

علم الأدوية النفسية لدى المعتلين طبياً

Psychopharmacology in the Medically Ill

سانجيف سوكالينقام، أدريان تان، سوزان إي آبي

أسئلة استشارية نمطية

- ١ - هل الأمر مناسب بالنسبة للسيد / جونز أن يتم علاجه من الفصام العقلي باستخدام مضادات الذهان اللانمطية، خصوصاً أنه قد تم تشخيصه مؤخراً بتليف لا مُعَاوَض في الكبد؟
- ٢ - دائماً ما تنتكس حالة السيدة "سميث"، عندما توقف دواء SSRI، لكننا بحاجة لأن نبدأ بدواء "لينوزوليد" (linezolid). هل يمنع تناول لينوزوليد استخدام كل أدوية SSRI؟
- ٣ - لم ينخرط السيد "ويلسون" بفعالية في العلاج الطبيعي بعد إجرائه لجراحة في القلب، فهل تعتقد أنه سيستفيد من مضادات الاكتئاب؟

تطوير منهج لعلم الأدوية النفسية عند المرضى النفسيين جسديين

إن تعديد الأدوية عند المرضى الطبيعيين، غالباً هو القاعدة وليس الاستثناء.

مبادئ علم الأدوية النفسية ذات العلاقة:

- ١ - وضوح التشخيص أمر أساسي. وعلى زميل الطب النفسي الجسدي أن يتفهم كلاً من الاضطراب النفسي الأساسي، وكذلك الحالات الطبية المرضية المصاحبة. وعلى الأطباء أن يفكروا جيداً في إذا ما كان تحسين المعالجة الطبية، أو إزالة الأدوية الطبية ذات المضاعفات النفسية أمراً ممكناً قبل البدء في العلاج الدوائي النفسي.
- ٢ - ينبغي تحديد الأعراض الرئيسة التي لأجلها ستصرف المعالجات الدوائية المناسبة.

٣- يتعين على الأطباء أن ينتبهوا لاحتمال حدوث تفاعلات دوائية عند المرضى المعرضين لذلك، (مثال ذلك تأثير مضادات الكولينات الموجودة في مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، والتي قد تفاقم الضعف المعرفي عند كبار السن)، والاهتمام اليقظ كذلك بتفاعلات جهاز سيتيكروم بي ٤٥٠ (cytochrome P450)، وهو أمر أساسي لتقليل التأثيرات بين الأدوية الجدول رقم (٤,١).

٤- الأمر المثالي يتمثل في تقليل المعالجات الدوائية لأقصى درجة. فالأدوية ذات التأثيرات الجيدة أو الآثار الجانبية الحميدة، يمكن اختيارها في حالات محددة، (مثال ذلك مرضى الأورام الذين يعانون من الاكتئاب، والغثيان، وفقدان الوزن، واضطرابات النوم، فإنهم قد يستفيدون من الخواص الدوائية "للميرتازابين" التي تعالج هذه الأعراض).

٥- يشترك علم الأدوية النفسية للمرضى الطبيعيين مع طب نفس الشيخوخة في أن جرعات الأدوية، ينبغي أن تبدأ بكميات قليلة وتُزاد ببطء. لكن تذكر ألا تتوقف عن زيادة جرعة الدواء، إلا عندما تكون قد أعطيت الفرصة كاملة له ليظهر فعاليته، بالطبع مالم تحد الآثار الجانبية من تقدمك في الجرعة.

٦- قد يساعدك الصيادلة العاملون في مركز معلومات الأدوية في مؤسستك، أو مسؤولو الاتصالات الطبية في الشركات الدوائية على التغلب على الحالات الصعبة.

الجدول رقم (٤,١). الحرائك الدوائية للأدوية النفسية (٢)، (٤١-٤٣).

الدواء	وجود تحريض أو تثبيط كبير لجهاز سيتيكروم بي ٤٥٠	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى
مضادات الاختلاج: قابابنتين (Gabapentin) (Neurontin) بريقابلين (Pregabalin) (Lyrica)	-	-	+++
حمض الفالبرويك (Valproic acid) (Depakote) Depakote ER, Depaken, Depacon, Divalproex, Epival)	مثبط خفيف لمتوسط لأيزوزيمات 2C9, 2C19, UGT	+++ (في الأطفال)	-

تابع الجدول رقم (٤, ١).

الدواء	وجود تحريض أو تثبيط كبير لـجهاز سيتيكروم بي ٤٥٠	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى
كاربامازيبين (Tegretol, Carbatrol)	❖ تثبيط لأيزوزيم 3A4 خلال الأسبوعين الأول والثاني ❖ تحريض قوي لأيزوزيم 3A4	+	-/+
أو كسكاربازيبين (Trileptal)	تحريض خفيف لأيزوزيم 3A4	-	-
لاموتريجين (Lamictal, Labileno, Lamictin)	-	+	+
توبيرامات (Topimax, Epitomax, Topamac, Topamax)	-	-	++
الليثيوم	-	-	+++
<u>مضادات الذهان:</u> هالوبيريدول (Haloperidol) (Haldol)	تثبيط متوسط لأيزوزيم 3A4 و 2D6	-	-
ريسبيريدون (Risperidone) (risperdal, consta)	تثبيط خفيف لأيزوزيم 3A4 و 2D6	+	++ (مستقلب نشط)
باليبيريدون (Paliperidone) (invega)	-	-	++
أولانزابين (Zyprexa, Olasek Zyprexa)	-	+	-
كيوتياين (Seroquel, Seroquel XR)	-	+	-

تابع الجدول رقم (٤,١).

