتم: ۱۵۰mg یکبار در روز، دوز نگهدارنده: ۲۰۰-۲۵۰ mg یکبار در روز  
ترکیب با کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال یا پرمیدون و یا بدون والپروئیک اسید: شروع: هفته اول و دوم: ۵۰mg یکبار در روز هفته سوم و چهارم: ۱۰۰mg یکبار در روز، هفته پنجم: ۲۰۰mg یکبار در روز  
هفته ششم: ۳۰۰mg یکبار در روز، هفته هفتم: ۴۰۰mg یکبار در روز  
دوز نگهدارنده: ۴۰۰-۶۰۰ mg یکبار در روز  
استراتژی تبدیل درمان جانبی با والپروئیک اسید:

### فرمولاسیون‌های سریع باز شونده:

شروع درمان با دوز ۲۰۰mg/day توصیه می‌شود.  
دوز والپروئیک اسید به تدریج کاهش داده می‌شود. نباید بیشتر از ۵۰۰ mg/day/week باشد  
این دوز باید ۱ هفته نگه داشته شود سپس دوز لاموترپین را تا ۳۰۰mg/day افزایش می‌دهیم در حالی که والپروئیک اسید تا ۲۵۰mg/day کاهش می‌یابد. این دوز تا ۱ هفته باید نگه داشته شود.  
می‌توان والپروئیک اسید را قطع کرد و دوز لاموترپین را تا ۱۰۰mg/day در طول یک هفته افزایش داد و سپس دوز نگهدارنده را در ۵۰۰mg/day در دو دوز منقسم نگه داشت.

### فرمولاسیون آهسته رهش:

شروع درمان با دوز ۱۵۰mg/day توصیه می‌شود.  
دوز والپروئیک اسید به تدریج کاهش داده می‌شود و نباید بیشتر از ۵۰۰mg/day/week باشد و این دوز باید ۱ هفته نگه داشته شود و در حالی که دوز والپروئیک اسید به ۲۵۰mg/day رسید، دوز لاموترپین تا ۲۰۰mg/day افزایش داده می‌شود و به مدت ۱ هفته همین دوز نگه داشته می‌شود.  
می‌توان والپروئیک اسید را قطع کرد در حالی که لاموترپین را در دوز نگه دارنده ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم یکبار در روز افزایش داد.

**اختلال دو قطبی: سریع آزاد شونده:**

ترکیب غیر از کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال، پریمیدون یا والپروئیک اسید: شروع: هفته اول و دوم: ۲۵mg یکبار در روز هفته سوم و چهارم: ۵۰mg یکبار در روز، هفته پنجم: ۱۰۰mg یکبار در روز، هفته ششم و نگهداری: ۲۰۰mg یکبار در روز

ترکیب با والپروئیک اسید: شروع: هفته اول و دوم: ۲۵mg یکبار در روز در میان هفته سوم و چهارم: ۲۵mg یکبار در روز، هفته پنجم: ۵۰mg یکبار در روز هفته ششم و نگهداری: ۱۰۰mg یکبار در روز

ترکیب با کاربامازپین، فنی توئین: فنوباریتال، پریمیدون و یا بدون والپروئیک اسید: شروع: هفته اول و دوم: ۵۰mg یکبار در روز هفته سوم و چهارم: ۱۰۰mg/day در دوزهای منقسم، هفته پنجم: ۲۰۰mg/day در دوزهای منقسم، هفته ششم: ۳۰۰mg/day در دوزهای منقسم، دوز نگهداری: دوز را تا ۴۰۰mg/day افزایش می‌دهیم و این مقدار را در چندین دوز تقسیم می‌کنیم.

**قطع کردن دارو:**

کودکان و بزرگسالان: کاهش دوز تا ۵۰٪ به مدت یک هفته و نهایتاً ۲ هفته تا زمانی که از ایمنی پاسخ به قطع دارو مطمئن شد. کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال، پریمیدون و ریفامپین را باید تا زمان نیمه عمر لاموترپین قطع کرد اما والپروئیک اسید تا زمان نیمه عمر لاموترپین ادامه داده می‌شود.

**درمان مجدد بعد از قطع دارو:**

اگر بیش از ۵ نیمه عمر قطع شود توصیه می‌شود از دوز شروع، آغاز گردد.

**دوز کودکان:**

صرع اولیه، تونیک - کلونیک، پارشیال: خوراکی:

**فرم سریع آزاد شونده:**

کودکان ۱۲-۲ سال: ترکیب غیر از کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال، پریمیدون و یا والپروئیک اسید: شروع: هفته اول و دوم: ۰/۳mg/kg/day در ۱ تا ۲ دوز منقسم، هفته سوم و چهارم: ۰/۶mg/kg/day در ۳ دوز منقسم، هفته پنجم و بیشتر: افزایش تا ۰/۶mg/kg/day هر ۱ تا ۲ هفته، دوز نگهدارنده: ۴.۵-۷.۵mg/kg/day در ۲ دوز منقسم (ماکزیم ۳۰mg/day)

ترکیب با شامل والپروئیک اسید: شروع: هفته اول و دوم: ۰/۱۵mg/kg/day در ۱ تا ۲ دوز منقسم، هفته ۳-۴: ۰/۳mg/kg/day هر ۱ تا ۲ هفته، دوز نگهدارنده: ۱-۵mg/kg/day (ماکزیم ۲۰۰mg/day) در ۱ تا ۲ دوز منقسم یا ۱-۳mg/kg/day (ماکزیم ۲۰۰mg/day)

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۲۱۹

ترکیب با کاربامازپین، فنی توئین، فنوباریتال، پریمیدون و یا بدون والپروئیک اسید شروع: هفته ۱-۲: ۰/۶mg/kg/day در ۲ دوز منقسم، هفته ۳-۴: ۱.۲mg/kg/day در ۲ دوز منقسم، هفته پنجم و بیشتر: افزایش تا ۱/۲mg/kg/day هر ۱-۲ هفته،

### دوز نگهدارنده:

۵-۱۵mg/kg/day در ۲ دوز منقسم (ماکزیمم: ۴۰۰mg/day)

کودکان  $\leq ۱۳$  سال: به دوز بزرگسالان رجوع شود.

بقیه‌ی موارد از جمله درمان قطع دارو و ... به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

### دوز سالمندان:

به دوز بزرگسالان رجوع شود.

### دوز در اختلالات کلیوی:

کاهش دوز نگهداری مطرح می‌باشد، مصرف با احتیاط توصیه می‌شود.

### دوز اختلال کبدی:

خفیف: نیازی به تعدیل دوز نیست.

متوسط تا شدید: کاهش دوز آغازین، افزایش تدریجی و کاهش دوز نگهداری تا ۲۵٪،

تعدیل براساس پاسخ‌های بالینی انجام می‌شود.

### اشکال دارویی U.S.:

- قرص: ۲۵mg، ۱۰۰mg، ۱۵۰mg، ۲۰۰mg
- قرص جویدنی: ۵mg و ۲۵mg
- قرص آهسته رهش: ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۰۰mg، ۲۰۰mg، ۲۵۰mg، ۳۰۰mg

### توصیه:

قرص جویدنی / متلاشی شونده: می‌توان قرص را جوید، در آب یا آبمیوه حل کرد و یا کامل قورت داد. برای متلاشی شدن قرص، در مقدار کمی آب قرار می‌دهیم، ۱min صبر می‌کنیم محلول را تکان می‌دهیم و فوراً مصرف می‌کنیم.

قرص ODT: قرص را روی زبان گذاشته و اطراف دهان می‌چرخانیم. قرص سریع باز می‌شود و میتوان با یا بدون آب و غذا قورت داد.

قرص XR: توصیه می‌شود بدون غذا مصرف شود و باید کاملاً بلعیده شود و از جویدن یا خرد کردن خودداری شود.

**موارد مصرف:**

درمان صرع عمومی (سندرم lennox - Gastaut)، صرع اولیه تونیک - کلونیک، صرع پارشیال و در مونوتراپی بیمارانی که صرع پارشیال دارند و والپروئیک اسید دریافت کرده‌اند و یا هر داروی ضدصرع مصرف کرده‌اند، مطرح می‌باشد. درمان اختلال دو قطبی I.

**واکنش‌های مضر قابل توجه:**

GI: تهوع

عوارض جانبی که کمتر شایع است:

- قلبی عروقی: درد قفسه‌ی سینه، ادم محیطی
- CNS: خواب آلودگی، خستگی، سرگیجه، اضطراب، درد
- درماتولوژی: راش، درماتیت، خشکی پوست.
- متابولیک: دیس منوره آ، افزایش میل جنسی

**کنتراندیکاسیون :**

حساسیت مفرط به دارو و یا هر جزئی از فرمولاسیون آن.

**هشدارها :**

**نگرانی مربوط به عوارض جانبی:**

- مننژیت آسپتیک: افزایش ریسک مننژیت گزارش شده است.
- علائم با شروع درمان در طی ۱-۴۵ روز دیده می‌شود. و در بعضی موارد که مشکلات هپاتیک، کلیوی و ... را دارند به همراه واکنش‌های حساسیت زا می‌باشد.
- اختلال مزاجی خونی: در یک اسپکتروم از اثرات هماتولوژیک که با مصرف دارو ایجاد می‌شود گزارش شده است (مثل: لکوپنی، نوتروپنی، ترومبوسایتوپنی، آنمی و آنمی آپلاستیک و ...) ریسک در بیمارانی که قبلاً سابقه داشته‌اند بیشتر است.
- دپرسیون CNS: سبب دپرسیون CNS، آسیب فیزیکی یا ناتوانی ذهنی می‌شود و کارهایی که نیاز به هوشیاری دارند باید با احتیاط انجام شود.

• واکنش‌های پوستی

• خطر خودکشی

**نگرانی مربوط به بیماری:**

- اختلال کبدی و کلیوی: مصرف با احتیاط

- اهمیت دارو درمانی همزمان:
- کنتراسپتو هورمونی: سبب کاهش سطح لاموترپین می‌شوند. زمانی که کنتراسپتو شروع یا قطع می‌شود باید لاموترپین را تعدیل کرد.
- خواب‌آورها: اثرات خواب‌آوری داروها و اتانول افزایش می‌یابد.
- والپروئیک اسید: سبب افزایش سطح لاموترپین می‌شود و نیاز است که تعدیل شود.

#### جمعیت ویژه:

کودکان: افزایش ریسک راش‌های جدی پوست در طول درمان وجود دارد.

#### تداخلات دارویی:

##### ریسک C (مانیتور تراپی):

اتانول، CNS Depressant، Desmopressin، Ketorolac، Olanzapine، Rifampine، SSRIs

##### ریسک D (نیاز به تغییر درمان هستند):

Barbiturate، Carbamazepin، Contraceptive، Divalproex، Droperidol، Fosphenytion، Mefloquine، Metronidazole، Phenytoin، Primidon، Ritonavir، Valproic acid

#### تداخلات اتانول، مواد غذایی، گیاهان:

اتانول: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود.

غذا: هیچ اثری روی جذب ندارد.

##### ریسک فاکتور بارداری: C

#### شیردهی:

وارد شیرمادر می‌شود / توصیه نمی‌شود.

با اینکه در شیر مادر پیدا شده، اما عارضه منفی مشاهده نشده است.

همچنین قابل اندازه‌گیری در پلاسما می‌باشد.

#### فاکتورهایی که باید مانیتور شوند:

سرع، تعداد حملات، سطح سرمی ضد تشنج‌ها و واکنش‌های حساسیت‌زا، خودکشی، علائم

منزیت

#### رنج رفرنس:

سطح سرمی لاموترپین منتشر نشده است. دوز باید براساس پاسخ‌های درمانی

باشند، که این دوز در رنج ۰/۲۵-۹۹.۱ mcg/ml گزارش شده است.

## ۲۲۲ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

مکانیسم اثر:

از مشتقات تری آزین می‌باشد که آزاد شدن گلوتامات را مهار می‌کند. و همچنین کانال‌های ولتاژی سدیم را که تثبیت کننده غشای نورونی هستند مهار می‌کند. لاموتریژن اثر مهاری ضعیفی روی  $5-HT_3$  دارد.

در *in-vitro* دی هیدروفولات ردوکتاز را نیز مهار می‌کند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- جذب: سریع آزاد شونده: سریع و کامل
- توزیع:  $V_d: 1.31 - 0.9 L/kg$
- پروتئین باندینگ: ۵۵٪
- متابولیسم: کبدی و کلیوی، متابولیزه اولیه توسط گلوکونیک اسید گونژوگه انجام می‌شود.
- فراهمی زیستی: سریع آزاد شونده: ۹۸٪
- نیمه عمر حذفی: سریع آزاد شونده: بزرگسالان: ۲۵-۳۳ ساعت
- سالمندان: ۲۵-۴۳ ساعت
- آهسته رهش: شبیه سریع آزاد شونده می‌باشد
- اگر همراه با والپروئیک اسید باشد: ۴۸-۷۰ ساعت
- اگر همراه با فنی توئین، پرمیدون، کاربامازپین باشد: ۱۴-۱۳ ساعت
- نارسایی مزمن کلیوی: ۴۳ ساعت
- همودیالیز: ۱۳ ساعت در طول دیالیز، ۵۱ ساعت بین دیالیزها
- اختلال کبدی: خفیف: ۲۶-۶۶ ساعت
- متوسط: ۲۸-۱۱۶ ساعت
- شدید با ascites: ۵۲-۱۴۸ ساعت
- شدید بدون ascites: ۵۶-۷۸ ساعت
- بیک اثر، پلاسما: سریع آزاد شونده: ۱-۱/۵ ساعت
- آهسته رهش: ۴-۱۱ ساعت
- دفع: ادراری، مدفوع (خیلی کم ۲٪)

## Levetiracetam

نام تجاری: U.S.

- keppra XR
- keppra ®

نام تجاری Canada :

- Apo-levetiracetam
- Ava- levetiracetam
- Co- levetiracetam
- Dom- levetiracetam
- PHL- levetiracetam
- PMS- levetiracetam
- PRO- levetiracetam
- Keppra- levetiracetam

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضدتشنج

دوز بزرگسالان:

صرع میوکلونیک: خوراکی، سریع آزاد شونده:

شروع: ۵۰۰ mg، ۲ بار در روز، می‌توان هر ۲ هفته ۵۰۰ mg افزایش داد تا زمانی که به ۱۵۰۰ mg، ۲ بار در روز برسد، درباره موثر بودن دوزهای بیشتر از ۳۰۰۰ mg چیزی منتشر نشده است.

صرع پارشیال: خوراکی

صرع آزاد شونده: شروع: ۵۰۰ mg، ۲ بار در روز، می‌توان هر ۲ هفته تا ۵۰۰ mg/dose افزایش داد تا به ماکزیمم دوز ۱۵۰۰ mg، ۲ بار در روز برسد.

آهسته رهش: شروع: ۱۰۰۰ mg یکبار در روز، می‌توان هر ۲ هفته تا ۱۰۰۰ mg/day افزایش داد تا به ۳۰۰۰ mg یکبار در روز برسد.

I.V. شروع: ۵۰۰ mg؛ ۲ بار در روز، می‌توان هر دو هفته ۵۰۰ mg/dose افزایش داد تا به

ماکزیمم دوز ۱۵۰۰ mg، ۲ بار در روز برسد.

صرع تونیک-کلونیک: خوراکی، سریع آزاد شونده: شروع: ۵۰۰ Mg؛ ۲ بار در روز، میتوان

هر ۲ هفته تا ۵۰۰ mg/dose افزایش داد تا به دوز توصیه شده ۱۵۰۰ mg، ۲ بار در روز برسد.

اختلال دو قطبی (unlabeled use): خوراکی، سریع آزاد شونده: شروع: ۵۰۰ mg، ۲ بار در

روز، اگر تحمل شود می‌توان تا ۵۰۰ mg، ۲ بار در روز افزایش داد. دوز را می‌توان هر ۳ روز

افزایش داد تا به دوز مورد نظر که ۳۰۰۰ mg/day است برسد، دوز ماکزیمم: ۴۰۰۰ mg/day

صرع Refractory : I.V : ۳۰۰۰-۱۰۰۰ mg که زمان تزریق بیشتر از ۱۵ دقیقه توصیه شده است. ۲۵۰۰ mg تجویز ایمن بیشتر از ۵ دقیقه در اولین گزارش مشاهده شده است.

#### دوز در کودکان:

صرع میوکلونیک: خوراکی: کودکان  $\leq 12$  سال: سریع آزاد شونده: شروع: ۲، ۵۰۰ mg بار در روز، می‌توان هر ۲ هفته ۵۰۰ mg/dose افزایش داد تا به دوز توصیه شده ۱۵۰۰ mg بار ۲ بار در روز رسید.

#### صرع پارشیال: خوراکی

کودکان ۴-۱۵ سال: ۱۰ mg/kg/dose دوبار در روز، می‌توان هر دو هفته ۱۰ mg/kg/dose افزایش داد تا به دوز ماکزیمم ۳۰ mg/kg/dose رسید.  
کودکان  $\leq 16$  سال: به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

#### صرع تونیک-کلونیک: خوراکی

بچه‌های ۶-۱۵ سال: ۱۰ mg/kg/dose دوبار در روز، می‌توان هر دو هفته ۱۰ mg/kg/dose افزایش داد تا به دوز توصیه شده ۳۰ mg/kg بار ۲ بار در روز رسید.  
کودکان  $\leq 15$  سال: به دوز بزرگسالان مراجعه شود.  
اختلال دو قطبی: به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

#### دوز سالمندان:

به دوز بزرگسالان رجوع شود.

#### دوز اختلال کلیوی:

##### بزرگسالان:

سریع آزاد شونده و فرم I.V:

$Cl_{cr} < 80$  ml/minute: ۱۵۰۰-۵۰۰ mg هر ۱۲ ساعت.

$Cl_{cr} < 50-80$  ml/minute: ۱۰۰۰-۵۰۰ mg هر ۱۲ ساعت.

$Cl_{cr} < 30-50$  ml/minute: ۱۵۰-۲۵۰ mg هر ۱۲ ساعت.

$Cl_{cr} < 30$  ml/minute: ۵۰-۲۵۰ mg هر ۱۲ ساعت.

End-stage بیماران کلیوی که دیالیز می‌شوند: ۱۰۰۰-۵۰۰ mg هر ۲۴ ساعت

دوز کمکی ۵۰۰-۲۵۰ mg به دنبال دیالیز توصیه شده است.



**آهسته رهش:**

$Cl_{cr} < 80 \text{ ml/minute}$ : ۸۰-۳۰۰۰ mg هر ۲۴ ساعت.

$Cl_{cr} < 80 \text{ ml/minute}$ : ۵۰-۲۰۰۰ mg هر ۲۴ ساعت.

$Cl_{cr} < 30 \text{ ml/minute}$ : ۳۰-۱۵۰۰ mg هر ۲۴ ساعت.

$Cl_{cr} < 30 \text{ ml/minute}$ : ۳۰-۱۰۰۰ mg هر ۲۴ ساعت.

دوز اختلال کبدی: نیازی بد تعدیل دوز نیست.

**اشکال دارویی:**

محلول تزریقی ۱۰۰ mg/ml (۵ml، ۱۱۸، ۴۷۲، ۴۷۳، ۴۸۰، ۵۰۰)

قرص: ۲۵۰ mg، ۵۰۰ mg، ۷۵۰ mg، ۱۰۰ mg

قرص آهسته رهش: ۵۰۰ mg، ۷۵۰ mg

**توصیه:**

I.V.: انفوزیون بیشتر از ۱۵ دقیقه انجام شود.

خوراکی: توصیه می‌شود بدون غذا مصرف شود.

محلول خوراکی: باید با یک دستگاه کالیبره، اندازه گیری شود.

قرص: کامل بلعیده شود، از خوردن و جویدن خودداری شود.

**سازگاری:**

در D<sub>5</sub>W، LR، NS پایدار می‌باشد.

با دیازپام، لورازپام، والپروئیک اسید سازگار می‌باشد.

