

سرشناسه	مجبتي، الهام، ۱۳۶۲ -
عنوان و نام پديدآور	دارو در روان پزشي ۳ ويژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصي ۱۴۰۴ Kaplan 2022/ & Sadocks synopsis of psychiatry ترجمه و تلخيص الهام مجبتي.
مشخصات نشر	تهران: كارديا، ۱۴۰۳.
مشخصات ظاهري	۲۹۴ ص: جدول.
شابك	۷۷۳۰۰۰۰ ريال: 978-622-404-083-1 شابك دوره: 978-622-404-080-0
وضعيت فهرست نويسي	فيبا
يادداشت	كتاب حاضر ترجمه و تلخيص بخش هايي از كتاب
عنوان ديگر	"Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry ,12th. ed, 2022"
موضوع	اثر رابرت جوزف بولند، مارشال. وردون، پدرو روئيز است. چكيده روانپزشكي باليني. داروهاي روانپزشكي Psychotropic drugs داروهاي روانپزشكي -- اثريخشي Psychotropic drugs -- Effectiveness داروهاي روانپزشكي -- اثر فيزيولوژيكي Psychotropic drugs -- Physiological effect داروهاي روانپزشكي -- عوارض جانبي Psychotropic drugs -- Side effects بيماري هاي رواني -- دارو درماني Mental illness -- Chemotherapy بولند، رابرت جوزف Boland, Robert Joseph وردون، مارشال. Verduin, Marcia L. روئيز، پدرو، ۱۹۳۶ - م. Ruiz, Pedro كاپلان، هرولد، ۱۹۲۷- م. چكيده روانپزشكي باليني سادوك، بنجامين جيمز، ۱۹۳۳ - م. چكيده روانپزشكي باليني سادوك، ويرجينيا ا، ۱۹۳۸ - م. چكيده روانپزشكي باليني RM۳۱۵ ۷۸۸/۶۱۵ ۸۸۹۹۴۴۸ فيبا
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
شناسه افزوده	
رده بندي كنگره	
رده بندي ديويي	
شماره كتابشناسي ملي	
اطلاعات ركورد كتابشناسي	

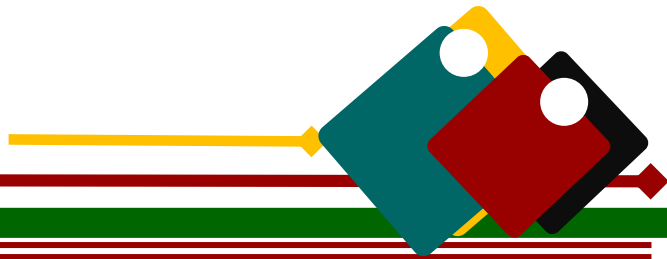
چاپ و ليتوگرافي: <b>رزيدنت يار</b>	دارو در روان پزشي ۳ ويژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصي ۱۴۰۴
نوبت چاپ: اول ۱۴۰۳	Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry 2022
تيراز: ۱۰۰ نسخه	ترجمه و تلخيص: دكتور الهام مجبتي
شابك: ۱-۰۸۳-۴۰۴-۶۲۲-۹۷۸	ناشر: انتشارات كارديا
شابك دوره: ۰-۰۸۰-۴۰۴-۶۲۲-۹۷۸	صفحه آرا: <b>رزيدنت يار - منيره اميري مقدم</b>
بهاء: ۷۷۳۰۰۰ تومان	طراح و گرافيست: <b>رزيدنت يار - مهرداد فيضي</b>

آدرس: تهران ميدان انقلاب - كارگر جنوبي - خيابان روانمهر - بن بست دولتشاهي پلاك ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۰۸، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶، شماره تماس ويژه: ۰۲۱-۹۱۰۹۵۹۶۷

[www.residenttyar.com](http://www.residenttyar.com)

هر گونه كپي برداري از اين اثر پيگرد قانوني دارد.



# دارو در روان پزشکی ۳



کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۴

KAPLAN & SADOCK'S SYNOPSIS OF PSYCHIATRY 2022

## ترجمه و تلخیص



دکتر الهام محبتی

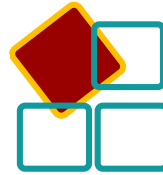
متخصص اعصاب و روان

رتبه ۶ بورد تخصصی ۱۳۹۸ کشور

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان



## فهرست مطالب



فصل ۲۱: سایکوفارماکولوژی	۹
فصل ۲۱-۱: داروهای ضد روان پریشی	۳۳
فصل ۲۱-۲: داروهای ضد افسردگی	۶۵
فصل ۲۱-۳: داروهای تثبیت‌کننده خلق و لیتیم	۱۱۵
فصل ۲۱-۴: داروهای ضد اضطراب	۱۶۱
فصل ۲۱-۵: داروهای مورد استفاده برای درمان اختلالات خواب	۱۸۵
فصل ۲۱-۶: داروهای محرک	۱۹۱
فصل ۲۱-۷: داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات مصرف مواد	۲۰۱
فصل ۲۱-۸: داروهای تقویت‌کننده شناختی	۲۲۳
فصل ۲۱-۹: داروهای مورد مصرف برای درمان اختلالات جنسی	۲۲۹
فصل ۲۱-۱۰: داروهای مورد استفاده برای درمان عوارض جانبی سایکوتروپیک	۲۳۵
فصل ۲۱-۱۱: مکمل‌های غذایی و مرتبط	۲۵۵
فصل ۲۲: سایر درمان‌های جسمی	۲۶۵



# سایکوفارماکولوژی

## Psychopharmacology

داروهای مورد استفاده برای درمان اختلالات روانپزشکی تحت عنوان داروهای سایکوتروپیک شناخته می‌شود. نکته: هیچ شواهدی برتری واضح هر داروی واحد را به عنوان درمان اختلالات روانی عمده نشان نمی‌دهد. تنها استثنا در این مورد داروی کلوزاپین است که توسط FDA به عنوان درمانی برای موارد اسکیزوفرنی مقاوم به درمان مورد تأیید قرار گرفته است.

### اثرات داروها بر بدن

- هر دو عامل ژنتیکی و محیطی بر پاسخ فرد نسبت به داروهای روان‌گردان و تحمل‌پذیری آن‌ها تأثیر می‌گذارد. بنابراین دارویی که ممکن است در بسیاری از بیماران مبتلا به یک اختلال مؤثر نباشد می‌تواند علائم را به طرز چشمگیری در افراد دیگر بهبود بخشد.

### مکانیسم داروهای روان‌گردان

یک دارو می‌تواند یک آگونیست برای گیرنده باشد به این معنی که فعالیت زیست‌شناختی خاصی را تحریک می‌کند یا یک آنتاگونیست باشد به این معنی که فعالیت زیست‌شناختی را مهار می‌کند.

برخی از داروها آگونیست جزئی هستند زیرا قادر به فعال‌سازی کامل یک گیرنده خاص نیستند.

برخی از داروهای روان‌گردان، از طریق اثرات بالینی، مکانیزم‌هایی غیر از تداخلات با گیرنده را ایجاد می‌کند. برای مثال لیتیم از طریق مهار مستقیم اینوزیتول ۱-فسفاتاز اثر می‌کند.

برخی تأثیرات دارویی ارتباط نزدیکی با اثرات سیناپسی خاص دارد. برای مثال اکثر داروهایی که سایکوز را درمان می‌کنند توانایی مسدود کردن گیرنده نوع ۲ دوپامین را دارند.



**Table 21-1**  
**Glossary of Receptor Drug Interactions**

Receptor Interaction	Definition	Examples and Comments
Agonist (full agonist)	A drug or medication that binds to a specific receptor producing an effect identical to that usually produced by the neurotransmitter affecting that receptor. Drugs are often designed as receptor agonists to treat a variety of diseases and disorders in which the original neurotransmitter is missing or diminished.	Full agonists include opioids such as morphine, methadone, oxycodone, hydrocodone, heroin, codeine, meperidine, propoxyphene, and fentanyl. Benzodiazepines act as agonists at the GABA receptor complex.
Antagonist	A compound that binds to a receptor that blocks or reduces the action of another substance (agonist) at the receptor site involved.  Antagonists that compete with an agonist for a receptor are <i>competitive antagonists</i> . Those that antagonize by other means are <i>noncompetitive antagonists</i> .	Flumazenil is a competitive benzodiazepine receptor antagonist. It competitively inhibits the activity at the benzodiazepine recognition site on the GABA/benzodiazepine receptor complex. It is the purest antagonist synthesized.  Drugs used in the treatment of schizophrenia block dopamine 2 receptors.  Examples of opioid antagonists include naltrexone and naloxone.
Partial agonist (mixed agonist)	A compound that (even when fully occupying a receptor) possesses affinity for a receptor, but elicits a partial pharmacologic response at the receptor involved. Partial agonists are often structural analogs of agonist molecules. If neurotransmitter concentrations are low, partial agonists may behave as an agonist. This is why these medications are sometimes called mixed agonists.	Buprenorphine is a partial agonist that produces typical opioid agonist effects and side effects, such as euphoria and respiratory depression, but its maximal effects are less than those of full agonists like heroin and methadone.  When used at low doses buprenorphine produces sufficient agonist effect to enable opioid-addicted individuals to discontinue the drugs with fewer withdrawal symptoms.
Inverse agonist	An inverse agonist is an agent that binds to the same receptor as an agonist for that receptor but produces the opposite pharmacologic effect.	Several inverse agonists are currently in clinical development. One particular example is R015-4513, which is the inverse agonist of the benzodiazepine class of drugs. R015-4513 and the benzodiazepines both utilize the same GABA binding site on neurons, yet R015-4513 has the opposite effect, producing severe anxiety rather than the sedative and anxiolytic effects associated with benzodiazepines.  Cannabinoid inverse agonists have been found to reduce appetite, the opposite of the craving effect associated with cannabis.

GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid.  
Table by Norman Sussman, M.D.

## داروهای ضد روان‌پریشی

### Antipsychotic Drugs

آنتاگونیست‌های سروتونین - دوپامین و داروهایی با اثر مشابه SGAها که به عنوان داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم یا غیر متعارف یا آتیپیکال نیز شناخته می‌شوند گروهی از داروهای متنوع دارویی هستند که تا حد زیادی جایگزین DRA های قدیمی‌تر شده‌اند. این داروها به طور قابل توجهی با کاهش خطر عوارض خارج هرمی (EPS) همراه می‌باشد. SGAها برخلاف داروهای ضد روان‌پریشی قبلی اثرات قابل توجهی روی هر دو سیستم دوپامین و سروتونین دارند. اکثر داروهای این گروه باعث افزایش وزن قابل توجهی می‌شوند که به نوبه خود پتانسیل را برای بروز دیابت شیرین افزایش می‌دهند به نظر می‌رسد الانزاپین و کلوزاپین بیشترین موارد افزایش وزن و دیابت ناشی از دارو را در بر می‌گیرند. FDA درخواست کرده است که همه‌ی SGAها دارای برچسب هشدار دهنده‌ای باشند چون بیمارانی که از داروها استفاده می‌کنند باید تحت نظارت دقیق باشند و در نظر گرفتن موارد زیر برای همه‌ی بیمارانی که SGAها برایشان تجویز شده است را توصیه می‌کنند.

- ۱- تاریخچه‌ی فردی و خانوادگی چاقی دیابت دیس لیپیدی فشار خون بالا و بیماریهای قلبی عروقی
- ۲- وزن و قد به طوری که شاخص توده‌ی بدنی قابل محاسبه باشد.
- ۳- دور کمر (در سطح ناف)
- ۴- BP یا فشار خون
- ۵- سطح گلوکز پلاسمای ناشتا
- ۶- پروفایل چربی ناشتا

بیماران مبتلا به دیابت باید تحت نظارت منظم شامل هموگلوبین (HbA1C) و دربرخی موارد سطوح انسولین باشند. در میان این داروها کلوزاپین جدا از بقیه قرار می‌گیرند. این دارو به خاطر عوارض جانبی (هماتولوژی) و نیاز به آزمایشهای خون هفتگی یک داروی خط اول محسوب نمی‌شوند. کلوزاپین گرچه در درمان مانیا و افسردگی بسیار موثر است، FDA ان را برای این موارد تجویز نکرده است. همه‌ی SDAها هنگامی که در افراد مسن مبتلا به روان‌پریشی مرتبط با زوال عقل استفاده می‌شوند دارای هشدار FDA در مورد عوارض جانبی هستند زیرا بیماران مسن مبتلا به روان‌پریشیهای مرتبط با زوال عقل در معرض خطر بالای مرگ (۱/۶ تا ۱/۷ برابر) در مقایسه با دارونما قرار دارند همه‌ی این داروها جز داروهای خط اول برای اسکیزوفرنیا به جز کلوزاپین هستند که ممکن است باعث ایجاد عوارض جانبی هماتولوژی شود که نیاز به نمونه گیری هفتگی خون دارد.

