



مصرف توأم داروها در روانپزشکی:

مانیای حاد

دکتر مرتضی مهاجر*

چکیده

تجویز بیش از اندازه دارو و یا تجویز چند دارو برای یک بیماری به عنوان یک اصل کلی در پزشکی از نظر علمی توصیه نمی‌شود. هر چند بررسیها نشان داده‌اند که مصرف توأم چند دارو به ویژه از گروههای مختلف دارویی و ذر موارد مقاوم به درمان اگر با دقت انجام گیرد نه تنها سودمند بلکه ضروری است. ۲۸ تا ۳۵ درصد کل بیماران که به هر دلیل به پزشکان مراجعه می‌کنند از یک بیماری روانی رنج می‌برند اغلب بیماران روانی زمانی که بیماریشان شدت و پیچیدگی بیشتری پیدا می‌کند به روانپزشکان ارجاع می‌شوند. شاید به این دلیل روانپزشکان بیش از سایر متخصصان ناگزیر از تجویز چند دارو با هم باشند. در روانپزشکی داروهای که بیشتر همراه هم تجویز می‌شوند به ترتیب: ۱- ضد افسردگی‌ها و بنزودیازپین‌ها (۲۵٪)، ۲- ضد پسیکوزها و ضد افسردگی‌ها (۱۷٪) و ۳- لیتیوم و ضد افسردگیها (۸٪) هستند. در میان بیماران روانپزشکی، مبتلایان به مانیا بیش از سایرین به مصرف توأم چند دارو برای کنترل نشانه‌های بیماریشان نیاز دارند. امروزه از یک سو با توجه به ویژگیهای دارویی داروهای روانگردان و از سوی دیگر با توجه به پیچیده‌تر شدن درمان دارویی در روانپزشکی به ویژه افزایش گروه بیماران مقاوم به درمان، به دست آوردن آگاهی و دانش کافی و روزآمد نمودن آنها در زمینه کاربرد توأم داروها برای روانپزشکان امری ضروری گردیده است. در این نوشتار محدودیت‌ها، مشکلات، منطقی و شبیه کاربرد توأم داروهای روانگردان در بیماریهای روانی، به ویژه درمانیای حاد در پرتو پژوهشهای انجام شده به بحث گذاشته شده است.

Andeeshbeh
Va
Raftar
اندیشه‌ورفتار
۴

کلید واژه: مانیا، لیتیوم، مصرف توأم

مقدمه

با وجود اینکه در زمینه کاربرد توأم داروهای^(۱) روانپزشکی پژوهشهای اندکی انجام گرفته، مصرف توأم

* استاد روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. تهران، اوین، بیمارستان آیت الله طالقانی.

داروها امری شایع است. شاید بتوان گفت که علت اصلی کمی تعداد پژوهشها در زمینه مصرف توأم داروها این است که شرکت‌های دارویی تمایلی به حمایت از این گونه پژوهش‌ها ندارند، زیرا آنها بیشتر در پی گسترش بازار مصرف داروهای خود هستند و بدیهی است که این گونه پژوهشها کمکی به گسترش بازار فروش داروهای آنها نمی‌کند. کاربرد چند دارو برای یک بیماری از سوی جامعه پزشکی اغلب با تردید ارزیابی می‌شود. اصل کلی در پزشکی این است که باید از بکارگیری داروهای چندگانه برای یک بیماری پرهیز نمود؛ هر چند به کار بردن توأم چند دارو از گروههای مختلف^(۱) می‌تواند گاهی بسیار سودمند باشد.

نزدیک به ۲۰٪ از مبتلایان به اختلالات روانپزشکی با تجویز تنها یک دارو یا مصرف دارویی پس از قطع داروی اول و یا حتی افزودن یک دارو به عنوان تقویت کننده یا بالا برنده تأثیر داروهای پیشین قابل کنترل نیستند. این بیماران را بیماران مقاوم به درمان می‌نامند. از سوی دیگر درصد بالاتری از بیماران (۳۰ تا ۵۰ درصد) پس از استفاده از یک دارو، بهبودی نسبی (نه کامل) نشان می‌دهند و بنابراین در معرض خطر معلولیت روانی که منجر به محدودیت مزمن فعالیتها شده و احتمال عودهای آینده را نیز افزایش می‌دهد قرار می‌گیرند (تیس^(۲) و کوپفر^(۳)، ۱۹۸۷). به بیان دیگر ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران نیاز به مصرف توأم داروهای روانگردان دارند.

یافته‌های بررسی‌های مربوط به درمان سرپایی در سال ۱۹۸۹ در آمریکا نشان داد که روانپزشکان بیشتر از سایر پزشکان داروهای چندگانه روانگردان را بکار می‌برده‌اند. آمارهای ارائه شده توسط مرکز ملی آمارهای بهداشتی آمریکا نشان می‌دهد که نزدیک به ۵۲٪ از بیماران مراجعه کننده به پزشکان مختلف دست کم از یک داروی روانگردان استفاده می‌کنند. همین آمارها نشان می‌دهند که همراه کردن داروهای نسخه شده به ترتیب عبارتند از:

۱- ضد افسردگی‌ها و بنزودیازپین‌ها (۲۵٪)

۲- ضد روانپریشی‌ها و ضد افسردگی‌ها (۱۷٪)

۳- لیتیموم و ضد افسردگیها (۸٪)

روانپزشکان ۶ برابر سایر متخصصان داروها را همراه یکدیگر به کار می‌برند و از میان بیماران مبتلا به اختلالات روانی، مبتلایان به مانیا بیش از سایرین به دریافت چند نوع دارو نیازمندند (نیکول^(۴)، ستیمیل^(۵) و لانگ^(۶)، ۱۹۹۵). سیر تاریخی مصرف توأم داروها نیز موضوعی قابل تأمل است. در سالهای بین ۱۹۷۰ تا ۱۹۹۰ در روند تجویز دارو به بیماران تغییرات چشمگیری پیدا شده است. برای نمونه در اوایل دهه ۱۹۷۰، ۷۵٪ از بیمارانی که از بیمارستان معروف سنت الیزابت^(۷) (یک مرکز تحقیقاتی درجه یک وابسته به مؤسسه ملی بهداشت روانی در آمریکا) مرخص می‌شدند تنها یک نوع دارو دریافت می‌کردند، در حالیکه این رقم در اوایل دهه ۱۹۹۰ به ۲۵٪ کاهش یافته است (پست^(۸)، ۱۹۹۶).

در بیماری پیچیده‌ای مانند صرع با وجود اینکه برای کاهش عوارض و پیشگیری از ابهام در برنامه ریزی درمانی کاربرد تنها یک دارو پیشنهاد می‌شود در عمل تنها در ۶۰٪ این بیماران تشنج با یک دارو قابل کنترل است. بیست درصد از این بیماران به دو یا چند دارو نیازمندند و ۱۵ تا ۲۰ درصد دیگر نیز به درمان دارویی مقاوم هستند و با آنکه درمان جلدی ضد تشنجی دریافت می‌کنند گاهی دچار تشنج می‌شوند (مسن هیمیر^(۹)، ۱۹۹۲).

واقعیت این است که در تمام رشته‌های پزشکی کاربرد توأم داروها ضروری است و تنها نیمی از بیماران با بهره‌گیری از یک دارو بهبودی قابل قبول بدست می‌آورند (نایاک^(۱۰)، ۱۹۹۸). زیانهای پیش بینی شده کاربرد توأم چند دارو قابل توجه و روشن است: بروز عوارض جانبی چندگانه و پیچیده، افزایش خطر به کار بردن توأم دارو،

1-copharmacy	2- Thase
3-Kupfer	4-Nichol
5-Stimmel	6-Lange
7-Saint Elizabeth	8-Post
9-Messenheimer	10-Nayak

ناهمراهی درمانی^(۱) و تجویز دوزهای پایین تر از دوز ضروری توسط پزشک از جمله مشکلات معمول مربوط به مصرف توأم داروهاست. افزون بر این در شرایطی که تجویز توأم چند دارو توسط پزشک تنها بر پایه گزارشهای بالینی (که از نظر علمی عموماً کم اعتبارند) باشد، در صورت بروز مشکل عمده در بیمار توجیه علمی این اقدام به آسانی ممکن نیست.