**موارد مصرف:**

صرع پارشیال، میوکلونیک، عمومی، تونیک کلونیک

موارد مصرف (unlabeled): اختلال دو قطبی

**عوارض جانبی قابل توجه:**

- CNS: بی‌قراری، اضطراب، افسردگی، عصبانیت، خواب‌آلودگی، سردرد
- GI: تهوع، استفراغ، آنورکسیا
- عصبی عضلانی و اسکلتی: ضعف
- تنفسی: فارنژیت، رینیت، سرفه
- سایر موارد: عفونت

کنتراندیکاسیون (منع مصرف):

حساسیت مفرط به Levetiracetam و هر جزئی از فرمولاسیون آن

هشدارها:

نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

- CNS: در طی ۱ ماه اول ضعف و سرگیجه و خواب‌آلودگی اتفاق می‌افتد.
- اثرات هماتولوژیک: کانت سلول‌های قرمز، هموگلوبین، و نوتروفیل کاهش می‌یابد.
- علائم سایکوتیک: سایکوز و توهم و علائم رفتاری مثل بی‌قراری و عصبانیت ممکن است اتفاق بیفتد.
- قصد خودکشی

نگرانی مربوط به بیماری:

اختلال کلیوی: مصرف با احتیاط، تعدیل دوز نیاز است.

دارودرمانی همزمان:

کودکان: در کودکان زیر ۴ سال کارایی و ایمنی فرم خوراکی و در کودکان زیر ۱۶ سال فرم I.V و آهسته رهش مشاهده نشده است. در کودکان رفتارهای سایکوتیک بیشتر دیده می‌شود. حتماً کاهش دوز صورت گیرد.

سایر هشدارها:

قطع دارو: داروهای ضد تشنج نباید به صورت ناگهانی قطع شوند چون تعداد حملات زیاد می‌شود، باید به آرامی دوز را کاهش داد تا زمانی که مطمئن شویم پاسخ‌های قطع دارو شدید و سریع نیست.

تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

الکل، CNS Depressants، Hydroxyzine، Ketorolac، SSRIs

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

metronidazol، Droperidol، mefloquine

تداخلات الکل، مواد غذایی، گیاهان:

اتانول: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود، با احتیاط مصرف شود.

غذا: سبب تأخیر در جذب داروی شود.

### ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود/ توصیه نمی‌شود.

رژیم مطرح شده:

می‌توان بدون غذا مصرف کرد.

فاکتورهای تحت نظارت:

خودکشی

مکانیسم اثر:

کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ را مهار می‌کند.

فارماکوکینتیک/ دینامیک :

- جذب: خوراکی: سریع و کامل
- توزیع: Vd: شبیه آب بدن
- پروتئین باندینگ:  $< 10\%$
- متابولیسم: توسط آنزیم هیدرولیز می‌شود، فرم متابولیت غیرفعال می‌باشد.
- فراهمی زیستی:  $100\%$
- نیمه عمر حذفی: ۸-۶ ساعت، قرص آهسته رهش: ۷ ساعت (نیمه عمر در افرادی که اختلال کلیوی دارند افزایش می‌یابد).
- پیک اثر، سری: خوراکی: قرص سریع باز شونده: ۱ ساعت / قرص آهسته رهش ۴ ساعت
- دفع: ادراری

## Levodopa – benserazide

نام تجاری Canada:

prolopa

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضد پارکینسون - آگونیست دوپامین

دوزبندی در بزرگسالان:

شروع: ۱۰۰/۲۵ mg، ۱-۲ بار در روز، هر ۳-۴ روز افزایش می‌دهیم تا زمانی که اثرات

## ۲۲۸ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

درمانی دیده شود.

دوز بهینه: ۴۰۰/۱۰۰ mg تا ۸۰۰/۲۰۰ mg در دوزهای منقسم ۴ تا ۶ بار

دوز در کودکان:

به دوز بزرگسالان رجوع شود.

اشکال دارویی:

کپسول: ۱۲.۵-۵۰؛ levodopa ۵۰ mg و benserazide ۱۲.۵

۱۰۰-۲۵؛ Levodopa ۱۰۰ mg و benserazide ۲۵

۲۰۰-۵۰؛ Levodopa ۲۰۰ mg و benserazide ۵۰

توصیه:

باید کامل خورده شود، از باز کردن، خرد کردن، جویدن و حل کردن در مایعات خودداری شود.

موارد مصرف:

درمان بیماری پارکینسون

عوارض جانبی قابل توجه:

- قلبی عروقی: آریتمی، درد قفسه‌ی سینه، ادم، تغییرات ECG
- گرگرفتگی، هایپر تنشن
- CNS: بی‌قراری، سرگیجه، توهم، فراموشی
- درماتولوژی: آلورپیسی، راش
- متابولیک: افزایش میل جنسی، افزایش کاهش وزن
- GI: آنورکسیا، یبوست، تهوع، خونریزی GI

کنتراندیکاسیون (منع مصرف):

حساسیت مفرط به بنسرازید، لوودوپا، سمپاتومیمتیک و هر جزئی از فرمولاسیون، مصرف مهارکننده MAOIs به مدت ۱۴ روز قبل از درمان، بیمارانی که مشکلات کبدی، کلیوی، هماتولوژیک، و ریوی دارند. و در دوران بارداری منع مصرف دارد.

هشدارها: نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

- اختلال کنترل ایمپالس: آگونست‌های دوپامین در بیماری پارکینسون یا سندرم بی‌قراری پا که همراه با رفتارهای تکانه‌ای یا کاهش کنترل ایمپالس می‌باشد: مثل افزایش

میل جنسی، افزایش خوردن و قمار بازی کردن مصرف می‌شود.

- افزایش سطح هورمون رشد
- ریسک ملانوما در بیماران پارکینسون بیشتر است.

#### نگرانی مربوط به بیماریها :

- بیماری قلبی عروقی: باید با احتیاط مصرف شود و در هنگام شروع درمان، بیماران باید بررسی شوند.
- دیابت
- گلوکوم: با احتیاط مصرف شود و IOP به دقت بررسی شود.
- زخم گوارشی
- اختلال سایکوتیک
- اختلال تنشج

#### اهمیت دارو درمانی همزمان :

- درمان با Levodopa: اگر بیماران در حال دریافت Levodopa هستند، ۱۲ ساعت قبل از شروع benserazide/ levodopa، باید levodopa قطع شود و با ۱۵٪ مقدار قبلی شروع شود.
- فنوتیازین: در بیمارانی که فنوتیازین مصرف می‌کنند احتیاط شود.
- Reserpine: مصرف با احتیاط
- TCAs: مصرف با احتیاط

#### دیگر هشدارها :

قطع ناگهانی: نباید دارو ناگهانی قطع شود چون ممکن است سبب neuroleptic malignant syndrom شود.

#### تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

Glycopyrrolate، Fosphenytoin، MAO مهارکننده، Methylphenidate، Sapropterin، phenytion، Metoclopramide

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

pyridoxine، Methionine، MAO مهارکننده، Iron Slat، Anti psychotic Atypical، typical

۲۳۰ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

تداخلات اتانول / مواد غذایی / گیاهان :

غذا: غذایی که پروتئین زیادی دارد سبب کاهش اثرات لوودوپا می‌شود و همچنین سبب طولانی شدن جذب می‌شود. Iron salts (فروس سولفات) سبب کاهش جذب دارو می‌شوند.

ریسک فاکتور بارداری: X

شیردهی: ترشحات در شیر مادر شناخته نشده است / منع مصرف

فاکتورهای تحت نظارت:

عملکرد منظم سیستم قلبی عروقی، عملکرد کبدی، عملکرد کلیوی، وضعیت هماتوپیتیک و میزان گلوکز خون در دیابتی‌ها باید اندازه‌گیری شود.

مکانیسم عمل:

لوودوپا حرکات پریشی بیماری پارکینسون را توسط ساخت دوپامین در جایگاه نیگرواستریاتال دوپامینژیک بهبود می‌بخشد، بنسرازید دکربوکسیلاسیون لوودوپا را در قسمت محیطی مهار می‌کند بدون اینکه در مغز اثر کند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- جذب: ۶۶٪ تا ۷۴٪ توسط روده
- توزیع: ۵۷ لیتر
- نیمه عمر حذفی: ۱/۵ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۱/۵ ساعت
- دفع: ادراری

## Lithium

نام تجاری: U.S.

- Lithobid®

نام تجاری Canada:

- Apo-lithium® carbonate
- Apo-Lithium® carbonate SR
- Carbolit
- Duralith
- Euro- Lithium
- Lithane
- Lithmax
- PHL- Lithium Carbon ate

فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۲۳۱

- PMS-Lithium carbonate
- PMS-Lithium Citrate

طبقه بندی فارماکولوژیک:

عامل ضد مانیک

دوزبندی:

بزرگسالان: اختلال دو قطبی: خوراکی: ۲۴۰۰-۹۰۰ mg/day در ۳ تا ۴ دوز منقسم یا در صورت آزادسازی آهسته ۱۸۰۰ mg/day تا ۹۰۰ در ۲ دوز منقسم

دوز در کودکان:

اختلال دو قطبی (unlabeled use): خوراکی  
کودکان ۶-۱۲ سال: ۶۰-۱۵ mg/kg/day در ۳-۴ دوز منقسم

دوز در سالمندان:

اختلال دو قطبی، خوراکی: شروع:

۲،۳۰۰ mg بار در روز

دوز در اختلال کلیوی:

۵۰-۱۰ ml/minute  $Cl_{cr}$ : ۵۰ تا ۷۵٪: نرمال

۱۰ ml/minute  $Cl_{cr}$ : <۲۵ تا ۵۰٪: دوز نرمال

اشکال دارویی:

کپسول: ۱۵۰ mg، ۳۰۰ mg، ۶۰۰ mg

قرص: ۳۰۰ mg، ۶۰۰ mg

محلول خوراکی: ۳۰۰ mg/۵ml

توصیه:

برای کاهش عوارض گوارشی توصیه می‌شود همراه با غذا مصرف شود، قرص آهسته رهش باید کامل بلعیده داده شود، از جویدن و نصف کردن خودداری شود.

موارد مصرف:

- کنترل اختلال دو قطبی، درمان مانیا در افراد دو قطبی

موارد مصرف (unlabeled):

- اضافه کردن به آنتی‌دپرسانت‌ها برای اثر بیشتر، بی‌قراری، PTSD

• اختلال رفتاری در کودکان

عوارض قابل توجه:

- قلبی عروقی: آریتمی، هایپوتنشن، اختلال عملکرد گره سینوسی، ادم
- CNS: کما، گیجی، سرگیجه، خستگی، تشنج
- درماتولوژی: خشکی و نازک شدن مو، آلورپیسی، راش
- اندوکراین و متابولیک: هایپوتیروئیدسم، دیابت، هایپرگلاسمی
- گوارشی: تشنگی، آنورکسیا، تهوع، استفراغ، اسهال، افزایش وزن
- هماتولوژیک: لکوسیتوزیس
- عصبی عضلانی - اسکلتی: لرزش، میاستنی گراویس
- چشمی: حرکات غیرارادی کره‌ی چشم، کم‌سوئی

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به لیتیم و یا هر جزئی از فرمولاسیون، در بیماران که مشکلات قلبی عروقی شدید یا اختلال کلیوی دارند، خودداری شود. در افراد باردار، افرادی که بیش از حد آب از دست داده‌اند و بیش از حد ضعیف هستند.

هشدارها:

نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

دپرسیون CNS: ممکن است سبب آسیب فیزیکی یا روحی شود، انجام کارهایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند احتیاط شود. اثرات کلیوی: مصرف طولانی مدت سبب کاهش کارایی کلیه می‌شود و معمولاً برگشت پذیر است. با قطع دارو دوباره کلیه عملکرد خود را انجام می‌دهد باید بیمار مانیتور شود و در صورت نیاز از این دارو استفاده شود.

نگرانی مربوط به بیماریها:

- قلبی - عروقی: در افرادی که بیماری قلبی عروقی خفیف تا متوسط دارند، با احتیاط مصرف شود.
- دهیدراسیون: در بیمارانی که به طور قابل توجه مایعات بدنشان را از دست داده‌اند احتیاط شود مثل: تعریق، اسهال و تب طولانی مدت
- افسردگی / خودکشی: احتیاط در افرادی که گرایش خودکشی بالایی دارند.



- اختلال کلیوی
- بیماری تیروئید

#### اهمیت دارو درمانی همزمان:

- داروهایی که سبب دفع سدیم می‌شوند مثل دیورتیک‌ها، مهارکننده‌های ACE و NSAID
- داروهای نورولپتیک: در صورت مصرف همزمان سبب سندرم شبیه NMS می‌شود.
- عوامل بلاک‌کننده عصبی-عضلانی: توصیه می‌شود احتیاط شود چون ممکن است پاسخ طولانی مدت بدهد.

#### جمعیت ویژه:

سالمندان: احتیاط شود چون سبب افزایش حساسیت به اثرات لیتیم می‌شود.

#### سایر هشدارها:

فاز حاد مانیک: ممکن است به غلظت سرمی بیشتر نیاز باشد  
مانیتور کردن: سمیت لیتیم دقیقاً وابسته به غلظت سرمی دارو می‌باشد و ممکن است در دوزهای درمانی اتفاق بیفتد و حتماً باید غلظت سرمی در طول درمان مانیتور شود.

#### تداخلات دارویی:

##### ریسک فاکتور C (مانیتور تراپی):

آمفتامین، آنتی‌سایکوتیک، کلسی‌تونین، بلاکرکانال‌های کلسیمی، کلسیم پلی‌ستیرین سولفات کاربامازپین، مهارکننده کربنیک ایندراز، دسموپرسین، Fosphenytion دیورتیک‌های موثر بر لوپ، مهارکننده MAO، میتل‌دوپا، متوکلوپرامید عوامل بلاک‌کننده عصبی عضلانی، فنی‌توئین، پتاسیم‌بدید، SSRIs سدیم بی‌کربنات، سدیم کلراید، Sodium pdystrene sulfonate، توپیرامات، TCAS.

##### ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

مهارکننده ACE، بلاکر آنژیوتانسین II، عوامل ضدالتهاب غیراستروئیدی، Serotonin Modulators، دیورتیک‌تiazیدی

#### تداخلات الکل، موادغذایی، گیاهان:

غذا: از مصرف کافئین خودداری شود.

**ریسک فاکتور بارداری: D**

شیردهی:

داخل شیرمادر ترشح می‌شود/ منع مصرف

رژیم مطرح شده:

همراه غذا مصرف شود تا از عوارض گوارشی کاسته شود و همچنین مایعات فراوان نوشیده شود.

**پارامترهای تحت نظارت:**

غلظت سرمی لیتیم در شروع درمان، کارایی کلیه، تیروئید، عملکرد قلبی عروقی، سطح مایعات، الکترولیت، CBC، آنالیز ادرار، تست beta-hCG برای تمام زنانی که نمی‌دانند باردار هستند یا خیر؟

**رنج رفرنس: سطح درمانی:**

Acute mania: 0/6-1.2mEq/L (SI: 0/6-1.2 mmol/L)

Bipolar disorder: 0.8-1 mEq/L(SI:0.8-1 mmol/L)

0.6-0.8mEq/L : سالمندان

>1.5 mEq/L (SI:>2 mmol/L) غلظت سمی

**سطح عوارض جانبی:**

GI / لرزش: ۱.۵-۲mEq/L

گیجی / خواب آلودگی: ۲-۲.۵mEq/L

تشنج / مرگ: >۲.۵mEq/l

**مکانیسم اثر:**

سبب تغییر ترانسپورترهای متقاطع در غشای سلول عصبی و سلول عضله‌ای و باز جذب سروتونین و یا نوراپی نفرین می‌شود، سبب مهار رسپتور D3 در نورون پس سیناپسی می‌شود.

**فارماکودینامیک/کینتیک:**

- جذب: سریع
- توزیع: vd: ۰/۴-۰/۳، ۳۵٪ تا ۵۰٪ غلظت سرمی در شیر مادر ترشح می‌شود، توزیع کامل در مدت ۱۰-۶ ساعت انجام می‌شود. نسبت غلظت دارو در اندام‌ها به غلظت سرمی به شرح زیر است:

○ غلظت کبدی ۱/۳ تا ۱/۲ غلظت سرمی

- غلظت اریتروسیت: تقریباً " ۱/۲ غلظت سرمی
- غلظت عضله، کلیه، ریه، قلب: برابر با غلظت سرمی
- غلظت بزاق: ۲-۳ برابر غلظت سرمی
- غلظت بافت مغزی، استخوان، تیروئید: ۵۰٪ بیشتر از غلظت سرمی
- پروتئین باندینگ: وجود ندارد.
- متابولیسم: ندارد.
- فراهمی زیستی:
- کپسول سریع آزاد شونده: ۹۵٪ تا ۱۰۰٪
- قرص آهسته رهش: ۹۰-۶۰٪
- شربت: ۱۰۰٪
- نیمه عمر حذفی: ۱۸-۲۴ ساعت، در سالمندان و افراد با اختلال کلیوی: بیش از ۳۶ ساعت
- پیک اثر، سرمی:
- سریع آزاد شونده: ۲-۰/۵ ساعت
- آهسته رهش: ۱۲-۴ ساعت
- شربت: ۶۰-۱۵ دقیقه
- دفع: ادرار ۹۸-۹۰٪ - عرق ۵-۴٪ - مدفوع ۱٪

## Loxapine

نام تجاری U.S.:

- Loxapine

نام تجاری Canada:

- Apo-Loxapine
- Dom-Loxapine
- Loxapac IM
- PHL-Loxapine
- xylac

طبقه بندی فارماکو لوژیک:

آنتی سایکوتیک تیپیکال

## ۲۳۶ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

### دوز در بزرگسالان:

خوراکی: ۱۰، ۲۰ mg بار در روز، دوز را تا زمانی که علائم سایکوتیک از بین برود افزایش می‌دهیم، رنج دوز معمول: 20-100 mg/day در ۲-۴ دوز منقسم در روز، دوز < 250 mg/day توصیه نمی‌شود.

### دوز در کودکان:

خوراکی: 20-60 mg/day

### اشکال دارویی U.S.:

کپسول: 50mg, 25mg, 10mg, 5mg

### موارد مصرف:

کنترل اختلال سایکوتیک

### موارد مصرف unlabeled:

سایکوز/بی‌قراری مربوط به فراموشی آلزایمر

### عوارض جانبی قابل توجه:

- قلبی عروقی: غیر نرمال شدن موج T با طولانی شدن رپلاریزاسیون بطنی، آریتمی، تاکیکاردی، هایپوتنشن ارتواستاتیک
- CNS: آژیته، گیجی، ناهماهنگی حرکتی، سرگیجه، عوارض اکستراپیرامیدال
- درماتولوژی: حساسیت به نور، درماتیت، راش، آلورپسی، خارش
- اندوکراین و متابولیک: آمنوره، گالاکتوره، ژنیکوماستی
- GI: یبوست، تهوع، استفراغ، کاهش یا افزایش وزن
- تناسلی: احتباس ادرار، اختلال جنسی
- چشمی: تاری دید
- تنفسی: گرفتگی مجرای تنفسی
- عصبی عضلانی و اسکلتی: ضعف
- هماتولوژیک: آگرانولوسیتوزیس، لکوپنی، ترومبوسایتوپنی

### کنتراندیکاسیون‌ها:

حساسیت مفرط به دارو و هر جزئی از فرمولاسیون، دپرسیون CNS، کما

**هشدارها: نگرانی مربوط به عوارض جانبی:**

- تغییر هدایت الکتریکی قلب: ECG بیمار از جهت QT باید به دقت بررسی شود.
- اثرات آنتی کولینرژیک: در بیمارانی که حرکات روده‌ای کند دارند و همچنین احتباس ادراری، BPH، خشکی دهان و مشکلات دید دارند با احتیاط مصرف شود.
- اختلال خونی: لکوپنی، نوتروپنی و آگرانولوسیتوزیس
- اختلال حرکت مری / آسپیراسیون: در بیمارانی که ریسک پنومونی دارند با احتیاط تجویز شود
- علائم اکستراپیرامیدال
- هایپر پرولاکتینمی
- سندرم Neuroleptic malignant
- اثرات چشمی: ممکن است سبب رنگی شدن شبکیه و اختلال در عدسی و قرنیه شود
- خواب آلودگی: کارهایی که نیاز به هوشیاری دارند با احتیاط انجام شود.
- تعدیل دمای بدن

**نگرانی مربوط به بیماریها:**

قلبی عروقی، فراموشی، گلوکوم، میاستنی گراویس، بیماری پارکینسون، اختلال تشنج.