#### مکانیسم اثر

اثر احتمالی آنتی سایکوتیک SDA بلاک رسپتور های دوپامینی D2 است. SDA در مقایسه با تیپیک‌ها میزان بالاتری از تعاملات با زیر گروه رسپتور های سروتونین خصوصا 5HT2 دارد.



## اسکیزوفرنیا و اختلال اسکیزوافکتیو

SDAها برای درمان روانپریشی های حاد و مزمن از قبیل اسکیزوفرنیا و اختلال اسکیزوافکتیو هم در بزرگسالان و هم در نوجوانان مفید هستند. SDAها برای درمان علائم مثبت در اسکیزوفرنیا به اندازه‌ی داروهای ضد روانپریشی تیپیک (DRA) یا بهتر از آنها بوده و برتر از DRA برای درمان علائم منفی هستند. در مقایسه با افراد تحت درمان با DRAها افرادی که تحت درمان با SGAها قرار می‌گیرند عود کمتری دارند و نیاز به بستری مکرر کاهش می‌یابد، تعداد کمتر ویزیت اورژانس و تماس تلفنی کمتر با متخصص سلامت روان و درمان کمتر در برنامه های روزانه رخ می‌دهد... از آنجا که کلوزاپین اثرات جانبی بالقوه تهدید کننده زندگی دارد فقط برای بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای مقاوم به سایر داروهای ضد روانپریشی مناسب می‌باشد. اثر بخشی کلوزاپین ممکن است با افزایش ریسپریدون بهبود یابد چرا که منجر به افزایش غلظت کلوزاپین شده و گاهی اوقات منجر به بهبود بالینی چشمگیری می‌شود.

## اختلالات خلقی

اکثر SGAها به جز کلوزاپین برای درمان مانیای حاد مورد تایید FDA هستند بعضی از این داروها شامل آریپی پرازول، اولانزاپین، کویتاپین و کویتاپین XR نیز برای درمان نگه دارنده در اختلال دو قطبی به عنوان تک درمانی یا درمان کمکی تایید شده اند. SGAها علائم افسردگی را در افراد اسکیزوفرنی بهبود می‌بخشند کارآزمایی های بالینی نشان می‌دهند که همه‌ی SGA هادر اگمنت شدن با داروهای ضد افسردگی، در مدیریت حاد افسردگی اساسی نقش دارند.

امروزه الانزاپین همراه با فلوکستین برای درمان افسردگی مقاوم به درمان و آریپی پرازول و کویتاپین XR برای درمان کمکی داروهای ضد افسردگی در MDD تایید شده است کویتاپین و کویتاپین XR نیز در افسردگی دو قطبی تایید شده است. ترکیب ثابتی از الانزاپین و فلوکستین (Symbyax) برای درمان افسردگی دو قطبی حاد تایید شده است.

## سایر توصیه‌ها

حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا ظاهرا رفتار پرخاشگرانه یا خشونت آمیزی را از خود نشان میدهند SDAها برای درمان چنین پرخاشگرانه ای موثر هستند. همچنین دیگر موارد کاربرد off-table شامل دمانس ناشی از ایدز (AIDS) یا اختلالات طیف اوتیسم، اختلال توره، بیماری هاینتینگتون و سندرم لش نیهان می‌باشد. از ریسپریدون و الانزاپین برای کنترل پرخاشگری و خودزنی در کودکان استفاده شده است.

این داروها گاهی همزمان با داروهای محرک به کودکان مبتلا به ADHD که همزمان یا به اختلال نافرمانی مقابله ای یا اختلال سلوک مبتلا هستند تجویز می‌شوند SDAها مخصوصا الانزاپین، کویتاپین و کلوزاپین در افرادی که دیسکنزی دیررس شدید دارند مفید می‌باشند. SDAها برای درمان افسردگی سایکوتیک و برای سایکوز ثانویه به ترومای صرع دمانس یا داروهای درمانی نیز موثر هستند. درمان با SDAها خطر خودکشی و مسمومیت با آب را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا کاهش می‌دهد بیماران مبتلا به OCD مقاوم به درمان به SDAها پاسخ می‌دهند. برخی از بیماران مبتلا به اختلال شخصیت، شخصیت مرزی ممکن است با SDAها بهبود یابند. برخی از داده‌ها نشان می‌دهد که درمان با DRA های معمولی هنگامی که در اولین دوره روان -پریشی مصرف می‌شوند دارای اثرات حفاظتی در برابر پیشرفت اسکیزوفرنیا هستند.



## داروهای ضد افسردگی

### Antidepressant Drugs

#### مهارکننده های بازجذب سرتونین یا SSRI

فلوکستین اولین SSRI ایالت متحده است که به سرعت مورد استقبال متخصصان بالینی و نیز عموم مردم قرار گرفت زیرا گزارشهایی از پاسخهای چشمگیر بیماران به درمان افسردگی ظاهر شد. بیماران عوارض جانبی نظیر خشکی دهان، یبوست، خواب آلودگی، هایپوتنشن ارتواستاتیک و تاکی کاردی را که به همراه استفاده از ضد افسردگی های TCA و MAOI وجود داشت تجربه نمی کردند. FDA دارای فلووکسامین را به عنوان داروی ضد افسردگی تایید نکرده است.

**Table 21-15 Currently Approved Indications of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the United States for Adult and Pediatric Populations Other SSRIs**

	Citalopram (Celexa)	Escitalopram (Lexapro)	Fluoxetine (Prozac)	Fluvoxamine (Luvox)	Paroxetine (Paxil)	Sertraline (Zoloft)	Vilazodone (Viibryd)
Major depressive disorder	Adult	Adult	Adult <sup>a</sup> and pediatric	—	Adult <sup>b</sup>	Adult	Adult
Generalized anxiety disorder	—	Adult	—	—	Adult	—	—
OCD	—	—	Adult and pediatric	Adult and pediatric	Adult	Adult and pediatric	—
Panic disorder	—	—	Adult	—	Adult <sup>b</sup>	Adult	—
PTSD	—	—	—	—	Adult	Adult	—
Social anxiety disorder	—	—	—	—	Adult <sup>b</sup>	Adult	—
Bulimia nervosa	—	—	Adult	—	—	—	—
Premenstrual dysphoric disorder	—	—	Adult <sup>c</sup>	—	Adult <sup>d</sup>	Adult	—

گرچه همه ی SSRI ها به یک اندازه موثر هستند تفاوت های معنی داری در فارماکودینامیک، فارماکوکنتیک و عوارض جانبی وجود دارد. این توضیح می دهد که چرا برخی از بیماران نسبت به بیماران دیگر پاسخهای بالینی بهتری نسبت به SSRI های خاص دارند. عوارض جانبی مرتبط با کیفیت زندگی، مانند تهوع، اختلال عملکرد جنسی و افزایش وزن گاهی اوقات مزایای درمانی SSRI را کاهش می دهد. همچنین قطع ناگهانی آنها می تواند علائم ترک ناراحت کننده ای را داشته باشد. این مورد مخصوصا در مورد پاروکستین و SSRI هایی که نیم عمر کوتاهی دارند صادق است.



## فارماکوتیک

تفاوت اصلی SSRI های موجود عمدتاً نیم عمر آنهاست فلوکستین با نیم عمر ۴ الی ۶ روز طولانی ترین نیم عمر را دارد و نیم عمر متابولیت فعالش به ۹ الی ۷ روز می‌رسد نیم عمر سرتالین ۲۶ ساعت و نیم عمر متابولیت فعال آن ۳ تا ۵ روز است. نیم عمر سه داروی SSRI که متابولیت فعالی ندارند درمورد سیتالوپرام ۳۵ ساعت در مورد اس سیتالوپرام ۲۵ الی ۳۷ ساعت و در مورد پاروکستین ۲۱ ساعت و درمورد فلووکسامین ۱۵ ساعت می‌باشد.

همه‌ی SSRI ها بعد از مصرف خوراکی به خوبی جذب می‌شود و در عرض ۳ الی ۸ ساعت حداکثر اثرشان به دست می‌آید. جذب سرتالین در صورت مصرف همراه با غذا مختصری تقویت شود.

سرتالین، فلوکستین و پاروکستین حداکثر اتصال به پروتئین و اس سیتالوپرام حد اقل اتصال را دارد همه‌ی SSRI ها در کبد و توسط آنزیمهای CYP450 متابولیزه می‌شوند.

مهمترین تداخل دارویی بر اثر مهار متابولیسم داروهای همراه توسط SSRI بروز می‌کند.

هر یک از داروهای SSRI می‌تواند باعث کندی و یا مهار بسیاری از داروها شود فلووکسامین از این لحاظ مشکل سازترین داروی SSRI است که تاثیر قابل توجهی بر چندین آنزیم CYP دارد.

نمونه های بالینی مهم تداخلات آن عبارتند از :

- فلووکسامین و تئوفیلین بر اثر تداخل CYP1A2
- فلووکسامین و کلوزاپین بر اثر مهار CYP1A2
- فلووکسامین و آلپرازولام یا کلونازپام از طریق مهار CYP3A4

فلوکستین و پاروکستین اثرات چشمگیری بر ایزوآنزیم CYP2D6 دارند که ممکن است از طریق مهار تبدیل داروهای شبه افیون نظیر کدئین و هیدروکدن به اشکال فعال دارو مانع از اثر بخشی آن شوند بنابراین تجویز همزمان فلوکستین و پاروکستین همراه با مواد شبه اپیوایدی مانع از اثرات ضد درد این مواد می‌شود.

سرتالین و سیتالوپرام و اس سیتالوپرام کمتر از سایر داروهای SSRI تداخل دارویی ایجاد می‌کنند. فارماکوتیک ویلازودون (۵ تا ۸۰ میلی گرم) متناسب با دوز مصرفی است سطح پایدار پلاسما تقریباً ظرف ۳ روز به دست می‌آید دفع ویلازودون عمدتاً با متابولیسم کبدی با نیم عمرنهایی حدوداً ۲۵ ساعت انجام می‌شود.

## فارماکودینامیک

اعتقاد بر این است که SSRI ها اثرات درمانی خود را از طریق مهار بازجذب سروتونین اعمال می‌کنند.

آنها به دلیل اینکه تاثیر کمی در بازجذب نور اپی نفرین یا دوپامین دارند به این صورت نامگذاری شده اند. بعنوان یک قاعده دوزهای بالاتر اثر ضد افسردگی را افزایش نداده ولی ممکن است خطر عوارض جانبی را افزایش دهند.

سیتالوپرام و اس سیتالوپرام انتخابی ترین مهار کننده های بازجذب سروتونین هستند و اثر مهاری بسیار ناچیزی در بازجذب نور اپی نفرین و یا دوپامین دارند و میل ترکیبی بسیار کمی برای اتصال به رسپتورهای H1، گابا یا بنزودیازپین‌ها نشان می‌دهند.

فلوکستین بصورت ضعیف بازجذب نور اپی نفرین را مهار می‌کنند و به گیرنده های 5HT2C متصل می‌شوند. سرتالین به صورت ضعیفی بازجذب نور اپی نفرین و دوپامین را مهار می‌کند و پاروکستین در دوزهای بالاتر فعالیت آنتی کولینرژیک قابل توجهی دارد.

## داروهای تثبیت کننده خلق و لیتیم

### Mood Stabilizers and Lithium

لیتیم (Li) یونی تک ظرفیتی و عضوی از گروه فلزات قلیایی IA در جدول تناوبی است. لیتیم بعد از تجویز خوراکی به سرعت و به طور کامل جذب می‌شود. حداکثر غلظت سرمی در ۱ تا ۱/۵ ساعت با داروهای استاندارد و در ۴ تا ۴/۵ ساعت با فرآورده‌های آهسته رهش و کنترل رهش رخ می‌دهد. لیتیم به پروتئین متصل نمی‌شود، متابولیزه نمی‌شود و از طریق کلیه‌ها ترشح می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی ۱/۳ روز است و بعد از یک سال مصرف دارو به ۲/۴ روز می‌رسد.