منطق استفاده توأم داروهای روانگردان

با توجه به آنچه که گفته شد به دلایل زیر روانپزشکان اغلب چاره‌ای جز کاربرد توأم داروها ندارند.

۱- کنترل عوارض جانبی مربوط به داروهای اصلی بیمار.
۲- کنترل حملات شدید یا عود بیماری در جریان درمان با یک دارو.

۳- کنترل نشانه‌های خفیف باقیمانده، زیرا این نشانه‌ها با وجود اینکه خفیف هستند به علت مزمن بودن می‌توانند بسیار آزار دهنده باشند.

۴- تقویت پاسخ درمانی و یا عدم پاسخ درمانی به یک دارو.

۵- کاهش خطر مزمن شدن و معلولیت روانی.

۶- بهبود کیفیت زندگی بیمار.

۷- درمان اختلالاتی همراه با بیماری اصلی.

منافع بالقوه حاصل از مصرف توأم داروها به دو دسته قابل تقسیم است:

۱- واکنشهای فارماکوکینتیک

۲- واکنشهای فارماکودینامیک

واکنشهای مستقیم مربوط به اثرات آگونیست یا آنتاگونیست داروها در یک گیرنده مشترک (مثلاً اثر سینرژیستیک داروهای سه حلقه‌ای و لیتیموم) است. تداخل فارماکودینامیک داروها در محل گیرنده‌ها منجر به تغییر اثرات فارماکولوژیک یک دارو در یک سطح خونی مشخص می‌شود. آثار متقابل داروها در جذب، متابولیسم و دفع یکدیگر در حوزه واکنشهای فارماکوکینتیک قرار

دارد (مثلاً برخی از داروهایی که دارای اثر آنتی کلینریژیک هستند موجب افزایش جذب سایر داروها از طریق کاهش حرکات روده می‌شوند و به این ترتیب سطح خونی داروهای دیگر را افزایش می‌دهند). بیشتر داروهای روانگردان شدیداً خاصیت اتصال به پروتئین‌های خون را دارند (از جمله می‌توان از هالوپریدول، دیازپام، کلومیپرامین، فلوکستین و سرتالین^(۲) نام برد). به همین دلیل این داروها می‌توانند در اتصال به پروتئین خون با یکدیگر رقابت کنند. خوشبختانه از آنجا که اغلب داروهای مورد استفاده در روانپزشکی از اندکس بالای درمانی برخوردارند، بنابراین بخوبی با دوزهای متفاوت می‌توانند تحمل شوند. همچنین تداخلات دارویی مربوط به خاصیت اتصال داروها به پروتئین‌ها معمولاً گذرا هستند، این موضوع از نظر بالینی در روانپزشکی در موارد نادری اهمیت اساسی دارد و در بیشتر موارد تغییری در اثرات بالینی نمی‌دهد.

آنچه دارای اهمیت بوده و در سالهای اخیر مورد توجه ویژه قرار گرفته تأثیرات متقابل آنزیمهای میکروزومی کبدی^(۳) یعنی سیتوکروم‌های P450 و داروهای روانگردان بر یکدیگر است.

کلیه داروهای روانگردان به استثنای لیتیموم، به وسیله این آنزیمها متابولیزه می‌شوند. این ایزوآنزیمها بیش از ۳۰ آنزیم هستند که در متابولیسم اکسیداتیو چندین نوع دارو و برخی از مواد درونی بدن مانند پروستاگلاندینها، اسیدهای چرب و استروئیدها دخالت دارند. از میان این آنزیمها ۴ آنزیم در رابطه با داروهای روانگردان دارای اهمیت ویژه هستند:

۱- آنزیم IID6 - این آنزیم پلی مورفیسم ژنتیک نشان می‌دهد و در نزدیک به ۱۰٪ از سفید پوستان وجود ندارد. داروهایی که توسط این آنزیم متابولیزه می‌شوند شامل داروهای سه حلقه‌ای ضد افسردگی، بتابلوکرها،

1-Noncompliance

2-Sertraline

3-hepatic microsomal enzymes

سروتونین، SSRIs، کدئین و داروهای ضد روانپریشی است.

از سوی دیگر بیشتر داروهای سه حلقه‌ای، بیشتر داروهای ضد روانپریشی و تمام مهارکننده‌های انتخابی SSRIs بااستثنای فلوواکسامین^(۱) این آنزیم را مهار می‌کنند. مهار این آنزیم توسط یک دارو می‌تواند منجر به بالا رفتن سطح خونی داروهایی که توسط این آنزیم متابولیزه می‌شوند شده و باین ترتیب عوارض جانبی متعدد آنها را افزایش دهد.

۲- آنزیم IIIA4 - آنزیمی است که حدود ۶۰٪ سیستم آنزیمی P450 را در بر می‌گیرد بنابراین نقش این آنزیم در متابولیسم و تداخل دارویی داروهای روانگردان می‌تواند از IID6 مؤثرتر باشد. این آنزیم در متابولیسم طیف گسترده‌ای از داروها از جمله برخی از بنزودیازپین‌ها، کاربامازپین، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، سه حلقه‌ای‌ها و کدئین نقش دارد. این آنزیم توسط فلوواکسامین، فلوآکستین، سرتالین و نفازودون^(۲) مهار می‌شود.

۳- آنزیم IA2 - این آنزیم کافئین، تئوفیلین، فناسنتین، تاکرین، داروهای سه حلقه‌ای، کلوزاپین و برخی از داروهای ضد روانپریشی را متابولیزه می‌کند و توسط فلوواکسامین مهار می‌شود. نیکوتین تسهیل‌کننده ساخت این آنزیم^(۳) توسط کبد است. به همین دلیل در افراد سیگاری نرخ کلیرانس بیشتر داروهای ضد روانپریشی از جمله انواع جدید آنها ۵۰ تا ۱۰۰ درصد افزایش می‌یابد. شاید علت سیگاری بودن بسیاری از بیمارانی که از این داروها استفاده می‌کنند این باشد که آنها به وسیله سیگار عملاً دوز داروهای خود را تا اندازه‌ای کنترل می‌کنند و به این ترتیب موجب کاهش عوارض ناخوشایند آنها می‌شوند.

۴- آنزیم IIC - نوع IIC9 و IIC19 این آنزیم پلی مورفیسم ژنتیک نشان می‌دهد، بدین معنی که در ۱۸٪ از ژاپنی‌ها، ۱۹٪ از سیاهان آمریکایی و ۵٪ از

سفیدپوستان این آنزیم ضعیف عمل می‌کند. داروهای SSRI ممکن است این آنزیم را مهار کنند. فنی توئین، وارفارین، دیازپام، تولبوتامید و سه حلقه‌ای‌ها توسط این آنزیم متابولیزه می‌شوند (نایاک، ۱۹۹۸). فعالیتهای برخی از آنزیمهای سیستم P450 در جدول یک نشان داده شده است.

با توجه به آنچه گفته شد و با در نظر گرفتن مجموعه پیچیدگیهای سیستم آنزیمی P450 می‌توان در رابطه با مصرف توأم داروهای روانگردان به تایید زیر رسید:

۱- به علت پلی مورفیسم ژنتیک پیش بینی دقیق تداخلات دارویی ممکن نیست.

۲- بر اثر تأثیر متقابل داروها در برخی از افرادی که سیستم آنزیمی فعال دارند ممکن است متابولیسم کاهش یابد. از نظر بالینی می‌توان انتظار داشت که هر دارویی که دارای خاصیت مهار سیستم آنزیمی است سبب بالا رفتن سطح خونی داروهایی که همزمان با آن تجویز می‌گردند و از طریق همان سیستم آنزیمی متابولیزه می‌شوند، گردد.

۳- به علت تفاوت قابل ملاحظه افراد از نظر توانایی متابولیزه کردن داروها شدت تأثیر بالینی و عوارض جانبی داروهای روانگردان قابل پیش‌بینی دقیق نیست. با در نظر گرفتن نکات یاد شده، هنگامی که یک داروی روانگردان به رژیم موجود اضافه می‌شود لازم است با توجه به شرایط بالینی و در صورت لزوم،

۱- دوز داروی موجود کاهش یابد.

۲- داروی جدید با دوز پائین شروع شود.

۳- حتی الامکان سطح خونی دارو آزمایش شود و دوز دارو در حد درمانی نگهداشته شود.