الدواء	وجود تحريض أو تثبيط كبير لجهاز سيتيكروم بي ٤٥٠	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى
زيرازيدون (Geodon, Zeldox)	-	+/-	+/-
أربييرازول (Abilify)	-	-	+
كلوزابين (Clozapine) (Clozaril, Leponex)	-	+	-
مضادات الاكتئاب: SSRIs (١) فلوكسيتين (Fluoxetine) (Prozac, Prozac Weekly, Sarafem)	*مثبط قوي ل 2D6 *مثبط خفيف لمتوسط ل 1A2 , 2B6 , 2C9 , 2C19 , 3A4 ❖ ممكن أن يعد مثبطاً عاماً لكل أيزوزيمات جهاز P450	+++	-
باروكسيتين (Paroxetine) (Paxil, Paxil CR, Pexeva)	❖ مثبط قوي لأيزوزيمات 2B6 , 2D6 ❖ مثبط خفيف لباقي أيزوزيمات P450	++	++
سيرترالين (Sertaline) (Zoloft)	❖ مثبط لأيزوزيم 2D6 حسب الجرعة. ❖ مثبط متوسط لأيزوزيمات 2B6 , 2C19 - مثبط خفيف لأيزوزيمات 1A2 , 3A4	++	-

تابع الجدول رقم (٤, ١).

الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	وجود تحريض أو تثبيط كبير لجهاز سيتيكروم بي ٤٥٠	الدواء
-	++	*يعد مثبطاً عاماً لكل أيزوزيمات جهاز P450 مثل Fluoxetine *مثبط قوي لأيزوزيم 1A2,2C19 مثبط خفيف- لمتوسط لأيزومات 2B6 , 2C9 , 2D6 ,3A4	فلوفوكسامين (Fluvoxamine) (Luvox)
++	+	مثبط خفيف لـ 2D6	سيتالوبرام (Citalopram) (Celexa)
++	+	الحرائك الدوائية له مشابهة تماماً لدواء Citalopram	إسيتالوبرام (Escitalopram) (Lexapro, Cipralax)
+	++	مثبط خفيف لـ 2D6	<u>٢) SNRIs</u> فينلافاكسين (Venlafaxine) (Effexor, Effexor XR)
+	+	مثبط خفيف لـ 2D6	ديسفيناكسين (Desvenlafaxine) (Pristiq)
++ تجنب استعماله لدى المصابين بقصور كلوي شديد، تصفية الكرياتينين (CrCl) أقل من ٣٠ مل/الدقيقة	لا يوصى باستخدامه للمرضى مدمني الكحول أو المصابين بأمراض الكبد المزمنة أو القصور الكبدي.	مثبط متوسط لقوي لـ 2D6	دولو كسيتين (Duloxetine) (Cymbalta)

تابع الجدول رقم (٤, ١).

الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	وجود تحريض أو تثبيط كبير لجهاز سيتيكروم بي ٤٥٠	الدواء
++	++	مثبط متوسط/قوي 2D6	<u>٣) مضادات الاكتئاب اللائتمطية</u> بوبروبيون (Wellbutrin, Wellbutrin SR, Wellbutrin XL, Zyban, Buproban)
++	++	-	ميرتازابين (Remeron, Remeron SolTab)
-/+	++	-	ترازادون
-/+	تم سحب الدواء بسبب تسجيل حالات تسمم للكبد. ومع ذلك ما زالت بعض أنواع هذا الدواء غير مسجلة الملكية، متوفرة في الولايات المتحدة.	مثبط قوي لـ 3A4	نيفازودون (Nefazodone) (Serzone)
		بشكل عام تعد TCAs مثبطات لأيزوزيمات P450	<u>٤) مضادات الاكتئاب الكلاسيكية</u> :(TCA & MAOIs) <u>TCA</u>
-	++	1A2, 2C19, 2D6	<u>الأمينات الثلاثية الحلقة</u> أميتريبتيلين (Amitriptyline) (Elavil) Demethylated to nortriptyline
-/+	++	2D6, 1A2, 2C19	كلوميرامين (Clomipramine) (Enafranil) Demethylated to desmethy clomipramine

تابع الجدول رقم (٤, ١).

الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	وجود تحريض أو تثبيط كبير لجهاز سيتيكروم بي ٤٥٠	الدواء
-	++	2C19, 2D6, 1A2, 3A4	إمبيرامين (Imipramine) (Tofranil, Tofranil PM) *Demethylated to desipramine
-	++	1A2, 2C19	دوكسيبين (Doxepin) (Sinequan) *Demethylated to desmethyldoxepin
	++	-	تريميبرامين (Trimipramine) (Surmontil) Demethylated to desmethyltrimipramine
+	++	2D6, 2C19	<u>الأمينات الثانوية:</u> ديسيبرامين (Desipramine) (Norpramin)
-	++	2D6, 2C19	نور تريبتيلين (Nortriptyline) (Aventyl, Pamelor)
-/+	++	-	برو تريبتيلين (Protriptyline) (Vivactil)
		مشطات محتملة لأيزوزيمات P450 (دراسات محدودة)	<u>MAOIs</u>
-	++	2D6, 2C19	<u>مُتَعَدِّرُ العَكْس:</u> أيزوكاربوكسازيد (Isocarboxazid) (Marplan)
-	++	2D6, 2C19	فينيلزين (Phenelzine) (Nardil)
-	++	2C19, 2D6, 2A6, 2C9	ترانيلسيبرومين (Tranylcypromine) (Parnate)
-		2C19, 2D6, 1A2	<u>مشط قابل للإصلاح (عكوس) لـ</u> (MAO-A), (RIMA) موكلوبيمايد (Moclobemide) (متوفر في كندا, Manerix)

تابع الجدول رقم (٤,١).

الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	وجود تحريض أو تثبيط كبير لجهاز سيتيكروم بي ٤٥٠	الدواء
		لا تُعرف بأنها مثبطة أو محرضة	<u>مزيلات القلق/ المنومات:</u> <u>البزوديازيبينات</u>
-	++		ألبرازولام (Alprazolam) (Xanax, Xanax XR, Niravam)
++	+++		كلورديازيبوكسايد (Chlordiazepoxide) (Librium)
-	++		كلونازيبام (Clonazepam) (Klonopin, Klonopin wafer, Rivotril, Clonapam)
-	+++ تجنّب في حالة أمراض الكبد الحادة أو الشديدة		ديازيبام (Diazepam) (Valium Diastat, Diastat AcuDial, Vivol, E pam, Diazemuls)
++	+		لورازيبام (Lorazepam) (Ativan)
-	+++		ميدازولام (Midazolam) (Versed)
-	-		أوكسازيبام (Oxazepam) (Serax)
-	-		تيمازيبام (Temazepam) (Restoril)
-	++		تريازولام (Triazolam) (Halcion)
		عموماً ليس منها مثبطات P450 لـ وجميعها تعتمد كلياً أو جزئياً على 3A4 للاستقلاب	<u>مزيلات القلق/ المنومات الأخرى من</u> <u>غير البزوديازيبينات:</u>

تابع الجدول رقم (٤, ١).

الدواء	وجود تحريض أو تثبيط كبير لجهاز سيتوكروم بي ٤٥٠	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكبد	الحاجة لضبط الجرعات في مرضى الكلى
زاليبلون (Zaleplon) (Ambien, Ambien CR)		?	+
زولبيديم (Zolpidem) (Sonata, Sarnoc)		++	++
زوبيكلون (Zopiclone) (متوفر في كندا, Imovane)		++	?
إسزوبيكلون (Eszopiclone) (Lunesta)		++	?
كلورال هايدرات (Chloral hydrate) (Aquachloral Suppnettes Somnote)	محرض لأيزوزيمات P450	++	?
رامليتيون (Rozerem)		++	-
بوسبيرون (Buspirone) (Buspar, Vanspar)		+	+

مفاتيح الرموز:

(-) لا توجد له مثبطات/محفزات معروفة، أو ليست هناك حاجة لتعديل الجرعات.

(+) تعديل خفيف للجرعات.

(++) تعديل متوسط للجرعات.

(+++) تعديل قوي للجرعات.

(- / +) غير محسوم.

CrCl = تصفية الكرياتينين.

CYP450 = سيتوكروم P450.

SNRIs = موانع استرداد النورإبينفرين والسيروتونين.

SSRIs = الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين.

TCAs = مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

UGT = Uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferase

الديناميكا الدوائية والحرائك الدوائية

تشير الديناميكا الدوائية إلى (تأثير العقار على الجسم)، ونشاطه في مواضع مستقبلاته. أما " الحرائك الدوائية "، فتشير إلى (تأثير الجسم على الدواء)، والتي تشمل الامتصاص، والاستقلابية، وتوزيع الدواء والتخلص منه، ومدى الارتباط بالبروتين. وقد ينتج عن أحد الأمراض الطبية تلف للعضو الانتهائي، وعرقلة لعمليات الحرائك الدوائية.

امتصاص الدواء

يتأثر امتصاص الدواء بالخلل الذي قد يحدث في مواضع الامتصاص، مثل انخفاض تدفق الدم، وفقدان المناطق السطحية، وكذلك التغيرات في درجة الحموضة (السيء) PH، وتدمير متانة الغشاء المخاطي للمعدة. ويزداد الامتصاص المعدي للأدوية في حالات المعدة الفارغة. وتزداد نسبة الامتصاص في حالة الأدوية الحقن (اللامعوية)، في مقابل الأدوية التي تُعطى عن طريق الفم. وعلاوة على ذلك، فإن الأدوية التي تُعطى عن طريق الفم عرضة لتأثيرات استقلاب التمرير الأول، أما تعاطي الدواء تحت اللسان، أو بشكل موضعي، أو عن طريق المستقيم؛ فيقلل من تأثيرات التمرير الأول.

الاستقلاب أو الاستحالة البيولوجية

أما الاستقلاب أو الاستحالة البيولوجية، فتحدث في الكبد وجدار الأمعاء. والجدير بالذكر أن كل الأدوية النفسية تقريباً تعتمد في الأساس على الاستقلابية الكبدية، باستثناء الليثيوم، والتوبرامات، والجابابنتين. وتحدث الاستحالة البيولوجية على مرحلتين: المرحلة الأولى، وتشمل الأكسدة، أو الحلمهة أو الاختزال. أما المرحلة الثانية، فتشمل الاقتران (الغلوكورونيديشن، والأستلة، والسلفطة). وفي حالات الاعتلال الكبدي الشديد، لا تتأثر سلباً عملية الغلوكورونيد؛ ولذا فإن الأدوية التي تعتمد فقط على الاستحالة البيولوجية للمرحلة الثانية، مثل "اللورازيبام" تعد أدوية مفضلة. وتستخدم أكسدة المرحلة الأولى نظام الأكسجينار الأحادي لـ CYP450، وما يقرب من ٩٠٪ من عملية أكسدة الأدوية البشرية، تحدث في الإنزيمات 1A2، 3A4، 2C9، 2C19، 2D6، 2E1 (1). ويمكن أن يزيد التشييط القوي لإنزيمات CYP450 من المستقبلات النشطة للأدوية، فتسبب تأثيرات ضائرة ملحوظة، الجدول رقم (٤،٢). وعلاوة على ذلك، فإن ضعف وظائف الكبد الذي توضحه بجلاء المقاييس المقيسة لأمراض الكبد، مثل (مقياس تشيلد - بق)؛ يمكن أن يُقلل من استقلاب الدواء، وبالتالي نحتاج إلى تخفيض الجرعة.