**اهمیت دارودرمانی همزمان:**

- اثرات ضد استفراغ: ممکن است اثرات سمی دیگر داروها (مثل سندرم ری، تومور مغزی...)
- را پوشاند
- آرام بخش ها: اثراتشان بیشتر می شود.

**جمعیت ویژه:**

سالمدان

**تداخلات دارویی:**

**ریسک C (مانیتور ترایی):**

مهار کننده‌های استیل کولین، الکل، آلفازوسین، آمفتامین، آنتی کولینرژیک، کلروکین، سیپروفلوکساسین، دپرسانت CNS، هیدروکسی زین، لیتیم، لورازپام، متیل فنیدیت، Tetrabenazin, SSRI, Quinagolide

۲۳۸ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

آنتی پارکینسون، Pramlintide، Gadobutrol، عوامل طولانی کننده QTC

ریسک X (از ترکیب کردن خودداری شود):

,Quinine , Nilotinib ، متوکلوپرامید، Artemether , Lumefantrine , Dronedarone , Quetiapine, Pimozide Ziprasidone , Vemurafenib , Vandetanib, Toremifene, Tetrabenzaine , Thioridazine

تداخلات الکل، مواد غذایی، گیاهان :

الکل: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود، باید مانیتور شوند.

گیاهان: از St yohn's wort, Valerian, gotu kola, Kava kava اجتناب شود.

بارداری:

در سه ماهه‌ی سوم ریسک غیر نرمال شدن حرکات عضله‌ای و علائم قطع دارو در تازه متولدین وجود دارد. علائم شامل: بی‌قراری، اختلال تغذیه، مشکل تنفسی، خواب آلودگی و لرزش در نوزاد می‌باشد.

شیردهی:

ترشح داخل شیر مادر شناخته نشده است / توصیه نمی‌شود.

پارامترهایی تحت نظارت:

علائم حیاتی، فشار خون ارتواستاتیک، پروفایل لیپید، قند خون ناشتا، علائم EPS، ALMS

مکانیسم اثر:

رستپتور D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub> را در مزولیمبیک بلاک می‌کند و همچنین فعالیت 5-HT<sub>2</sub> را بلاک می‌کند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: خوراکی: 30-20 دقیقه
- پیک اثر: 3-1/5 ساعت
- طول اثر: ۱۲ ساعت
- متابولیسم: کبدی (کونژوگه گلوکورونیده)
- نیمه عمر حذفی: 5 ساعت
- دفع: ادراری و مدفوع خیلی کم

## Lurasidone

نام تجاری. u.s.:

latuda

طبقه بندی فارماکولوژیک:

آنتی سایکوتیک آتیپیکال

دوزبندی در بزرگسالان:

اسکیزوفرنی: خوراکی: شروع: ۴۰ mg یکبار در روز. نیازی به تیتراسیون نیست، دوز

ماکزیمم: 80mg/day

همزمان با مصرف مهار کننده یا القا کننده Cyp3A4

مهار کننده Cyp3A4: اگر مهار کننده Cyp3A4 قدرت متوسطی داشته باشد نباید بیشتر از

lurasidone 40mg/day تجویز کرد. و اگر مهار کننده Cyp3A4 قوی باشد منع مصرف دارد.

القا کننده Cyp3A4: از مصرف همزمان با القا کننده‌ی Cyp3A4 خودداری شود.

دوز کودکان: به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

دوز اختلال کلیوی:  $Clcr \geq 50$  ml/minute: نیازی به تعدیل نیست

$Clcr$  10-49 ml/minute: نباید بیشتر از 40mg/day باشد

دوز اختلال کبدی: خفیف: نیازی به تعدیل دوز نیست.

متوسط یا شدید: بیشتر از 40mg/day نباشد.

اشکال دارویی:

قرص: 40mg، 80mg

توصیه: همراه با غذا مصرف شود.

موارد مصرف:

درمان اسکیزوفرنی

عوارض جانبی قابل توجه:

- CNS: خواب آلودگی، بی‌قراری حرکتی
- اندوکراین و متابولیک: افزایش قند خون ناشتا
- GI: تهوع
- عصبی عضلانی و اسکلتی: علائم اکستراپیرامیدال

کنتراندیکاسیون‌ها:

حساسیت مفرط به Lurasidone و هر جزیی از فرمولاسیون، مصرف همزمان با مهارکننده Cyp3A4 (کتوکونازول) و القاکننده Cyp3A4 (ریفامپین)

هشدارها: نگرانی مربوط به عوارض جانبی

- کاهش هدایت الکتریکی قلب
- اختلال خونی: لکوپنی، نوتروپنی و گرانولوسیتوزیس
- اثرات عروق مغزی
- بیماران قلبی عروقی
- فراموشی
- اختلال کبدی
- بیماری پارکینسون
- اختلال کلیوی
- تشنج

تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

مهارکننده استیل کولین استداز، الکل آمفتامین، دپرسانت CNS، Dasatinib، Deferasorox، گیاهان القاکننده Cyp3A4، هیدروکسی زین، لیتیم، مهارکننده MAO، متیل فنیدیت، Quinagolide، SSRI، Tetrabenzine، Tocilizumab

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

ضد پارکینسون، Disopyramide، Droperidol، Methotrimeprazine، Procainamide، Quinidine

ریسک X (از ترکیب خودداری شود):

ایپی نفرین، متوکلوپرامید

تداخلات الکل، مواد غذایی، گیاهان:

الکل: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود بخاطر همین باید احتیاط شود.

غذا: مصرف همراه با غذا سبب افزایش Cmax و AUC می‌شود.



### ریسک فاکتور بارداری: B

شیر دهی:

ترشحات در شیر مادر دیده نشده است / توصیه نمی‌شود.

رژیم مطرح شده:

باید همراه با غذا مصرف شود.

پارامترهای تحت نظارت:

علائم حیاتی، پروفایل لیپید و قند خون ناشتا، CBC، فشار خون، علائم اکستراپیرامیدال، اندازه گیری وزن قبل از مصرف

مکانیسم اثر:

از مشتقات benzothiazol می‌باشد. تمایل زیاد به رسپتور D2 و 5 HT 2A و 5HT 1A و تمایل متوسطی به  $\alpha_2c$  دارد

پارشیال آگونیست رسپتور 5HT 1A می‌باشد، هیچ تمایلی به M1 و H1 ندارد. اثر آنتاگونیسمی سروتونین و دوپامین را زیاد می‌کند و سبب بهتر شدن علائم منفی سایکوز و کاهش عوارض اکستراپیرامیدال در مقایسه با آنتی سایکوتیک تیپیکال می‌شود.

فارکودینامیک / کینتیک:

- توزیع:  $V_d$ : 6173L
- پروتئین باندینگ: ۹۹٪
- متابولیسم: توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود.
- فراهمی زیستی: ۹ تا ۱۹٪
- نیمه عمر حذفی: ۱۸ ساعت
- پیک اثر: ۱-۳ ساعت
- دفع: ادراری ۹٪، مدفوع ۸۰٪

## Maprotiline

نام تجاری: Canada:

- Novo- Maprotiline
- Teva- Maprotiline

طبقه بندی فارماکولوژیک:

آنتی دپرسانت، تتراسیلکیک

دوزبندی در بزرگسالان:

افسردگی و اضطراب خفیف تا متوسط: خوراکی: شروع: 75mg/day برای ۲ هفته، دوز نگهدارنده: افزایش 25mg و اگر تحمل شود تا 150mg/day نیز می‌توان افزایش داد.

افسردگی شدید: خوراکی: شروع: 75mg/day برای ۲ هفته، دوز نگهدارنده: اگر تحمل شود تا 25mg افزایش می‌دهیم.

دوز معمول: ۵۰-۷۵ mg/day

اشکال دارویی:

قرص: ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم

موارد مصرف:

درمان افسردگی ماژور MDD یا اضطراب همراه با افسردگی

موارد مصرف unlabeled:

درد مزمن، حمله پانیک

عوارض جانبی قابل توجه:

- CNS: کسالت خواب، سرگیجه، خستگی، سردرد
- GI: خشکی دهان، یبوست، تهوع
- چشمی: تاری دید
- عصبی عضلانی و اسکلتی: ضعف و لرزش

کنتراندیکاسیون:

حساسیت مفرط به دارو یا هر جزیی از فرمولاسیون

اختلال تشنج، مصرف مهارکننده MAO به فاصله‌ی ۱۴ روز، مصرف در بیمارانی که در فاز

ریکاوری حاد MI هستند.

**هشدارها:**

قصد خودکشی وجود دارد به همین خاطر برای کودکان FDA approved ندارد.

**نگرانی مربوط به عوارض جانبی:**

- اثرات آنتی کولینرژیک: در بیماران که حرکات روده‌ای کند دارند یا احتباس ادراری، BPH و خشکی دهان و یا مشکل دید دارند با احتیاط مصرف شود.
- افت فشار خون وضعیتی
- خواب آلودگی: در بیمارانی که قصد انجام کارهایی را دارند که نیاز به هوشیاری کامل دارد احتیاط شود.

**نگرانی مربوط به بیماری‌ها:**

- بیماری قلبی عروقی، گلوکوم، مانیا، اختلال تشنج، عملکرد نادرست تیروئید
- اهمیت دارو درمانی همزمان:
- آرام بخش‌ها: اثر دارو زیاد می‌شود.

**جمعیت ویژه:**

سالمندان

**دیگر هشدارها:**

قطع درمان:

Surgery requiring general anesthesia، درمان نباید قطع شود.

**تداخلات دارویی:**

**ریسک C (مانیتور تریابی):**

مهار کننده استیل کولین استراز، آلفازوسین آنتی کولینرژیک، آنتی سایکوتیک، chloroquine، سیروفلوکساسین، مهار کننده CYP2D6، Darunavir، Indacaterol، مهار کننده MAO، متوکلوپرامید، Peginterferon، سولفنیل اوره آز،

**ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):**

Serotonin Modulators، Pramlintide، Gadobutrol، CYP2D6، Abirateron Acetate

**ریسک X (از ترکیب خودداری شود):**

MAO مهار کننده، Lumefantrine، Dronedarone، Artemether، Quinine، Quetiapine، Pimozide، Nilotinib، Vandetanib، Toremifene، Thioridazine، Tetrabenazine، متیلن بلو، Ziprasidone، Vemurafenib

۲۴۴ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

تداخلات الکل، مواد غذایی، گیاهان:  
الکل: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود.

ریسک فاکتور بارداری: B

شیردهی:

داخل شیر مادر ترشح می‌شود/ مصرف با احتیاط

پارامترهای تحت نظارت:

فشار خون، وضعیت ضربان قلب قبل از درمان و در طول درمان، قصد خودکشی، بررسی وزن، وضعیت ECG در بیماران سالمند، CBC در بیمارانی که تب یا سرفه در طول درمان داشته‌اند.

فارماکودینامیک/ کینتیک:

- جذب: آهسته
- پروتئین باندینگ: 88٪
- متابولیسم: کبدی
- نیمه عمر حذفی: 27-58 ساعت
- پیک اثر: ۱۲ ساعت
- دفع: ادراری و مدفوع

## Memantine

نام تجاری U.S.:

- Namenda

نام تجاری Canada:

- Apo-memantine
- Co--memantine
- Ebixa
- Pms-- Memantine
- Ratio- Memantine
- Riva - Memantine
- Sandoz- - Memantine

طبقه بندی فارماکولوژیک:

آنتاگونیست NMDA

**دوزبندی در بزرگسالان:**

آلزایمر: خوراکی:

سریع آزاد شونده: شروع: 5 mg/day، می‌توان دوز را، به میزان 5 mg/day افزایش داد تا به دوز هدف 20 mg/day رسید. بین تغییر دوزها بیش از ۱ هفته فاصله داده شود. دوز < 5 mg/day باید در دو دوز منقسم تجویز شود.

آهسته رهش: شروع: 7mg یکبار در روز، دوز را به میزان 7mg/day در هر ۲ هفته افزایش می‌دهیم تا به ماکزیمم دوز 28 mg/day

نکته: زمانی که بخواهیم داروی سریع آزادشونده را به فرم آهسته رهش تغییر دهیم، آهسته رهش را ۱ روز بعد از آخرین دوز سریع آزاد شونده شروع می‌کنیم. بیمارانی که سریع آزاد شونده را 10 mg، ۲ بار در روز دریافت می‌کنند باید فرم آهسته رهش را به 28 mg یکبار در روز تغییر دهند.

فراموشی خفیف تا متوسط (unlabeled use): خوراکی: سریع آزادشونده:

شروع: 5mg/day، می‌توان هر هفته 5 mg/day افزایش داد تا به دوز هدف که 10 mg ۲ بار در روز می‌باشد رسید.

**دوز کودکان:**

به دوز بزرگسالان رجوع شود.

**دوز در اختلال کلیوی:**

خفیف: نیازی به تعدیل دوز نیست.

**دوز در اختلال کبدی:**

خفیف تا متوسط: نیازی به تعدیل دوز نیست.

شدید: با احتیاط مصرف شود.

**اشکال دارویی:**

قرص: 5mg, 10 mg

محلول: 2 mg/mL (360 mL)

**توصیه:**

کپسول آهسته رهش باید کامل بلعیده شود و نباید جویده و یا نصف شود.

موارد مصرف:

درمان آلزایمر متوسط تا شدید

عوارض جانبی قابل توجه:

- قلبی عروقی: هایپرتنشن، هایپوتنشن، نارسایی قلبی، ضعف کردن، ایسکمی
- CNS: سرگیجه، سردرد، اضطراب، افسردگی، هالوسیناسیون، درد، خواب آلودگی، خستگی، ورتیگو
- درماتولوژی: راش
- GI: یبوست، اسهال، افزایش وزن، استفراغ
- تناسلی: بی اختیاری ادرار
- هماتولوژیک: آنمی
- تنفسی: سرفه، پنومونی
- چشمی: کاتاراکت

کنتراندیکاسیون:

حساسیت مفرط به Memantine یا هر جزئی از فرمولاسیون.

هشدارها: نگرانی مربوط به بیماری:

- قلبی عروقی
- اختلال کبدی
- بیماری چشمی
- اختلال کلیوی
- اختلال تشنج

سایر هشدارها:

PH ادرار: کلیرانس به طور قابل توجه توسط آلکالین ادراری کاهش می‌یابد؛ با احتیاط

مصرف شود.

تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

مهارکننده کربنیک انیدراز، سدیم بی کربنات، Trimethoprim

ریسک فاکتور بارداری: B

شیردهی:

ترشحات داخل شیر مادر شناخته نشده است / مصرف با احتیاط

رژیم مطرح شده:

می‌توان با غذا یا بدون غذا مصرف کرد.

پارامترهای تحت نظارت:

تست افتالمیک

مکانیسم اثر:

- آنتاگونیست NMDA می‌باشد.
- فارماکودینامیک / کینتیک:
- توزیع: ۹-۱۱ L/kg
- پروتئین باندینگ: ۴۵٪
- متابولیسم: کبدی
- نیمه عمر حذفی: ۶۰-۸۰ ساعت، اختلال کلیوی شدید: ۱۵۶-۱۱۷ ساعت
- پیک اثر: سریع شونده: ۳-۷ ساعت
- آهسته رهش: ۹-۱۲ ساعت
- دفع: ادراری

## Methylphenidate

نام تجاری U.S.:

- Concerta
- Daytrana
- Metadate CD
- Metadate ER
- Methylin
- Ritalin LA
- Ritalin SR
- Ritalin ®

نام تجاری Canada:

- Apo-methylphenidate
- Apo-methylphenidate SR
- Biphentin
- Concerta
- Noro-methylphenidate ER-C
- PHL- methylphenidate
- PMS- methylphenidate
- Ratio- methylphenidate
- Ritalin
- Sandoz- methylphenidate SR

طبقه بندی فارماکولوژیک:

محرک CNS

دوزبندی در بزرگسالان:

ADHD : خوراکی : برند Concerta: بیماران نباید به طور متداول مصرف کنند: شروع

دوز: ۱۸-۳۶ mg یکبار در روز و موقع صبح

برند CD Metadate و Ritalin LA: شروع: ۲۰ mg یکبار در روز می‌توان به فاصله‌ی ۱

هفته ۲۰-۱۰ mg افزایش داد. ماکزیمم دوز: ۶۰ mg/day

نارکولپسی (بیهوشی): خوراکی: ۱۰ mg، ۲ تا ۳ بار در روز، می‌توان تا 60mg/day نیز تجویز

کرد.

افسردگی: خوراکی: شروع: 2.5mg هر صبح قبل از ساعت ۹ اگر بیمار تحمل کند می‌توان

هر ۲-۳ روز 2.5-5 mg اضافه کرد تا به ماکزیمم دوز 20 mg/day برسد. دوزها را می‌توان به

صورت منقسم در صبح و ظهر تجویز کرد اما نباید بعد از ظهر مصرف شود و همچنین نباید فرم

آهسته رهش مصرف کرد.



**دوزبندی در کودکان:**

ADHD: قرص سریع آزاد شونده: خوراکی :

کودکان < ۶ سال: شروع: 5mg/dose دو بار در روز قبل از صبحانه و ناهار می‌توان 5-

10mg/day با فاصله‌ای یک هفته افزایش داد، ماکزیمم دز: 60mg/day

آهسته رهش: خوراکی:

کودکان ≤ ۶ سال : 20mg یکبار در روز، می‌توان با فاصله ۱ هفته ۱۰-۲۰ mg افزایش داد.

ماکزیمم دوز: 60mg/day

کودکان ۶-۱۲ سال و بزرگسالان ۱۷-۱۳ سال: ۱۸mg یکبار در روز صبح‌ها.

**دوزبندی سالمندان:**

به دوز بزرگسالان مراجعه شود.

**اشکال دارویی:**

کپسول آهسته رهش 60mg, 50mg, 40mg, 30mg, 20mg, 10mg

ریتالین LA : 40mg, 30mg, 20mg, 10mg

Patch ترنس درمال : ۹ hours / ۱۰ mg

**توصیه:**

نباید قرص جویده یا خورده شود بلکه باید کامل بلعیده شود، تمام دوز را باید تا ظهر مصرف کرد. فرقی نمی‌کند که همراه با غذا یا بدون غذا مصرف شود.

توصیه در مورد پیچ پوستی: محل مورد نظر تمیز و خشک باشد و در بخش لگن چسبانده می‌شود، نباید اجازه بدهیم هیدروکورتیزون یا هر پماد و کرم دیگر نفوذ کند هر روز در زمان مشخص تکرار شود، ۳۰ ثانیه فشار می‌دهیم تا چسبیده شود

**موارد مصرف:**

۱. درمان کم توجهی بیش‌فعالی

۲. کنترل نارکولپسی

**مصرف unlabeled :**

دپرسیون

**عوارض جانبی قابل توجه:**

• CNS: بی‌خوابی، تحریک پذیری، تیک، سرگیجه

- GI: تهوع، کاهش اشتها
- سایر موارد: عفونت ویروسی
- قلبی عروقی: تاکیکاردی
- تنفسی: گرفتگی، نازوفارنژیت

کنترا اندیکاسیون‌ها:

حساسیت مفرط به متیل فنیدیت یا هر جزئی از فرمولاسیون؛ مصرف همزمان با MAOI یا در فاصله‌ی ۱۴ رو از آخرین مصرف MAOI. سابقه فامیلی یا تشخیص تیک، گلوکوم، تشن، اضطراب

هشدارها: نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

مشکلات قلبی عروقی - مشکل دید

نگرانی مربوط به بیماری:

- Abuse: وابستگی وجود دارد و در بیمارانی که methylphenidate بمدت طولانی دریافت می‌کنند دارو نباید بطور ناگهانی قطع شود.
- هایپر تشن: در بیمارانی که هایپر تشن یا دیگر بیماریهای قلبی عروقی دارند با احتیاط مصرف شود.
- اختلال سایکوتیک: در بیمارانی که زمینه‌ی سایکوز یا دو قطبی را دارند احتیاط شود چون دوره مانیا را القا می‌کند.
- اختلال تشنج: مصرف با احتیاط در بیمارانی که سابقه‌ی تشنج دارند چون سبب کاهش آستانه‌ی تشنج می‌شود.

جمعیت ویژه:

کودکان زیر ۶ سال: مصرف محرک‌ها، رشد کودکان را ساپرس می‌کند.

باید از جهت رشد در طول دوره‌ی درمان بررسی شوند.