۴- داروی دوم یا داروهای بعدی با در نظر گرفتن تداخلات دارویی احتمالی آنها تجویز شود و آثار درمانی و عوارض جانبی با دقت زیر نظر قرار گیرد.

ضمناً ممکن است در صورت قطع هر یک از این داروها نیز تغییراتی در سطح خونی داروهای دیگر بوجود آید. از این رو کنترل علائم بالینی بیمار ضروری است.

موارد تجویز چند دارو بطور همزمان

همانطور که بیان گردید در مواردی می توان مصرف توأم چند دارو را توجیه کرد این موارد به شرح زیر است:
الف- برای کاهش و کنترل عوارض جانبی داروها:
در صورتی می توانیم عوارض جانبی دارویی را کاهش داده و یا آنرا کنترل کنیم که عوارض مربوطه را به درستی بشناسیم، علت بروز هر یک را بدانیم و از ارتباط هر

عارضه جانبی با آثار فیزیولوژیک دارو آگاهی داشته باشیم. عوارض جانبی داروهای روانگردان عموماً به سبب تأثیر بلوکه کننده آنها برگیرنده ها و یا تأثیر مهار کننده آنها بر جذب دوباره پیام رسانهای عصبی است. عوارض جانبی ناشی از این دسته از آثار فیزیولوژیک داروها، بر حسب اینکه روی کدام پیام رسان عصبی و یا کدام گیرنده ها اثر می گذارند در جدول ۲ آمده است. در جدول ۳ نیز رتبه هر داروی ضد افسردگی از نظر درجه تأثیر روی گیرنده ها و پیام رسانهای عصبی مختلف مشخص شده است (ماکسمن، ۱۹۹۱).

جدول ۱- پاره ای از فعالیتهای چند آنزیم سیستم سیتوکرم P450 (به نقل از نایاک، ۱۹۹۸).

نوع آنزیم	داروهایی که توسط آنزیم متابولیزه می شوند	داروهایی که موجب مهار آنزیم می شوند
IID6	سه حلقه ای های ثانویه، داروهای SSRI	بیشتر سه حلقه ای ها، بیشتر ضد روانپریشی ها
IIA4	بنزودیازپین ها، مهارکننده های کانال کلسیم	تمام داروهای SSRI با استثنای فلوواکسامین
	کدئین، استروئیدها، ترفنادین	فلوواکسامین، فلوآکستین
	سه حلقه ایهای ثالثیه، سرتالین، کاربامازپین	سرتالین، نفازودن
IA2	توفیلین، کافئین، فناستین، تاکرین، کافئین	فلوواکسامین
	سه حلقه ایها، کلوزاپین، هالوپریدول	(سیگار کشیدن موجب افزایش تولید این آنزیم می شود)
IIC9	فنی توئین، تولبوتامید، وارفارین، دیازپام	داروهای SSRI
	سه حلقه ایهای ثالثیه	

جدول ۲- عوارض جانبی ناشی از اثر داروهای روانگردان بر پیام رسانهای عصبی و گیرنده ها (به نقل از ماکسمن^(۱)، ۱۹۹۱).

اثر انسدادی یا مهارری روی	آثار فیزیکی در بدن
سیستم کولینرژیک (موسکارینیک)	خشکی دهان، اختلال حافظه، تاری چشم و بیوست
گیرنده های هیستامینیک (H1)	خواب آلودگی، افزایش اشتها، کاهش فشار خون، افزایش وزن
جذب مجدد سروتونین	بی خوابی، اضطراب و تحریک پذیری، بی قراری، سردرد، اختلال عملکرد جنسی
گیرنده های آدرنرژیک آلفا یک	کاهش وضعیتی فشار خون، سرگیجه، تاکیکاردی
گیرنده های آدرنرژیک آلفا دو	آثار ضد فشار خون کلونیدین را متوقف می کند
جذب مجدد نوراپی نفرین	تاکیکاردی، اضطراب، لرزش، افزایش فشار خون
سیستم دوپامینرژیک	عوارض اکستراپیرامیدال، افزایش پرولاکتین، افزایش ترشح بزاق، کم شدن انگیزه ها

جدول ۳- رتبه بندی داروهای ضد افسردگی بر حسب تأثیر انسدادی یا مهارى برگيرنده‌ها و پیام رسانهای عصبى (نمره کمتر نشانه تأثیر شديدتر است، به نقل از ماكسمن، ۱۹۹۱).

نام دارو	واسطه شیمیایی	NE/5-HT (H1)	هیستامینیک	دوپامینرژیک	کلینرژیک	آلفایک	آلفادو
آمی تریپ تیلین	۶	۳	۱۰	۲	۶	۱	۱
آموکسپین	۳	۵	۵	-	۱	۹	۵
بوپروپیون	۱۱	۱۲	۹	-	۲	۱۲	۱۱
کلومیپرامین	۷	۲	۱۲	-	۳	۶	۴
دزیپرامین	۱	۸	۲	۶	۹	۱۰	۸
داکسپین	۸	۹	۶	۱	۸	۴	۲
فلوآکستین	۹	۱	۱۳	-	۱۱	۱۲	۱۰
ایمی پرامین	۵	۴	۸	۳	۱۲	۵	۸
ماپروتیلین	۳	۱۱	۱	-	۱۰	۸	۹
نورتریپ تیلین	۲	۷	۳	۴	۵	۶	۴
پروتریپ تیلین	۲	۷	۳	۵	۴	۱۱	۷
ترازودون	۱۲	۶	۷	۷	۱۳	۷	۲
تریمیپرامین	۱۰	۱۰	۱۱	۲	۷	۳	۳

۴- افزایش پذیرش درمان از سوی بیمار

۵- بهبود کلی نتیجه درمان

ب- درمان حملات حاد، عود بیماری در حین درمان و استمرار نشانه‌های خفیف بیماری علیرغم ادامه درمان بیماری اصلی:

اضطراب و افسردگی پس از بهبودی از یک حمله حاد اسکیزوفرنیا و یا یک حمله افسردگی شدید دیده می‌شود (زاجچکا^(۱)، ۱۹۹۴). اگر این نشانه‌های بیماری کنترل نشوند بر سازگاری شخصی و اجتماعی فرد تأثیر می‌گذارند، موجب عدم پذیرش و پی‌گیری درمانی از سوی بیمار می‌شوند، خطر خودکشی را افزایش می‌دهند و بالاخره می‌توانند پیش درآمد یک حمله جدید باشند (زاجچکا و راس^(۲)، ۱۹۹۶).

در سه بررسی دو سرکور و کنترل شده با شبه دارو،

در صورتی که عوارض جانبی ظاهر شود چهار اقدام را

می‌توان پیشنهاد کرد:

۱- کم کردن یا قطع دارو

۲- تنظیم تغییرات دوز دارو

۳- درمان عوارض

۴- به کار بردن داروی دیگر

اگر دو اقدام اول ممکن نباشد (که در بسیاری از موارد به علت خطر تشدید بیماری امکان‌پذیر نیست) باید عوارض جانبی را کنترل کرد یا داروی دیگری را به کار برد. نباید آثار مثبت کم کردن یا حذف عوارض دارویی را دست کم گرفت زیرا نتیجه این اقدام رسیدن به یک یا چند هدف از اهداف درمانی زیر است:

۱- آرامش خاطر و کاهش نگرانی بیمار

۲- بهبود کیفیت زندگی او

۳- به کار بردن داروها در حد درمانی

هاگرتی^(۱) و همکاران دریافتند که در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا، داروهای ضد افسردگی و لیتیوم موجب بهبود اضطراب و افسردگی مزمن غیر مرتبط با مرحله حاد بیماری و همچنین کاهش نشانه‌های روان پریشی باقیمانده می‌شوند (هاگرتی، مک اوی^(۲)، الریش^(۳)، ۱۹۹۵). از دیدگاه آنان اختلال عاطفی مداوم چنین بیمارانی را نباید به حساب علائم اکستراپیرامیدال مقاوم و یا زمینه سرشتی گذاشت بلکه یک دوره درمان اختلال خلقی به عنوان یک درمان تکمیلی را باید آزمود. سیلور^(۴) و نصر^(۵) (۱۹۹۲) در یک بررسی دو سرکور کنترل شده با شبه دارو نشان دادند که علائم منفی اسکیزوفرنیا را می‌توان با افزودن یک داروی SSRI به یک نورولپتیک خوراکی کاهش داد.