لیتیم بسیار آهسته از BBB عبور می‌کند به همین دلیل است که مصرف بیش از حد آن لزوماً باعث مسمومیت نمی‌شود و مسمومیت لیتیم به آهستگی برطرف می‌شود. نیمه عمر حذف دارو در بالغین جوان ۱۸-۲۴ ساعت است در بچه‌ها این زمان کمتر و در بالغین مسن بیشتر است. در نارسایی کلیوی کلیرانس لیتیم کاهش می‌یابد. بعد از ۷-۵ روز مصرف منظم، تعادل ایجاد می‌شود. چاقی با افزایش کلیرانس لیتیم همراه است. ترشح لیتیم در بارداری کمی پیچیده است. ترشح آن در بارداری افزایش می‌یابد اما بعد از زایمان کاهش می‌یابد. لیتیم در شیر ترشح می‌شود و به مقدار ناچیزی در مدفوع و عرق دفع می‌شود. غلظت لیتیم در تیروئید و کلیه بیشتر از سطح سرمی است.

اثر لیتیم در تثبیت کننده‌ی خلق مبهم است شاید تغییر در انتقال یونی و اثر روی نوروترنسمیترها و نوروپپتیدها، مسیر انتقال سیگنال و تأثیر روی پیام‌بر ثانویه، مکانیسم اثر آن می‌باشد.

#### اندیکاسیون‌های درمانی

#### اختلال دوقطبی یک

##### اپیزود مانیا

لیتیم مانیای حاد را کنترل می‌کند و از عود آن در تقریباً ۸۰٪ از افراد مبتلا به اختلال دوقطبی یک و در درصد نسبتاً کوچکی از افراد با دوره‌های مختلط (مانیا و افسردگی)، اختلالات دوقطبی تند چرخشی یا تغییرات خلقی در انسفالوپاتی جلوگیری می‌کند. اثر لیتیم به آهستگی شروع می‌شود و اثر آنتی مانیک آن یک تا سه هفته طول می‌کشد بنابراین بنزودیازپین، SDA، DRA یا والپروئیک اسید معمولاً در چند هفته‌ی اول تجویز می‌شود. بیماران مبتلا به دیسفوریک مانیا، rapid cycling، کوموربیدیتی با مصرف Substance یا ارگانوسیتی کمتر از مانیای کلاسیک به لیتیم پاسخ می‌دهند.



### افسردگی دوقطبی

لیتیم در درمان افسردگی مرتبط با اختلال دوقطبی یک مؤثر است. همچنین در درمان Severe MDD به عنوان درمان تکمیلی مؤثر است. ترکیب لیتیم با والپروات یا کاربامازپین به خوبی تحمل می‌شود. وقتی فردی در حال مصرف لیتیم دچار افسردگی می‌شود، تشخیص افتراقی‌هایی که مطرح است شامل: کم‌کاری تیروئید ناشی از لیتیم، سوء مصرف مواد و عدم رعایت رژیم درمانی لیتیم می‌باشد. یک اپروچ درمانی می‌تواند افزایش دوز لیتیم تا ۱-۱/۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر باشد. به طور متناوب ممکن است ما آن را با والپروات یا کاربامازپین تقویت کنیم.

اپروچ دیگر اضافه کردن هورمون‌های تیروئید ۲۵ میکروگرم در روز لیوتیرونین حتی در صورتی که فانکشن تیروئید طبیعی باشد، می‌باشد. اپروچ دیگر استفاده از داروهای ضدافسردگی یا ECT می‌باشد. بعد از برطرف شدن دوره‌ی افسردگی حاد در صورت تحمل بالینی، سایر درمان‌ها باید به نفع تک‌درمانی با لیتیم کاهش یابد.

### درمان نگهدارنده یا Maintenance

درمان نگهدارنده با لیتیم به طور برجسته‌ای دفعات، شدت و طول مدت اپیزودهای افسردگی و مانیا را در اختلال دوقطبی یک کاهش می‌دهد. لیتیم پیشگیری نسبتاً مؤثری برای مانیا در مقایسه با افسردگی دارد. در بیمار نوجوان، بیمارانی که سابقه‌ی خانوادگی اختلال دوقطبی یک دارند، سیستم حمایتی ضعیفی دارند، هیچ عامل تسریع‌کننده‌ای برای نخستین حمله‌شان وجود نداشته است، اولین حمله‌شان جدی بوده است، در معرض خطر زیادی از نظر خودکشی قرار دارند، نخستین حمله‌شان به طور ناگهانی شروع شده است، نخستین حمله‌شان به صورت مانیا بوده است، درمان نگهدارنده با لیتیم را باید برای این دسته از افراد در نظر داشت. لیتیم میزان بروز خودکشی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی یک را ۶-۷ برابر کاهش می‌دهد. لیتیم همچنین در درمان اختلال سیکلوتیمی شدید نیز مؤثر است.

عاقلاًنه است که بر اساس مشاهدات متعدد درمان نگهدارنده را بعد از اولین دوره‌ی مانیا شروع کنید زیرا هر دوره از مانیا خطر دوره‌های بعدی را افزایش می‌دهد. دوم اینکه در بین افرادی که به لیتیم پاسخ می‌دهند بعد از قطع مصرف لیتیم موارد عود ۲۸ برابر افزایش می‌یابد. سوم اینکه بنا بر گزارش‌های موردی، بیمارانی بوده‌اند که ابتدا به لیتیم پاسخ می‌داده‌اند، قطع کرده‌اند و با وقوع حملات بعدی دیگر پاسخ نداده‌اند.

درمان مداوم با لیتیم اغلب با افزایش کارایی و کاهش مرگ و میر همراه است؛ بنابراین یک دوره‌ی افسردگی یا مانیا که بعد از مدت کوتاهی از نگهدارنده‌ی لیتیم رخ می‌دهد لزوماً نشان‌دهنده‌ی شکست در درمان نیست. با این حال درمان با لیتیم به تنهایی ممکن است بعد از چند سال مصرف موفق، اثربخشی خود را از دست بدهد. در این صورت درمان مکمل با کاربامازپین یا والپروات ممکن است مفید باشد. دوز لیتیم در درمان نگهدارنده بایستی طوری تنظیم شود که غلظت پلاسمایی دارو کمی کمتر از میزان مورد نیاز برای درمان مانیای حاد باشد. در صورتی که قرار است مصرف لیتیم قطع شود باید دوز دارو به آهستگی کاهش یافته و قطع شود. قطع ناگهانی مصرف لیتیم با افزایش خطر عود حملات مانیا و افسردگی همراه است.

### اختلال افسردگی اساسی

لیتیم در درمان بلندمدت افسردگی ماژور مؤثر است اما اثربخشی آن بیش از داروهای ضدافسردگی نیست. شایع‌ترین نقش لیتیم در اختلال افسردگی ماژور، داروی کمکی در کنار داروهای آنتی‌دپرسانت‌ها است و در بیمارانی که به کار می‌رود که به داروی ضدافسردگی

## داروهای ضد اضطراب

### Anxiolytic Drugs

بنزودیازپین‌ها و داروهایی که بر گیرنده گابا اثر می‌گذارند:

اولین بنزودیازپینی که معرفی شد کلردیازپوکساید بود. نام بنزودیازپین‌ها از روی ساختار مولکولی‌شان گرفته شده است. همه آنها از طریق رسپتورهای بنزودیازپینی عمل می‌کنند و در واقع فعالیت گابا را تعدیل می‌کنند. داروهای غیر بنزودیازپینی مانند زولپیدم و زالپلون و اس زوپیکلون از طریق باند شدن با رسپتوری که خیلی به رسپتور بنزودیازپین نزدیک است اثر می‌کنند. فلومازنیل انتاگونیسست رسپتور بنزودیازپین است که برای رفع خواب‌الودگی یا مسمومیت ایجاد شده توسط بنزودیازپین‌ها بکار می‌رود.

**Table 21-43 Preparations and Doses of Medications Acting on the Benzodiazepine Receptor Available in the United States**

Medication	Brand Name	Dose Equivalent	Usual Adult Dose (mg)	How Supplied
Diazepam	Valium	5	2.5–40.0	2-, 5-, and 10-mg tablets 15-mg slow-release tablets
Clonazepam	Klonopin	0.25	0.5–4.0	0.5-, 1.0-, and 2.0-mg tablets
Alprazolam	Xanax	0.5	0.5–6.0	0.25-, 0.5-, 1.0-, and 2.0-mg tablets 1.5-mg sustained-release tablet
Lorazepam	Ativan	1	0.5–6.0	0.5-, 1.0-, and 2.0-mg tablets 4 mg/mL parenteral
Oxazepam	Serax	15	15–120	7.5-, 10.0-, 15.0-, and 30.0-mg capsules 15-mg tablets
Chlordiazepoxide	Librium	25	10–100	5-, 10-, and 25-mg capsules and tablets
Clorazepate	Tranxene	7.5	15–60	3.75-, 7.50-, and 15.00-mg tablets 11.25- and 22.50-mg slow-release tablets
Midazolam	Versed	0.25	1–50	5 mg/mL parenteral 1-, 2-, 5-, and 10-mL vials
Flurazepam	Dalmane	15	15–30	15- and 30-mg capsules
Temazepam	Restoril	15	7.5–30.0	7.5-, 15.0-, and 30.0-mg capsules
Triazolam	Halcion	0.125	0.125–0.250	0.125- and 0.250-mg tablets
Estazolam	ProSom	1	1–2	1- and 2-mg tablets
Quazepam	Doral	5	7.5–15.0	7.5- and 15.0-mg tablets
Zolpidem	Ambien Ambien CR	10 5	5–10 6.25–12.5	5- and 10-mg tablets 6.25- and 12.5-mg tablets
Zaleplon	Sonata	10	5–20	5- and 10-mg capsules
Eszopiclone	Lunesta	1	1–3	1-, 2- and 3-mg tablets
Flumazenil	Romazicon	0.05	0.2–0.5/min	0.1 mg/mL 5- and 10-mL vials



چون بنزودیازپین‌ها اثرات Sedative و ضد اضطرابی سریعی دارند شایع‌ترین داروهایی هستند که برای درمان حاد بی‌خوابی، اضطراب و آژیتاسیون و اضطراب همراه با هر اختلال روانپزشکی بکار می‌رود. از طرفی بنزودیازپین‌ها کاربرد های دیگری مانند anesthetic، ضد تشنج و شل‌کننده عضلانی و درمان ارجح کاتاتونیا می‌باشد. به دلیل ریسک وابستگی سایکولوژیکال و فیزیکی، در مصرف طولانی مدت بنزودیازپین‌ها، اندیکاسیون ادامه مصرف آنها باید مورد ارزیابی قرار بگیرد. بهتر است بنزودیازپین‌ها در کنار سایکوتراپی استفاده شود. در بسیاری از اختلالات اضطرابی و افسردگی، بنزودیازپین‌ها به عنوان ادجوانت در کنار SSRI و SNRI بکار می‌رود.

### عملکرد فارماکولوژیک:

همه بنزودیازپین‌ها به جز کلرازپات به دنبال تجویز خوراکی کاملاً جذب می‌شوند و در عرض ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت به پیک سطح سرمی می‌رسند. آنهایی که زودتر به پیک سطح پلاسمایی می‌رسند و فعالیتشان شروع می‌شود شامل دیازپام، لورازپام، آلپرازولام، تریازولام و استازولام است.

این شروع اثر سریع برای فردی که می‌خواهد با یک Single dose اپیزود اضطرابی خود را از برطرف کند و یا می‌خواهد سریع بخوابد بکار می‌رود.

لورازپام و میدازولام جذب سریع بعد از تجویز IM دارند

### بنزودیازپین‌های طولانی اثر:

دیازپام، کلونازپام، فلورازپام، کلردیازپوکساید، کلرازپات و کوآپام نیمه عمری بین ۳۰-۱۰۰ ساعت دارند و به عنوان بنزودیازپین طولانی اثر شناسایی می‌شوند.