الجدول رقم (٢, ٤). أمثلة للتأثرات بين الأدوية في المرضى الطبيين.

فئات الأدوية اللائفسيية	نوعية التأثير	أمثلة على هذا التأثير مع الأدوية النفسية
مضادات الميكروبات / مضادات الفيروسات مثبطات البروتياز، مثل ريتونافير (Ritonavir)	يُستقلب بأيزوزيم CYP3A4 ويثبط كذلك CYP3A4	- قد يزيد من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون - يقلل دواء كاربامازيبين من مستويات مثبطات البروتياز
مضادات الفطريات، مثل إتراكونازول (Itraconazole) كيتوكونازول (Ketoconazole)	يثبط CYP3A4	قد يزيد من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون
سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin)	يثبط CYP1A2	يزيد مستويات الكلوزابين والأولانزابين
لينوزوليد (Linezolid)	مثبط لا انتقائي قابل للعكس لأكسيداز أحادي الأمين	متلازمة السيروتين عندما يجمع معاً مع أي من أدوية SSRI
إيرثرومايسين (Erythromycin) (Clarithromycin)	يثبط CYP3A4	قد يزيد من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون
ريفامبين (Rifampin)	معرض لأيزوزيمات CYP3A4,2B6	- قد يقلل من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون - ويقلل كذلك من الأدوية التي تستقلب بـ CYP2B6 مثل البوبروبيون
أدوية القلب وارفارين (Warfarin)	مرتبط بالبروتين بشكل كبير	يتم إزاحته بواسطة الأدوية شديدة الارتباط بالبروتين، مثل حمض الفالبرويك
ديلتيازيم (Diltiazem)	يثبط CYP3A4 بشكل خفيف لمتوسط	قد يزيد من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون

تابع الجدول رقم (٤, ٢).

فئات الأدوية اللانفسية	نوعية التأثير	أمثلة على هذا التأثير مع الأدوية النفسية
أميودارون (Amiodarone)	يثبِّط أيزوزيمات 2C19, 1A2,3A4	قد يزيد من مستويات الدم لأدوية مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (الأمينات الثالثية)، وكذلك مستويات الباروكسيتين والفلوكسيتين
<u>الأدوية الكابتة للمناعة</u> سايكلوسبورين (Cyclosporine)	يثبِّط CYP3A4 بشكل خفيف متوسط	قد يزيد من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون
تاكروليمس (Tacrolimus)	يثبِّط CYP3A4 بشكل خفيف متوسط	قد يزيد من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون
<u>المسكنات:</u> ترامادول (Tramadol)	يتم استقلابه بواسطة CYP2D6	يمكن أن تزيد أدوية الباروكسيتين والفلوكسيتين من نسبته في الدم؛ لأنها تثبِّط CYP2D6
ميبيريدين (Meperidine)	قد يثبِّط نقل السيروتونين	تناوله المتزامن مع أدوية MAOI، قد يؤدي إلى متلازمة السيروتونين
<u>مضادات الاختلاج:</u> فينيتوين (Phenytoin)	معرض لـ CYP3A4	قد يقلل من مستويات الأدوية التي تستقلب بـ CYP3A4 مثل الألبرازولام والكيوتيابين والترازادون
<u>أدوية الجهاز الهضمي:</u> أوميبرازول (Omeprazole) لانسوبرازول (Lansoprazole)	مثبطان ضعيفان لـ CYP1A2**	قد يقللان من مستوى الكلوزابين

تابع الجدول رقم (٢، ٤).

أمثلة على هذا التأثير مع الأدوية النفسية	نوعية التأثير	فئات الأدوية اللائففسفة
فمكن أن فرفع مستوى الكلوزاففن من خلال التشففب التنافسفف، وفففففف كذلك من مستويات اللففففوم.	غالبًا ما فسفقلب بواسطة CYP1A2	المواد الإءمانفة: الكافففن (Caffeine)
قد فقلل من مستويات الكلوزاففن والأولانزاففن	معرض قوي ل CYP1A2	الففكوففن (Nicotine)

* اسفبء أءوفة لوراففام وأوكساففام وففمازفام

** فف الكفاب الأصل (أن الأومفرازول واللائسورافزول مشفبان ضعففان ل CYP1A2)،
والصففف (أنهما معرضان ولفسا مشففن ل CYP1A2)، كما تم الففففف منه بواسطة المرففم.

ءفم الفوزفف

هو إءمالف كمفة الفءاء فف الءفم، بالنسبة، لفركفز الفءاء فف البلازما. وهفناك عوامل عءفةة فرفع من فوزفف الفءاء، منها افففاف فءفق الفم بالكبء، واحفباس السوائل، وافففاف ارففاف البروففن بالفءاء، وءرءة ءموفة المصل، وذوبانفة الفءاء فف الشءم، وفأفن الفءاء. إن أءوفة الفب النفسفف، باسففاف اللففففوم أءوفة أففة للشءم، ولءفها ءفم ضءم من الفوزفف بسبب امففاصها ءافل الأنسءة الفهلفة، وأغلبها له ارففاف كبفر بالبروففن فف الفم؛ ولذا ففأفر بالفذب بمسوف البروففن.