ج- بهبود مختصر یا عدم پاسخ درمانی:
در مواردی که پس از مدتی استفاده از یک دارو با دوز مناسب بهبودی واضح دیده نشود و یا پیشرفتی در وضع بیمار بوجود نیاید و یا حتی حال فرد بدتر شود ممکن است با پدیده مقاومت در برابر درمان روبرو باشیم.

پست و همکاران (۱۹۹۲) به از دست رفتن تأثیر لیتیوم در ۴۵٪ از افراد مقاوم به درمان و کم شدن تأثیر دارو در بیش از ۵۰٪ افرادی که با کاربامازپین درمان می‌شدند اشاره کردند. در این عده عموماً قطع دارو در جریان درمان پدیده مقاومت و بالا رفتن تحمل دارویی را در پی داشته است. در چنین مواردی درمان تکمیلی با دارویی دیگر پیشنهاد شده است.

د- کنترل عود بیماری و بهبود کیفیت زندگی بیمار:

مزمین شدن و عود مکرر از ویژگیهای اغلب اختلالهای روانی است. اختلالهای روانی هتروژن هستند یعنی اشکال بالینی گوناگون به خود می‌گیرند. کنترل بیماریهای روانی در ابتدای بروز آسانتر است ولی پس از پیشرفت و مزمین شدن درمان آنها مانند دیابت پیشرفته و یا فشار خون مزمین بسیار مشکل می‌شود.

ه- درمان بیماریها در شرایط همراه:

باید توجه داشت که ابتلاء به یک بیماری روانی فرد را در برابر ابتلا به سایر بیماریهای روانی ایمنی نمی‌بخشد.

هنگامی که بیمار به چند اختلال روانی مبتلا باشد شدت اختلال اولیه بیشتر می‌شود، بیماری در برابر درمان مقاومت نشان می‌دهد و خطر خودکشی افزایش می‌یابد. از این رو هنگامی که درمان یک اختلال در بیمار نتیجه مطلوب نمی‌دهد باید احتمال همراه بودن اختلال روانی دیگری را با آن بطور جدی مطرح نموده و در این صورت باید برای هر یک از بیماریها درمان دارویی مناسب در نظر گرفته شود.

نکته مهم دیگری را که باید در نظر داشت این است که در گذشته روی ناهنجاری فعالیت یک سیستم نوروترانسمیتری به عنوان عامل سبب شناختی احتمالی در یک بیماری خاص روانی توجه می‌شد و عمل داروهای روانگردان در ارتباط با سیستم خاصی مد نظر قرار می‌گرفت. ولی اکنون با مشخص شدن پیچیدگی فوق العاده سیستم عصبی مرکزی و سیستم پیام رسانی عصبی و در نظر گرفتن عوامل اتیولوژیک احتمالی متعدد برای اختلالهای روانی و گسترش دانش در مورد فارماکولوژی داروها ساده‌انگارانه بودن نگرشهای قبلی به اثبات رسیده است.

از سوی دیگر واسطه‌های شیمیایی دارای کنش و واکنشهای گوناگونی بر یکدیگر هستند. بیشتر نورونها با بیش از یک نوع پیام رسان عصبی در ارتباطاند و هر پیام رسان عصبی نیز می‌تواند بر گیرنده‌های دورتر از جایگاه گیرنده‌های مورد بررسی تأثیر بگذارد و یا بر عکس (هایمن^(۶)، کویل^(۷)، ۱۹۹۴). مجموعه این یافته‌ها موضوع بررسی آثار دارویی بر اختلالهای روانی را بسیار پیچیده‌تر از آنچه گمان می‌رفت می‌کند. برای نمونه 5HT با GABA و NE در بسیاری از فعالیتهای عصبی مشارکت دارند و عصب‌های سروتونرژیک و نورآدرنرژیک می‌توانند از پیام‌رسانهای عصبی یکدیگر بهره‌گیرند از سوی دیگر تاکنون نزدیک به ۶۰ پیام‌رسان عصبی شناخته

1-Hogarty

2-McEvoy

3-Ulrich

4-Silver

5-Nassar

6-Hyman

7-Coyle

کاربرد چند دارو یا روش درمانی در مانیای حاد

الف- لیتیوم

به کار بردن یک دارو معمولاً برای کنترل مانیای شدید و حاد کافی نیست (جانیکاک^(۳)، دیویس^(۴)، آید^(۵)، پرسکورن^(۶)، ۱۹۹۵). در انواع خفیف و کلاسیک مانیای لیتیوم داروی سودمندی است ولی در موارد زیر این دارو اثر کمتری دارد:

- ۱- مانیای (شیدایی) مختلط^(۷) که شامل ۴۰٪ از حمله‌های حاد مانیای می‌شود (کراسوسکی^(۸)، جانیکاک، ۱۹۹۴).
- ۲- مانیای سالمندان و مواردی که مانیای با علائم پسیکوز همراه است (سوان^(۹)، ۱۹۹۵).
- ۳- مانیای ثانویه (مثلاً به علت مشکلات پزشکی غیر روانپزشکی از قبیل ضربه سر، فلج و دمانس) (اوانس^(۱۰)، بیرلی^(۱۱)، گریب^(۱۲)، ۱۹۹۵).
- ۴- حملات همراه با مصرف الکل یا سایر داروهای مخدر (برادی^(۱۳)، سون^(۱۴)، ۱۹۹۵).

از آنجا که در حدود ۵۰٪ بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی پاسخ درمانی مناسب به لیتیوم نمی‌دهند در نظر گرفتن یک درمان جانشین و یا یک داروی کمکی ضروری به نظر می‌رسد. با آنکه لیتیوم نزدیک به یک قرن به عنوان داروی استاندارد در درمان اختلال دو قطبی بکار رفته ولی می‌توان گفت که لیتیوم بیش از آنکه درمان کننده باشد پیشگیری کننده و نگهدارنده است. در درمان مانیای حاد لیتیوم به چند علت داروی خیلی خوبی نیست:

- ۱) در موارد خیلی حاد و شدید چندان مؤثر نیست.
- ۲) شاخص درمانی^(۱۵) آن محدود است.
- ۳) برای شروع آن انجام آزمایشهای چندی ضروری است.

شده است که برای هر یک نیز چندین مکانیسم سوخت و ساز وجود دارد. چند نوع زیرگروه واسطه شیمیایی و حدود ۱۰۰ نوع G پروتئین شناخته شده است (دوبوفسکی^(۱) و همکاران، ۱۹۹۲). برای هر اختلال روانی در مراحل و شدت‌ها و شرایط مختلف می‌توان مجموعه‌ای از داروهای روانگردان را بکار گرفت. همین تنوع و پیچیدگی فعالیت‌های سیستم عصبی مرکزی و آثار متنوع داروها و ابهامات تشخیصی موضوع دارو درمانی در روانپزشکی را تبدیل به امری بسیار بغرنج کرده است.

نگرش فعلی در مورد اختلالهای روانی و دارو درمانی این است که سیستم‌های خاص واسطه‌های شیمیایی جنبه‌هایی از اعمال سایکوبیولوژیک را تحت کنترل دارند ولی در ارتباط مستقیم با نشانگان کلینیکی یا اختلالهای ویژه و یا حتی ویژگیهای تشخیصی نیستند. برای مثال بی نظمی در سیستم نوراپی نفرین می‌تواند با تحریک پذیری اختلال در انگیزش، بی خوابی، ترس، گوشه‌گیری و اختلال در واکنش زنگ خطر در ارتباط باشد ولی نمی‌توان گفت که الزاماً با افسردگی یا اضطراب مرتبط است (دوبوفسکی، ۱۹۹۳). همچنین می‌دانیم که بی نظمی سیستم سروتونین می‌تواند با افزایش فعالیت‌های تکانه‌ای، خشونت، استعداد خودکشی، اختلال اشتها، غم و اضطراب مرتبط باشد ولی نمی‌توانیم بگوئیم که عامل ایجاد افسردگی و یا یک تشخیص خاص دیگر است (هنینگر^(۲)، ۱۹۹۵). به عبارت دیگر متغیرهایی مانند هیجان، رفتار، فعالیت‌های نسباتی و فعالیت‌های واسطه‌ای شیمیایی ضرورتاً با هیچیک از تشخیص‌های موجود روانپزشکی در ارتباط نیستند. داروهای مختلف با تأثیر نسبی بر سیستم‌های واسطه‌ای عصبی متعدد و با اثر برگرنده‌های متفاوت می‌توانند موجب بهبودی نشانگان چندی که ارتباطی با یکدیگر ندارند شوند و از طرف دیگر عوارض جانبی بسیار متنوعی را در افراد مختلف بوجود آورند. این موضوع توجیه کننده اساس نوروبیولوژیک مخلوط کردن داروهای مختلف و بیانگر ضرورت دقت در این امر خطیر است (دوبوفسکی و همکاران، ۱۹۹۲).