چون رسیدن به Steady state ممکن است تا دو هفته طول بکشد فرد ممکن است علائم و نشانه‌های مسمومیت را ۷-۱۰ روز بعد از شروع درمان تجربه کند در حالی که بنظر می‌رسد دوز دارو در محدوده درمانی باشد.

از لحاظ بالینی نیمه عمر به تنهایی Therapeutic action بنزودیازپین‌ها را تعیین نمی‌کند

توزیع، شروع و خاتمه فعالیت یک سینگل دوز بنزودیازپین بیشتر توسط حلالیت آن‌ها در چربی تعیین می‌شود و نه توسط نیمه عمر. فرآورده‌هایی که با حلالیت بالای در چربی هستند مانند دیازپام و آلپرازولام، به سرعت از طریق GI جذب شده و به سرعت توسط انتشار غیرفعال در امتداد شیب غلظت در مغز توزیع شده و منجر به شروع سریع اثر دارو می‌شوند.

به هر حال همان‌طور که غلظت دارو در مغز افزایش می‌یابد در جریان خون کاهش می‌یابد. گرادیان غلظت برعکس می‌شود بنابراین دارو مغز را ترک می‌کند و در نتیجه اثر دارو افت می‌کند. دارویی مثل لورازپام که نیمه عمر کوتاه‌تر از دیازپام داشته و حلالیت در چربی نیز کمتر است، شروع اثر آن بعد از مصرف یک دوز منفرد کندتر است برای اینکه جذب و ورود آن به مغز خیلی کندتر است با این وجود طول مدت اثر دارو در بدن بعد از یک دوز واحد، طولانی است.

هم زمان بیشتری طول می‌کشد تا لورازپام وارد مغز شود و هم زمان بیشتری می‌کشد تا از مغز خارج شود و غلظت آن کم شود.

در دوزهای مصرفی طولانی مدت و مصرف مزمن، برخی از این تفاوت‌ها به دلیل اینکه سطوح مغزی در تعادل با سطوح خونی، پایدارتر و سازگارتر می‌باشد، قابل مشاهده نیستند ولی دوزهای اضافی همواره باعث ایجاد عملکردی سریع‌تر اما کوتاه‌تر در مورد دیازپام نسبت به لورازپام می‌شوند.

بنزودیازپین‌ها به طور گسترده‌ای در بافت چربی توزیع می‌شوند در نتیجه داروها ممکن است بعد از قطع مصرف، مدت طولانی‌تری نسبت

## داروهای مورد استفاده برای درمان اختلالات خواب

### Medications for Sleep Disorders

#### آگونیست‌های گابای غیربنزودیازپینی

تعدادی از بنزودیازپین‌ها مانند فلورازپام، تمازپام، کوازپام، استازولام و تریازولام معمولاً برای خواب استفاده می‌شوند. تمازپام، فلورازپام و تریازولام بنزودیازپین‌هایی هستند که برای بی‌خوابی مصرف می‌شوند. آگونیست‌های غیربنزودیازپینی مانند زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون که به اصطلاح Z-drug نام دارند شبیه این داروها هستند زیرا در مکانی نزدیک به گیرنده بنزودیازپین متصل می‌شوند.

#### اثر دارویی

زالپلون، زولپیدم و اس‌زوپیکلون از نظر ساختاری متمایز بوده و در اتصال آن‌ها به زیرواحدهای گیرنده گابا متفاوت هستند. زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون برای زیرواحدهای خاص گیرنده گابای انتخابی عمل می‌کنند که این ویژگی باعث می‌شود این دارو اثرات خواب‌آوری داشته باشد ولی اثرات شل‌کنندگی عضلات و ضدتشنج ندارند.

زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون بعد از تجویز خوراکی به سرعت و به خوبی جذب می‌شوند گرچه اگر با غذا مصرف شوند، جذب آن‌ها تا یک ساعت به تأخیر می‌افتد.

غلظت زولپیدم در ۱/۶ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد و نیمه عمر آن ۲/۶ ساعت است. غلظت زالپلون طی یک ساعت به اوج غلظت پلاسمایی می‌رسد و نیمه عمر یک ساعته دارد. غلظت اس‌زوپیکلون طی یک ساعت به اوج غلظت پلاسمایی می‌رسد. اگر فوراً بعد از یک وعده غذایی پرچرب یا سنگین مصرف شود اوج آن تقریباً یک ساعت به تأخیر می‌افتد و اثرات اس‌زوپیکلون را در شروع خواب کاهش می‌دهد. نیمه عمر حذف مرحله نهایی در بزرگسالان سالم حدود ۶ ساعت است. اس‌زوپیکلون به طور ضعیفی به پروتئین پلاسمای (۵۲-۵۹٪) متصل می‌شود.

متابولیسم سریع و نداشتن متابولیت فعال از تجمع زالپلون، زولپیدم و اس‌زوپیکلون در بدن جلوگیری می‌کند (در مقایسه با مصرف طولانی مدت بنزودیازپین‌ها). مشابه بنزودیازپین، فلومازنیل می‌تواند اثرات سایکوموتور، آمنزیا و سدیشن (sedation) در اثر زولپیدم، زالپلون را معکوس کند.



## اندیکاسیون‌های درمانی

### (۱) بی‌خوابی

زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون نیز فقط برای بی‌خوابی تجویز می‌شود. گرچه این داروهای Z معمولاً با بی‌خوابی برگشت‌پذیر بعد از قطع مصرف آن‌ها برای دوره‌های کوتاه همراه نیستند ولی برخی از بیماران در چند شب اول بعد از قطع مصرف، مشکلات بیشتری را در خواب تجربه می‌کنند.

مصرف زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون برای دوره‌های بیشتر از یک ماه با عوارض جانبی تأخیری همراه نیست. هیچ‌گونه تحمل به هیچ یک از شاخص‌های اندازه‌گیری خواب در آزمایش‌های بالینی اس‌زوپیکلون طی ۶ ماه مشاهده نشد.

گاما هیدروکسی بوتیرات (GHB) برای درمان نارکولپسی تأیید شده است و خواب موج آهسته را بهبود می‌بخشد. این دارو آگونیست رسپتور GABA<sub>A</sub> می‌باشد.

گاما هیدروکسی بوتیرات این ظرفیت را دارد که ولع دارو را کاهش دهد و هم منجر به وابستگی، Abuse، تشنج absence شود که نتیجه فعالیت پیچیده آن در سیستم دوپامینرژیک تگمنتال می‌باشد.

### بیماری پارکینسون

برخی افراد با بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک با مصرف طولانی مدت زولپیدم، کاهش برادی کینزی و رژی‌دیتی داشته‌اند. زولپیدم با دوز ۱۰ mg، ۴ بار در روز می‌تواند بدون sedation برای سال‌ها تحمل شود.

### اقدامات احتیاطی و واکنش‌های جانبی

به طور کلی زولپیدم و زالپلون به خوبی تحمل می‌شوند. تعداد کمی از افراد با مصرف دوزهای ۱۰ mg زولپیدم در روز و دوزهای بالای ۱۰ mg در روز زالپلون دچار سرگیجه، خواب‌آلودگی، دیس‌پپسی یا اسهال می‌شوند. زولپیدم و زالپلون در شیر مادر ترشح می‌شود و بنابراین برای مصرف در مادران شیرده ممنوع است. دوز مصرفی زولپیدم و زالپلون باید در افراد مسن و افراد مبتلا به نارسایی کبدی کاهش یابد.

زولپیدم با رفتار اتوماتیک و آمنزیا همراه بوده است. در موارد نادر زولپیدم ممکن است باعث توهم و ایجاد تغییرات رفتاری شود. تجویز همزمان زولپیدم و SSRIها ممکن است مدت زمان توهم‌ها را در بیماران مستعد افزایش دهد. اس‌زوپیکلون در مورد عوارض جانبی درد، خشکی دهان و طعم ناخوشایند در افراد مسن رابطه دوز پاسخ را نشان می‌دهد.

زولپیدم و زالپلون در صورت قطع بعد از مصرف طولانی مدت و با دوز بالا، علائم ترک خفیف ایجاد می‌کند که می‌تواند یک روز به طول بینجامد. فردی که زولپیدم مصرف می‌کند به ندرت میزان مصرف روزانه خود را تا ۴۰-۳۰ mg در روز می‌رساند. قطع ناگهانی چنین دوز بالایی از زولپیدم ممکن است باعث علائم ترک برای چهار روز یا بیشتر شود. تحمل نسبت به اثرات خواب‌آلودگی زولپیدم و زالپلون ایجاد نمی‌شود.

### تداخلات دارویی

این داروها هنگام مصرف با سایر داروهای تضعیف‌کننده CNS مانند الکل، باربیتورات‌ها، مخدرها و داروهای مشابه، خطرناک‌ترین داروها هستند. سایمتیدین باعث افزایش غلظت زالپلون در پلاسما می‌شود. ریفامپین، فنی‌توئین، کاربامازپین و فنوباریتال، متابولیسم زالپلون را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.



## داروهای محرک

### Stimulant Drugs

داروهای محرک، هوشیاری، انرژی، خلق و انگیزه را بالا می‌برند. به دلیل اینکه اثرات فیزیولوژیک نوروترنسمیتر اپی نفرین را تقلید می‌کنند به آن‌ها سمپاتومیمتیک نیز می‌گویند. معمولاً این داروها برای درمان علائم کاهش تمرکز و هایپراکتیویته در کودکان و بالغین با اختلال ADHD استفاده می‌شود.

ممکن است بیماران ADHD به صورت متناقض، اثرات آرام‌بخشی دارو را ذکر کنند. سمپاتومیمتیک‌ها همچنین برای افزایش هوشیاری (alertness) در ناکولپسی تأیید شده است. سمپاتومیمتیک‌ها همچنین در درمان اختلالات شناختی خاصی که منجر به افسردگی ثانویه و آپاتی عمیق می‌شوند (مثل ایدز (AIDS)، MS، افسردگی بعد از استروک (stroke)، دمانس بعد از استروک و آسیب بسته سر) به کار می‌روند. همین‌طور در آگمنت شدن به آنتی دپرسانت (AD) در درمان افسردگی‌های مقاوم به درمان استفاده می‌شود. اتوموکستین به دلیل استفاده در درمان ADHD علی‌رغم محرک نبودن، در این دسته قرار گرفته است.

#### فعالیت فارماکولوژیک

تمامی این داروها به خوبی در دستگاه گوارش جذب می‌شوند. آمفتامین (Adderall) و دکستروآمفتامین (Dexedrine, Dextrostat) طی ۲ الی ۳ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسند و نیمه عمر آن ۶ ساعت است.

متیل فنیدیت به صورت Immediate release (ریتالین)، به صورت Ritalin sustained release و به صورت Extended release (Concerta) موجود می‌باشد. حداکثر غلظت پلاسمایی برای ریتالین ۱ الی ۲ ساعت، برای Ritalin sustained release ۴ تا ۵ ساعت و برای Extended release ۶ تا ۸ ساعت می‌باشد. نیمه عمر ریتالین ۲ الی ۳ ساعت، نیمه عمر Ritalin sustained release ۴ الی ۶ ساعت و نیمه عمر Extended release ۱۲ ساعت می‌باشد.

Dexmethylphenidate یا فوکالین (Focalin) طی ۳ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد و دو بار در روز تجویز می‌شود. Lisdexamfetamine dimesylate که تحت عنوان L-لیزین-D-آمفتامین یک (Vyvanse) نیز شناخته می‌شود یک prodrug آمفتامین است. در این فرمولاسیون دکستروآمفتامین با آمینواسید L-lysine ترکیب شده که با تجزیه جزء Lysine توسط آنزیم‌های داخل RBC فعال می‌شود و وارد جریان خون می‌گردد. این مکانیسم موجب طولانی شدن اثر دارو می‌شود و ریسک Abuse این دارو را کم می‌کند. این دارو در درمان ADHD در کودکان ۶ سال به بالا و بالغین به کار می‌رود. ایمنی و کارایی در کودکان ۳ تا ۵ سال مشخص نیست. در مقایسه با آدرال که تقریباً ۷۵٪ دکستروآمفتامین و ۲۵٪ لووآمفتامین دارد لیس دکس آمفتامین در اکثر موارد بهتر تحمل می‌شود و در برخی بیماران بهبودی بیشتری را در مصرف با ایزومر میکس تجربه می‌کنند.