سایر هشدارها:

مصرف طولانی مدت: ایمنی و کارایی طولانی مدت متیل فنیدیت هنوز منتشر نشده است.

تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

آنتی اسیدها، آنتی هایپر تشن، ضدپارکینسون، آنتی سایکوتیک‌ها، Atomoxetine،

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۲۵۱

کانابینوئید، لکونیدین، Fosphenytion، آنتاگونیست H<sub>2</sub> فنوباریتال، فنی توتین، Primidone، مهار کننده پمپ پروتون، سمپاتومیمتیک، آنتی دپرسانت TCA، آنتاگونیست ویتامین K  
تداخلات با الکل، مواد غذایی، گیاهان:

اتانول: چون سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود از مصرف همزمان خودداری شود.  
غذا: سبب افزایش جذب خوراکی می‌شود.  
گیاهان: از مصرف گیاه افدرا و یوهیمین خودداری شود.

### ریسک فاکتور بارداری: C

#### شیردهی:

داخل شیر مادر ترشح می‌شود/ مصرف با احتیاط  
رژیم غذایی مطرح شده: باید ۳۰-۴۵ دقیقه قبل از غذا مصرف شود

#### پارامترهای تحت نظارت:

فشار خون، ضربان قلب، علائم افسردگی، بی‌قراری، شمارش پلاکت و CBC، تست‌های کبدی، سرعت رشد کودکان، علائم تحریک CNS  
در مورد پیچ پوستی باید علائم قرمزی بررسی شود و اگر تا ۴۸ ساعت علائم برطرف نشد باید پیچ کنده شود.

#### مکانیسم اثر:

محرک خفیف CNS می‌باشد. باز جذب نوراپی نفرین و دوپامین را در نورون پیش سیناپس بلاک می‌کند.

#### فارماکودینامیک/ کینتیک:

- شروع اثر: سریع آزاد شونده: ۲ ساعت
  - آهسته رهش: ۶-۷ ساعت
  - ترنس درمال: ۲ ساعت
- آزاد سازی از طریق اسمتیک: ۱-۲ ساعت
- طول اثر: سریع آزاد شونده: ۳-۶ ساعت، آهسته رهش: ۸ ساعت
- جذب: Readily
- توزیع:
  - 2/65+1.11L/Kg:d-methylphenidate
  - 1.80 + 0/91 : L-methylphenidate

## ۲۵۲ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

- پروتئین باندینگ: ۱۰ تا ۳۳ در صد.
- متابولیسم: کبدی
- نیمه عمر حذفی: فرم d: ۳ تا ۴ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۸-۶ ساعت
- دفع: ادراری

### Nefazodone

طبقه بندی فارماکولوژیک:

آنتی دپرسانت، مهار کننده باز جذب سروتونین

دوزبندی:

بزرگسالان: افسردگی: خوراکی: شروع: ۲۰۰mg/day در دو دوز منقسم تجویز می‌شود.  
PTSD (unlabeled): خوراکی: شروع: ۱۰۰mg دو بار در روز، دوز هدف: ۶۰۰mg/day  
متوسط دوز روزانه: (۴۶۳mg)  
دوز سالمندان: خوراکی: شروع، ۵۰mg دو بار در روز، افزایش دوز تا ۱۰۰mg، دو بار در روز تا ۲ هفته، دوز نگهدارنده معمول: ۲۰۰-۴۰۰mg/day

اشکال دارویی:

قرص: ۵۰mg، ۱۰۰mg، ۱۵۰mg، ۲۰۰mg، ۲۵۰mg

توصیه: مصرف بعد از غذا سبب کاهش افت فشار وضعیتی می‌شود اما از طرف دیگر سبب کاهش جذب و اثر می‌شود.

موارد مصرف:

- درمان افسردگی

موارد مصرف (unlabeled):

- PTSD
- عوارض جانبی:
- CNS: سردرد، بی خوابی، بی قراری، سرگیجه، کسالت
- GI: خشکی دهان، تهوع، یبوست
- عصبی عضلانی - اسکلتی: ضعف
- قلبی عروقی: برادیکاردی، هایپوتنشن، ادم محیطی، افت فشار وضعیتی

**کنتراندیکاسیون:**

- حساسیت مفرط به نفازودون یا هر جزئی از فرمولاسیون، بیماریهای کبدی، مصرف همزمان با MAOI، مصرف در بیماران در فاز حاد ریکاوری MI، مصرف همزمان با کاربامازپین، سیزاپراید، pimozone
- درمان همزمان با Triazolam یا آلپرازولام

**هشدارها:**

**نگرانی مربوط به عوارض جانبی:**

اثرات آنتی کولینرژیک، نارسایی کبدی، افت فشار خون وضعیتی، خواب‌آوری، اختلال

جنسی

**نگرانی مربوط به بیماری:**

بیماری قلبی عروقی، مانیا / هایپومانیا (برای درمان دو قطبی FDA approved نگرفته است)،

نارسایی کلیوی، اختلال تشنج

**اهمیت دارودرمانی همزمان:**

آرام بخشی: اثرات خواب‌آوری تشدید می‌شود.

**جمعیت ویژه:**

در سالمندان با احتیاط مصرف شود.

**سایر هشدارها:**

قطع درمان در بیمارانی که دوز بالا یا طولانی مدت دارو را مصرف می‌کنند، نباید به طور

ناگهانی باشد.

درمان با تشنج الکتریکی: توصیه می‌شود قبل از ECT دارو قطع شود.

**تداخلات دارویی:**

**ریسک C (مانیتور ترایی):**

Alosetron، آنتی سایکوتیک، Bortezomib، Brentuximab redotin، Brinzolamib،

Budesonide، Buspirone، Cardiac Glycoside، Ciclesonide، Clozapine، کورتیکواستروئید،

Dasatinib، Deferasirox، Dienogest، Dutasteride، فلو تیک\_\_\_\_\_ازون، Guacfacine،

Lumbefantrine، مهار کننده‌های MAO، متوکلوپرامید، paricalcital، peginterferon، p-

glycoprotein، pimecrolimus، prasugrel، propafenone، مهار کننده‌های پروتئاز، SSRIs،

Vemurafenib, Tocilizabab, Tacro limus, sorafenib

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

Abiraterone Acetate, Almotriptan, بنزدودیازپین, Budesonide, Colchicine Fentanyl, متیلل, Fesoterodine, Iloperidone, Ixabepilone, Linagliptin, Maraviroc, Linezolid, تادالافیل, Tacrolimus, سیلدنافیل, Saxagliptin, Ruxolitinib, pazopanib, پردنیزولون, Tolterdoine, Vardenafil, Vilazodone, Zuclopenthixol

ریسک X (از ترکیب خودداری شود):

Alfuzosin, کاربامازپین, سیزاپراید, conivaptan, crizotinib, Dabigatran etexilate, Dronedarone, Eplerenone, Everolimus, Fluticasone, Halofantrine, Lapatinib, Lovastatin, Lurasidone, مهار کننده MAO<sub>1</sub>, متیلن بلو, Nilotinib, Nisoldipine, pimozide, Ranolazine, Romidepsin, Salmeterol, Silodosin, Simvastatin, Tamsulbsin, Ticagrelor, Tolvaptan, Toremfene

تداخلات الکل، مواد غذایی، گیاهان:

الکل: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود باید با احتیاط مصرف شود.  
غذا: اگر همراه با غذا مصرف شود ممکن است جذب تأخیر داشته باشد و فراهمی زیستی کاهش یابد

گیاهان: از گیاهان valerian, kava kava, st John's wort خودداری شود.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

داخل شیرمادر ترشح می‌شود/ مصرف با احتیاط

پارامترهای تحت نظارت:

اگر AST/ALT بیشتر از ۳ برابر باشد ULN باید بررسی شود؛ دارو باید قطع شود همچنین علائم افسردگی، قصد خودکشی، اضطراب، حمله پانیک، مانیا تحت نظارت قرار گیرند.

مکانیسم اثر:

باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می‌کند، رسپتورهای 5HT<sub>2</sub> و  $\alpha_{a1}$  را بلاک می‌کند، تمایل قابل توجهی به رسپتورهای  $\alpha_{a2}$  B آدرنرژیک، 5HT<sub>1A</sub>، دوپامینرژیک، کولینرژیک و BZD ندارد.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: تا ۶ هفته
- توزیع  $V_d$ : ۰/۸۷L/kg - ۰/۲۲:
- پروتئین باندینگ: >۹۹%
- متابولیسم: کبدی
- فراهمی زیستی: ۲۰٪
- نیمه عمر حذفی: ۲-۴ ساعت
- پیک اثر: ۱ ساعت
- دفع: ادراری و مدفوع

## Olanzapine

نام‌های تجاری: U.S.

- zyprexa
- Zyprexa IntraMuscular
- Zyprexa Relprevv™
- Zyprexa zydis

نام‌های تجاری: Canada

- Apo-olanzapine
- Co Olanzapine
- Co olanzapine ODT
- Olanzapine ODT
- PHL- olanzapine
- PHL-olanzapine oDT
- PMS- olanzapine
- PMS- olanzapine ODT
- Riva – Olanzapine
- Riva- olanzapine ODT
- Sandoz – olanzapine
- Sondo2- olanzapine ODT
- Teva-Olanzapine
- Teva- olanzapine OD
- Zyprex
- Zyprex Intramuscular
- Zyprexa zydis

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

عامل ضدمانیک

عامل ضد سایکوتیک، آتپیکال

دوزبندی در بزرگسالان:

اسکیزوفرنی:

خوراکی در آغازین: ۵ تا ۱۰ میلی گرم روزانه ۱ بار (تا ۱۰ میلی گرم روزانه یک بار در ظرف ۵ تا ۷ روز افزایش می‌یابد)، بعد از آن در فواصل ۱ هفته‌ای با ۵mg/day تنظیم می‌شود، تا ماکزیمم دوز توصیه شده (۲۰mg/day) افزایش می‌یابد.  
فرم تزریقی I.M پیوسته رهش: توجه: اگر به فرم خوراکی تحمل ایجاد شود در این صورت از فرم تزریقی I.M. پیوسته رهش استفاده می‌شود. دوز ماکزیمم، ۳۰۰ میلی گرم در ۲ هفته یا ۴۰۵ میلی گرم در ۴ هفته.

مانیای حاد همراه شده با اختلال ۲ قطبی: خوراکی

تک دارویی دوز آغازین: ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم روزانه یک بار. دوز نگه دارنده: ۵ تا ۲۰ میلی گرم در روز؛ دوز ماکزیمم توصیه شده: ۲۰ میلی گرم در روز  
درمان ترکیبی (بالیتیم یا والپروات) دوز آغازین: ۱۰ میلی گرم روزانه یک بار. رنج دوزبندی، ۵ تا ۲۰ میلی گرم

افسردگی:

افسردگی همراه شده با اختلال ۲ قطبی (در ترکیب با fluoxetine): خوراکی دوز آغازین ۵ میلی گرم در عصر. دوز تنظیم شده: به صورت تحمل به دوز معمول یعنی ۱۲/۵ میلی گرم در روز است.

درمان افسردگی مقاوم به درمان (در ترکیب با fluoxetine): خوراکی در آغازین ۵ میلی گرم در عصر؛ دوز تنظیم شده به صورت تحمل به رنج ۵ تا ۲۰ میلی گرم در روز است.

دوزبندی‌های به صورت زیر است:

olanzapine ۲.۵mg + fluoxetine ۲۰mg = Symbyax ۲.۳۵

olanzapine ۵mg + fluoxetine ۲۰mg = Symbyax ۶.۲۵

olanzapine ۱۲.۵mg + fluoxetine ۲۰mg = Symbyax ۱۲.۲۵

olanzapine ۵mg + fluoxetine ۵۰mg = Symbyax ۶.۲۵

olanzapine ۱۲.۵mg + fluoxetine ۵۰mg = Symbyax ۱۲.۵۰



**دوزبندی کودکان:**

اسکیزوفرنی / اختلال ۲ قطبی: نوجوانان  $\leq 13$  سال: خوراکی در آغازین: ۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم روزانه یک بار؛ تنظیم به وسیله ۲/۵ تا ۵ میلی‌گرم در روز است تا به دوز هدف یعنی ۱۰ میلی‌گرم در روز برسیم؛ رنج دوزبندی: ۲/۵ تا ۲۰ میلی‌گرم در روز

**دوزبندی در بزرگسالان:**

به دوزبندی بزرگسالان رجوع شود.

**دوزبندی در اختلال کلیوی:**

نیازی به تنظیم دوز نیست. به وسیله دیالیز برطرف نمی‌شود.

**دوزبندی در اختلال کبدی:**

تعدیل دوز ممکن است نیاز باشد؛ به هر حال، توصیه‌ی خاصی وجود ندارد. به دقت نظارت شود.

**اشکال دارویی: u.s**

تزریقی:

Zyprexa داخل عضلانی: ۱۰mg [شامل ۵۰ میلی‌گرم لاکتولوز]

تزریقی، پودر برای تهیه سوسپانسیون، فرم پیوسته رهش:

Zyprexa Relprevv™: ۲۱۰mg، ۳۰۰mg، ۴۰۵mg [شامل پلی سوربات ۸۰ (در رقیق

کننده)، تهیه کردن با رقیق کننده]

قرص، خوراکی:

Zyprexa: ۲.۵mg، ۵mg، ۷.۵mg، ۱۰mg، ۱۵mg، ۲۰mg

قرص، در دهان باز شونده، خوراکی:

Zyprexa zydis: ۵ میلی‌گرم [شامل فنیل آلانین ۰/۳۴ میلی‌گرم در قرص]

Zyprexa zydis: ۱۰ میلی‌گرم [شامل فنیل آلانین ۰/۴۵ میلی‌گرم در قرص]

Zyprexa zydis: ۱۵ میلی‌گرم [شامل فنیل آلانین ۰/۶۷ میلی‌گرم در قرص]

Zyprexa zydis: ۲۰ میلی‌گرم [شامل فنیل آلانین ۰/۹ میلی‌گرم در قرص]

طریقه مصرف:

فرم تزریقی I.M. کوتاه الاثر: فقط برای استفاده I.M.

فرم تزریقی I.M. پیوسته رهش: فقط برای تزریق سرینی I.M.

قرص: می‌توان با غذا یا بدون غذا استفاده کرد.

فرم در دهان باز شونده :

موارد مصرف :

- خوراکی: درمان ظهور اسکیزوفرنی. درمان دوره‌های مانیای مختلط یا مانیای حاد همراه شده با اختلال ۲ قطبی I (به صورت درمان تک دارویی یا در ترکیب با لیتیوم یا والپروات)، درمان نگره دارنده اختلال ۲ قطبی، در ترکیب با Fluoxetine برای افسردگی مقاوم به درمان یا افسردگی ۲ قطبی I
- فرم تزریقی I.M. پیوسته رهش (zyprexa Relprevv): درمان اسکیزوفرنی
- فرم تزریقی I.M. کوتاه اثر (zyprexa IntraMuscular): درمان آژیتاسیون حاد همراه شده با اسکیزوفرنی و مانیای ۲ قطبی I

واکنش‌های ناخواسته مهم :

خوراکی :

- سیستم عصبی مرکزی: خواب آلودگی، علائم اکستراپیرامیدال، عدم تعادل، سردرد، خستگی، بی خوابی
- غدد درون ریزو متابولیسم: افزایش پرولاکتین
- گوارشی: افزایش وزن، افزایش اشتها، خشکی دهان، یبوست، سوءهاضمه
- عصبی، عضلانی و اسکلتی: ضعف

تزریقی:

سیستم عصبی مرکزی: سردرد، خواب‌آوری

هشدارها / احتیاطها :

نگرانی‌های مرتبط به اثرات ناخواسته:

۱. اثرات آنتی کولینرژیک ۲. دیس کرازگی خون ۳. مغزی عروقی ۴. علایم اکستراپیرامیدال
۵. افزایش گلوکز خون، ۶. افزایش چربی خون ۷. افزایش پرولاکتین خون ۸. سندرم بدخیمی نورولپتیک ۹. افت فشار وضعیتی، ۱۰. خواب‌آوری ۱۱. تصور خودکشی گرایانه ۱۲. بی نظمی درجه حرارت ۱۳. افزایش وزن

نگرانی مرتبط با بیماری:

۱. بیماری قلبی - عروقی ۲. جنون: بیماران مسن با جنون مربوط به سایکوز درمان شده با ضدسایکوزها در مقایسه با placebo با یک خطر مرگ افزایش یافته مواجه هستند. ۳. اختلال

کبدی ۴. بیماری پارکینسون ۵. اختلال کلیوی ۶. تشنج

جمعیت‌های خاص:

نوجوانان، افراد سیگاری

تداخلات دارویی:

داروهایی که باید از آنها اجتناب شود: Metoclopramide، Benzodiazepines

تداخلات با اتانول/ مواد غذایی/ گیاهان:

اتانول: ممکن است دپرسیون CNS را افزایش دهد. مانیتور برای اثرات افزایش یافته با استفاده هم‌زمان صورت گیرد. بیماران درباره اثرات آگاه شوند.  
گیاهان: از Dong quai، سنبل الطیب، kava kava اجتناب شود.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

وارد شیرمادر می‌شود/ توصیه نشده است.

مکانیسم عمل:

Olanzapine یک ضد سایکوز تی انو بنزدویازین نسل دوم است که آنتاگونیست رسپتورهای سروتونین  $5HT_{2A}$  و  $5HT_{2c}$ ، دوپامین  $D_{1-4}$ ، هیستامین  $H_1$  و آلفا-۱ آدرنرژیک است. olanzapine آنتاگونیست با قدرت متوسط برای رسپتورهای  $5HT_3$  و موسکارینیک  $M_{1-5}$  به شمار می‌آید، و قدرت اتصال ضعیفی به رسپتورهای GABA-A، BZD و بتا-آدرنرژیک دارد. مکانیسم دقیق عمل در اسکیزوفرنی و اختلال bipolar مشخص نیست، تصور این است که عملکرد olanzapine به طور غیرمستقیم از طریق اثر آنتاگونیستی ترکیب شده سایت‌های رسپتور دوپامین و سروتونین تیپ ۲ است.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- جذب:
  - خوراکی: به خوبی جذب می‌شود.
  - تزریق سریع عمل کننده: به سرعت جذب می‌شود.
- توزیع: vd: وسیع، ۱۰۰۰ لیتر
- پروتئین باندینگ، پلاسما: ۹۳ درصد متصل به آلبومین و  $\alpha_1$ -glycoprotein متابولیسم: به طور گسترده متابولیزه می‌شود.

## ۲۶۰ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

- نیمه-عمر حذفی: ۲۱ تا ۵۴ ساعت
- زمان پیک، پلاسمایی: ماکزیمم غلظت‌های پلاسمایی بعد از استفاده‌ی I.M ۵ برابر بیش تر از ماکزیمم غلظت‌های پلاسمایی خوراکی می‌باشد.
  - تزریق فرم پیوسته رهش: حدود ۷ روز
  - تزریق فرم سریع آزاد شونده: ۱۵ تا ۴۵ دقیقه
  - خوراکی: حدود ۶ ساعت
- دفع: ادراری و از طریق مدفوع
- کلیرانس: در افراد سیگاری، کلیرانس olanzapine ۴۰ درصد افزایش می‌یابد؛ در خانم‌ها ۳۰ درصد کاهش می‌یابد.

### Paroxetine

#### نام‌های تجاری: U.S.

- Raxil CR
- Paxil
- Pexeva

#### نام‌های تجاری: Canada

- Apo-paroxetine
- Co-paroxetine
- Dom-paroxetine
- Mylan- paroxetine
- Novo-paroxetine
- Paxil CR
- Paxil
- PHL- paroxetine
- PMS- paroxetine
- Ratio- paroxetine
- Riva- paroxetine
- Sandoz- paroxetine
- Teva – paroxet

#### دسته‌بندی فارماکولوژیک :

ضدافسردگی، مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین

#### دوزبندی در بزرگسالان :

اختلال افسردگی شدید: خوراکی

paxil، Pexeva: آغازین. ۲۰mg روزانه یکبار، ترجیحاً صبح‌ها مصرف شود؛ اگر نیاز باشد

می‌توان ۱۰mg/day در فواصل حداقل ۱ هفته افزایش داد؛ دوز ماکزیمم: ۵۰mg/day  
Paxil CR در آغازین: ۲۵mg روزانه یکبار. در صورت نیاز می‌توان ۱۲.۵mg/day در

فواصل حداقل یک هفته‌ای افزایش داد؛ دوز ماکزیمم: ۶۲.۵mg/day  
اختلال اضطراب عمومی (paxil, pexeva): خوراکی در آغازین: ۲۰mg روزانه یکبار،  
ترجیحاً صبح‌ها مصرف شود. (اگر دوز افزایش یابد، تنظیم در ترقی‌های ۱۰mg/day در فواصل ۱  
هفته‌ای صورت می‌گیرد)؛ دوزها از ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم در روز در آزمایشات بالینی استفاده  
می‌شود، به هر حال، مزایای بیشتری از دوز < ۲۰mg دیده نشده است.