1-Dubovsky	2-Heninger
3-Janicak	4-Davis
5-Ayd	6-Preskorn
7- mixed mania	8-Krasuski
9-Swann	10-Evans
11-Byerly	12-Greer
13-Brady	14-Sonne
15-therapeutic index	

(۴) عوارض جانبی گوناگونی دارد.

۷۵٪ کسانی که این دارو را به کار می‌برند دچار عوارضی در کلیه، دستگاه گوارش، تیروئید و یا دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند. به همین دلیل ضروری است پیش از تجویز لیتیموم وضعیت کلیه، قلب و تیروئید مورد ارزیابی قرار گیرد که این اقدام در یک بیمار مبتلا به مانیای حاد همواره آسان نیست (جانیکاک و همکاران، ۱۹۹۷). افزون بر این مصرف همزمان برخی داروها از جمله داروهای ضد روانپریشی معمولی، کاربامازپین، متیل دوبا و وراپامیل با لیتیموم خاصیت نورو توکسیک آنرا افزایش می‌دهد.

لرزش ناشی از لیتیموم با مصرف SSRI تشدید می‌شود و بالاخره سطح توکسیک لیتیموم موجب بروز سردرگمی^(۱)، تشنج و کما می‌گردد (گلنبرگ^(۲) و جفرسن^(۳)، ۱۹۹۵).

نزدیک به ۲۰٪ از کسانی که پیوسته و به مدت طولانی لیتیموم را به کار برده‌اند دچار دیابت بی مزه شده‌اند. این وضعیت در مسمومیت با لیتیموم هم بروز کرده و تا چند هفته پس از قطع لیتیموم ادامه پیدا می‌کند. در دو مقاله مروری که در آنها تمام یافته‌های علمی مربوط به اثرات لیتیموم بر فعالیت کلیه مورد بررسی قرار گرفته است نشان داده شده که از ۸۲ بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی که با لیتیموم درمان شده و حداقل برای دو سال زیر نظر قرار گرفته بودند ۳ نفر آنها (۳/۷٪) دارای سطح کراتینین سرمی بالاتر از ۲ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر بوده‌اند. در یکی از بیماران اختلال در حد نارسایی مزمن کلیه بود (شو^(۴)، ۱۹۸۸؛ والر^(۵)، ادواردز^(۶)، ۱۹۸۹).

از آنجا که احتمال بروز اختلال ریتم قلب در اثر مصرف لیتیموم وجود دارد باید در همان اوایل یا حتی قبل از شروع لیتیموم EKG انجام شود.

تداخل‌های دارویی بسیار مهمی بین لیتیموم و بسیاری از داروهای پر مصرف غیر روانپزشکی وجود دارد که مواردی از آن در جدول ۴ آمده است (جنیکاک، لوی^(۷)، ۱۹۹۸).

جدول ۴- تأثیر برخی از داروهای پر مصرف بر سطح لیتیموم سرم (نقل از جانیکاک، لوی، ۱۹۹۸).

داروهای که معمولاً سطح لیتیموم را پایین می‌آورند	داروهای که ممکن است موجب افزایش سطح لیتیموم شوند
کافئین	داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی
وراپامیل	دیورتیک‌های تیازیدی
توفیلین	دیورتیک غیر تیازیدی ایندپامید
آمینوفیلین	تراسیکلین خوراکی
دیورتیک‌های اسموتیک	متیل دوبا
مهارکننده‌های آنیدراز کربنیک	انالاپریل

بطور کلی با وجود تأثیر شگفت‌انگیز لیتیموم در کنترل بیماری دوقطبی، مصرف آن به علل زیر دارای محدودیت جدی است:

- ۱- بسیاری از بیماران با لیتیموم بهبود چشمگیری نمی‌یابند و یا نمی‌توانند عوارض جانبی آنرا تحمل کنند.
- ۲- در موارد شدیدتر بیماری لیتیموم به تنهایی نسبتاً بی اثر است و اغلب افزودن داروی کمکی ضرورت دارد.
- ۳- گستره دوز درمانی محدود است.
- ۴- در دراز مدت می‌تواند موجب اختلال در فعالیت کلیه و تیروئید گردد.

ب- والپروآت سدیم

در چند سال اخیر شواهد عمده‌ای دال بر تأثیر والپروآت سدیم در مانیای حاد به دست آمده است. در یک مطالعه دو سر کور کنترل شده با شبه دارو، پوپ^(۸) و همکاران (۱۹۹۱) نشان دادند که ۳۶ بیمار مقاوم به درمان با لیتیموم (به علت عدم واکنش درمانی و یا عدم تحمل آن) برای سه هفته با والپروآت^(۹) (DVPX) و یا با شبه دارو تحت درمان قرار گرفتند. دوازده نفر از ۱۷ نفر کسانی که

1-confusion	2-Gelenberg
3-Jefferson	4-Schou
5-Waller	6-Edwards
7-Levy	8-Pope
9-Na-Divalproex(DVPX)	

والپروآت به کار می‌بردند به درمان پاسخ دادند در حالی که تنها در ۶ نفر از ۱۳ نفر که روی شبه دارو بودند واکنش درمانی مشاهده شد. در این پژوهش بالا بودن سطح پلاسماپی والپروآت در روزهای اول (۶-۲ روز اول) پیش‌بینی‌کننده پاسخ درمانی مناسب بود. در بررسی کنترل شده دیگری توسط بودن^(۱) و همکاران (۱۹۹۶) نیز برتری تأثیر DVPX بر لیتیوم و دارونما تأیید شد.

گزارشهای جدیدتر نشان می‌دهد که این دارو در سالمندان به خوبی تحمل شده و مؤثر است (ریزینگر^(۲)، ریزی^(۳)، ریش^(۴)، ۱۹۹۴). همچنین DVPX در معتادان به الکل و داروهای مخدر و یا کسانی که به اختلال خلقی عضوی^(۵) مبتلا هستند نیز مؤثر است (استال^(۶)، بانو^(۷)، کولرنر^(۸)، ۱۹۹۴).

کیک^(۹) و همکاران (۱۹۹۳) نشان دادند که می‌توان دوز بالای اولیه والپروآت را بطور مؤثر در کنترل مانیا به کار برد. در این روش بیمار برای ۵ روز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز را به کار می‌برد و اثر بسیار خوب ضد مانیا ظاهر می‌شود. چنین تأثیری می‌تواند نیاز به مصرف داروهای کمکی را به پایین‌ترین میزان برساند.

عوارض جانبی شایع والپروآت شامل اختلالاتهای گوارشی (احساس مالش معده، تهوع و گاهی استفراغ)، افزایش وزن، لرزش خوش خیم، کبودی و آلوپسی گذرا است. یکی از عوارض نادر ولی خطرناک پانکراتیت حاد است. افزایش وزن نیز می‌تواند بصورت مشکل عمده‌ای درآید. پیشنهاد می‌شود که در زمان شروع دارو آنزیمهای کبدی اندازه‌گیری شود و پس از آن حداقل چند هفته اول بعد از شروع درمان و سپس هر شش ماه تا یک سال این اندازه‌گیری تکرار گردد. اگر سابقه بیماری کبدی وجود داشته باشد و یا در آزمایشهای پی‌پی سطح آنزیمها افزایش یابند نباید این دارو را به کار برد و اگر دارو تجویز شده، باید قطع گردد. به بیماران باید اخطار شود که علائمی مانند کبودی، حالت کسالت و زردی را فوراً گزارش کنند.

لرزش ثانوی به مصرف والپروآت را می‌توان با کم کردن دوز دارو و یا استفاده از یک داروی بتابلاکر مانند

پروپرانولول یا آتنولول کنترل کرد. ریزش موها را می‌توان با تجویز ویتامینها و سلنیوم (۵۰ میکروگرم در روز) و سولفات روی (۵۰ میلی‌گرم در روز) به حداقل رسانید.