متیل فنیدیت، دکستروآمفتامین و آمفتامین سمپاتومیمتیک‌های با عمل غیرمستقیم هستند و دارای اثر اولیه آزادسازی پره سیناپتیک کاتکول آمین‌ها می‌باشد. اثربخشی بالینی آن‌ها مرتبط با آزادسازی دوپامین و نوراپی نفرین است. دکستروآمفتامین و متیل فنیدیت مهارکننده‌های ضعیف بازجذب کاتکول آمین و MAOI می‌باشند.

مکانیسم اثر مدافینیل ناشناخته است. نارکولپسی و کاتاپلکسی از کمبود Hypocretin (نوروپپتید هیپوتالاموس) ناشی می‌شود. نورون‌های تولید کننده هیپوکرتین پس از تجویز مدافینیل فعال می‌شوند. مدافینیل از طریق مکانیسم دوپامینرژیک کار نمی‌کند. مدافینیل قابلیت آگونیستی  $\alpha_1$  آدرنرژیک دارد همین مکانیسم wakefulness دارو است چون پرازوسین و آنتاگونیست‌های  $\alpha_1$  آدرنرژیک می‌توانند این اثر مدافینیل را کم کنند. برخی شواهد مطرح کننده این هستند که مدافینیل بازجذب نوراپی نفرین را مهار می‌کند. آرمدافینیل یک R-انانتیومر مدافینیل است و هر دو دارو اثربخشی و عوارض جانبی مشابه دارند.

## مصارف درمانی

### ۱- اختلال کم توجهی - بیش‌فعالی (ADHD)

مقلدهای سمپاتیک داروهای خط اول درمان ADHD در کودکان هستند و در ۷۵٪ موارد مؤثرند. متیل فنیدیت و دکستروآمفتامین به یک میزان مؤثرند (Efficacy مساوی است). اثرات آن‌ها ظرف ۳۰-۱۵ دقیقه ظاهر می‌شود. مقلدهای سمپاتیک رفتارهای مقابله جویانه همراه ADHD را کاهش می‌دهد. بسیاری از افراد در تمام طول تحصیل و پس از آن، داروهای فوق را مصرف می‌کنند. در اشخاصی که به مقلدهای سمپاتیک پاسخ می‌دهند، استفاده از این داروها ممکن است در موفقیت تحصیلی نقش اساسی را ایفا کند.

مقلدهای سمپاتیک علائم اصلی ADHD یعنی بیش‌فعالی، تکانشگری و بی‌توجهی را بهبود می‌بخشند و سبب بهبود روابط اجتماعی با معلمین، خانواده، سایر بزرگسالان و همسالان می‌شوند. موفقیت درمان درازمدت ADHD با مقلدهای سمپاتیک که بر روی اکثر مجموعه علائم مختلف ADHD از دوران کودکی تا بزرگسالی مؤثر است مؤید مدلی است که بر طبق آن ADHD بر اثر یک عدم توازن عصبی، شیمیایی، ژنتیکی ایجاد می‌شود و این عدم توازن نیازمند درمان دارویی در تمام طول عمر است.

متیل فنیدیت رایج‌ترین دارویی است که در ابتدای درمان تجویز می‌شود و دوز مصرفی آن ۱۰-۵ mg هر ۴-۳ ساعت است. مقدار مصرف دارو را می‌توان تا حداکثر ۲۰ mg چهار بار در روز یا ۱ mg/kg در روز افزایش داد. مصرف ۲۰ mg شکل پیوسته رهش ریتالین دارو ۶ ساعت اثر درمانی دارد و نیاز به مصرف دارو در مدرسه را رفع می‌کند. این روش تجویز دارو مورد تأیید بسیاری از متخصصین است هر چند سایر صاحب‌نظران معتقد هستند شکل دارویی فوق کمتر از شکل فوری رهش مؤثر است. هر ۱ mg دکستروآمفتامین تقریباً دو برابر قوی‌تر از ۱ mg متیل فنیدیت است و اثرات درمانی آن ۸-۶ ساعت طول می‌کشد. ۷۰ درصد افرادی که به یک نوع مقلد سمپاتیک پاسخ نمی‌دهند، به نوع دیگری از این داروها پاسخ می‌دهند.

پیش از آنکه از خانواده دارویی دیگری شروع شود باید تمامی مقلدهای سمپاتیک امتحان شود. در گذشته معتقد بودند که مقلدهای سمپاتیک، تیک را تشدید می‌کند و به همین دلیل مصرف آن‌ها را در افرادی که علاوه بر ADHD دچار اختلالات تیک هم هستند مجاز نمی‌دانستند؛ این حکم کلی اخیراً زیر سؤال رفته است زیرا گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر اینکه بیماران مذکور، دوزهای کوچک مقلد سمپاتیک را به خوبی تحمل می‌کنند بدون اینکه شدت و فرکانس تیک در آن‌ها افزایش یابد. داروهای جایگزین مقلد سمپاتیک در درمان ADHD عبارتند از: بوپروپیون، ونلافاکسین، گوانفسین، کلونیدین و داروهای سه حلقه‌ای.

## داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات مصرف مواد

### Medications for Substance Use Disorders

این داروها گروه‌های متفاوتی از نظر ساختاری هستند که جهت مدیریت درد استفاده می‌شود و به نام نارکوتیک‌ها (Narcotic) هم خوانده می‌شود. با وجود اثر ضددردی بسیار مؤثر اغلب موجب وابستگی شده و به مصرف تفریحی تغییر می‌کند. شایع‌ترین آگونیست‌های اوپیوئیدی جهت کاهش درد شامل: مورفین، هیدرومورفون، کدئین، مپریدین، اکسی کدون، بوپرنورفین، هیدروکدون، ترامادول و فنتانیل می‌باشد. هروئین به عنوان ماده‌ی خیابانی است. متادون هم در مدیریت درد و هم در درمان اعتیاد به اوپیوئیدها استفاده می‌شود. فارماکولوژی سیستم اوپیوئید پیچیده است. انواع مختلفی از رسپتورهای اوپیوئیدی وجود دارد که رسپتورهای اوپیوئیدی  $\mu$  (مو) و  $\kappa$  (کاپا) فانکشن متضادی در سیستم اندوژن دارند. همه ترکیباتی که در بالا نام برده شد، آگونیست  $\mu$  هستند و به عنوان نارکوتیک آنالژزیک می‌باشند. با این حال اثرات آنالژزیک در اثر عمل آگونیستی روی رسپتور  $\kappa$  هم به دست می‌آید. بوپرنورفین اثرات رسپتوری میکس دارد که ابتدا یک آگونیست  $\mu$  و آنتاگونیست  $\kappa$  هم هست.

Table 21-52 U and K-Opiate Receptors

Receptor	Agonist Effects	Antagonist Effects
Mu ( $\mu$ )	Analgesia Euphoria Antidepressant Anxiety	Anxiety Hostility
Kappa ( $\kappa$ )	Analgesia Dysphoria Depression	Antidepressant

علاقه جدیدی پیش آمده که از برخی از این داروها به عنوان درمانی جایگزین در برخی از بیماران با افسردگی مقاوم به درمان و همین‌طور درمان رفتار cutting در بیماران شخصیت مرزی استفاده شود. این مصارف off-label به علت این واقعیت که مصرف معمول اوپیوئیدها منجر به وابستگی و تحمل شده و باعث مصرف maladaptive، نقص فانکشن و علائم ترک می‌شود، محدود گشته است.



## اثرات فارماکولوژیک

متادون و بوپرنورفین به سرعت از دستگاه گوارشی جذب می‌شوند. متابولیسم گذر اول کبدی به شکل خاصی فراهم زیستی داروها را به طرق مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای متادون آنزیم‌های کبدی فراهم زیستی دارو را به نصف کاهش می‌دهد که به راحتی توسط dose adjustment قابل مدیریت است. متابولیسم گذر اول روده‌ای و کبدی تقریباً به طور کامل فراهم زیستی مصرف خوراکی بوپرنورفین را حذف می‌کند. وقتی بوپرنورفین جهت opioid detoxification استفاده می‌شود به صورت فرمولاسیون زیرزبانی مایع یا قرص داده می‌شود.

حداکثر غلظت پلاسمایی متادون خوراکی در عرض ۶-۲ ساعت به دست می‌آید و نیمه عمر پلاسمایی در ابتدا ۶-۴ ساعت در افرادی که تجربه مصرف مواد افیونی نداشته‌اند و ۳۶-۲۴ ساعت بعد از مصرف مداوم هر نوع ماده افیونی می‌باشد. متادون به شدت به پروتئین متصل است و به طور گسترده‌ای در بدن پخش می‌شود. حذف بوپرنورفین زیرزبانی در دو فاز رخ می‌دهد. فاز اولیه با نیمه عمر ۵-۳ ساعت، فاز نهایی با نیمه عمر بیش از ۲۴ ساعت. بوپرنورفین به آرامی از محل اتصال گیرنده جدا می‌شود به همین خاطر است که این دارو را یک روز در میان می‌توان مصرف کرد.

بوپرنورفین، پارشیال آگونیست رسپتور  $\mu$ ، آنتاگونیست قوی رسپتور  $\kappa$  است. بوپرنورفین در گیرنده سیگما نه یک آگونیست و نه یک آنتاگونیست است.

## اندیکاسیون‌های درمانی

### متادون

متادون جهت سم‌زدایی کوتاه مدت (۳۰-۷ روز)، سم‌زدایی طولانی مدت (تا ۱۸۰ روز) و درمان نگهدارنده (درمان بیش از ۱۸۰ روز) در افراد وابسته به اوپیوئید مورد استفاده قرار می‌گیرد. سم‌زدایی متادون صرفاً در کلینیک‌های طراحی شده برای برنامه درمانی نگهدارنده متادون، بیمارستان‌ها و زندان‌ها در دسترس می‌باشد.

شرکت در برنامه متادون خطر مرگ را تا ۷۰٪ کاهش می‌دهد. مصرف مواد غیرقانونی و سوء مصرف سایر مواد را کم کرده، فعالیت مجرمانه را کاهش می‌دهد. خطر ابتلا به انواع بیماری‌های عفونی از همه مهم‌تر HIV و هیپاتیت B و C را پایین می‌آورد. در زنان باردار خطر مرگ و میر جنین و نوزادان را کاهش می‌دهد.

برخی از برنامه‌های درمانی وابستگی به اوپیوئید از یک پروتکل سم‌زدایی پلکانی استفاده می‌کند. فرد معتاد به هروئین ابتدا به یک آگونیست قوی مانند متادون سوئیچ می‌شود سپس به یک آگونیست ضعیف‌تر بوپرنورفین و در آخر روی درمان نگهدارنده با یک آنتاگونیست رسپتور اوپیوئیدی مانند نالتروکسون قرار می‌گیرد. این رویکرد اثر تظاهرات ترک اوپیوئید را تضعیف می‌کند و اگر هم رخ دهد با استفاده از کلونیدین آن را تسکین می‌دهند. با این حال میزان پیروی از درمان با آنتاگونیست‌های رسپتور اوپیوئیدی بدون استفاده از تکنیک‌های قوی شناختی رفتاری ضعیف است.

متادون وقتی در دوزهای بالای ۶۰ mg در روز مصرف شود مؤثرتر است. اثرات آنالژژیک متادون گاهی در مدیریت درد مزمن استفاده می‌شود (وقتی سایر داروهای کمتر اعتیادآور مؤثر نبوده‌اند).

## داروهای تقویت کننده شناختی

### Cognitive Enhancers

#### مهارکننده‌های کولین استراز

دانپزیل، ریواستیگمین و گالانتامین مهارکننده‌های استیل کولین استراز هستند که برای درمان مشکلات شناختی خفیف تا متوسط در دمانس نوع آلزایمر استفاده می‌شود. این داروها نوروترنسمیتر استیل کولین غیرفعال را کاهش داده و انتقال نورونی کولینرژیک را تقویت می‌کنند و باعث بهبودی مختصری در حافظه و تفکر هدفمند می‌شوند.

ممانتین مهارکننده کولین استراز نمی‌باشد. اثرش از طریق بلوک رسپتورهای NMDA می‌باشد. در موارد متوسط تا شدید بیماری به کار می‌رود (مهارکننده‌های کولین استراز در موارد خفیف تا متوسط بیماری آلزایمر به کار می‌رود).