اختلال (paxil, pexeva) obsessive – compulsive: خوراکی دوز آغازین: ۲۰mg روزانه  
یکبار، ترجیحاً صبح مصرف شود. اگر نیاز باشد می‌توان ۱۰mg/day در فواصل حداقل ۱ هفته‌ای  
افزایش داد؛ دوز توصیه شده: ۴۰mg/day؛ رنج: ۲۰ تا ۶۰ میلی‌گرم در روز؛ دوز ماکزیمم:  
۶۰mg/day

Paxil CR دوز آغازین: ۱۲.۵mg روزانه یکبار، اگر افزایش نیاز باشد می‌توان ۱۲.۵mg/day  
در فواصل حداقل ۱ هفته‌ای افزایش داد؛ دوز ماکزیمم: ۷۵mg/day اختلال premenstrual  
(paxil CR) dysphoric: خوراکی دوز آغازین: ۱۲.۵ میلی‌گرم روزانه یکبار صبح‌ها مصرف شود.  
ممکن است ۲۵mg/day افزایش یابد؛ تغییرات دوزبندی باید در فواصل حداقل ۱ هفته‌ای صورت  
گیرد

اختلال (paxil) post-traumatic: خوراکی دوز آغازین: روزانه ۲۰mg یکبار؛ ترجیحاً  
صبح‌ها مصرف شود. اگر نیاز باشد می‌توان ۱۰mg/day در فواصل حداقل هفته‌ای یکبار افزایش  
داد. رنج ۲۰ تا ۵۰ میلی‌گرم، اطلاعات محدود نشان می‌دهد دوزهای ۴۰mg/day کارایی بیشتری  
از ۲۰mg/day ندارد.

اختلال اضطراب اجتماعی: خوراکی

Paxil دوز آغازین: ۲۰ میلی‌گرم روزانه یکبار، ترجیحاً صبح‌ها مصرف شود.  
دوز پیشنهادی: ۲۰mg/day؛ رنج: ۲۰-۶۰mg/day؛ دوزهای < ۲۰ میلی‌گرم ممکن است که  
مزایای بیشتری نداشته باشد.

Paxil CR دوز آغازین: ۱۲.۵mg روزانه یک بار، ترجیحاً صبح‌ها مصرف شود، ممکن  
است ۱۲.۵mg/day در فواصل حداقل هفته‌ای ۱ بار افزایش داد. دوز ماکزیمم: ۳۷.۵mg/day

دوزبندی افراد مسن:

اختلال افسردگی شدید، اختلال obsessive compulsive، حمله‌ی هراس، اختلال اضطراب

اجتماعی:

Paxil, pexeva خوراکی دوز آغازین: ۱۰mg/day؛ اگر نیاز باشد می‌توان ۱۰mg/day در فواصل حداقل ۱ هفته‌ای افزایش داد؛ دوز ماکزیمم: ۴۰mg/day  
Paxil CR دوز آغازین: ۱۲.۵mg/day؛ اگر نیاز باشد می‌توان ۱۲.۵mg/day در فواصل حداقل ۱ هفته‌ای افزایش داد؛ دوز ماکزیمم: ۵۰mg/day

**دوزبندی در اختلال کلیوی :**

بزرگسالان :

کلیرانس ۳۰ تا ۶۰ میلی لیتر بر دقیقه: غلظت‌های پلاسمایی که دز عملکرد نرمال دیده می‌شود ۲ برابر است.

اختلال شدید ( $Cl_{cr} < 30 \text{ ml/minute}$ ) غلظت متوسط پلاسمایی تقریباً ۴ برابر است که در عملکرد نرمال دیده می‌شود.

Paxil, pexeva دوز آغازین: ۱۰mg/day، اگر نیاز باشد می‌توان ۱۰mg/day در فواصل حداقل هفته‌ای ۱ بار افزایش داد، دز ماکزیمم: ۴۰mg/day  
Paxil CR در آغازین: ۱۲.۵mg/day، اگر نیاز باشد می‌توان ۱۲.۵mg/day در فواصل حداقل هفته‌ای ۱ بار افزایش داد، دوز ماکزیمم: ۵۰mg/day

**دوزبندی در اختلال کبدی :**

بزرگسالان: در نقض عملکردی کبدی، غلظت پلاسمایی ۲ برابر است که در عملکرد طبیعی دیده می‌شود.

اختلال خفیف تا متوسط: نیازی به تنظیم دوز نیست.

اختلال شدید:

Paxil, pexeva دوز آغازین: ۱۰mg/day؛ اگر نیاز باشد می‌توان ۱۰mg/day در فواصل حداقل هفته‌ای ۱ بار افزایش داد؛ دوز ماکزیمم: ۴۰mg/day  
Paxil CR دوز آغازین: ۱۲.۵mg/day، اگر نیاز باشد می‌توان ۱۲.۵mg/day در فواصل حداقل هفته‌ای ۱ بار افزایش داد؛ دوز ماکزیمم، ۵۰mg/day.

**اشکال دارویی: U.S.**

سوسپانسیون، خوراکی، به صورت هیدروکلراید:

Paxil: ۱۰ میلی گرم بر ۵ میلی لیتر (۲۵۰ میلی لیتر)

قرص، خوراکی، به صورت هیدروکلراید: ۱۵mg، ۲۰mg، ۳۰mg، ۴۰mg

Paxil: ۱۰ mg، ۲۰ mg [به صورت خط دار]

Paxil: ۳۰ mg، ۴۰ mg

قرص، خوراکی به صورت مزیلات:

Pexeva: ۱۰ mg

Pexeva: ۲۰ mg [به صورت خط دار]

Pexeva: ۳۰ mg، ۴۰ mg

قرص، فرم آزادسازی کنترل شده، انتریک کوتد، خوراکی، به صورت هیدروکلراید:

۱۲.۵mg، ۲۵mg، ۳۷.۵mg

Paxil CR: ۱۲.۵mg، ۲۵mg، ۳۷.۵mg

قرص، فرم پیوسته رهش، انتریک کوتد، خوراکی به صورت هیدروکلراید: ۱۲.۵mg،

۲۵mg

طریقه مصرف:

می توان همراه یا بدون غذا صرف کرد. ترجیحاً صبح خورده شود. از خرد کردن، شکستن، جویدن فرم آزادسازی کنترل شده خودداری شود.

موارد مصرف:

درمان اختلال افسردگی شدید؛ درمان اختلال هراس همراه یا بدون agorophobia، اختلال obsessive-compulsive، اختلال اضطراب اجتماعی (Social phobia): اختلال اضطراب عمومی، اختلال post-traumatic stress، اختلال premenstrual dysphoric

واکنش‌های ناخواسته مهم:

- سیستم عصبی مرکزی: خواب آلودگی، بی خوابی، سردرد، عدم تعادل
- غدد درون ریز و متابولیسم: کاهش میل جنسی
- گوارشی: تهوع، خشکی دهان، یبوست، اسهال
- تناسلی - ادراری: اختلال در انزال
- عصبی عضلانی - اسکلتی: ضعف، لرزش
- موارد دیگر: تعریق زیاد

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به paroxetine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون آن؛ مصرف همزمان با مهار کننده MAOI یا در ظرف ۱۰ روز از آخرین استفاده از مهار کننده MAO در زمان آغاز

## ۲۶۴ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

درمان افسردگی، استفاده همزمان با مهارکننده‌های برگشت‌پذیر مهارکننده MAO (مانند، methylen Blue Linezolid)، استفاده همزمان با thioridazine یا pimozide

هشدارها / احتیاطات:

هشدارهای روان پزشکی مهم:

افکار / رفتار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار/ رفتار خودکشی گرایانه را در کودکان، نوجوانان، جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان پزشکی را افزایش می‌دهد. paroxetine برای استفاده در کودکان از FDA تأییدیه دریافت نکرده است.

نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته:

بی‌قراری حرکتی، اثرات آنتی‌کولینرژیک، خطر خونریزی، دپرسیون CNS، نقص عملکردی جنسی، SIADH و کاهش سدیم خون

نگرانی مرتبط با بیماری:

بیماری قلبی - عروقی، اختلال کبدی، مانیا/هایپومانیا: paroxetine برای درمان افسردگی Bipolar از FDA تأییدیه دریافت نکرده است، گلوکوم با زاویه بسته، اختلال کلیوی، اختلال تشنج

جمعیت خاص:

افراد مسن، زنان باردار

داروهایی که ریسک x هستند (از مصرف همزمان آنها با paroxetine اجتناب شود):

tryptophan ,pimozide ,Tamoxifen ,methylen Blue

اتانول / گیاهان / مواد غذایی:

اتانول: ممکن است دپرسیون CNS را افزایش می‌دهد، برای اثرات افزایش یافته به دلیل استفاده همزمان باید مانیتور شود.

گیاهان: از Valerian، St John's wort، SAME، kava kava خودداری شود.

ریسک فاکتور بارداری: D

شیردهی:

داخل شیر مادر می‌شود/ با احتیاط مصرف شود.



مکانیسم عمل :

Paroxetine یک مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین است، احتمالاً، سبب مهار باز جذب سروتونین از سیناپس مغز می شود و فعالیت سروتونین را در مغز تحریک می کند.

فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع اثر: در افسردگی: شروع عمل در ظرف ۱ هفته است، به هر حال، پاسخ‌های فرد به فرد بسیار متفاوت است و پاسخ کامل ممکن است بعد از ۸ تا ۱۲ هفته بعد از آغاز درمان مشاهده نشود.
- جذب: به دنبال مصرف خوراکی به طور کامل جذب می شود.
- توزیع:  $V_d$ : ۸/۷ لیتر بر کیلوگرم (۳ تا ۲۸ لیتر بر کیلوگرم)
- پروتئین باندینگ: ۹۳ تا ۹۵ درصد
- متابولیسم: به طور گسترده، کبدی است.
- نیمه - عمر حذفی: ۲۱ ساعت (۳ تا ۶۵ ساعت)
- زمان پیک سرمی: فرم سریع آزاد شونده: ۵/۲ تا ۸/۱ ساعت. فرم آزاد سازی کنترل شده ۶ تا ۱۰ ساعت
- دفع: ادراری، مدفوع

## Phenobarbital

نام تجاری Canada:

- Pms- Phenobarbital

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضدتشنج، باریتورات

دوزبندی در بزرگسالان:

آرام بخشی: خوراکی، IM: ۱۲۰-۳۰ mg/day در ۲ تا ۳ دوز منقسم

آرام بخشی قبل از عمل جراحی: I.M: ۲۰۰-۱۰۰ mg تا ۱-۱/۵ ساعت قبل از عمل جراحی

ضدتشنج: دوز درمانی: I.V: ۲۰-۱۰ mg/kg (سرعت ماکزیمم  $\geq 60$  mg/minute در بیماران

بالای ۶۰ کیلوگرم)، اگر نیاز به تکرار باشد باید ۲۰ دقیقه فاصله بدهیم.

( max دز: ۳۰ mg/kg )

دوز نگهدارنده: خوراکی، I.V: ۱-۳ mg/kg/day در دوزهای منقسم یا ۱۰۰-۲۵۰ mg تا ۳

بار در روز

**دوزبندی در کودکان:**

آرام بخشی: خوراکی:  $2\text{mg/kg}$ ، ۳ بار در روز  
آرام بخشی قبل از عمل جراحی: خوراکی، I.M، I.V:  $3\text{mg/kg}$  - ۱، ۱ تا ۱/۵ ساعت قبل از عمل جراحی  
ضدتشنج: I.V:  $20\text{mg/kg}$  - ۱۵ (دوز ماکزیمم  $1000\text{mg/dose}$ ) (سرعت ماکزیمم  $\geq 30\text{mg/minute}$  در کودکان کمتر از ۶۰ کیلوگرم) اگر نیاز به تکرار باشد باید ۱۵ دقیقه فاصله بدهیم.

**دوز نگهدارنده ضدتشنج:**

نوزاد:  $8\text{mg/kg/day}$  - ۵ در ۱ تا ۲ دوز منقسم  
کودکان: ۵ - ۱ سال:  $\text{mg/kg/day}$  در ۱ تا ۲ دوز منقسم  
۵ - ۱۲ سال:  $6\text{mg/kg/day}$  - ۴ در ۱ تا ۲ دوز منقسم  
۱۲ سال:  $3\text{mg/kg/day}$  - ۱ در دوزهای منقسم یا  $100\text{mg}$  - ۲۵۰ تا ۳ بار در روز

**دوزبندی در سالمندان:**

به دوز بزرگسالان رجوع شود.

**دوزبندی در اختلال کلیوی:**

دیالیز (%۲۰ تا %۵۰)

**دوزبندی در اختلال کبدی:**

باید دوز کاهش داده شود.

**اشکال دارویی:**

الکزیر:  $20\text{mg/5ml}$  (۵ml، ۷.۵ml، ۱۵ml، ۴۷۳ml)

تزریقی:  $65\text{mg/ml}$ ،  $130\text{mg/ml}$

**توصیه:**

به صورت I.V، I.M و خوراکی تجویز می‌شود، از تزریق سریع  $>60\text{mg/minute}$  در بزرگسالان و  $>30\text{mg/minute}$  در کودکان خودداری شود. از تزریق داخل شریان و زیر پوستی خودداری شود، در فرم I.M تزریق باید داخل عضله به صورت عمقی باشد.

**سازگاری:**

دکستران ۶٪ در دکستروز و دکستران ۶٪ در NS،  $D_5LR$ ،  $D_5\frac{1}{4}NS$ ،  $D_5\frac{1}{2}NS$ ،  $D_5NS$

NS، W<sub>10</sub>D، W<sub>5</sub>D، LR، ۱/۲NS پایدار می‌باشد.

سایت Y: سازگاری: کافئین سیترا، doripenem، انالپریلات، فتانیل، Fosphenytoin،

Sufentianil، propofol، مورفین، متادون، Meropenem، Linezolid، Levofloxacid

ناسازگاری با: پنتوپرازول، کمپلکس Amphotericin B cholesteryl

سازگاری سرنگ: هپارین، کافئین سیترا

ناسازگاری: هیدرومورفین، پنتوپرازول، رانیتیدین، سوفنتانیل

#### موارد مصرف:

- صرع عمومی تونیک کلونیک و پارشیال، آرام بخش / خواب‌آور
- تشنج نوزادان

#### عوارض جانبی قابل توجه:

- قلبی عروقی: برادیکاردی، هایپوتنشن، سنکوپ
- CNS: بی‌قراری، اضطراب، ناهماهنگی حرکتی، گیجی، سرگیجه، کسالت خواب، توهم، سردرد، بی‌حالی، بی‌خوابی، کابوس، خواب‌آلودگی عصبانیت
- درماتولوژی: راش، سندرم استیون جانسون
- GI: تهوع، استفراغ، یبوست
- هماتولوژیک: آگوانولوسیتوز، ترومبوسیتوپنی، کم‌خونی مگالوبلاستیک
- موضعی: درد ناحیه‌ی تزریقی، ترومبوفلیت (در صورت مصرف I.V)
- کلیوی: کم‌ادراری
- تنفسی: دپرسیون تنفسی، آپنه، تنفس کم، اسپاسم حنجره

#### کنترا اندیکاسیون (منع مصرف):

حساسیت مفرط به باریتورات‌ها یا هر جزئی از فرمولاسیون، اختلال کبدی، انسداد راه‌های هوایی، پورفیری، تجویز داخل‌شریان، تزریقی زیرپوستی، مصرف در بیماران با سابقه‌ی اعتیاد به خواب‌آورها/هیپنوتیک، بیماران نفريت

#### هشدارها:

#### مربوط به عوارض جانبی:

- دپرسیون CNS: در کارهایی که نیاز به هوشیاری دارند مثل رانندگی و کار با ابزار

آلات احتیاط شود.

- هایپوتشن
- پاسخهای متناقض: مثل بی‌قراری، افزایش فعالیت مخصوصاً در درد حاد و بیماری کودکان
- دپرسیون تنفسی

نگرانی مربوط به بیماریها:

- افسردگی
- اختلال کبدی
- کم‌کاری غده فوق کلیه
- اختلال کلیوی
- سو مصرف مواد

اهمیت دارو درمانی همزمان :

آرام بخش‌ها: اثراتشان چندین برابر می‌شود.

جمعیت ویژه :

- بیماران ناتوان
- سالمندان
- کودکان

سایر هشدارها :

درد حاد: در بیماران دارای درد حاد توصیه نمی‌شود.

عوارض قطع دارو: ضد تشنج‌ها نباید به طور ناگهانی قطع شوند، چون تعداد حملات افزایش می‌یابد باید تدریجاً کم شوند.

تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

استامینوفن، الکل، آمفتامین، Bendamustine، بتابلاکرها، Brentuximab vedotin، بلاکر کانال کلسیم، مهارکننده کربنیک انیدراز، دپرسیون CNS کورتیکواستروئید، Dexmethylphenidate، دیکلوفناک، Disopyramide، Divalproex، Etoposie، cyproterone

فولیک اسید Fosphenytion، Griseofulvin، کتورولاک، Leucovorin، dacosamide،  
methyfolate، Methadone، Meperidine، Levomefolat، متیل فنیدیت، مترونیدازول  
oxcarbamazepin، فنی توئین، pirocaine، primidione

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

آرپیپرازول، کلرامفنیکل، کلستیرامین، کلاریترومایسین، کنتراسپتو Cyclosporine،  
Doxycycline، Droperidol، Exemestane، Felbamate، Gefitinib، Guanfacine،  
هیدروکسی‌زیمن، Imatinib، Irinotecan، Ixabepilone، Lamotrigine، Linagliptin،  
Maraviroc، mefloquine، Quinine، sunitinib، تادالافیل، Teniposide، tipranavir،  
TCAs، ویتامین K

ریسک X (از ترکیب با داروهای زیر اجتناب شود):

، Dronedarone، DasatininbU، Darunavir، Crizotinib، Brotezomib، Boceprevir،  
، pazopanib، praziquantel، Nibtinib، Etravirine، Everolimus، Lapatinib، Idarubicin،  
، Sorafenib، Romidepsin، Roflumilast، Rivaroxaban، Rilpivirine، Ranolazine،  
، vandetanib، Boriconazole، Toremifene، Ticagrelor، Telaprevir، Tolraptan

تداخلات الکل / مواد غذایی / گیاهان:

الکل: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود. باید احتیاط شود.

غذا: سبب کاهش ویتامین D و کلسیم می‌شود.

گیاهان: از مصرف گیاهان St Johns wort، valerian، kava kava، gotukola خودداری

شود.

ریسک فاکتور بارداری:

B/D (بستگی به شرکت تولید کننده دارد)

شیردهی:

داخل شیر مادر ترشح می‌شود/ احتیاط شود.

تغذیه - شیردهی: از آنجا که فنوباریتال داخل شیرمادر ترشح می‌شود به دنبال قطع ناگهانی

شیرمادر اسپاسم و عوارض قطع دارو در نوزادان گزارش می‌شود.

## ۲۷۰ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

رژیم مطرح شده:

چون ویتامین D خوب جذب نمی‌شود، غذای مصرفی را باید طوری انتخاب کرد که سرشار از ویتامین D باشد، مکمل ویتامین D و کلسیم ضروری می‌باشد.