به زنانی که در سن بارداری هستند باید آگاهی داد که سدیم والپروآت اثر تراژونیک دارد و این عارضه در یک تا دو درصد موارد منجر به بروز نقص لوله عصبی در جنین می‌شود (تیبالس^(۱۰)، ۱۹۹۲). از سوی دیگر در کسانی که نیاز به ادامه درمان با والپروآت سدیم دارند باید پیشگیری از بارداری را بطور جدی توصیه کرد و اگر حاملگی اتفاق افتاد این دارو باید قطع شود و در صورت نیاز مبرم به ادامه آن باید اسیدفولیک بطور روزانه تجویز گردد.

تداخل دارویی این دارو با سایر داروها شایع نیست ولی از آنجا که خاصیت اتصال به پروتئین در آن شدید است می‌تواند جانشین کاربامازپین شود و به این ترتیب با افزایش سطح کاربامازپین در خون بطور غیرمستقیم موجب تشدید عوارض جانبی آن گردد.

ج- کاربامازپین

کاربامازپین یک داروی سه حلقه‌ای است که در درمان بیماریهای دو قطبی کاربرد گسترده‌ای دارد ولی پژوهش کنترل شده‌ای برای نشان دادن تأثیر این دارو در مانیای حاد گزارش نگردیده است.

این دارو بر خلاف والپروآت و همانند لیتیوم دارای طیف درمانی نسبتاً محدود است. افزون بر این هر چند سطح درمانی کاربامازپین به عنوان یک داروی ضد تشنجی بین ۴ تا ۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر است ولی سطح مطلوب کساربامازپین به عنوان یک داروی متعادل‌کننده خلق مشخص نیست. به همین دلیل بهتر است دوز دارو بر حسب پاسخ درمانی و یا با توجه به بروز

- | | |
|-------------------------|--------------|
| 1-Bowden | 2-Risinger |
| 3-Risby | 4-Risch |
| 5-organic mood disorder | 6-Stall |
| 7-Banov | 8-Kollerener |
| 9-Keck | 10-Tibbals |

عوارض جانبی تنظیم شود و تنها سطح خونی دارو مورد توجه نباشد (جانیکاک، ۱۹۹۳). از سوی دیگر کاربامازپین می‌تواند متابولیسم خود را از طریق تحریک آنزیمهای کبدی مربوطه تسریع کند که این امر می‌تواند موجب نوسان قابل توجه سطح خونی آن به ویژه در مراحل اولیه درمان گردد.

یک مشکل مهم در مصرف کاربامازپین تداخلات دارویی چندگانه و بارز آن با بسیاری از داروهاست. بیشتر تداخلات دارویی کاربامازپین با سایر داروها مربوط به تأثیر این دارو در تولید آنزیمهای سیتوکرمی P450 (مثلاً 2D6, 1A2, 3A4, 2C19) است که این امر موجب افزایش دفع و حذف داروهایی که بطور طبیعی توسط این آنزیمها متابولیزه می‌شوند می‌گردد (پولوک^(۱)، ۱۹۹۴). به این ترتیب سطح پلاسمایی داروهای چندی از جمله برخی از داروهای ضد روانپریشی، ضد افسردگی، ضد بارداری و ضد انعقادی ممکنست آنقدر پایین آید که دیگر تأثیر خود را از دست بدهند. بنابراین بهتر است هرگاه اضافه کردن کاربامازپین به یکی از این داروها ضرورت پیدا کرد به این موضوع توجه شود.

سطح کاربامازپین با داروهایی مانند باربیتوراتها، فنی توئین و پیریمیدون کاهش می‌یابد در حالیکه DVPX، SSRIs (به ویژه فلوئوکستین و فلوووکسامین)، اریترومايسين، پروپوکسی فن، سایمتیدین، ایزونیاژید و مسدودکننده‌های کسانال‌های کلسیمی سطح خونی کاربامازپین را افزایش می‌دهند. توأم کردن کاربامازپین و لیتیموم با مکانیسم ناشناخته‌ای ممکن است خطر مسمومیت عصبی را افزایش دهد. مصرف توأم کاربامازپین و کلوزاپین ممنوع است زیرا این مخلوط می‌تواند فعالیت مغز استخوان را بیش از پیش دچار وقفه کند.

موارد دیگر منع مصرف کاربامازپین عبارتست از سابقه ضعف فعالیت مغز استخوان، گلوکوم با زاویه باریک^(۲) و سابقه استفاده از MAOI تا دو هفته پیش از شروع کاربامازپین. مصرف این دارو در بیمارانی که دچار

اختلالات قلبی - عروقی هستند نیز باید با احتیاط صورت گیرد زیرا کاربامازپین می‌تواند سیستم هدایتی دهلیزی - بطنی را دچار اشکال کند.

د- درمان با الکتروشوک

الکتروشوک تنها روش درمانی است که در هر دو مرحله مانیا و افسردگی بیماری دو قطبی می‌تواند مؤثر باشد. با وجود اینکه مکانیسم تأثیر ECT به درستی شناخته شده نیست اما چند اثر ECT مشابه با آثار داروهای متعادل‌کننده خلق است که از آن جمله می‌توان بالا بردن آستانه تشنج و کاهش دوره تشنج را نام برد. موکرجی^(۳) و همکارانش (۱۹۹۴) در مروری بر ادبیات ۵۰ ساله مربوط به درمان با ECT یافته‌های جالبی را منتشر کردند. این پژوهشگران دریافتند که ECT در ۵۰٪ بیماران موجب بهبودی بالینی شده و در کسانی که به هیچ دارویی پاسخ نداده بودند نیز مؤثر بوده است. نشانه‌های پیش بینی کننده احتمال عدم پاسخ مناسب به درمان با ECT شامل عصبانیت، تحریک پذیری و سوء ظن است (شنور^(۴) و همکاران، ۱۹۹۲).

افزون بر آن چند بررسی کنترل نشده نشان داده‌اند که در درمان مانیای حاد ECT بر لیتیموم و داروهای ضد روانپریشی برتری دارد (مک‌کابه^(۵)، ۱۹۷۶).

در هنگام کاربرد ECT در حد مقدور باید همه داروها به ویژه لیتیموم و داروهای ضد افسردگی چند حلقه‌ای را کنار گذاشت تا خطر بروز مسمومیت عصبی یا عارضه قلبی کم شود. از سوی دیگر کاربرد توأم داروهای ضد روانپریشی به ویژه انواع جدید آن با ECT بی‌خطر و در مواردی سودمند است. برای نمونه برخی بررسیها نشان داده‌اند که تجویز همزمان ECT و کلوزاپین در درمان بیماران مقاوم به درمان می‌تواند مؤثر باشد (مازیار^(۶)، جوتز^(۷)، ۱۹۹۱).

1-Pollock
3-Mukherjee
5-McCabe
7-Johns
2-narrow angle glaucoma
4-Schnur
6-Masiar

هـ- درمانهای جانبی (کمکی)

در پژوهشی که در سالهای اخیر ریفکین^(۱) و همکاران (۱۹۹۴) انجام دادند و طی آن دوزهای مختلف هالوپریدول را برای درمان ۴۷ بیمار مانیک حاد در طول یک دوره ۶ هفته‌ای بکار بردند، ۷۲٪ از این بیماران به درمان با هالوپریدول پاسخ درمانی مناسبی نشان دادند. مطلوب این است که بیماران مبتلا به مانیا تنها با به کار بردن یک داروی متعادل کننده خلق کنترل شوند ولی در عمل گاهی رفتار این بیماران تا آنجا غیر قابل کنترل است که دست کم در آغاز درمان کاربرد توأم یک داروی ضد روانپریشی و یک داروی متعادل کننده خلق ضرورت پیدا می‌کند. در این موارد باید داروی ضد روانپریشی را با آشکار شدن تأثیر داروی متعادل کننده خلق به تدریج کم و آن‌گاه قطع کرد. در بررسی ریفکین دوزهای مختلف هالوپریدول (۱۰، ۳۰ و ۸۰ میلی گرم در روز) نتایج درمانی یکسانی را نشان داده‌اند (جنیکاک و همکاران، ۱۹۹۷).