وهفناك بروففنات مءءة فرفبب بالفءوفة، منها الألففومف الفف فرفبب عموماً بالفءوفة النفسفة الءمضفة، كءمض الفالبروفك؛ والفلوبولفن الفف فرفبب بالفءوفة النفسفة القاعفةة، مثل مضاءات الافففاب فلاففة الءلقة. وهفناك العءفء من الأمراض البافنفة، مثل الالفاب الرئوف، وفلفف الكبء، والفشل الكلوف؛ فرفبب بمسوفاف ألففومف منءفضة، ولذا فهفف فءءاف إلى ففففف ءرعات الفءاء؛ نظراً لارفاف نسبة الفءاء الءر. إن فففلاف مسوفاف الفءاء الروففنفة، لا فسفففف أن فرفق بفن مسوف الفءاء المرففبب بالبروففن، ومسوف الفءاء الءر. وفف هءه الءالات، ففب أن فسففف ءرعة الفءاء على مءى الافففابة والفءمّل الفف فظهر عءد الفففم الإكلففكفف.

الفففص من الفءاء

وففءء الفففص من الفءاء فف الأساس ءسب وظائف الكلف، والفف فُقءر بءساب فصففة الكرفاففنفن. وقلل من الأءوفة النفسفة، هفف الفف فءءاف لضبب كبفر للءرعات فف ءالة مرضف الففال.

أصناف الأدوية

مضادات الاختلاج

بالرغم من أن مضادات الاختلاج تُستخدم في الطب النفسي ، لتثبيت الاضطرابات المزاجية ، وعلاج أعراض سحب الكحول من الجسم ، وكذلك لعلاج العدوانية ؛ لكن المرضى الطبيين يمكنهم أن يتناولوا هذه الأدوية لعلاج الصرع ، وآلام الاعتلال العصبي ، والصداع النصفي الجدول رقم (٤.١).

الجابابنتين والبريجابالين

غالبًا ما يستخدمان في علاج آلام الاعتلالات العصبية وأعراض القلق ، وخصوصًا اضطراب القلق العام. ومع ذلك ، فإن تأثيرهما ليس كبيرًا في ضبط المزاج. وهما يعملان على مركب "ألفا ٢ دلتا" لقنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية ، وتشمل آثارهما الجانبية الشائعة: التهدئة (sedation) ، والدوخة ، والوذمة. انظر الجدول رقم (٤.١) لضبط الجرعات.

حمض الفالبروريك

غالبًا ما يُستخدم حمض الفالبروريك في الأجنحة والعيادات النفسية مثبتًا للمزاج في الاضطراب الثنائي القطب ، وهو مفيد كذلك في علاج أعراض سحب الكحول من الجسم ، وكذا في حالات الهياج الحرون (refractory agitation) (2) ، (3). ويُعتقد أن هذا الحمض مثبط لقنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية ، وكذلك قنوات الكالسيوم ، والتي ينشأ عنها تقليل من نشاط الغلوتامات ، ودعم لتأثيرات حمض الغاما أمينو بيوتريك GABA. ويتم استقلاب هذا الدواء في الأساس من خلال الجلوكونيد ، وأكسدة بيتا في المتقدرة (mitochondria). وتشمل آثاره الجانبية تساقط الشعر ، وزيادة في الوزن ، والتهدئة ، وارتفاع مؤقت في إنزيمات الكبد. ويتميز دايفالبروكس صوديوم (Divalproex sodium) بقلّة تأثيراته السلبية على الجهاز الهضمي ، مقارنة بفالبروات الصوديوم وحمض الفالبروريك. وهناك تقارير نادرة بشأن احتمال حدوث تسمم للكبد ، أو التهاب للبنكرياس ، أو نقص الصفائح الدموية ، وأمراض تجلط الدم الأخرى مصاحبة لاستعمال حمض الفالبروريك. وبالنسبة لحالات تسمم الكبد المصاحب لاستعمال حمض الفالبروريك ، فإن حدوثة يقتصر على المرضى من الأطفال الصغار أو المرضى الذين يتعاطون عدة مضادات للاختلاجات. ويعدُّ المرضى من الأطفال والمتخلفين عقليًا أكثر عرضة لفرط أمونيا الدم (4). وعلاوة على ذلك ، فإن حمض الفالبروريك يسبب متلازمة تكيس المبايض في ١٠٪ من المرضى ثنائيي القطب ، الذين يتلقون حمض الفالبروريك من أجل تثبيت المزاج (5).

الكاربامازيبين والأوكسكاربازيبين:

يُعطى الكاربامازيبين عن طريق الفم، ويعمل من خلال قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية بطريقة تشبه حمض الفالبرويك، أما الأوكسكاربازيبين فليس مستقلبًا للكاربامازيبين، بل طليعة دواء غير نشط يتحول إلى الشكل النشط، وهو إيسليكاربازيبين. وكلا الكاربامازيبين والأوكسكاربازيبين يمكن أن يسببا آثارًا جانبية للجهاز العصبي المركزي، مثل التهدئة، وضعف العضلات، والترنح، واضطرابات الرؤية. كما أن الكاربامازيبين قد يصاحبه كبت النخاع العظمي، والذي قد ينشأ عنه نقص مؤقت في كرات الدم البيضاء، وفي حالات نادرة فقر الدم اللاتسُّجِي. أما الأوكسكاربازيبين، وبدرجة أقل الكاربامازيبين، فقد يتسببان في حصول متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المُضادُّ لِإِدْرَارِ البَوْل (ADH) (6). ورغم أن الطفح الجلدي الحميد، قد يحدث في ١٠ إلى ١٥٪ من المرضى الذين يُعالجون بالكاربامازيبين، فإن متلازمة ستيفنز - جونسون (SJS)، ربما تحدث في حالات نادرة.