پارامترهای تحت نظارت:

غلظت سرمی دارو، حالت‌های روحی و روانی، CBC، LFTs، تشنج

مکانیسم اثر:

باربیتورات‌ها به طور طولانی مدت اثر آرام بخشی، خواب‌آور و ضد تشنج دارند. سنسورهای کورتکس را دپرس می‌کنند، فعالیت موتور را کاهش می‌دهند، عملکرد مربوط به مخچه را تغییر می‌دهند و سبب کسالت و خواب‌آلودگی هیپنوتیسم می‌شوند. در دوز بالا، باربیتورات‌ها اثر ضد تشنج را نشان می‌دهند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: خوراکی: خواب‌آور: ۶۰-۲۰ دقیقه؛ I.V.: ۵ دقیقه
- پیک اثر: I.V.: ۳۰ دقیقه
- طول اثر: خوراکی: ۱۰-۶ ساعت I.V.: ۱۰-۴ ساعت
- جذب خوراکی: ۷۰٪ تا ۹۰٪
- پروتئین باندینگ: ۲۰٪ تا ۴۵٪، در نوزادان کمتر می‌باشد.
- متابولیسم: کبدی توسط هیدروکسیلاسیون و گلوکونیداسیون کونژوگه
- نیمه عمر حذفی: نوزادان ۵۰۰-۴۵ ساعت کودکان: ۱۳۳-۲۰ ساعت
  - بچه‌ها: ۷۳-۳۷ ساعت
  - بزرگسالان: ۱۴۰-۵۳ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۶-۱ ساعت
- دفع: ادراری

## Phenytoin

نام تجاری U.S.:

- Dilantin – 125®
- Dilantin®
- Phenytek

نام تجاری Canada:

- Dilatin

طبقه بندی فارماکولوژیک:

ضد تشنج هیدانتوئین

دوزبندی:

بزرگسالان: حالت مصروع: I.V.: دور درمانی: ۱۰-۲۰ mg/kg

سرعت ماکزیمم: ۵۰ mg/minute، شروع دوز نگهدارنده: I.V. یا خوراکی: ۱۰۰ mg هر ۶/۸ ساعت ضد تشنج: خوراکی: ۱۵-۲۰ mg/kg، برای کاهش عوارض گوارشی و جذب کامل توصیه می‌شود در ۳ دوز منقسم هر ۲-۴ ساعت تجویز شود.

دوز نگهدارنده: ۳۰۰ mg/day در ۳ دوز منقسم، ممکن است فرم پیوسته رهش در ۱ تا ۲ دوز منقسم توصیه شود. رنج دوز نگهدارنده: ۳۰۰-۶۰۰ mg/day

تعدیل دوز در بیماران چاق: ماکزیمم دوز درمانی: I.V.: ۲۰۰۰ mg

جراحی اعصاب (به عنوان عامل پیگشیری): I.V.: ۱۰۰-۲۰۰ mg. به فاصله ۴ ساعت از جراحی و دوره قبل از جراحی فوری.

باید از فرم I.M اجتناب شود چون در موضع نکروز ایجاد می‌کند و اگر I.M توصیه شود باید Fosphenytoin مصرف شود.

دوزبندی در کودکان:

حالت مصروع: I.V.:

نوزادان و کودکان: دوز درمانی ۱۵-۲۰ mg/kg تک دوز یا دوز منقسم، دوز نگهدارنده:

شروع: ۵ mg/kg/day در ۲ دوز منقسم، دوز معمول: ۶ ماه تا ۱ سال: ۴-۶ mg/kg/day

سال: ۷.۵-۹ mg/kg/day

۷-۹ سال: ۷-۸ mg/kg/day

۱۰-۱۶ سال: ۶-۷ mg/kg/day

ضد تشنج: خوراکی در کودکان:

## ۲۷۲ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

دوز درمانی: ۱۵-۲۰ mg/kg، دوز خوراکی به خاطر کاهش عوارض GI و جذب کامل در دوزهای منقسم ۲-۴ ساعت توصیه می‌شود.  
دوز نگهدارنده: شروع: ۵ mg/kg/day در ۲ تا ۳ دوز منقسم  
دوز معمول: ۴-۸ mg/kg/day

### دوزبندی در اختلال کلیوی:

سطح سرمی فنی توئین در نارسایی کلیه مشکل ایجاد می‌کند، باید مانیتور شود و تعدیل دوز انجام گیرد.

### دوزبندی در اختلال کبدی:

در اختلال کبدی خفیف دوز معمول ایمن می‌باشد کلیرانس مواد کاهش می‌یابد، فنی توئین‌های آزاد باید به دقت مانیتور شوند.

### اشکال دارویی:

کپسول پیوسته رهش: ۱۰۰ mg، ۲۰۰ mg، ۳۰۰ mg  
تزریقی: ۵۰ mg/ml (۲ ml، ۵ ml)  
سوسپانسیون: ۱۰۰ mg/۴ ml (۴ ml)، ۱۲۵ mg/۵ ml (۵ ml)  
قرص: ۵۰ mg

### توصیه:

فرم خوراکی، سوسپانسیون قبل از مصرف تکان داده شود، بیمارانی که یکجا دارو را مصرف می‌کنند، جذبه‌های متفاوتی را نشان می‌دهند. روشی که برای حل این مشکل وجود دارد این است که دارو را در دوزهای منقسم تجویز کرد و ۱-۲ ساعت قبل و بعد از مصرف دارو مکمل مصرف نشود.

I.M.: خودداری شود ریسک نکروز بافت را تشدید می‌کند اگر مصرف I.M ضروری باشد باید حتماً Fosphenytion استفاده شود.

I.V.: ماکزیمم سرعت تزریق ۵۰ mg/minute در بزرگسالان توصیه می‌شود و در صورت حساسیت شدید باید آهسته تزریق شود، در تازه متولدین ماکزیمم سرعت ۱-۳ mg/kg/minute می‌باشد.

pH: ۱۰-۱۲/۳ می‌باشد.

Sub C: توصیه نمی‌شود چون در موضع بافت را تخریب می‌کند.

سازگاری:



## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۲۷۳

با D<sub>5</sub>NS، D<sub>5</sub>W و امولسیون چربی ۱۰٪، LR، ۱/۲NS ناسازگار می‌باشد. در NS پایدار می‌باشد.

سایت Y: سازگاری: Foscarnet، Fluconazole، Famotidine، Esmolol

ناسازگاری: آمفوتریسین B، Cefepim، Cefazidim، Cimetidine

سیپروفلوکسین، دپلتیازم، انالاپریل، fenoldopam، فنتانیل، هپارین هیدرومورفین، متادون،

Linezolid، کمپلکس ویتامین B با C، تئوفیلین

سازگاری با سرنگ: ناسازگاری: هیدرومورفین، ondansetron، پنتوپرازول Sufentanil

### موارد مصرف:

کنترل صرع تونیک-کلونیک، پارشیال، پیشگیری از تشنج به دنبال ترومای سر و جراحی

اعصاب

### عوارض جانبی قابل توجه:

عوارض I.V: هایپوتنشن، برادیکاردی، آریتمی، کلاپس قلبی عروقی، ترومبوفلیتیس

اثرات غیروابسته به غلظت پلاسمایی فنی توئین:

هایپرتریگزولیس، هایپرتروفی لته، عدم تحمل کربوهیدرات، ناکافی بودن فولیک اسید،

نوروپاتی محیطی، کمبود ویتامین D، پوکی استخوان، لوپوس اریتماتوزیس

### اثرات وابسته به غلظت:

حرکات غیرارادی کره چشم، تاری دید، دوبینی سرگیجه، سستی، کرختی، راش، کما،

تب، تهوع، استفراغ، گیجی، تغییرات خلق، کمبود فولیک اسید، پوکی استخوان، هایپرگلیسمی

### ارزیابی غلظت با اثرات وابسته به آن:

۲۰mcg/ml >: حرکات غیرارادی کره‌ی چشم

۳۰mcg/ml >: حرکات غیرارادی کره‌ی چشم و ناهماهنگی حرکتی

۴۰mcg/ml >: کاهش حالت دماغی

۱۰۰mcg/m >: مرگ

### کنتراندیکاسیون:

حساسیت مفرط به دارو و سایر هیدانتوئین‌ها و یا هر جزئی از فرمولاسیون آن، بارداری

هشدارها: نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

اختلال خونی، واکنش‌های پوستی، سندرم حساسیت شدید، هایپوتنشن (باید به آرامی

## ۲۷۴ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

تزریق شود)، پوکی استخوان، خودکشی،

**نگرانی مربوط به بیماریها:**

بیماری قلبی عروقی

اختلال کبدی

کاهش آلبومین خون

پورفیری

تشنج

**اهمیت دارو درمانی همزمان:**

آرام بخشی: اثرات دارو و اتانول چندین برابر می‌شود.

**جمعیت ویژه:**

- آسیایی‌ها: در بیماران با HLB ۱۵.۲ ممکن است ریسک سندرم استیون جانسون و یا سمیت نکروز پوستی بیشتر باشد.
- افراد ناتوان
- سالمندان

**تداخلات دارویی:**

**ریسک C (مانیتور تراپی):**

استامینوفن، الکل، آلوپورینول، آمیودارون، آمفتامین‌ها، آنتی‌اسید، باربیتورات، BZD، Busulfan، Brentuximab، مهارکننده کربنیک انیدراز، سفازولین، سیپروفلوکساسین، cisplatin، کلوزاپین، دپرسـانـت CNS، Conivaptan، Dexmethylphenidate، Diazoxide، دیکلوفناک، Disopyramide، Divalproex، Ethosuximide، Etoposide، Flunarizine، Flurouracil، فلوکستین، فلوکسامین، فولیک اسید، Fosamprenavir، Halothane، هیدروکسی‌زین، کتورولاک، leucovorin، لوودوپا levomefloate، لیتیم، لوپ دیورتیک، مبندازول، meperidine، متادون، متیل‌فولات، متیل‌فیدیت، مترونیدازول، mexiletine، Nelfinavir، oxcarbamazepine، peginterferone، prilocaine، primidone، مهارکننده پمپ پروتون، پیریدوکسین مشتقات Rifamycin، saxagliptin، SSRIs، سرتالین، سولفانامید، Tacrolimus، مشتقات توفیلین، Tocilizamab، توپیرامات، ترازودون، Treprostinil، تری‌متوپریم، ulipristal سدیم والپروات، Vecuronium، Vemurafenib، Bigabaterine،

zuclopenthixol, Zonisamide

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

عامل ضدقارچ، آریپیپرازول، بلاکر کانال کلسیم، Capecitabine، کاربامازپین، Caspofungin، کلرامفنیکل، سایمتیدین، کلاریترومایسین، Colesevelam، کنتراسپتو، سیکلوسپورین، Dasatinib، Deferasirox، Disulfiram، داکسی‌سایکلین، Droperidol، Gefitinb، Fluorouracil، فلوکونازول، Floxuridine، Felbamate، Exemestane، Efavirenz، Guanfacine، مهارکننده HMG - COA ردوکتاز Imatinib، Irinotecan، ایزونیاژید، Ixabepilone، لامو-تریژن Lingalipitin، Lopinavir، Maraviroc، Mefloquine، Methotrimeprazine، Metyrapone، Quinine، Ritonaivr، Sunitinib، Sirolimus، تادالافیل، Temeirolimus، Teniposide، Ticlopidine، Tipranaivr، ویتامین K

ریسک X (Avoid combination):

Boceprevir، Bortezomib، Crizotinib، Draunvir، Delavirdine، Dronedarone، Etravirine، Everolimus، Lapatinib، Lurasidone، Nilotinib، Pazopanib، Praziquantel، Ranolazine، Rilpivirine، Rivaroxaban، Roflumilast، Romidepsin، Rufinamide، Sorafenib، Telaprevir، Ticagrelor، Tolvaptan، Toremiphene، vandetanib

تداخلات الکل/مواد غذایی/گیاهان:

الکل: از مصرف خودداری شود چون دپرسیون CNS را افزایش می‌دهد.  
غذا: اگر همراه با غذا مصرف شود غلظت سرمی تغییر می‌کند، اگر غذا توسط لوله داده شود باید ۱-۲ ساعت قبل از مصرف فنی توئین انجام شود.  
گیاهان: از مصرف Valerinm، St Johns، kava kava، gotu kola خودداری شود.

ریسک فاکتور بارداری: D

شیر دهی:

داخل شیر مادر ترشح می‌شود/توصیه نمی‌شود.

رژیم مطرح شده:

فولیک اسید، کلسیم و ویتامین D چون فنی توئین سبب کاهش این مواد می‌شود.

پارامترهای تحت نظارت:

CBC، عملکرد کبد، گرایش خودکشی، غلظت پلاسمایی فنی توئین، اختلال کلیوی

## ۲۷۶ / فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان

فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: I.V. ۱-۰/۵ ساعت
- جذب: خوراکی: آهسته
- توزیع: نوزاد تازه دنیا آمده: ۱-۱.۲L/Kg
  - نوزاد: ۰/۷-۰/۸L/kg
  - کودک: ۰/۷L/kg
  - بزرگسالان: ۰/۶-۰/۷L/kg
- پروتئین باندینگ: نوزاد تازه دنیا آمده:  $\geq 80\%$ 
  - نوزاد:  $\geq 85\%$
  - بزرگسالان: ۹۵%-۹۰%
- متابولیسم: major متابولیت (اکسیداسیون)، HPPA، انتروهپاتیک
- نیمه عمر حذفی: ۲۲ ساعت
- زمان پیک سرمی: پیوسته رهش: ۴-۱۲ ساعت
- سریع آزاد شونده: ۲-۳ ساعت
- دفع: ادراری

### Selegiline

نام تجاری U.S.:

- Eldepryl®
- Emsam
- Zelapar

نام تجاری Canada:

- Apo-selegiline
- Gen- selegiline
- Mylan- selegiline
- Novo- selegiline
- Nu- selegiline

طبقه بندی فارماکولوژیک:

عامل ضد پارکینسون، مهار کننده MAO تیپ B ضدافسردگی، مهار کننده مونوآمین

اکسیداز

**دوزبندی:**

بزرگسالان: بیماری پارکینسون: ۵mg، ۲ بار در روز همراه با صبحانه و ناهار  
قرص باز شونده خوراکی: شروع: ۱/۲۵mg روزانه به مدت ۶ هفته، براساس پاسخ بالینی  
می‌توان تا ۲.۵mg روزانه افزایش داد.

دوز ماکزیمم: ۲.۵mg روزانه

افسردگی: ترانس درمال: شروع ۶mg/۲۴h یکبار در روز، می‌توان هر دو هفته ۳mg/day  
افزایش داد تا به دوز ماکزیمم ۱۲mg/24h برسد.  
دوز سالمندان:

بیماری پارکینسون: کیسول / قرص: ۵mg/day ≤ توصیه می‌شود، بعضی پزشکان به خاطر  
افزایش اثرات دو پامینرژیک دوز را کاهش می‌دهند.  
افسردگی: ترانس درمال: ۶mg/24h

**دوزبندی در اختلال کلیوی:**

خوراکی: احتیاط شود

ترانس درمال: دوز اختلال خفیف تا متوسط نیازی به تعدیل دوز نیست.

**دوزبندی در اختلال کبدی:**

خوراکی: احتیاط شود

ترانس درمال: خفیف تا متوسط نیازی به تعدیل دوز نیست.

**اشکال دارویی: U.S**

کیسول: ۵mg

پیچ پوستی: ۶mg/۲۴h، ۹mg/۲۴h، ۱۲mg/۲۴h

قرص: ۵mg

قرص باز شونده: ۱/۲۵ mg

خوراکی: قرص باز شونده دهانی: قبل از صبحانه مصرف شود، روی زبان قرار داده و اجازه  
می‌دهیم تا حل شود، ۵ دقیقه قبل و بعد از مصرف دارو غذا و مایعات مصرف نشود.  
موضعی: محل مورد نظر پیچ تمیز و خشک باشد. پیچ حرارت داده نشود، چون ممکن است  
جذب دارو بیشتر شود، بعد از چسباندن پیچ دست‌ها با آب و صابون شسته شود.

**موارد مصرف:**

کنترل بیماری پارکینسون در بیمارانی که با levodopa/carbidopa درمان می‌شوند، درمان

افسردگی ماژور.

موارد مصرف unlabeled:

- بیماری پارکینسون زودرس، ADHD

عوارض جانبی قابل توجه:

- CNS: سردرد، بی خوابی، سرگیجه
- GI: تهوع
- موضعی: واکنش‌های پوستی

کنتراندیکاسیون‌ها:

حساسیت مفرط به دارو یا هر جزئی از فرمولاسیون، مصرف همزمان با meperidine  
منع مصرف قرص باز شونده دهانی: مصرف همزمان با دکسترومتورفان، متادون،

propoxyphene، ترامادول و سایر مهارکننده‌های MAO

منع مصرف فرم پیچ پوستی:

فتوکروموسایتوما، مصرف همزمان بوپروپیون، مهارکننده MAO، SSRIs، TCAs، استیون  
جانسون، selegiline خوراکی، فنیل آلانین، کافئین

هشدارها:

نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته:

- اختلال‌های کنترل ضربان
- ملانوما
- هایپوتنشین اورتواستاتیک

نگرانی مربوط به بیماری:

- اختلال کبدی
- هایپومانیا (سلژیلین برای درمان دو قطبی FDA approved نیست)
- اختلال کبدی

دارو درمانی همزمان:

آنتی‌دپرسانت: مصرف سلژیلین با TCA و SSRIs با واکنش‌های نادر همراه می‌باشد. نباید  
آن را با دیگر آنتی‌دپرسانت‌ها همزمان تجویز کرد. پس از قطع دیگر آنتی‌دپرسانت‌ها می‌توانیم  
تجویز کنیم.

Levodopa: اگر به درمان levodopa، سلژیلین اضافه کنیم عوارض Levodopa بیشتر می‌شود به همین خاطر باید دوز آن را کم کنیم.

#### تداخلات دارویی:

ریسک C: (مانیتور تراپی)

Altetamine، آنتی‌هایپرتنسیو، آنتی‌سایکوتیک، آگونیست بتا ۲ conivaptan، کنتراستپتو، Doxapram، cyproterone، Ioflupane، لیتیم، مهارکننده MAO، متوکلوپرامید، عامل ایجاد هایپوتنشن اورتواستاتیک Tocilizamab Quazepam، peginterferone  
ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

آگونیست  $\alpha$ ،  $\beta$ ، مهارکننده COMT، serotonin modulators، Levodopa،

ریسک X (Avoid combination):

آگونیست  $\alpha_1$ ، آگونیست  $\alpha$ ،  $\beta$  آمفتامین، Anilidopiperidine، آنتی‌دپرسانت، Atomoxetine، Bezafibrate، Buprenorphine، Bupropion، Buspirone، کاربامازپین، Cyclobenzapirine، Dexmethylphenidate، دکس-ترومتورفان، Diethylpropion، هیدرومورفون، pizotifen، SSRIs، آگونیست رسپتور 5-HT<sub>TD</sub> مهارکننده بازجذب نوراپی نفرین / سروتونین، Tapentadol، Tetrabenzine، Tetrahydrozoline، TCAs، Tryptophan

#### تداخلات الکل / مواد غذایی / گیاهان:

- الکل: از مصرف آن خودداری شود.
- غذا: از مصرف غذاهایی که حاوی تیرامین می‌باشد خودداری شود، چون فشارخون را افزایش می‌دهند.
- مواد گیاهی: از مصرف kava kava، SAME، st John's wort، valerian، کافئین، Tryptophan یا فیوئل آلانین خودداری شود.

#### ریسک فاکتور بارداری: C

#### شیردهی:

- ترشحات داخل شیرمادر شناخته نشده است / با احتیاط مصرف شود.

#### پارامترهای تحت نظارت:

- فشارخون، علائم پارکینسون، رفتار و خلق، اضطراب، بی‌قراری، قصد خودکشی

مکانیسم عمل:

داروی potent می‌باشد و به صورت برگشت ناپذیر مونوآمین اکسیداز را مهار می‌کند.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: خوراکی: ۱ ساعت
- طول اثر: ۲۴-۷۲ ساعت
- جذب: قرص بازشونده دهانی: سریع
- پروتئین باندینگ: ۹۹٪
- متابولیسم: کبدی
- نیمه عمر حذفی: خوراکی ۱۰ ساعت، پوستی: ۱۸-۲۵ ساعت
- دفع: ادراری

## Sertraline

نام تجاری U.S.:

- Zoloft
- Apo-sertraline
- Co- setraline
- Dom- setraline
- Gd- setraline
- Mylan- setraline
- Nu- setraline
- PHL- setraline
- Pms- setraline
- Ratio- setraline
- Riva- setraline
- sandoz setraline
- teva- setraline
- Zoloft

طبقه بندی فارماکولوژیک:

آنتی دپرسیانت: SSRIs

دوزبندی در بزرگسالان:

افسردگی / OCD: شروع: ۵۰ mg/day، دوز ماکزیمم: ۲۰۰ mg/day

اختلال پانیک: PTSD، اختلال اضطراب اجتماعی: خوراکی

۲۵mg یکبار در روز، بعد از یک هفته می‌توان ۵۰mg یکبار در روز تجویز کرد.