نقش داروهای ضد روانپریشی نوین چه به عنوان داروی اصلی و چه به عنوان داروی کمکی در درمان مانیا هنوز به درستی روشن نشده است. گزارشهایی مبنی بر احتمال وجود خاصیت متعادل کننده خلق در کلوزاپین و ریسپریدون^(۲) منتشر شده است (سوپز^(۳)، فیلیپس^(۴)، جاد^(۵)، ۱۹۹۴). اگر این امر ثابت شود مصرف آنها و همچنین داروهای جدیدتر مانند اولانزپین^(۶) و کوتیاپین^(۷) می‌تواند تحولی در درمان بوجود آورد.

در مجموع از آنجا که عوارض جانبی داروهای ضد روانپریشی زیاد و گاهی بسیار شدید است باید با تنظیم برنامه‌های راهبردی دستاوردهای کاربردی آنها را به بیشترین میزان و عوارض جانبی آنها را به پایین‌ترین سطح رسانید. این راهبردها عبارتند از:

- ۱- به کار بردن کمترین دوز مورد نیاز در موارد حاد و یا به عنوان داروی نگهدارنده.
- ۲- به کار بردن ترکیبات با تأثیر دراز مدت با دوز مناسب.
- ۳- به کار بردن ترکیبات نوین.

بهره‌گیری از بنزودیازپین‌ها به عنوان یک داروی جانشین برای کم کردن خطر مصرف بی رویه داروهای ضد روانپریشی و یا به عنوان یک داروی کمکی نیز توصیه شده است.

بنزودیازپین‌ها می‌توانند در درمان مانیا نقشی اساسی داشته باشند. نالین فینچ^(۸) و همکاران (۱۹۹۴) نشان دادند که بازگرداندن خواب مناسب به بیماران مبتلا به مانیای حاد تأثیر خوبی در بهبودی آنها دارد. در مواردی می‌توان یک داروی بنزودیازپین را در درمان مانیای حاد جانشین هالوپریدول کرد، هر چند تأثیر هالوپریدول بیشتر است (چوینارد^(۹)، آنابل^(۱۰) و همکاران، ۱۹۹۳). از آنجا که نقش اصلی بنزودیازپین‌ها کنترل نسبی علائم غیر اختصاصی مانیا مانند بی خوابی، تحریک پذیری، اضطراب و پر فعالیتی است مخلوط کردن آنها با داروهای متعادل کننده خلق اقدامی منطقی و مؤثر است. در یکی از بهترین بررسیهایی که تا کنون در رابطه با تأثیر بنزودیازپین‌ها در مانیا انجام شده برادوئین^(۱۱) و همکاران (۱۹۹۰) کلونازپام و لورازپام را در یک بررسی دوسرکور که دو هفته به درازا کشید مورد مقایسه قرار دادند. دوز هر دو دارو تا ۲۴ میلی گرم در روز اضافه شد (متوسط ۱۲ میلی گرم در روز). در این بررسی لورازپام مؤثرتر از کلونازپام شناخته شد. سپس لیتیوم برای دو هفته اضافه گردید. هشت نفر از ۱۳ نفر بیماری که با مخلوط لیتیوم و لورازپام درمان شده بودند کنترل شدند در حالی که ۴ نفر از ۱۱ نفر کسانی که از مخلوط لیتیوم و کلونازپام استفاده کرده بودند بهبودی نشان دادند. گفتنی است که نقش لورازپام و یا بطور کلی بنزودیازپینها در هفته‌های اول درمان مانیا مؤثر است و می‌توان بعد از ۲-۳ هفته از داروی ضد مانیایی مثل لیتیوم و الپروآت

1-Rifkin	2-Risperidone
3-Supes	4-Phillips
5-Judd	6-Olanzepine
7-Quetiapine	8-Nowlin-Finch
9-Chouinard	10-Annable
11-Bradwein	

کاربامازپین به تنهایی استفاده کرد.

مصرف دراز مدت لیتیوم می‌تواند موجب اشکال در فعالیت تیروئید شود. از سوی دیگر نشانه‌های بیماری در آغاز بروز اختلال تیروئید ممکن است بسیار شبیه اختلالهای روانپزشکی باشد به همین دلیل همواره بررسی فعالیت تیروئید در آغاز ارزیابی بروز یک اختلال خلقی و یا در جریان درمان آن ضروری است (کوزالیک^(۱)، ۱۹۹۲). برخی بررسیها نشان داده‌اند که افزودن تیروکسین به رژیم درمانی بیماران میزان حملات خلقی را به طور متوسط تا ۷۵٪ در سال کاهش می‌دهد (بائوئر^(۲)، وایبرو^(۳)، ۱۹۹۰). افزون بر این مواردی وجود دارد که نشان می‌دهد دوز بالای هورمون تیروئید و لوتیروکسین سدیم (T4) در کنترل نشانه‌های بالینی سریع چرخشها مؤثر بوده است (همان جا).

راه برد کلی همراه کردن داروها در مانیا

در مانیای کلاسیک بهتر است لیتیوم یا والپروآت سدیم با دوز بالا به کار برده شود تا در زمان کوتاه به سطح خونی مناسب برسیم. استفاده از دوز اشباعی والپروآت ممکنست با افزایش پاسخ درمانی نیاز به داروهای کمکی را از میان بردارد. در بیماران تحریکاتی بهره‌گیری از بنزودیازپین‌ها بر داروهای ضد روانپریشی اولویت دارد. اگر افسردگی وجود داشته باشد معمولاً لیتیوم به تنهایی مؤثر نیست و همراه کردن یک داروی ضد افسردگی اغلب ضرورت پیدا می‌کند. البته با این اقدام خطر سوق بیمار به سوی ابتلا به نوع بیماری دوقطبی با نوسان سریع خلقی بیشتر می‌شود (هوروویتز^(۴)، لیوویتز^(۵)، ۱۹۹۳). اگر در جریان یک درمان ناکافی مانیا بیمار از داروی ضد افسردگی استفاده می‌کند باید آنرا قطع کرد.

هرگاه TSH بالا باشد و واکنش TSH به تحریک با TRH کم شده باشد افزودن هورمون تیروئید مناسب است. اگر باز هم درمان ناکافی بود و یا نشانه‌های متوسط یا شدید روانپریشی به مانیا اضافه شده باشد، لازم است یک بنزودیازپین یا یک داروی ضد روانپریشی با دوز کم به

رژیم دارویی افزوده شود. اگر داروهای ضد روانپریشی جدید در دسترس باشند، بهتر است یکی از آنها به عنوان انتخاب اول به کار برده شود.

در موارد غیر کلاسیک اختلال دوقطبی مانند توالی سریع مانیا و افسردگی، سندرم خلقی عضوی، سوء مصرف مواد مخدر توأم با اختلال دوقطبی، نوع مخلوط بیماری و در موارد مقاوم به درمان یا عدم تحمل نسبت به لیتیوم، والپروآت انتخاب اول است. در این صورت اگر لازم باشد می‌توان از داروهای دیگر مانند لیتیوم و یا داروهای ضد روانپریشی به عنوان داروهای کمکی سود برد. در مواردی اگر بیمار به والپروآت پاسخ نداد ممکن است به کاربامازپین پاسخ دهد (نورنبرگ^(۶) و همکاران، ۱۹۹۴).

در موارد مقاوم می‌توان والپروآت و کاربامازپین را مخلوط کرد ولی در این صورت باید به واکنشهای دارویی توجه داشت. (مثلاً باید به یاد داشت که والپروآت سطح کاربامازپین آزاد و متابولیت کاربامازپین را بالا می‌برد و بنابراین احتمال بروز عوارض جانبی خطرناک و مسمومیت با کاربامازپین را افزایش می‌دهد.

اگر باز هم بیمار به درمان پاسخ نداد می‌توان از کلوزاپین همراه با والپروآت یا لیتیوم سود برد. ولی هرگز نباید کلوزاپین را با کاربامازپین همراه کرد. در بیماری که در معرض خطر فوری است، سابقه پاسخ درمانی مناسب به ECT دارد و یا به علت مشکلات پزشکی نمی‌تواند از داروهای یاد شده استفاده کند برای هر دو حمله مانیا و یا افسردگی می‌توان ECT را به عنوان انتخاب اول به کار برد. در صورتی که بیماری به هیچ یک از روشهای یاد شده پاسخ مناسب درمانی نشان نداد، همراه کردن کلوزاپین و ریسپریدون با ECT می‌تواند سودمند باشد.