لاموتريجين

للاموتريجين منفعة في الاضطرابات ثنائية القطب، خصوصاً في أطوار الاكتئاب الحاد والمداومة، حيث يعمل على قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية، ويقلل إطلاق الجلوتومات. إن أغلب مضادات الاختلاج، يمكن أن تُسبب طفحاً جلدياً حميداً حتى ٢٠٪ من الحالات، لكن اللاموتريجين يمكن أن يسبب طفحاً جلدياً مهدداً للحياة، مثل (SGS)، وتَقَشُّرُ الأَنْسِجَةِ المُتَمَوِّتَةِ البَشْرِيَّةِ السَّمْمِي، والذي يحدث في ٠,١٪ من الكبار، ومن ١ إلى ٢٪ من الأطفال. ومقارنة بالكاربامازيبين، فإن اللاموتريجين له مخاطر أقل بالنسبة لاعتلالات الدم (7). وأخيراً، فإن اللاموتريجين يتم استقلابه بواسطة ناقل الجلوكورونيك

(UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4)، والذي يتم تثبيته بواسطة حمض الفالبرويك. ولذلك فإن الاستخدام المتزامن لحمض الفالبرويك يستلزم تقليلاً للجرعة، وبطناً في معايرة جرعة اللاموتريجين.

تويرامات

رغم أن نتائج هذا العقار باعتباره مثبتاً للمزاج في الاضطراب ثنائي القطب، لم تكن حاسمة، لكن استخدامه مقبول تماماً في علاج الصداع النصفي، وكمضاد للاختلاج. وهو يسبب فقداناً للوزن في: من ٦ إلى ١٦٪ من المرضى، ولذا ربما يكون مفيداً في ضبط زيادة الوزن المتعلقة ببعض الأمراض الطبية، أو استخدام بعض الأدوية (8). وما يقرب من ٧٠٪ من هذا الدواء يُفرغ بدون تغيير في البول. وقد يؤدي الإسراع في زيادة جرعاته إلى نقائص معرفية غالباً في المعالجات اللفظية، والتي قد تُقلص من القدرة على احتمالها، وامثال المريض لتناوله (9)، (صندوق رقم ٤.١).

صندوق رقم (٤,١). الدرر الإكلينيكية حول استعمالات مشتبات المزاج:

• يُفرغ كل من الجابابنتين والبريجابلين والتوبريمات كُلوياً، وهذا ما يتطلب تعديلاً كبيراً في الجرعات عند مرضى الكلى.
• كن على دراية بتأثير نُقصُ ألبومينِ الدَّم على الأدوية المرتبطة كثيراً بالبروتين، مثل "حمض الغالبرويك"، وخصوصاً الزيادة في مستويات الدواء الحر. علماً أن مستويات الدواء المعيارية في المصل، لا تميِّز كمية الدواء الحر في مقابل كمية الدواء المرتبط.

الليثيوم

له تأثيرات عديدة على أجهزة الجسم المختلفة، ويمكن أن يُعجّل أو يفاقم أمراضاً طيبة دفينية. ويرتبط الليثيوم كثيراً بالأكدار المعد معوية، والرعدة، والصداع، وزيادة الوزن، وله آثار جانبية على البشرة، مثل حب الشباب، ومفاومة مرض الصدفية. وقد يُسبب الليثيوم تغيرات قلبية، وغالباً ما تكون حميدة. وقبل بداية الليثيوم يُوصى بإجراء مخطط كهربية القلب (ECG). أما المرضى الذين يعانون من خلل وظيفي في العقدة الجيبية، فينبغي أن يتم فحصهم قبل بداية العلاج بالليثيوم. ويصيب قصور الدرقية قرابة ٣٠٪ من مستعملي الليثيوم لمدة طويلة، مع العلم بأن النساء وكبار السن أكثر عرضة من غيرهم (10)، (11).

ويصاحب العلاج بالليثيوم عيوبٌ في تركيز البول، نظراً لنقص حساسية التُّبَيَّاتُ الجامعة للهرمون المضاد لإدرار البول. تتطور أعراض البول والعطاش إلى مرض البوالة التفهة الكلوي المنشأ Nephrogenic Diabetes Insipidus في ٥٥٪ من المرضى الذين يعالجون بالليثيوم على المدى الطويل، ومن ٥٪ إلى ١٠٪ من هؤلاء المرضى ستتطور معهم هذه الأعراض وتكون مستمرة (12). وقد أظهرت الأدبيات العلمية الحديثة لأكثر من ١٤ دراسة منفصلة، انتشاراً بنسبة ١٥٪ لتناقص سرعة الترشيح الكبيبي (GFR)، يصاحب العلاج بالليثيوم لفترة طويلة (13). ولذا ففي حالة ارتفاع مستويات الكرياتينين لـ (١,٦ ملي غرام / ديسيلتر أو < ١٤٠ ملي مول/لتر)، أو تناقص الـ GFR، فينصح حينها باستشارة خبير في هذا المجال لتقييم مخاطر استمرار العلاج بالليثيوم (14).

وبسبب اعتماد الليثيوم على الإفراغ الكلوي، فإن الأدوية العديدة التي تُغيّر من وظائف الكلى، يمكن أن تؤثر على مستويات الليثيوم. إن مثبطات الإنزيمات المحولة للأنجيوتنسن، والأدوية المسكنة المضادة للالتهاب، ومدرات البول الثيازيدية؛ يمكن أن ترفع مستويات الليثيوم؛ مما قد ينشأ عنها تسمم الليثيوم. وعلى العكس من ذلك، فإن الأدوية التي تُخفّض مستويات الليثيوم، مثل مثبطات الأنهيداز الكربونِيَّة، والزانثينات، ومُدرِّاتِ البولِ التَّنَاضُجِيَّة مثل المانيتول؛ قد تؤدي لانتكاسة في أعراض المزاج في المرضى الذين استقرت حالاتهم المرضية سابقاً بالعلاج بالليثيوم (صندوق رقم ٤,٢).