دوز ماکزیمم: ۲۰۰mg/day

دوز کودکان:

OCD: خوراکی

۶-۱۲ سال: شروع ۲۵mg یکبار در روز

۱۳-۱۷ سال: شروع ۵۰mg یکبار در روز

دوزبندی در سالمندان:

شروع: ۲۵mg/day صبح و در صورت تحمل هر ۲ تا ۳ روز ۲۵mg/day افزایش می‌دهیم تا

به ۵۰-۱۰۰mg برسد.

دوزبندی در اختلال کبدی: ۱۵۰-۲۰۰mg/day

در اختلال کبدی: باید با احتیاط تجویز کنیم و مقدار دوز را کم کنیم.

اشکال دارویی:

محلول خوراکی: ۲۰mg/ml (۶۰ml)

قرص: ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۰۰mg

توصیه: غلظت خوراکی: باید قبل از مصرف رقیق شود و فوراً مصرف شود و می‌توان همراه

با آب، لیمون، لیموناد، آب پرتقال نوشابه غیرالکلی مصرف کرد.

مصرف با احتیاط در بیمارانی که به Latex حساسیت دارند.

موارد مصرف:

درمان افسردگی ماژور، OCD، اختلال پانیک، PTSD، PMDD، اختلال اضطراب

اجتماعی

موارد مصرف Unlabeled:

اختلال خوردن، GAD، اختلال کنترل ضربان، درمان فراموشی خفیف همراه با بی‌قراری در

بیماران غیرسایکوتیک

عوارض جانبی قابل توجه:

- CNS: سرگیجه، خستگی، سردرد، بی‌خوابی
- اندوکراین و متابولیک: کاهش میل جنسی
- GI: آنورکسیا، اسهال، تهوع، خشکی دهان
- تناسلی: اختلال در انزال

- عصبی عضلانی و اسکلتی: لرزش

#### کنتراندیکاسیون:

حساسیت مفرط به سرتالین و هر جزئی از فرمولاسیون، استفاده همزمان یا ظرف ۱۴ روز  
آخرین دوز معرفی MAOIs به فاصله‌ی ۱۴ روز، مصرف همزمان با pimozone، مصرف  
Disulfiram

#### هشدارها:

آنتی‌دپرسانت‌ها ریسک خودکشی را زیاد می‌کنند و همچنین در کودکان و نوجوانان با  
اختلال افسردگی ماژور و اختلال سایکوتیک این ریسک بیشتر می‌باشد. به همین خاطر سرتالین  
در کودکان با افسردگی ماژور FDA approval ندارد، اگر چه در کودکان با اختلال OCD که  
بیشتر از ۶ سال دارند FDA approval گرفته است. و همچنین برای درمان دو قطبی FDA  
approved نگرفته است.

#### نگرانی مربوط به عوارض جانبی:

- اثرات آنتی‌کولینرژیک
- ریسک خونریزی
- دپرسیون CNS
- سندرم سروتونین
- اختلال در Sex
- کاهش وزن
- SIADH

#### نگرانی مربوط به بیماریها:

اختلال کبدی/بیماریهای سیستمیک/اختلال کلیوی/اختلال تشنج، نفروپاتی اسیداوریک

#### نگرانی مربوط به دارو درمانی همزمانی:

عواملی که آستانه تشنج را کاهش می‌دهند، آنتی‌کواگولانت، دپرسانت‌های CNS و مهار

کننده‌های MAOIs

#### جمعیت ویژه:

- سالمندان: مصرف با احتیاط
- کودکان: رشد کودکان باید مانیتور شود.

سایر هشدارها:

- درمان با ECT: باید احتیاط انجام شود.
- سندرم محرومیت از دارو

تداخلات دارویی:

ریسک C (مانیتور تراپی):

اپیوئید، آنتی کواگولانت، آنتی دپرسانت، عامل ضدپلاکت، آنتی سایکوتیک، بتابلاکرها، Buspirone، دپرسانت CNS کلاژن، Conivaptan، Cyproheptadine، Darunavir، Dasatinib، Desmopressin، Efavirene، Fesoteridine، Fosphenytoin، گالانتامین، گلوکز آمین، Lithium، Ioflupane، Ibritumomab، آنتی بیوتیک‌های ماکرولید، امگا ۳، Peginterferon، pimecrolimus، phenytion، pentoxifylline، Pentosan polysulfat sodium، پروستاگلین، Risperidone، سالیسیلات، سالمترول، عوامل ترومبولیتیک، Tocilizumab، ویتامین E، ویتامین k

ریسک D (تغییر درمان مطرح می‌باشد):

Abiraterone Acetate، الکل، Budesonide کاربامازپین، سایمتیدین، کلوزاپین، Colchicine، دکسترومتورفان، Drotracogin، Eplerenone، Everolimus، Halofantrine، گیاهان آلفا انیس، Bilberry، Linezolid، متادون، متوکلوپرامید، NSAIDs، Ranolazine، Serotonin modulators، Tamoxifen، Tramadol، TCAs.

ریسک X (Avoid combination):

کلوییدوگرل، Disulfiram، Iobenguane

مهارکننده‌های MAO، متیلن بلو، Pimozide، Tolvaptan، Tryptophan

تداخلات با الکل، مواد غذایی، گیاهان:

الکل: سبب افزایش دپرسیون CNS می‌شود، از مصرف اجتناب گردد.

غذا: اگر همراه با غذا مصرف شود، متوسط پیک سرمی افزایش می‌یابد.

گیاهان: از مصرف Valerian، St John's wort، kava kava، gotu kola خودداری شود.

### ریسک فاکتور بارداری: C

مکانیسم عمل:

آنتی دپرسانتی است که سبب مهار باز جذب سروتونین می‌شود، اثرات ضعیفی روی نوراپی نفرین و دوپامین دارد، در مطالعات invitro مشاهده شده که تمایل قابل توجهی به رسپتورهای آدرنرژیک، کولینرژیک دوپامینرژیک، هیستامینرژیک، سروتونرژیک و BZD ندارد.

فارماکوکینتیک/دینامیک:

- شروع اثر: افسردگی: یک هفته می‌باشد البته در افراد مختلف متفاوت است ممکن است تا ۸-۱۲ هفته هنوز پاسخی دریافت نکرده باشند.
- جذب: آهسته
- پروتئین باندینگ: ۹۸٪
- متابولیسم: کبدی
- فراهم زیستی: قرص و محلول یکسان می‌باشد.
- نیمه عمر حذفی: ۲۶ ساعت
- زمان پیک سرمی: ۴/۴-۴/۵ ساعت
- دفع: ادرار و مدفوع

## Thioridazine

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

عامل ضدسایکوز، تیپیکال، فنوتیازین

دوزبندی در بزرگسالان:

اسکیزوفرنی/سایکوز: خوراکی: ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز، می‌توان در صورت نیاز و تحمل تا ماگزیمم دوز یعنی ۸۰۰ میلی‌گرم در روز در ۲ تا ۴ دوز منقسم تجویز کرد.

اشکال دارویی:

قرص، خوراکی، به صورت هیدروکلراید: ۱۰mg، ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۰۰ mg

طریقه‌ی مصرف:

۲ ساعت بعد از مصرف دارو، آنتی اسیدها دریافت نشود.

**موارد مصرف:**

مدیریت بیماران اسکیزوفرنی که به درمان با دیگر داروهای آنتی سایکوتیک به میزان لازم پاسخ نداده اند، خواه به علت اثر ناکافی یا ناتوانی در تجویز یک دوز کارآمد و یا به علت عدم تحمل اثرات نامطلوب آن داروها

**احتیاطات / هشدارها:**

**نگرانی‌های مرتبط با اثرات نامطلوب:**

۱. آریتمی
۲. اثرات آنتی کولینرژیک
۳. دیس کرازی خون
۴. علایم اکستراپیرامیدال
۵. افزایش پرولاکتین خون
۶. سندرم بدخیمی نورولپتیک
۷. اثرات چشمی
۸. افت فشار وضعیتی
۹. خواب‌آوری
۱۰. بی نظمی حرارتی

**نگرانی‌های مربوط به بیماری:**

۱. بیماری قلبی - عروقی
۲. زوال عقل
۳. گلوکوم
۴. اختلال کبدی
۵. میاستنی گراویس
۶. بیماری پارکینسون
۷. اختلال کلیوی
۸. اختلال تشنج

**تداخلات دارویی:**

داروهایی که باید از آنها اجتناب شود:

Quetiapine, pimozide, Meclobamide, Metclopramide, Tamoxifen, Quinine, Qtc-prolonging Agents Ziprasidone, Tetrabenazine

**ریسک فاکتور بارداری: C**

**مکانیسم عمل**

Thioridazine یک بی‌پریدین فنوتیازین است که رسپتورهای دوپامینرژیک مزولیمبیک پس سیناپسی را در مغز بلاک می‌کند؛ یک اثر بلاک آلفا-آدرنرژیک قوی را شامل می‌شود و آزادسازی هورمون‌ها را از هیپوتالاموس و هیپوفیز دپرس می‌کند.

**فارماکودینامیک / کینتیک:**

- طول اثر: ۴-۵ روز
- نیمه - عمر حذفی: ۲۱ تا ۲۵ ساعت
- زمان پیک، سرمی: حدود ۱ ساعت

## Trimipramine

نام‌های تجاری: U.S.

- Surmontil

نام‌های تجاری: Canada

- Apo-Trimip
- Nu-Trimipramine
- Rhotrimine
- Surmontil

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، سه حلقوی (آمین نوع سوم)

اشکال دارویی: U.S.

کپسول، خوراکی:

Surmontil: ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۰۰mg

موارد مصرف:

درمان افسردگی

واکنش‌های ناخواسته مهم:

آریتمی، MI، تاکی کاردی، آژیتاسیون، اضطراب، خستگی، ریزش مو، بزرگی پستان، تغییرات در تمایلات جنسی، دردهای شکمی، بی‌اشتهایی، عصبی، یبوست، اسهال، تهوع، ناتوانی جنسی، ترومبوسایتوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی، علائم اکستراپیرامیدال، لرزش، ضعف، تاری دید، میدریاز

موارد منع مصرف:

حساسیت مفرط به Trimipramine و هر یک از اجزای فرمولاسیون یا دیگر Dibenzodiazepines؛ ظرف ۱۴ روز از آخرین دوز مصرفی MAO؛ مصرف در طول فاز حاد

بهبودی MI

هشدارها:

افکار / رفتار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار و رفتار خودکشی گرایانه را در کودکان، نوجوانان و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان‌پریشی افزایش می‌دهد. Trimipramine برای استفاده در کودکان از FDA تأییدیه دریافت نکرده است.

نگرانی‌های مرتبط با عوارض ناخواسته:

اثرات آنتی کولینرژیک، افت فشار وضعیتی، خواب‌آوری

نگرانی‌های مربوط به بیماری:

بیماری قلبی - عروقی، دیابت، اختلال کبدی، مانیا / هایپومانیا: Trimipramine برای درمان  
افسردگی دو قطبی از FDA تاییدیه دریافت نکرده است، اختلال کلیوی، اختلال تشنج، نقص  
عملکردی تیروئید

جمعیت خاص:

افراد مسن

تداخلات دارویی:

داروهایی که از مصرف همزمان با Trimipramine باید اجتناب شود:

Methylen Blue, MAO Inhibitors, Pimozide, Quetiapine, Qurnine, Tetrabenazne, Thioridazine

تداخلات با گیاهان:

از مصرف سنبل الطیب، علف چای، SAM، kava kava اجتناب شود (ممکن است خطر  
سندرم سروتونین و یا خواب‌آوری مفرط را افزایش دهد).

ریسک فاکتور بارداری: C

مکانیسم عمل:

غلظت سروتونین و یا نوراپی نفرین را در سیستم عصبی مرکزی به وسیله‌ی مهار باز جذب  
غشای نورونی پیش سیناپسی افزایش می‌دهد.

فارماکودینامیک / کینتیک:

- توزیع: Vd: ۱۷ تا ۴۸ لیتر بر کیلوگرم
- پروتئین باندینگ: ۹۵ درصد؛ Free drug: ۳ تا ۷ درصد
- متابولیسم: کبدی، عبور اولیه کبدی زیادی دارد
- فراهمی زیستی: ۱۸ تا ۶۳ درصد
- نیمه - عمر حذفی: ۱۶ تا ۴۰ ساعت
- دفع: ادراری

## Topiramate

نام‌های تجاری: U.S.

- Topamax

نام‌های تجاری: Canada

- Apo-Topiramate
- Co Topiramate
- Dom Topiramate
- Mint- Topiramate
- Mylan- Topiramate
- Novo- Topiramate
- PHL- Topiramate
- PMS- Topiramate
- Ratio- Topiramate
- Sandoz- Topiramate
- Topamax
- ZYM-Topiramate

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضد تشنج، موارد مختلف

اشکال دارویی: U.S.

کپسول، خوراکی: ۱۵mg، ۲۵ mg

Topamax: ۱۵mg، ۲۵mg

قرص، خوراکی: ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۰۰mg، ۲۰۰mg

Topmax: ۲۵mg، ۵۰mg، ۱۰۰mg، ۲۰۰mg

طریقه‌ی مصرف:

خوراکی: می‌توان بدون غذا نیز مصرف کرد.

قرص: به دلیل اینکه تلخ هستند، نباید شکسته یا جویده شوند.

موارد مصرف:

درمان تک دارویی یا درمان ضمیمه‌ای برای تشنج پارشیال و به طور عمده تشنج تونیک - کلونیک؛ درمان ضمیمه‌ای تشنج همراه شده با سندرم Gastaut lennox، پیشگیری از سردرد میگرنی



**واکنشهای ناخواسته مهم:**

- سیستم عصبی مرکزی: خواب آلودگی، عدم تعادل، خستگی، عصبانیت، بی‌قراری، مشکل در تکلم، مشکلات حافظه‌ای، مشکلات رفتاری، پریشانی
- غدد درون‌ریز و متابولیسم: کاهش سدیم بی‌کربنات
- گوارشی: بی‌اشتهایی، تهوع

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به Topiramate یا هر یک از اجزای فرمولاسیون آن

**هشدارها:**

**نگرانی‌های مرتبط به اثرات ناخواسته:**

۱. اثرات CNS ۲. گلوکوم ۳. ازدیاد غیرطبیعی حرارت بدن ۴. تصورات خودکشی

**نگرانی‌های مرتبط به بیماری:**

۱. اختلال کبدی ۲. اختلال کلیوی

**تداخلات دارویی:**

داروهایی که از مصرف آنها باید اجتناب شود:

Carbonic Anhydrase Inhibitors

**ریسک فاکتور بارداری: D**

**شیردهی:**

داخل شیرمادر ترشح می‌شود/ با احتیاط مصرف شود.

**مکانیسم عمل:**

فعالیت ضد تشنجی ممکن است به علت یک ترکیب از مکانیسم‌های بالقوه باشد: بلاک کانالهای سدیم وابسته به ولتاژ نورونی، افزایش فعالیت GABA، آنتاگونیست رسپتورهای AMPA/Kainate glutamate، و به طور ضعیفی کربنیک انهدراز را ضعیف می‌کند.

**فارماکودینامیک / کینتیک :**

- جذب: سریع، خوب
- پروتئین باندینگ: ۱۵ تا ۴۱ درصد
- متابولیسم: کبدی
- نیمه - عمر حذفی: متوسط: در بزرگسالان: عملکرد کلیوی نرمال: ۲۱ ساعت؛ در

بیماران کودک کمتر است؛ کلیرانس در بیماران کودک ۵۰ درصد بیشتر است؛ افراد

مسن: حدود ۲۴ ساعت

- زمان پیک، سرمی: حدود ۱ تا ۴ ساعت
- دفع: ادراری (در حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد دارو به صورت دست نخورده)
- قابل دیالیز شدن: به طور قابل توجهی همودیالیز می‌شود، کلیرانس دیالیز: ۱۲۰ میلی لیتر بر دقیقه (۴ تا ۵ مرتبه بیشتر از بزرگسالان با عملکرد کلیوی نرمال)، ممکن است دوز تکمیلی نیاز باشد.

## Tranlycypromine

نام‌های تجاری: U.S.

- parnate

نام‌های تجاری: Canada

- parnate

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، مهارکننده مونوآمین اکسیداز

موارد مصرف:

درمان دوره افسردگی شدید بدون مایخولیا

موارد منع مصرف:

بیماری قلبی - عروقی (شامل هایپر تنشن): نقص مغزی - عروقی؛ سابقه‌ی سردرد؛ سابقه‌ی

بیماری کبدی یا غیرنرمال بودن تست‌های عملکردی کبدی

هشدارها / احتیاط‌ها:

افکار / رفتار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر افکار و رفتار خودکشی گرایانه را در

کودکان، نوجوانان و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) با افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان‌پریشی

را افزایش می‌دهد. Tranlycypromine برای درمان کودکان و نوجوانان تأییدیه FDA را دریافت

نکرده است.

نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته:

افت فشار وضعیتی

### نگرانی‌های مربوط به بیماری:

۱. دیابت ۲. سوء استفاده دارویی ۳. گلوکوم ۵. مانیا/هایپومانیا: این دارو برای درمان افسردگی دو قطبی از FDA تاییدیه دریافت نکرده است. ۶. اختلال کلیوی ۷. اختلال تیروئید ۸. نقص عملکردی تیروئید

### تداخلات دارویی:

داروهایی که از مصرف همزمان با Tranylcypromine باید اجتناب شود:

- Alpa- Beta- Agonists (Direct- acting)
- Alpa/ Beta- Agonists(indirect- Acting)
- Alpha2- Agonists (ophthalmic), alpha- Agonists
- Bupernorphine, Atomoxetine, Amphetamines
- Antidepressants (serotonin Reuptake Inhibitor/ Antagonists)
- Clopidogrel , Carbamazepine, Buspirone, Bupropion
- Dextromethorphan, Dexmethylphenidate
- Methyl dopa, Meprobamate, SSRIs, Mirtazapine, Methylphenidate
- Tetrabenazine, Serotonin 5-HT10 Receptor Agonists, tryptophan, Tricyclic Antidepressants, SNRIs

### تداخلات با اتانول/ مواد غذایی / گیاهان:

اتانول: ممکن است دپرسیون CNS را افزایش دهد؛ برای اثرات افزایش یافته که به دلیل استفاده همزمان ممکن است صورت گیرد باید نظارت شود. بیماران درباره اثرات آگاه شوند. از نوشیدنی‌های حاوی تیرامین (شراب قرمز و آبجوی فراوان) خودداری شود. غذا: خوردن غذاهای حاوی تیرامین ممکن است سبب افزایش فشار خون شدید و ناگهانی (پرفشاری خون بحرانی) شود.

گیاهان: از مصرف سنبل الطیب، گیاه علف چای، kava kava، SAME (ممکن است سبب افزایش خطر سندرم سروتونین و یا خواب‌آوری مفرط شود) اجتناب شود. از مکمل‌های حاوی کافئین، تیروزین، تریپتوفان یا فنیل آلانین خودداری شود. خوردن مقادیر زیاد ممکن است خطر عوارض جانبی شدید (مانند، واکنش‌های پرفشاری خون، سندرم سروتونین) را افزایش دهد.

### شیردهی:

وارد شیرمادر می‌شود/ توصیه نشده است.

### مکانیسم عمل:

Tranylcypromine یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز غیرهیدرازینی است. غلظت‌های داخلی، نوراپی نفرین، اپی نفرین، دوپامین و سروتونین را از طریق مهار آنزیم (مونوآمین اکسیداز)

که مسئول از کار انداختن این نوروترنسمیترهاست افزایش می‌دهد.