1-Kusalic
3-Whybrow
5-Leibowitz

2-Bauer
4-Hurowitz
6-Nurnberg

نتیجه گیری

تقریباً هیچ دارویی به تنهایی برای کنترل مانیای حاد کافی نیست به همین دلیل به کار بردن همزمان از چند دارو در درمان مانیای به جای آنکه یک استثناء باشد یک اصل به شمار می‌رود. با در نظر گرفتن این واقعیت باید با روشی منطقی داروهای لازم را همراه یکدیگر به بیمار داد. کنترل منظم وضعیت بیمار و همچنین آموزش مناسب او در مورد عوارض احتمالی داروها باید در این موارد با حساسیت و دقت خاصی انجام گیرد.

منابع

- Bauer, M.S., & Whybrow, P.C. (1990). Rapid cycling bipolar affective disorder II: treatment of refractory rapid cycling with high dose levothyroxine. *Archive General Psychiatry*, 47, 435-440.
- Bowden, CL., Janicak, PG., Orsulak, P., Swann, AC., Davis, JM., et al. (1996). Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am. J. Psychiatry*, 153: 765-770.
- Bradwein, J., Shriqui, C., Koszycki, D., & Meterissian, G. (1990). Double-blind comparison of the effects of Clonazepam and Lorazepam in acute mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10, 403-408.
- Brady, K. T., & Sonne, S. C. (1995). The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 19-24.
- Chouinard, G., Annable, L., Turnier, L., Holobow N., & Skrumelak, J. (1993) Double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with I.M. Clonazepam and I.M. Haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms. *Canadian Psychiatry*, 38, 114-120.
- Dubovsky, S. L. (1993). Approaches to developing new anxiolytics and antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 75-83.
- Dubovsky, S. L., & Tomas, M. (1992). Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 38-48.
- Evans, D. L., Byerly, M.J., & Greer, R.A. (1995). Secondary mania: diagnosis and treatment. *Journal Clinical Psychiatry*, 56,31-37.
- Gelenberg, A.J., & Jefferson, J.W. (1995). Lithium termor. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 283-275.
- Heninger, G.R. (1995). The role of serotonin in clinical disorders in psychopharmacology. In F. E. Bloom, D. J., Kupfer (Eds.). *The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd.
- Hogarty, G.E., McEvoy, J.P., & Ulrich, R. F. (1995). Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Archive General Psychiatry*, 52, 26-31.
- Hurowitz, G. I., & Liebowitz, M. R. (1993). Antidepressant - induced rapid cycling: six case reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 52-56.
- Hyman, S.E., & Coyle, J.T. (1994) The neuroscientific foundations of psychiatry In: R. E. Hales, S. C. Yudofsky, J. A. Talbott (Eds.). *Textbook of psychiatry*, Washington DC: American Psychiatry Press.
- Janicak, P.G. (1993). The relevance of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring: anticonvulsant mood stabilizers and antipsychotics.

- Journal of Clinical Psychiatry*, 54(Suppl), 35-39.
- Janicak, P.G., Davis, J. M., Ayd F. A., & Preskorn, S. (1995). Advances in the pharmacotherapy of bipolar disorder. In P. G. Janicak (Ed.). *Principles and practice of psychopharmacotherapy*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Janicak, P. G., Javaid, J. L., Sharma, R. P., Leach, A., Dowd, S., & Davis, J. M. (1997). Randomly assigned haldol plasma levels for acute psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 65, 343-350.
- Janick, P. G., Davis, J. M., Preskorn, S. H., Ayd, F.J. (1997). *Principles and practice of psychopharmacotherapy* (2nd ed.). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Janicak, P. G., & Levy, N. A., (1998). Rational copharmacy for acute mania. *Psychiatric Annals*, 28, 204-212.
- Keck, P. E., McEleroy, S. L., Tugrul, K. C., Bennet, G. A. (1993). Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 305-308.
- Krasuski, I. S., & Janicak, P. G. (1994). Mixed states: current and alternate diagnostic models. *Psychiatric Annals*, 24, 371-379.
- Kusalic, M. (1992). Grade II and grade III hypothyroidism in rapid-cycling bipolar patients. *Neuropsychobiology*, 25, 177-181.
- Masiar, S. J., & Johns, C. A. (1991). ECT following Clozapine. *British of Journal Psychiatry*, 158, 135-136.
- Maxman, I.S. (1991). *Psychotropic drugs fast facts*: New York: W. W. Norton & Company.
- McCabe, M. S. (1976). ECT in the treatment of manic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53, 63-66.
- Messenheimer, J.A. (1992). Treatment of seizures. In A. J. Dornbrand Hoole, C. G. Picard (Eds.). *Manual of Clinical Problems In Adult Ambulatory Care*, (2nd ed.). New York: Little Brown & Co.
- Mukherjee, S., Sackheim, H. A., & Schnur, D. B. (1994). Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *American of Journal Psychiatry*, 151,169-176.
- National Center for Health Statistics (1989). NAMCS, Micro-data tape documentation. Hysttville: National Center for Health Statistics.
- Nayak, D. V. (1998). In defense of polypharmacy. *Psychiatric Annals*, 28, 190-196.
- Nichol, M.D., Stimmel, G.F., & Lange, S.C. (1995). Factors predicting the use of multiple psychotropic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 60-66.
- Nowlin-Finch, N. L., Altshuler, L. L., Szuba, M. P., & Mintz, J. (1994). Rapid resolution of first episodes of mania: sleep related. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 26-29.
- Nurnberg, H.G., Martin, G. A., Karaggi, B. M. Roshen, J. K., & Lonshore, C. T. (1994). Response to anticonvulsant substitution among refractory bipolar manic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 207-209.
- Pollock, B. G. (1994). Recent developments in drug metabolism of relevance to psychiatrists. *Harvard Review of Psychiatry*, 2, 204-213.

- Pope, H. G., Meclroy, S. L., Keck, P. E., & Hudson, J. I. (1991). Valproate in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 62-68.
- Post, R. M. S., Leverich G. S., & Altschuler L. L. (1992). Lithium discontinuation induced refractoriness: Preliminary observations. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1727-1729.
- Post, R. M. (1996). Treatment of refractory affective disorders: Presented at psychopharmacology in practice clinical and research. *update*, 56, 60-66.
- Rifkin, A., Doddi, S., Karajgi, B., Borenstein, M., & Munne, R. (1994). Dosage of haloperidol for mania. *British Journal of Psychiatry*, 161, 113-116.
- Risinger, R. C., Risby, E. D., & Risch, S. C., (1994). Safety and efficacy of divalproex sodium in elderly bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 215-223.
- Schnur, D. B., Mukherjee, S., Sackeirn, H. A., Lee, C., & Roth, S.D. (1992). Symptomatic predictors of ECT response in medication-nonresponsive mania Patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53, 63-66.
- Schou, M. (1988). Effects of long-term lithium treatment on kidney function: an overview. *Journal of Psychiatry Research*, 22, 287-296.
- Silver, H., & Nassar, A. (1992). Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add on double-blind, placebo-controlled study, *Biological Psychiatry*, 31, 698-704.
- Stall, A.L., Banov, M., & Kollerener, M. (1994). Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 311-313.
- Suppes, T., Phillips, K. A., & Judd, C.R., (1994). Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biological Psychiatry*, 36, 338-340.
- Swann, A. C. (1995). Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 6-10.
- Thase, M.E., & Kupfer, D.J. (1987). Characteristics of treatment - resistant depression: In J. Zohar, R.M., Belmaker (Eds.). *Treating resistant depression*. New York: PMA Publishing.
- Tibballs, J. (1992). Acute toxic reaction to carbamazepine. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 121, 295-299.
- Waller, D. G., & Edwards, J. G. (1989). Lithium and the kidney: an update. *Psychological Medicine*, 19, 825-831.
- Zajacka, J. M. (1994). *Managing anxiety when complicated by other conditions*. Presentation at the Annual U. S. Psychiatric Mental Health Congress. Washington, D.C: November 17.
- Zajacka, J. M., & Ross, J. S. (1996). Treatment of depression complicated by anxiety. In: R. E., Heles, S. C., Yudofaky (Eds). *Practical clinical strategies In treating depression and anxiety disorders In A managed care environment*. Washington, DC: American Psychiatric Association.