صندوق رقم (٤, ٢). الدرر الإكلينيكية في استخدام الليثيوم:

• يجب قياس مستويات الليثيوم بعد تغيير الجرعة بـ ٤ أو ٥ أيام ؛ لتقييم الحالة الثابتة لمستوى الدواء.
• يمكن أن تتراوح سُمية الليثيوم من السمية الخفيفة (الترنح، والرعاش الغليظ، والتخليط الخفيف، والغثيان، والإسهال)، إلى السمية الشديدة (فرط المنعكسات، ونوبة صرعية، ووهط قلبي وعائي، وغيوبة).
• يمكن إعطاء الليثيوم عند اللزوم بجرعة فردية بعد غسيل الكلى (الديال)، للمرضى الذين يعانون من الداء الكلوي بالمرحلة النهائية، وذلك لأن الليثيوم سوف يُزال مع كل غسيل للكلى.

مضادات الاكتئاب

لقد اتسع ومايزال نطاق استخدام مضادات الاكتئاب في المجال الطبي النفسي، ليشمل اضطرابات الأكل، والاضطرابات المزعجة السابقة للحيض، والعدوانية والاندفاعية المزمنة، واضطراب ضبط الاندفاعية. وكما هو الحال في المجال النفسي، يتم وصف هذه الأدوية للمرضى المعتلين طبيًا غالبًا، لعلاج اضطرابات القلق والاكتئاب. ومع ذلك فإنها تُستخدم "في استطببات غير معترف بها" "Off-label" في المجال الطبي لعلاج بعض الاضطرابات الجسدية الشكل (كالوهم المرضي)، ومتلازمة الإرهاق المزمن، ومتلازمة الآلام المزمنة، مثل الاعتلال العصبي السكري أو الفيبرومايلجيا، أو لاستخدامات أقل شيوعًا، مثل الغشي العصبي القلبي المنشأ في حالة فشل الأدوية المعتاد استخدامها.

مبُطّات أكسيداز الأحادي الأمين (MAOIs)، ومضادات الاكتئاب ثلاثي الحلقة (TCA)

رغم ثبات فاعليتهما في علاج اضطرابات القلق والاكتئاب إلا أنهما محدودا الاستخدام في المرضى المعتلين طبيًا وذلك بسبب صعوبة احتمال أعراضهما الجانبية واحتمال وجود آثار جانبية خطيرة لهما. ورغم أنه لم يثبت وجود آثار جانبية سلبية لـ MAOIs على التوصيل القلبي لكن هناك احتمالاً كبيراً بأنها تسبب نقص ضغط الدم الانتصابي. علاوة على ذلك، فإن التنشيط المرتبط بكمية الجرعات (التململ، القلق، الهياج، والعدوانية) يمكن حدوثه (هذا النشاط) خصوصاً في حالة استخدام دواء ترانايلسيبرومين. إن تقييد تناول الأطعمة الغنية بالتيرامين وتجنب الاستخدام المصاحب للمواد المحاكية للودي (مثل الإيبينفرين والساليوتامول) هو كذلك أمر مطلوب لتجنب حدوث نوبة فرط الضغط. وأخيراً فإن هناك خطورة من حدوث متلازمة السيروتونين عندما تستخدم MAOIs بالتزامن مع أدوية نفسية وغير نفسية أخرى سيرتونينية المفعول. وعموماً فينصح بانتظار مدة أسبوعين

لغسل الدواء من الجسم عندما يتم التبديل من MAOIs إلى مضاد اكتئاب آخر لكي يسمح لإنزيم MAO بأن يتجدد في الجسم.

أما بالنسبة لأدوية "TCAs" فهي أيضاً تستخدم في استطببات غير معترف بها في المجال الطبي وذلك لعلاج الآلام المزمنة (وخصوصاً دوائي أميتريبتيلين ونورتريبتيلين)، والأرق (بجرعات قليلة) وللوقاية من الصداع النصفي. وبسبب مناهضتها لمستقبلات المسكارين الكولينية فإن ال TCAs يمكن أن يكون لها آثاراً مركزية و طرفية. فأما الآثار المركزية فتشمل التخليط والهذيان والهلاوس؛ وأما الآثار الطرفية فتشمل جفاف العيون والفم والإمساك والاحتباس البولي وتغييم الرؤية. علاوة على ذلك فإن ل TCAs آثاراً بالغة على القلب بسبب مناهضتها لمستقبلات متنوعة (15). فبسبب نشاطها كمضادات للكولينيات، يمكن أن تؤدي لتسرع القلب. وتعد ال TCA من الصنف الأول من مضادات اضطراب النظم وهي معروفة بتطويل فترتي QRS و PR. وعلى العموم فإنه يمنع استعمال TCA لدى مرضى الداء القلبي الإقفاري ومرض إحصار القلب وما بعد احتشاء عضلة القلب (MI).