فارماکودینامیک / کینتیک :

- شروع اثر: درمانی: ۲ روز تا ۳ هفته در دوزبندی ممتد
- طول اثر: مهار MAOI ممکن است حتی ۱۰ روز به دنبال قطع ادامه داشته باشد.
- زمان پیک، سرمی: حدود ۲ ساعت
- دفع: ادراری

## Trazodone

نام‌های تجاری: U.S.

- Oleptro

نام‌های تجاری: Canada

- APo- Trazodone O
- Apo- Trazodone
- Dom- Trazodone
- Mylan- Trazodone
- Novo- Trazodone
- Nu- Trazodone
- Nu- Trazodone O
- Oleptro
- PHL-Trazodone
- PMS-Trazodone
- Ratio- Trazodone
- Teva- Trazodone
- Trazorel
- ZYM- Trazodone

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، مهار کننده‌ی باز جذب سروتونین / آنتاگونیست

اشکال دارویی :

قرص، خوراکی، به صورت هیدروکلراید: ۵۰ mg، ۱۰۰ mg، ۱۵۰ mg، ۳۰۰ mg

قرص، پیوسته رهش، خوراکی، به صورت هیدروکلراید:

Oleptro: ۱۵۰ mg، ۳۰۰ mg [خط دار]

طریقه مصرف :

قرص سریع آزاد شونده: مصرف دارو بعد از وعده غذایی ممکن است اثر گیج‌کنندگی و

کاهش فشار وضعیتی را نشان دهد.

قرص پیوسته رهش: با معده خالی مصرف شود. همه قرص یا نصف قرص را بدون غذا خورده شود. قرص را می‌توان از راستای خط قرص شکست اما از خرد کردن یا جویدن خودداری شود.

**موارد مصرف:**

درمان اختلال افسردگی شدید

**واکنش‌های ناخواسته مهم:**

- سیستم عصبی مرکزی: خواب‌آوری، سردرد، گیجی، خستگی
- گوارشی: خشکی دهان، تهوع
- بینایی: تاری دید

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به Trzodone یا هر یک از اجزای فرمولاسیون

**هشدارها:**

افکار / رفتار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر رفتار و افکار خودکشی گرایانه را در کودکان، نوجوانان و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان‌پریشی افزایش می‌دهد. Trazodone برای استفاده در کودکان از FDA تاییدیه دریافت نکرده است.

**نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته:**

۱. خطر خونریزی ۲. افت فشار وضعیتی / سنکوپ ۳. اختلال نعوظ ۴. خواب‌آوری ۵.

STAD و کاهش سدیم خون

**نگرانی مربوط به بیماری:**

۱. بیماری قلبی - عروقی ۲. اختلال کبدی ۳. مانیا/ هایپومانیا: Trazodone برای درمان

افسردگی دو قطبی از FDA تاییدیه نگرفته است. ۴. اختلال کلیوی ۵. اختلال تشنج

**جمعیت خاص:**

افراد مسن

**تداخلات دارویی:**

داروهایی که از استفاده همزمان با Trazodone باید اجتناب شود:

### MAO Inhibitors

#### تداخلات با گیاهان:

از مصرف علف چای، سنبل الطیب، SAM، Kava kava خودداری شود (ممکن است خطر سندرم سروتونین و یا خواب‌آوری مفرط شود).

#### ریسک فاکتور بارداری: C

#### شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود / با احتیاط مصرف شود.

#### مکانیسم عمل:

باز جذب سروتونین را مهار می‌کند، adrenoceptor subsensitivity را سبب می‌شود، و سبب تغییرات مهم در رسپتور پس سیناپسی 5-Ht، adrenoceptor می‌شود. Trazodone همچنین رسپتورهای alpha-adrenergic و histamine (H<sub>1</sub>) را بلاک می‌کند.

#### فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: درمانی (ضد افسردگی): تا ۶ هفته؛ کمک خواب: ۱ تا ۳ ساعت
- جذب: به خوبی جذب می‌شود. فرم پیوسته رهش: C<sub>max</sub> در حدود ۸۶ درصد وقتی با فاصله کمی از خوردن غذای پرچرب، در مقایسه با معده خالی افزایش پیدا می‌کند.
- پروتئین باندینگ: ۸۵ تا ۹۵ درصد
- متابولیسم: کبدی به وسیله CYP3A4 (به طور گسترده) به یک متابولیت فعال تبدیل می‌شود.
- نیمه عمر حذفی: ۷ تا ۱۰ ساعت
- زمان پیک، سرمی:
- فرم سریع آزاد شونده: ۳۰ تا ۱۰۰ دقیقه؛ با غذا به تأخیر می‌افتد (تا ۲/۵ ساعت)
- فرم پیوسته رهش: ۹ ساعت؛ تأثیر زیادی با مصرف غذا ندارد.
- دفع: به طور عمده ادراری، در درجه دوم از طریق مدفوع

## Venlafaxine

### نام‌های تجاری: U.S.

- Effexor XR
- Effexor

### نام‌های تجاری: Canada

- Co venlafaxine XR
- Effexor XR
- Mylan – venlafaxine XR
- PMS-Venlafaxine XR
- Ratio- venlafaxine XR
- Riva - venlafaxine XR
- Sandoz- venlafaxine XR
- Teva - venlafaxine XR
- venlafaxine XR

### دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضدافسردگی، مهار کننده‌ی باز جذب نوراپی نفرین/سروتونین

### اشکال دارویی: U.S.

کپسول، پیوسته رهش، خوراکی: ۱۵۰mg، ۷۵mg، ۳۷.۵mg

Effexor XR: ۱۵۰mg، ۷۵mg، ۳۷.۵mg

قرص، خوراکی: ۲۵mg، ۳۷.۵mg، ۵۰mg، ۷۵mg، ۱۰۰mg

Effexor: ۵۰mg [خط دار]

قرص، پیوسته رهش، خوراکی: ۲۲۵mg، ۱۵۰mg، ۷۵mg، ۳۷.۵mg

### طریقه مصرف:

با غذا مصرف شود.

فرمولاسیون پیوسته رهش: همه کپسول یا قرص بلعیده می‌شود، از شکستن و خرد کردن

خودداری شود.

### موارد مصرف:

- درمان اختلال افسردگی شدید، اختلال اضطراب عمومی، اختلال اضطراب اجتماعی
- (هراس اجتماعی)، اختلال پانیک

### اثرات ناخواسته مهم:

- سیستم عصبی مرکزی: سردرد، خواب آلودگی، گیجی، بی خوابی، عصبانیت، اضطراب

- گوارشی: تهوع، خشکی دهان، بی‌اشتهایی عصبی، یبوست
- ادراری – تناسلی: انزال / ارگاسم غیرنرمال
- عصبی عضلانی و اسکلتی: ضعیف

**موارد منع مصرف:**

حساسیت مفرط به Venlafaxine یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، استفاده از مهارکننده‌های MAO در ظرف ۱۴ روز، نباید مهارکننده MAO در ظرف ۷ روز از قطع venlafaxine استفاده کرد.

**هشدارها:**

افکار / رفتار خودکشی گرایانه: ضدافسردگی‌ها خطر رفتار و افکار خودکشی گرایانه را در کودکان، نوجوانان و جوانان بالغ (۱۸ تا ۲۴ سال) با اختلال افسردگی شدید و دیگر اختلالات روان‌پریشی افزایش می‌دهد. Venlafaxine برای استفاده در کودکان از FDA تأییدیه دریافت نکرده است.

**نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته:**

اضطراب / بی‌خوابی، خطر خونریزی، دپرسیون CNS، افزایش کلسترول خون، افزایش فشارخون، حوادث ریوی، نقص عملکردی جنسی SIADH و کاهش سدیم خون، کاهش وزن و اثراتی که اشتها را کم می‌کند.

**نگرانی‌های مربوط به بیماری:**

بیماری قلبی - عروقی، اختلال کبدی، مانیا / هایپومانیا، Venlafaxine برای درمان افسردگی دو قطبی از FDA تأییدیه دریافت نکرده است، گلوکوم با زاویه بسته، اختلال کلیوی، اختلال تشنج

**جمعیت خاص:**

کودکان

**تداخلات دارویی:**

داروهایی که از مصرف همزمان با Venlafaxine باید اجتناب شود:

Methylen Blue, MAO Inhibitors

**تداخلات با اتانول / مواد غذایی / گیاهان:**

اتانول: ممکن است دپرسیون CNS را افزایش دهد. بیماران درباره اثرات آگاه شوند.

گیاهان: از مصرف سنبل‌الطیب، علف‌چای، SAME، kava kava، tryptophan (ممکن)



است خطر سندرم سروتونین و یا خواب‌آوری مفرط را افزایش دهد) اجتناب شود.

#### ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی: وارد شیرمادر می‌شود/ توصیه نشده است.

#### مکانیسم عمل:

Venlafaxine و متابولیت فعالش، O-desmethylvenlafaxine (ODV)، مهارکننده‌های قوی بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین نورونی و مهارکننده‌های ضعیف باز جذب دوپامین هستند. Venlafaxine و ODV فعالیت مهمی برای رسپتورهای muscarinic cholinergic، H<sub>1</sub>-Histaminergic، یا alpha<sub>2</sub>-adrenergic هستند. Venlafaxine و ODV فعالیت مهارکنندگی MAO را ندارند.

#### فارماکودینامیک / کینتیک :

- جذب: خوراکی:  $\leq 92\%$  درصد؛ غذا اثر مهمی روی جذب یا تشکیل متابولیت فعال ندارد.
- توزیع:  $v_{dss}$ : Venlafaxine  $7.5 \pm 3.7$  L/kg، ODV  $5.7 \pm 1.1$  L/kg
- پروتئین باندینگ: Venlafaxine  $27\% \pm 2\%$ ، ODV  $30\% \pm 12\%$
- متابولیسم: کبدی توسط CYP2D6 به متابولیت فعال O-desmethylvenlafaxine تبدیل می‌شود.
- فراهمی زیستی: خوراکی: حدود ۴۵ درصد
- نیمه - عمر حذفی: Venlafaxine:  $5 \pm 2$  ساعت؛ ODV:  $11 \pm 2$  ساعت، که با سیروز ممتدتر می‌شود (Venlafaxine: حدود ۳۰ درصد، ODV: حدود ۶۰ درصد)، اختلال کلیوی (Venlafaxine: حدود ۵۰ درصد، ODV: حدود ۴۰ درصد)، و در طول دیالیز (Venlafaxine: حدود ۱۸۰ درصد؛ ODV: حدود ۱۴۲ درصد)
- زمان پیک سرمی:
  - فرم سریع آزاد شونده: Venlafaxine: ۲ ساعت، ODV: ۳ ساعت
  - فرم پیوسته رهش: Venlafaxine: ۵/۵ ساعت، ODV: ۴ ساعت
- دفع: ادراری (۸۷ درصد)

## Vigabatrin

نام‌های تجاری: U.S.

- Sabril

نام‌های تجاری: Canada

- Sabril

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

ضد تشنج، موارد مختلف

اشکال دارویی: U.S.

پودر برای تهیه محلول، خوراکی

Sabril: ۵۰۰ mg/packet (50s)

قرص، خوراکی: sabril: ۵۰۰ Mg [scored]

اشکال دارویی: کانادا

پودر برای تهیه سوسپانسیون، خوراکی [ساشه]:

sabril: ۰.۵Mg

طریقه مصرف:

می‌توان همراه یا بدون غذا مصرف کرد.

پاکت: پودر پاکت ۵۰۰ میلی‌گرمی را در ۱۰ میلی‌لیتری آب خنک یا آب با دمای

اتاق به منظور ساختن یک محلول ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتری حل شود. بلافاصله استفاده شود.

موارد مصرف:

درمان اسپاسم‌های کودکان، تشنج‌های پارشیال پیچیده و صعب‌العلاج که با درمان‌های

معمول کنترل نمی‌شود.

واکنش‌های ناخواسته مهم:

- سیستم عصبی مرکزی: خواب‌آلودگی، سردرد، خستگی، تب، گیجی، تحریک پذیری، خواب‌آوری، لرزش، بی‌خوابی، نیستاگموس
- درماتولوژی: راش
- گوارشی: استفراغ، افزایش وزن، یبوست، اسهال

- عصبی عضلانی و اسکلتی: لرزش
- بینایی: تاری دید
- گوشی: اوتیت گوش میانی

موارد منع مصرف:

- حساسیت مفرط به vigabatrin یا هر یک از اجزای فرمولاسیون، بارداری، شیردهی

هشدارها/ احتیاطات:

نگرانی‌های مرتبط به اثرات ناخواسته:

آنمی، اثرات CNS، ادم، سمیت عصبی، نوروپاتی محیطی، تصورات خود کشی گرایانه، کاهش بینایی، افزایش وزن

نگرانی‌های مربوط به بیماری:

رفتار مربوط به روان پزشکی، اختلال کلیوی، تشنج

جمعیت خاص:

افراد مسن

تداخلات با گیاهان:

از مصرف evening primrose (آستانه تشنج را کاهش می‌دهد) اجتناب شود.

ریسک فاکتور بارداری: C

شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود/ توصیه نشده است.

مکانیسم عمل:

به طور برگشت ناپذیر (GABA-T) gamma aminobutyric acid transaminase را مهار

می‌کند.

فارماکودینامیک/ کینتیک:

- طول اثر: متغیر
- جذب: سریع
- توزیع: vd: ۱/۱ لیتر بر کیلوگرم

- متابولیسم: ناچیز
- نیمه عمر حذفی: کودکان: ۵/۷ ساعت. بزرگسالان: ۷/۵ ساعت، سالمندان: ۱۲ تا ۱۳ ساعت
- زمان پیک سرمی: کودکان: ۲/۵ ساعت؛ بزرگسالان: ۱ ساعت
- دفع: ادراری (۸۰ درصد، به صورت داروی دست نخورده)

## Zolpidem

نام‌های تجاری: U.S.

- Ambien CR
- Ambien
- Edluar
- Zolpimist

دسته‌بندی فارماکولوژیک:

nonbenzodiazepine، خواب‌آوری،

اشکال دارویی:

محلول، خوراکی، به صورت تارتارات [اسپری]:

Zolpimist (۸.۲g) ۵mg/actuation [شامل بنزوئیک اسید، پروپیلن گلیکول، طعم

گیلاس، ۶۰ metered actuation]

قرص، خوراکی، به صورت تارتارات، ۵mg، ۱۰mg

Ambien: ۵mg، ۱۰mg

قرص، زیرزبانی، به صورت تارتارات

Edluar: ۵mg، ۱۰mg

قرص، پیوسته رهش، خوراکی، به صورت تارتارات: ۶.۲۵mg، ۱۲.۵mg: Ambien CR

۶.۲۵mg، ۱۲.۵mg

طریقه مصرف:

بلافاصله قبل از خواب به علت شروع عمل سریع استفاده شود.

قرص‌های Ambien CR باید همه اش بلعیده شود، نباید تقسیم، شکسته یا جویده

شود.

## فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۳۰۱

قرص‌های زیرزبانی Edluar باید زیر زبان گذاشته شود و اجازه داده شود تا متلاشی شود. نباید جویده یا با آب مصرف شود.

اسپری خوراکی Zolpimist باید به طور مستقیم به داخل دهان روی زبان اسپری شود.

### موارد مصرف:

Zolpimist, Edluar, Ambien: درمان کوتاه مدت بی‌خوابی (با مشکل شروع خواب)

Ambien CR: درمان بی‌خوابی (با مشکل شروع خواب و یا پایداری خواب).

### واکنش‌های ناخواسته مهم:

سیستم عصبی مرکزی: سردرد، خواب آلودگی، گیجی

### نگرانی‌های مربوط به اثرات ناخواسته:

تغییرات رفتاری / افکاری غیرنرمال، دپرسیون CNS، واکنش‌های شدید حساسیت، فعالیتهای

مربوط به خواب

### نگرانی‌های مربوط به بیماری:

دپرسیون، سوء استفاده‌ی دارو، اختلال کبدی، میاستنی گراویس، اختلال تنفسی

### جمعیت‌های خاص:

افراد مسن، کودکان: zolpidem برای استفاده در کودکان از FDA تأییدیه دریافت نکرده

است.

### تداخلات با اتانول / مواد غذایی / گیاهان:

اتانول: از مصرف اتانول اجتناب شود.

گیاهان: از مصرف سنبل الطیب، kava kava و gotukola اجتناب شود.

### ریسک فاکتور بارداری: C

### شیردهی:

وارد شیر مادر می‌شود/ با احتیاط مصرف شود.

### مکانیسم عمل:

Zolpidem یک خواب‌آور imidazopyridine است که از لحاظ ساختاری به

benzodiazepines شباهت ندارد، فعالیت مهارکنندگی neurotransmitter، aminobutyric acid

(GABA) - $\gamma$  را به وسیله‌ی آنتاگونیسم اختصاصی در رسپتور benzodiazepines-1 افزایش می‌دهد. در نتیجه ضریب هدایت کلراید، هایپرپلاریزاسیون نورونی، مهارپتانسیل عمل افزایش می‌یابد و یک کاهش در هدایت تحریک پذیری نورونی به منظور اثرات خواب‌آوری ایجاد می‌شود. زیرا گزینش آن برای سایت رسپتور BZ<sub>1</sub> روی سایت رسپتور BZ<sub>2</sub> نیز اثر می‌گذارد، Zolpidem شامل اثر ضداضطرابی کم، شل‌کننده عضله و خصوصیت ضد تشنجی دارد (اثرات را در درجات بالایی به آگونیسم در سایت رسپتور BZ<sub>2</sub> نسبت می‌دهند).

#### فارماکودینامیک / کینتیک:

- شروع اثر: فرم سریع آزاد شونده: ۳۰ دقیقه
- مدت اثر: فرم سریع آزاد شونده: ۶ تا ۸ ساعت
- جذب: سریع
- توزیع:  $V_d: 2.54 \text{ L/kg}$
- پروتئین باندینگ: حدود ۹۳ درصد
- متابولیسم: متیلاسیون و هیدروکسیلاسیون کبدی به وسیله‌ی CYP3A4 (حدود ۶۰ درصد)، CYP2CP (حدود ۲۲ درصد)، CYP 1A2 (حدود ۱۴ درصد)، CYP2D6 (حدود ۳ درصد)، و CYP2C19 (حدود ۳ درصد) که به ۳ متابولیت غیرفعال تبدیل می‌شود.
- فراهمی زیستی: ۷۰ درصد
- نیمه-عمر حذفی: فرم سریع آزاد شونده
  - فرم پیوسته رهش: حدود ۲/۵ ساعت (رنج: ۱/۴ تا ۴/۵ ساعت)؛ سیروز: تا ۹/۹ ساعت؛ افراد مسن: افزایش یافته به اندازه ۳۲ درصد
  - اسپری: حدود ۳ ساعت (رنج: ۱/۷ تا ۸/۴)
  - زیرزبانی: حدود ۳ ساعت (رنج: ۱/۶ تا ۶/۷ ساعت)
  - زمان پیک، پلاسمایی:
  - فرم سریع آزاد شونده: ۱/۶ ساعت؛ ۲/۲ ساعت با غذا
  - فرم پیوسته رهش: ۱/۵ ساعت، ۴ ساعت با غذا
  - اسپری: حدود ۰/۹ ساعت

فارماکوپه بیماری‌های اعصاب و روان / ۳۰۳

○ زیرزبانی: حدود ۱/۴ ساعت؛ حدود ۱/۸ ساعت با غذا

- دفع: ادراری (۴۸ تا ۶۷ درصد به طور عمد به صورت متابولیت‌ها)؛ مدفوع (۲۹ تا ۴۲ درصد به طور عمد به صورت متابولیت‌ها).

منابع:

1. <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/mental-health-medications/what-medications-are-used-to-treat-depression.shtml>
2. <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/index.shtml>.
3. <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/mental-health-medications/what-medications-are-used-to-treat-depression.shtml>
4. <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/index.shtml>
5. <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/bipolar-disorder/complete-index.shtml>
6. More comprehensive information is provided in books written for patients and family members, including *The Bipolar Disorder Survival Guide: What You and Your Family Need to Know*, written by David J. Miklowitz, PhD (published by The Guilford Press, 2002) and *An Unquiet Mind: A Memoir of Moods and Madness*, written by Kay Jamison PhD (published by Random House, 1995)

۷. دکتر کاظمی، هادی و همکاران. تغذیه در بیماری‌های مغز و اعصاب، ۱۳۹۱، انتشارات میرماه