تاکرین اولین مهارکننده کولین استراز بود که معرفی شد ولی امروزه به دلیل دوزهای متعددی که باید در طی روز مصرف شود، خطر هپاتوتوکسیسیته و نیاز به پیگیری‌های آزمایشگاهی، مصرف نمی‌شود. در کار بالینی اغلب یک مهارکننده کولین استراز به علاوه ممانتین تجویز می‌شود. به نظر می‌رسد ترکیب این دو در مقایسه با کولین استراز به تنهایی مفیدتر می‌باشد.

#### عملکرد فارماکولوژیک

دانپزیل به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود. پیک سطح پلاسمایی در طی ۳ الی ۴ ساعت بعد از مصرف خوراکی حاصل می‌شود. نیمه عمر دانپزیل حدود ۷۰ ساعت می‌باشد و در افراد مسن روزی یک بار تجویز می‌گردد. سطوح پایدار در طی ۲ هفته ایجاد می‌شود. در فردی که سیروز الکلی پایدار دارد کلیرانس دانپزیل ۲۰٪ کاهش می‌یابد.

ریواستیگمین به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود. اوج غلظت پلاسمایی در طی یک ساعت حاصل می‌شود. اگر با غذا مصرف شود می‌تواند تا ۹۰ دقیقه به تأخیر بیفتد. نیمه عمر ریواستیگمین یک ساعت است ولی چون با کولین استرازاها باند می‌شود، یک دوز واحد تا ۱۰ ساعت فعال باقی می‌ماند و دو بار در روز تجویز می‌شود.

گالانتامین یک آلکالوئید شبیه به کدئین است و از گیاه *Galanthus nivalis* به دست می‌آید. پیک سطح پلاسمایی در طی ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت به دست می‌آید. غذا منجر به کاهش سطح پلاسمایی حدود ۲۵٪ می‌شود. نیمه عمر گالانتامین حدود ۶ ساعت است. نیمه عمر تاکرین ۲ الی ۴ ساعت است بنابراین باید ۴ نوبت در طی روز مصرف شود. حداکثر سطح پلاسمایی بعد از مصرف خوراکی طی ۹۰ دقیقه به دست می‌آید.

مهارکننده‌های کولین استراز برگشت پذیر می‌باشد. مهارکننده‌های Non-acylating از استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز، که آنزیم‌هایی هستند که کاتابولیزه کننده استیل کولین در CNS می‌باشد. مهار آنزیم منجر به افزایش غلظت سیناپسی استیل کولین به ویژه در هیپوکامپ و کورتکس سربرال می‌شود.



برخلاف تاکرین که به شکل غیرانتخابی روی همه‌ی انواع استیل کولین استراژها اثر می‌کند، دانپزیل بیشتر در CNS فعالیت می‌کند و فعالیت کمی در محیط دارد. عوارض کم دانپزیل ناشی از اثر مهاری کم آن در دستگاه گوارش است. ریواستیگمین بیش از دانپزیل فعالیت محیطی دارد بنابراین عوارض گوارشی بیشتری دارد.

### اندیکاسیون‌های درمانی

مهارکننده‌های کولین استراز در درمان اختلالات شناختی خفیف تا متوسط در دمانس آلزایمر به کار می‌رود. در مصرف طولانی مدت پیشروی اضمحلال حافظه و آپاتی کم می‌شود. همچنین افسردگی، توهم، اضطراب، یوفوریا و رفتارهای حرکتی بدون هدف کاهش می‌یابد؛ اما خودمختاری عملکردی، کمتر حفظ می‌شود.

برخی افراد بهبود سریع و قابل توجهی در حافظه، خلق و خو، علائم سایکوتیک و مهارت‌های بین فردی پیدا می‌کنند. برخی دیگر سود کمتری می‌برند با این حال توانایی شناختی و ذهنی نسبی خود را برای ماه‌های زیادی در حد پایداری حفظ می‌کنند. در واقع مهارکننده‌های کولین استراز نیاز به اسکان در مکان‌های مراقبتی را کاهش داده یا به تأخیر می‌اندازد.

دانپزیل و ریواستیگمین ممکن است برای بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون و بیماری Lewy body و درمان نقایص شناختی ناشی از آسیب مغزی مفید باشد. دانپزیل برای درمان اختلالات خفیف شناختی (MCI) که شدت آن کمتر از بیماری آلزایمر است تحت بررسی می‌باشد. افراد مبتلا به دمانس عروقی ممکن است به مهارکننده‌های استیل کولین استراز پاسخ دهند. گاهی اوقات مهارکننده‌های کولین استراز یک واکنش ایدیوسینکراتیک همراه با علائم سوگ و آژیتاسیون را ایجاد می‌کنند که بعد از قطع دارو، کم کم برطرف می‌شود. از مصرف مهارکننده‌های کولین استراز برای بهبود شناخت افراد بدون دمانس باید جلوگیری شود.

### موارد احتیاط و عوارض جانبی

#### دانپزیل

معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. کمتر از ۳٪ از افراد تهوع، اسهال و استفراغ خواهند داشت. این علائم خفیف در مورد دوز ۱۰ mg بیشتر از ۵ mg می‌باشد و این علائم معمولاً بعد از سه هفته برطرف خواهند شد. دانپزیل منجر به کاهش وزن می‌شود. گاهی درمان دانپزیل با برادی آریتمی همراه است به ویژه در افرادی که با بیماری قلبی زمینه‌ای هستند. تعداد کمی از افراد ممکن است دچار سنکوپ شوند.

#### ریواستیگمین (Rivastigmine)

معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. گاهی لازم است دوز دارو را کم کرده تا عوارضی مثل عوارض گوارشی و CNS کم شود. این عوارض خفیف معمولاً در دوز بالاتر از ۶ mg دیده می‌شود. بعد از کم کردن دوز این عوارض برطرف می‌شود. شایع‌ترین عوارض شامل: تهوع، استفراغ، سردرد، درد شکم، ضعف و خستگی، سرگیجه، اسهال، بی‌اشتهایی و خواب‌آلودگی می‌باشد. ریواستیگمین ممکن است باعث کاهش وزن شود، ولی باعث مشکلات الکترولیتی، هماتولوژیک، کلیوی یا کبدی نمی‌شود.

#### گالانتامین (Galantamine)

شایع‌ترین عارضه گالانتامین شامل: سرگیجه، تهوع، بی‌اشتهایی، سردرد و اسهال می‌باشد. این عوارض خفیف و گذرا هستند.

## داروهای مورد مصرف برای درمان اختلالات جنسی

### Medications for Sexual Disorders

#### مهارکننده‌های ۵ فسفو دی استراز

ورود نخستین مهارکننده‌های فسفو دی استراز ۵ (PDE-5) یعنی سیلدنافیل (Viagra) در سال ۱۹۹۸ در درمان اختلال عملکرد جنسی عمده مردان (اختلال ارکشن) انقلابی به پا کرد. از آن زمان دو هم‌خانواده این دارو یعنی واردنافیل و تادالافیل وارد بازار شده است. همه‌ی این داروها مکانیسم اثر مشابهی دارند و انتظار مردم را در مورد فعالیت جنسی تغییر داده است، هر چند این داروها فقط در درمان اختلال ارکشن مردان کاربرد دارد اما گزارشاتی در مورد اثربخشی آن‌ها در زنان موجود است. این داروها همچنین به عنوان داروهای تفریحی مورد سوء مصرف واقع می‌شوند و تصور می‌رود عملکرد جنسی را تقویت می‌کنند. دست کم بیست میلیون مرد در دنیا از این داروها استفاده کرده‌اند.

تولید سیلدنافیل اطلاعات مهمی در مورد فیزیولوژی ارکشن فراهم کرده است. تحریک جنسی باعث آزاد شدن نوروترنسمیتر اکسید نیتریک (NO) می‌شود که باعث می‌شود تولید گوانوزین منوفسفات (cGMP) را افزایش داده و باعث شل شدن عضلات صاف کورپوس کاورنوزوم می‌شود. شل شدن این عضلات باعث می‌شود خون در آلت تناسلی جریان یابد و در نتیجه‌ی آن سفتی و تورم ایجاد می‌شود. غلظت cGMP توسط آنزیم PDE-5 تنظیم می‌شود و مهار این آنزیم باعث افزایش cGMP و تقویت عملکرد ارکشن می‌شود. از آنجا که برای آزادسازی NO تحریک جنسی یا سکچوال ضروری است، مهارکننده‌های PDE-5 در غیاب چنین تحریکی هیچ‌گونه اثری ندارند. این نکته مهم است و هنگام ارائه اطلاعات در مورد مصرف این داروها به بیماران، باید به آن توجه کرد. داروهای هم‌خانواده واردنافیل و تادالافیل به همین شیوه و از طریق مهار فسفو دی استراز ۵ یا PDE-5 عمل می‌کنند و باعث افزایش cGMP و تقویت اثرات گشاد کننده‌ی عروق NO می‌شوند. به همین دلیل این داروها گاهی تقویت کننده‌های NO نامیده می‌شوند.

#### اثرات دارویی

همه‌ی این سه ماده جذب نسبتاً سریعی از لوله گوارش دارند و غلظت پلاسمایی در حالت ناشتای آن‌ها ظرف ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه (به طور متوسط ۶۰ دقیقه) به حداکثر می‌رسد. از آنجا که این داروها چربی دوست هستند، مصرف آن‌ها با غذای چرب، سرعت جذب را تا ۶۰ دقیقه به تأخیر می‌اندازد و حداکثر غلظت دارو را تا یک چهارم کاهش می‌دهد. اصولاً متابولیسم این داروها توسط سیستم سیتوکروم CYP3A4 است. به همین دلیل ممکن است تداخلات دارویی قابل توجهی داشته باشد که همه‌ی آن‌ها ممکن است ثبت نشده باشند. ۸۰٪ دارو از طریق مدفوع و ۱۳٪ از طریق ادرار دفع می‌شود. در افراد بالای ۶۵ سال، حذف دارو کاهش می‌یابد و به همین دلیل غلظت پلاسمایی دارو در این سنین ۴۰٪ بیش از افراد ۱۸ تا ۴۵ ساله است. حذف دارو همچنین در صورت وجود نارسایی شدید کلیوی یا کبدی کاهش می‌یابد.



نیمه عمر متوسط سیلدنافیل و واردنافیل ۳-۴ ساعت و نیمه عمر تادالافیل حدود ۱۸ ساعت است. تادالافیل ۵ روز پس از مصرف در جریان خون قابل شناسایی است و به همین دلیل نیمه عمر طولانی‌اش، تحت عنوان دارویی با اثرات ۳۶ ساعته (قرص آخر هفته‌ها) به فروش می‌رسد. اثرات سیلدنافیل حدود ۳۰ دقیقه پس از مصرف شروع می‌شود اما اثرات تادالافیل و واردنافیل نسبتاً سریع‌تر ظاهر می‌شود. بالینگر باید از این واقعیت بالینی آگاه باشد که این داروها خودشان ارکشن ایجاد نمی‌کنند بلکه ابتدا باید حالت ذهنی تحریک جنسی ایجاد شده و این تحریک جنسی باعث فعالیت اعصاب آلت تناسلی و در نتیجه آزاد شدن NO درون جسم غاری شود و آبشار ارکشن را آغاز کرده باشد و بعد تقویت کننده‌های NO می‌توانند ارکشن حاصله را طولانی کنند. بنابراین این داروها باعث می‌شود از محرک تحریک کننده‌ی جنسی بیشترین بهره‌برداری شود ولی این دارو نمی‌تواند جایگزین تحریک متقابل قبل از عمل جنسی و برانگیختگی احساسی شود.

### کاربردهای درمانی

اختلال نعوظ را به صورت سنتی به سه دسته‌ی عضوی، سایکولوژیک و مختلط تقسیم می‌کنند. در طول ۲۰ سال اخیر، دیدگاه غالب در مورد علت اختلال نعوظ از علل سایکولوژیک به سمت علل عضوی متمایل شده است. علل ارگانیک اختلال نعوظ عبارتند از: دیابت ملیتوس، فشار خون بالا، افزایش کلسترول خون، مصرف سیگار، بیماری عروق محیطی، ضایعات طناب نخاعی یا لگنی، جراحی شکم یا لگن (به خصوص جراحی پروستات)، MS، نوروپاتی محیطی و بیماری پارکینسون می‌باشد. اختلال ارکشن اغلب بر اثر الکل، نیکوتین و سایر مواد مورد سوء مصرف و نیز داروهای تجویزی ایجاد می‌شود. مهارکننده‌های فسفو دی استراز ۵ صرف نظر از شدت اختلال ارکشن، نژاد یا سن مؤثر هستند. از جمله بیمارانی که به این داروها پاسخ می‌دهند مردان دچار بیماری عروق کرونر، فشار خون بالا، سایر بیماری‌های قلبی، بیماری‌های عروق محیطی، دیابت ملیتوس، افسردگی، جراحی پیوند عروق کرونر (CABG)، پروستاتکتومی رادیکال، برداشت پروستات از راه پیشابراه، اسپینالیفییدیا، ضایعه طناب نخاعی و نیز افرادی که داروهای ضد افسردگی، آنتی‌سایکوتیک، ضد فشار خون یا دیورتیک مصرف می‌کنند. اما میزان پاسخ متغیر است. گزارش شده که سیلدنافیل باعث رفع انورگاسمی ناشی از SSRIها در مردان می‌شود. گزارشی وجود دارد که نشان می‌دهد سیلدنافیل بر روی مهار جنسی در زنان نیز اثرات درمانی دارد.

### اقدامات احتیاطی و عوارض جانبی

مهم‌ترین عارضه جانبی مصرف این داروها MI است. FDA خطر MI ناشی از اثرات مستقیم این داروها را از خطرات ناشی از اختلالات زمینه‌ای نظیر فشار خون بالا، بیماری آترواسکلروتیک قلب، دیابت ملیتوس و سایر اختلالات آتروژنیک متمایز کرده است. FDA نتیجه‌گیری کرده است که وقتی این داروها مطابق با برجسب تأیید شده مصرف شوند خودشان خطر مرگ را افزایش نمی‌دهند، البته در جریان مقاربت جنسی نیاز به اکسیژن افزایش می‌یابد و به عضله قلب فشار وارد می‌شود و بنابراین خونرسانی کرونر ممکن است شدیداً مختل شده و نارسایی قلبی حاصل شود. به همین دلیل هر بیمار دارای سابقه MI، CVA، نارسایی کلیه، فشار خون بالا یا دیابت ملیتوس و یا افراد بالای ۷۰ سال باید مصرف این داروها را با یک متخصص قلب یا داخلی در میان بگذارند. در ارزیابی قلب بایستی به طور اختصاصی، تحمل ورزش و مصرف نیترات‌ها بررسی شود. مصرف مهارکننده‌های فسفو دی استراز ۵ در افرادی که هر نوع نیترات آلی مصرف می‌کنند، ممنوع است. همچنین آمیل نیترات (poppers) که یک ماده‌ی رایج مورد سوء مصرف در مردان همجنس‌گرا برای تقویت شدت ارگاسم است نباید با داروهای تقویت کننده‌ی ارکشن مصرف شود.



## داروهای مورد استفاده برای درمان عوارض جانبی داروهای سایکوتروپیک

### Medications for Managing Side Effects of Psychotropic Drugs

#### داروهای آنتی کولینرژیک

داروهای آنتی کولینرژیک عملکرد آتروپین را بلاک می‌کنند. در روانپزشکی در بالین، داروهای آنتی کولینرژیک عمدتاً در درمان اختلالات حرکتی ناشی از دارو مصرف می‌شوند به خصوص پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک‌ها، دیستونی حاد ناشی از نورولپتیک‌ها و ترمور پوسچورال ناشی از دارو.

#### داروهای آنتی کولینرژیک

#### عملکرد فارماکولوژیک

Table 21-57 Anticholinergic Drugs

Generic Name	Brand Name	Tablet Size	Injectable	Usual Daily Oral Dosage	Short-Term Intramuscular or Intravenous Dosage
Benztropine	Cogentin	0.5, 1, 2 mg	1 mg/mL	1-4 mg one to three times	1-2 mg
Biperiden	Akineton	2 mg	5 mg/mL	2 mg one to three times	2 mg
Ethopropazine	Parsidol	10, 50 mg	—	50-100 mg one to three times	—
Orphenadrine	Norflex, Disipal	100 mg	30 mg/mL	50-100 mg three times	60 mg IV given over 5 min
Procyclidine	Kemadrin	5 mg	—	2.5-5 mg three times	—
Trihexyphenidyl	Artane, Trihexane, Trihexy-5	2, 5 mg elixir 2 mg/5 mL	—	2-5 mg two to four times	—

همه داروهای آنتی کولینرژیک پس از مصرف خوراکی به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شوند و همگی ویژگی لیپوفیلیک کافی برای ورود به CNS را دارند. تری هگزری فنیدیل (Artane) و بنزتروپین (Cogentin) در عرض ۲-۳ ساعت پس از مصرف خوراکی به پیک غلظت پلاسمایی می‌رسند و مدت اثرشان ۱ الی ۱۲ ساعت است.

سرعت جذب بنزتروپین از طریق عضلانی و داخل وریدی یکسان است اما تزریق عضلانی به دلیل عوارض کمتر ترجیح داده می‌شود. هر ۶ داروی آنتی کولینرژیکی که در این فصل بحث شده‌اند، رسپتورهای موسکارینی استیل کولین را بلاک می‌کنند. بنزتروپین برخی اثرات آنتی هیستامینرژیک نیز دارد.

هیچ یک از داروهای آنتی کولینرژیک موجود بر رسپتورهای نیکوتینی استیل کولین اثری ندارند. از این داروها تری هگزری فنیدیل، محرک‌ترین دارو است که احتمالاً به دلیل اثرش بر نورون‌های دوپامینرژیک است. کمترین اثر تحریکی را بنزتروپین دارد بنابراین کمتر از بقیه در معرض سوء مصرف قرار می‌گیرد.



### موارد مصرف

اندیکاسیون اولیه آنتی‌کولینرژیک‌ها در روان‌پزشکی بالینی: ۱) درمان پارکینسونیسم (مصرف اصلی) ناشی از نورولپتیک است که علائم آن شامل: ترمور، ریجیدیتی، چرخ‌دنده‌ای شدن (Cogwheeling)، برادیکینزیا، وضعیت خمیده یا festination gait stooped posture، و سیالوره می‌باشد. تمامی آنتی‌کولینرژیک‌های موجود در درمان علائم پارکینسونیسم تأثیر یکسان دارند. پارکینسونیسم ناشی از دارو در افراد مسن از همه شایع‌تر است و بیشتر با مصرف داروهای پر قدرت آنتاگونیست رسپتور دوپامین (DRA پر قدرت) مثل هالوپریدول دیده می‌شود. علائم معمولاً ۲-۳ هفته پس از شروع درمان ظاهر می‌شود. میزان بروز پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک در صورت استفاده از داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر یعنی آنتاگونیست‌های توأم دوپامین و سروتونین به میزان چشمگیری کمتر خواهد بود. کاربرد دیگر این دارو در درمان دیستونی حاد ناشی از نورولپتیک است. این عارضه بیشتر در مردان جوان دیده می‌شود. این سندرم اغلب در اوایل سیر درمان پیدا می‌شود و با مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک پر قدرت مانند هالوپریدول شایع است. در دیستونی بیشتر عضلات گردن، زبان، صورت و پشت درگیر می‌شود. داروهای آنتی‌کولینرژیک هم در درمان کوتاه مدت دیستونی مؤثرند و هم در پیشگیری از بروز دیستونی‌های حاد ناشی از نورولپتیک مؤثر می‌باشند. ویژگی اصلی آکاتیپزیا احساس ذهنی و عینی بی‌قراری، اضطراب و آژیتاسیون است. اگرچه استفاده از داروهای آنتی‌کولینرژیک در درمان آکاتیپزیا ناشی از داروهای نورولپتیک غیرمنطقی نیست ولی این داروها به اندازه آنتاگونیست‌های رسپتور بتا آدرنرژیک، بنزودیازپین‌ها و کلونیدین مؤثر نیستند.

### موارد احتیاط و عوارض جانبی

عوارض داروهای آنتی‌کولینرژیک ناشی از بلاک رسپتورهای موسکارینی استیل‌کولین است. در افراد با هیپرتروفی پروستات، احتباس ادراری، گلوکوم زاویه‌ی باریک، داروهای آنتی‌کولینرژیک اگر هم داده شود باید با احتیاط زیادی باشد. به دلیل افزایش خفیف خلق در اثر مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک در برخی موارد این داروها به ویژه تری‌هگزی‌فنیدیل می‌توانند Abuse شوند. جدی‌ترین عارضه توکسیسیته آنتی‌کولینرژیک‌ها مسمومیت آنتی‌کولینرژیک است. علائم آن عبارتست از: دلیریوم، کما، تشنج، آژیتاسیون، هالوسیناسیون، تاکی‌کاردی سوپراونتری‌کولار و تظاهرات محیطی مانند: گرگرفتگی صورت، میدریاز، خشکی پوست، هایپرترمی و کاهش صداهای روده می‌باشد. درمان با قطع فوری همه‌ی داروهای آنتی‌کولینرژیک شروع می‌شود. مسمومیت آنتی‌کولینرژیک را می‌توان با فیزوستیگمین که مهارکننده کولین استراز است تشخیص داده و درمان کرد. این دارو به مقدار ۱-۲ mg به صورت IV (هر ۲ دقیقه ۱ mg) یا به صورت IM (هر ۳۰-۶۰ دقیقه یک بار) داده شود. درمان با فیزوستیگمین را فقط در موارد شدید و در صورت وجود امکانات احیا و مانیتورینگ اورژانسی قلب باید به کار برد زیرا این دارو ممکن است باعث افت فشار خون شدید و انقباض برونش‌ها شود.

### تداخلات دارویی

شایع‌ترین تداخل دارویی با داروهای آنتی‌کولینرژیک زمانی روی می‌دهد که این داروها همزمان با داروهای سایکوتروپی که فعالیت آنتی‌کولینرژیک بالایی دارند مانند MAOIها، TCAها و DRAها استفاده شود. بسیاری از داروهای دیگر و داروهای سرماخوردگی بی‌نیاز از

## مکمل‌های غذایی و مرتبط

امروزه هزاران مکمل غذایی و داروهای گیاهی در بازار وجود دارد. برخی از این‌ها به نظر می‌رسد که اثرات سایکواکتیو داشته باشند. اگر بیمار تصمیم بگیرد از داروی گیاهی یا مکمل تغذیه‌ای استفاده کند، ممکن است داروی تأیید شده را کنار بگذارد و عوارض را تجربه کند؛ بنابراین تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است. به علاوه داروی گیاهی یا مکمل غیرگیاهی ممکن است آگمنت کننده یا مهارکننده‌ی عملکرد داروی نسخه شده یا نشده باشد؛ بنابراین مهم است که درمانگر از آخرین تحقیقات و اطلاعات در این زمینه آگاه باشد.

### مکمل‌های غذایی یا Nutritional Supplements

در ایالت متحده nutritional supplements به جای dietary supplements به کار می‌رود. این اجزا شامل ویتامین‌ها، مینرال‌ها، گیاه دارویی، ترکیبات مشتقی از گیاهان، آمینواسیدها و موادی مثل آنزیم‌ها، بافت‌ها، غدد و متابولیت‌های دیگر هستند. طبق قانون این‌ها باید برچسب مکمل بگیرند و نباید به عنوان conventional food مصرف شوند. مکمل‌ها برخلاف داروها نیاز به approve و تأییدیه FDA ندارند؛ بنابراین FDA اثرات و اثربخشی آن‌ها را بررسی و ارزشیابی نمی‌کند.



Table 21-62 Dietary Supplements Used in Psychiatry

Name	Ingredients/What Is It?	Uses	Adverse Effects	Interactions	Dosage	Comments
Docosahexaenoic acid (DHA)	Omega-3 polyunsaturated fatty acid	ADD, dyslexia, cognitive impairment, dementia	Anticoagulant properties, mild GI distress	Warfarin	Varies with indication	Stop using prior to surgery
Choline	Choline	Fetal brain development, manic conditions, cognitive disorders, tardive dyskinesia, cancers	Restrict in patients with primary genetic trimethyluria, sweating, hypotension, depression	Methotrexate, works with B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , and folic acid in metabolism of homocysteine	300-1,200 mg, doses >3 g associated with fishy body odor	Needed for structure and function of all cells
L-α-Glyceryl-phosphorylcholine (α-GPC)	Derived from soy lecithin	To increase growth hormone secretion, cognitive disorders	None known	None known	500 mg-1 g daily	Remains poorly understood
Phosphatidylcholine	Phospholipid that is part of cell membranes	Manic conditions, Alzheimer disease, and cognitive disorders, tardive dyskinesia	Diarrhea, steatorrhea in those with malabsorption, avoid with antiphospholipid antibody syndrome	None known	3-9 g/day in divided doses	Soybeans, sunflower, and rapeseed are major sources
Phosphatidylserine	Phospholipid isolated from soy and egg yolks	Cognitive impairment including Alzheimer disease, may reverse memory problems	Avoid with antiphospholipid antibody syndrome, GI side effects	None known	For soya-derived variety, 100 mg tid	Type derived from bovine brain carries hypothetical risk of bovine spongiform encephalopathy
Zinc	Metallic element	Immune impairment, wound healing, cognitive disorders, prevention of neural tube defects	GI distress, high doses can cause copper deficiency, immunosuppression	Bisphosphonates, quinolones, tetracycline, penicillamine, copper, cysteine-containing foods, caffeine, iron	Typical dose 15 mg/day, adverse effects >30 mg	Claims that zinc can prevent and treat the common cold are supported in some studies but not in others; more research needed
Acetyl-L-carnitine	Acetyl ester of L-carnitine	Neuroprotection, Alzheimer disease, Down syndrome, strokes, antiaging, depression in geriatric patients	Mild GI distress, seizures, increased agitation in some with Alzheimer disease	Nucleoside analogs, valproic acid, and plivalic acid-containing antibiotics	500 mg-2 g daily in divided doses	Found in small amounts in milk and meat
Hyperzine A	Plant alkaloid derived from Chinese club moss	Alzheimer disease, age-related memory loss, inflammatory disorders	Seizures, arrhythmias, asthma, irritable bowel disease	Acetylcholinesterase inhibitors and cholinergic drugs	60 µg-200 µg/day	Hyperzine serrata has been used in Chinese folk medicine for the treatment of fevers and inflammation
NADH (nicotinamide adenine dinucleotide)	Dinucleotide located in mitochondria and cytosol of cells	Parkinson disease, Alzheimer disease, chronic fatigue, CV disease	GI distress	None known	5 mg/day or 5 mg bid	Precursor of NADH is nicotinic acid
5-Adenocyl-L-methionine (SAMe)	Metabolite of essential amino acid L-methionine	Mood elevation, osteoarthritis	Hypomania, hyperactive muscle movement, caution in patients with cancer	None known	200-1,600 mg daily in divided doses	Several trials demonstrate some efficacy in the treatment of depression
5-Hydroxytryptophan (5-HTP)	Immediate precursor of serotonin	Depression, obesity, insomnia, fibromyalgia, headaches	Possible risk of serotonin syndrome in those with carcinoid tumors or taking MAOIs	SSRIs, MAOIs, methyl-dopa, St. John's wort, phenoxylbenzamine, 5-HT antagonists, 5-HT receptor agonists	100 mg-2 g daily, safer with carbidopa	5-HTP along with carbidopa is used in Europe for the treatment of depression
Phenylalanine	Essential amino acid	Depression, analgesia, vitiligo	Contraindicated in patients with PKU, may exacerbate tardive dyskinesia or hypertension	MAOIs and neuroleptic drugs	Comes in 2 forms: 500 mg-1.5 g daily for DL-phenylalanine, 375 mg-2.25 g for DL-phenylalanine	Found in vegetables, juices, yogurt, and miso
Myo-inositol	Major nutritionally active form of inositol	Depression, panic attacks, OCD	Caution in patients with bipolar disorder, GI distress	Possible additive effects with SSRIs and 5-HT receptor agonists (sumatriptan)	12 g in divided doses for depression and panic attacks	Studies have not shown effectiveness in treating Alzheimer disease, autism, or schizophrenia
Vinpocetine	Semisynthetic derivative of vincamine (plant derivative)	Cerebral ischemic stroke, dementias	GI distress, dizziness, insomnia, dry mouth, tachycardia, hypotension, flushing	Warfarin	5-10 mg daily with food, no more than 20 mg/day	Used in Europe, Mexico, and Japan as pharmaceutical agent for treatment of cerebrovascular and cognitive disorders
Vitamin E family	Essential fat-soluble vitamin, family made of tocopherols and tocotrienols	Immune-enhancing, antioxidant, some cancers, protection in CV disease, neurologic disorders, diabetes, premenstrual syndrome	May increase bleeding in those with propensity to bleed, possible increased risk of hemorrhagic stroke, thrombocytopenia	Warfarin, antiplatelet drugs, neomycin, may be additive with statins	Depends on form: tocotrienols, 200-300 mg daily with food; tocopherols, 200 mg/day	Stop members of vitamin E family 1 mo prior to surgical procedures
Glycine	Amino acid	Schizophrenia, alleviating spasticity, and seizures	Avoid in those who are anuric or have hepatic failure	Additive with antispasmodics	1 g/day in divided doses for supplement; 40-90 g/day for schizophrenia	
Melatonin	Hormone of pineal gland	Insomnia, sleep disturbances, jet lag, cancer	May inhibit ovulation in 1-g doses, seizures, progeria, depression, headache, amnesia	Aspirin, NSAIDs, β-blockers, INH, sedating drugs, corticosteroids, valerian, kava kava, 5-HTP, alcohol	0.3-3 mg hs for short periods of time	Melatonin sets the timing of circadian rhythms and regulates seasonal responses
Fish oil	Lipids found in fish	Bipolar disorder, lowering triglycerides, hypertension, decrease blood clotting	Caution in hemophiliacs, mild GI upset, "fishy"-smelling excretions	Coumadin, aspirin, NSAIDs, garlic, ginkgo	Varies depending on form and indication—usually about 3-5 g daily	Stop prior to any surgical procedure

ADD, attention-deficit disorder; CV, cardiovascular; OCD, obsessive-compulsive disorder; GI, gastrointestinal; hs, at night; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; PKU, phenylketonuria; SSRIs, serotonin reuptake inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; INH, isoniazid; 5-HTP, 5-hydroxytryptophan; tid, three times a day; bid, twice a day.

Table by Mercedes Blackmore, MD.

## سایر درمان‌های جسمی

### الکتروشوک درمانی

استفاده از شوک درمانی در بیماری‌های ماژور روانپزشکی به دوره‌ی مدرن درمان برمی‌گردد. استفاده از کافور برای ایجاد تشنج از قرن شانزدهم و بعدها قرن هفدهم و اواسط قرن هجدهم مرسوم شد.

Von Meduna مشاهده کرد که در مغز بیماران تشنجی، سلول‌های گلیال بیشتری نسبت به افراد نرمال وجود دارد در حالی که در بیماران اسکیزوفرنیا کمتر از افراد نرمال است و او چنین فرض کرد که بین تشنج و اسکیزوفرنیا یک biological antagonism وجود دارد. در سال ۱۹۳۴ اولین بیمار سایکوتیک کاتاتونیک با تشنج حاصل از تزریق عضلانی کافور درمان شد. در دهه‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ روش کمای انسولین نیز به کار می‌رفت که گاهی اوقات باعث شوک نیز می‌شد. Ugo cerletti و Lucio bini به استفاده از الکتریسیته برای ایجاد شوک علاقه‌مند بودند و بعد از انجام یک سری آزمایش‌های حیوانی و مشاهده‌ی استفاده تجاری از برق توانستند به طور ایمن، جریان الکتریکی را در سر حیوانات برای این منظور اعمال کنند.

در سال ۱۹۳۸ اولین درمان شوک الکتریکی برای یک بیمار دیلوژنال و incoherent انجام شد که با یک درمان نسبتاً بهبود پیدا کرده و بعد از ۱۱ بار درمان کاملاً بهبود یافت. در سال ۱۹۴۰ اولین استفاده از الکتروشوک درمانی در ایالت متحده رخ داد. به منظور کم کردن مشکلات حافظه retrograde که در برخی بیماران بعد از بهبودی اولیه به دنبال ECT باقی می‌ماند، کم کم Non-dominant electrode placement and alternative شناسایی شد.

امروزه ECT بیشتر در بیماران مقاوم، بیماری‌های تهدید کننده‌ی حیات که منجر به بی‌حرکتی شده و یا نشانه‌های جدید خودکشی یا کاتاتونیا وجود داشته باشد، استفاده می‌شود. تحریکات زیرآستانه‌ای تشنج بی‌تأثیر بوده و تشنج با القای مواد شیمیایی در بهبود علائم و نشانه‌های بیماری روانپزشکی مؤثر می‌باشد؛ بنابراین اگر بخواهیم ECT مفید باشد باید در حد ایجاد تشنج باشد.

امروزه مشخص شده است که یک رابطه‌ی دوز - پاسخ با ECT یک طرفه‌ی سمت راست وجود دارد و ECT دوطرفه با پالس‌های ultra brief بی‌اثر می‌باشد. استفاده از ECT از اواسط قرن بیستم کاهش یافته است ولی چون ECT هنوز مؤثرترین درمان برای MDD است و در موقعیت‌های روانپزشکی تهدید کننده‌ی حیات، سریع اثر می‌کند ECT همچنان در پروفایل درمان‌های مدرن وجود دارد (ECT ولی نه کمای انسولینی).



Table 22-1 Milestones in the History of Convulsive Therapy

1500s	Paracelsus induces seizures by administering camphor (by mouth) to treat psychiatric illness.
1785	First published report of the use of seizure induction to treat mania, again using camphor.
1934	Ladislav von Meduna begins the modern era of convulsive therapy using intramuscular injection of camphor for catatonic schizophrenia. Camphor is soon replaced with pentylenetetrazol.
1938	Ugo Cerletti and Lucio Bini conduct the first electrical induction of a series of seizures in a catatonic patient and produce a successful treatment response
1940s	ECT is introduced to the United States. Curare developed for use as a muscle relaxant at ECT.
1951	Introduction of succinylcholine.
1958	First controlled study of unilateral ECT.
1960	Attenuation of seizure expression with an anticonvulsant agent (lidocaine) reduces the efficacy of ECT. Subconvulsive treatment produces only weak clinical responses; the hypothesis that seizure activity is necessary and sufficient for efficacy is upheld.
1960s	Randomized clinical trials of the efficacy of ECT versus medications in the treatment of depression yield response rates that are significantly higher with ECT.  Comparisons of neuroleptics and ECT show that neuroleptic medication is superior for acute treatment, although ECT may be more effective in the long term.
1970	The most common electrode positioning for right unilateral ECT developed.
1976	A constant current, brief pulse ECT device, the prototype for modern devices, is developed.
1978	The American Psychiatric Association publishes the first Task Force Report on ECT with the aim of establishing standards for consent and the technical and clinical aspects of the conduct of ECT.
Late 1970s–early 1980s	Randomized, controlled trials demonstrate that ECT is more effective than sham treatment for major depression.
1985	The National Institutes of Health and National Institute of Mental Health Consensus Conference on ECT endorse a role for the use of ECT and advocate research and national standards of practice.
1987	The belief that the seizure in itself is sufficient for clinical response is challenged by H. A. Sackheim and collaborators, who report that the combination of dosage just above seizure threshold and right unilateral electrode placement, while producing a seizure of sufficient duration, is ineffective.
1988	Randomized, controlled clinical trials of ECT versus lithium demonstrate them to be equally effective in mania.
2000	In controlled trials, the dose–response relationship for right unilateral ECT is validated; high-dose right unilateral and bilateral ECT show equal response rates in major depression, but right unilateral electrode placement is associated with fewer adverse cognitive effects.  Convulsive treatment is induced with magnetic stimulation by S. H. Lisanby and colleagues.
2001	The largest modern controlled trial of relapse prevention post-ECT with continuation pharmacotherapy demonstrates a significantly better outcome for combined treatment with a tricyclic antidepressant (nortriptyline) plus lithium compared with nortriptyline alone or placebo during the first 6 months post-ECT.