SNRI , SSRI

المثبطات الانتقائية لاسترداد السيروتونين (SSRIs) ومثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs) هما اثنان من أكثر مضادات الاكتئاب استعمالاً وذلك بسبب فاعليتهما والقدرة على تحمل أعراضهما الجانبية. ورغم أن هناك ستة أنواع متوفرة من SSRIs وكلها تعمل بتثبيط استرداد السيروتونين إلا أن لكل واحد منها خواصه الدوائية المتفردة (وجود مستقبلات نشطة من عدمه والعمر النصفي للدواء). ومن الآثار الجانبية الشائعة لها الأعراض المعدية المعوية، التنشيط / العصبية، أو التهذئة، والخلل الوظيفي الجنسي. ومن المنظور الطبي العام فقد اتضح أن SSRIs ليس لها تأثيرات سلبية على القلب؛ فلا تسبب بطئاً في التوصيل القلبي أو انخفاضاً في ضغط الدم الانتصابي، ونادراً ما تكون مميّنة في حالات الجرعات المفرطة بعكس ما هو الحال في TCA. لكن SSRIs قد تسبب بطء القلب. وقد تقلل SSRIs من تكدس الصفائح الدموية وهو أثر مرحب به في أمراض القلب لكن قد يزيد من خطورة الإصابة بالنزيف المعدي المعوي. وهذا الأمر قد يحدث كذلك مع الفينلافاكسين وهو أحد أدوية SNRIs (16). وكذلك قد تسبب SSRI نقصاً في صوديوم الدم الذي من المحتمل أن يكون بسبب تنبيه الإفراز غير المناسب للهرمون المانع من إدرار البول (SIADH). وكل من SSRIs و SNRIs لديهما القابلية إما بنفسيهما أو عند اقترانهما بأدوية سيريتونينية المفعول لكي يؤديا لحصول متلازمة السيروتونين (صندوق رقم ٤.٣).

صندوق رقم (٤,٣). متلازمة السيروتونون (١٧) ، (٣٠) :

- من المضاعفات النادرة لاستعمال الأدوية السيروتونينية المفعول. وأكثرها شيوعاً، الأدوية النفسية السيروتونينية SSRIs و SNRIs والميرتازابين والترازادون و TCAs و MAOIs والبوبروبيون. ومع ذلك فإن الأدوية "الطبية" الأخرى مثل الميبيريدين والديكستروميثوربان والسيبوترامين والترامادول ؛ والعاقير الترفهية (الإدمانية) مثل الكوكائين و NMDA والإكتاسي والأمفيتامين كذلك ينبغي أخذها في الاعتبار.
 - تحدث بشكل نموذجي بعد بداية أدوية سيروتونينية أخرى أو زيادتها أو إضافتها على دواء سيروتونيني آخر.
 - الأعراض التشخيصية : الحمى ، والخلل المستقلي (autonomic dysregulation)، والأعراض العصبية وتغيرات الحالة العقلية.
- المعايير التشخيصية الحديثة - أربعة أعراض رئيسة أو ثلاثة رئيسة + عرضان ثانويان (٣٠).**
- الأعراض العقلية (المعرفية والسلوكية):**
- الرئيسة (التخليط - الغيبوبة - شبه الغيبوبة - المزاج المرتفع)
 - الثانوية (الهباج - العصبية - الأرق).
- الأعراض الأوتونومية (المستقلية) : -**
- الرئيسة (الحمى - فرط العرق).
 - الثانوية (تسرع القلب - سرعة التنفس - ضيق التنفس - الإسهال - ارتفاع أو انخفاض ضغط الدم، أو ضغط الدم المُقلقل).
- الأعراض العصبية : -**
- الرئيسة (الرمع العضلي - التصلب - فرط المنعكسات - الرعاش - النفاضات).
 - الثانوية (ضعف التنسيق ، تعذر الجلوس (التململ) ، توسع الحدقية).
- يُعد عدم الاستقرار الأوتونومي (المستقلي) وفرط الحرارة السببان الرئيسان للمرض والوفاة.
 - تأكد من استبعاد الأسباب المعدية والطبية الأخرى التي قد تسبب مثل هذه الأعراض.
 - لا توجد أية فحوصات معملية غير طبيعية تميز هذه المتلازمة.
 - يشمل علاج متلازمة السيروتونين إيقاف كل الأدوية السيروتونينية المفعول، وتقديم الرعاية الداعمة التي قد تتطلب أحياناً التنويم بالرعاية المركزة (ICU). وفي الحالات الصعبة (Refractory case) فكر في استخدام دواء مناهض للسيروتونين مثل السيبروهيبتادين (cyproheptadine)

مفاتيح الرموز

MAOIs = مثبِّطات أكسيداز الأحادي الأمين

N-methyl-D-aspartic acid= NMDA = إن - ميثيل - دي - حمض الأسبارتات

SNRIs = موانع استرداد النورإبينفرين والسيروتونين.

SSRIs = الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين.

TCA = مضادات الاكتئاب ثلاثي الحلقة.

أما الـ SNRIs فتشمل "الفينلافاكسين و الديسفينلافاكسين والدولوكسيتين". فبالنسبة للفينلافاكسين فهو أول دواء من مجموعة SNRIs يتم تسويقه في الولايات المتحدة، وينتج عنه تثبيط أقوى للسيروتونين (5-HT) عند جرعات أقل، وتثبيط متوسط للنورإبينفرين عند جرعات أعلى من 150 مجم. وقد اتضح أن الفينلافاكسين قد يؤدي لزيادة في ضغط الدم حسب كمية الجرعة المعطاة. وقد اختفى الشكل الدوائي للفينلافاكسين ذي الإطلاق المباشر وحل بدلاً منه تركيبة الفينلافاكسين ذي الإطلاق المديد نظراً لأنه أكثر احتمالاً، وخصوصاً أقل مصاحبة بالغثيان. وعند إيقاف تناول هذا الدواء من جرعات عالية وخصوصاً بشكل مفاجئ فإنه قد يؤدي لأعراض انسحابية شديدة. ويعد دواء الديسفينلافاكسين المستقلب النشط للفينلافاكسين. وكلاهما أثبتا فعاليتهما في تقليل الأعراض الحركية الوعائية لسن اليأس وكذلك معالجة التغيرات الهرمونية الناشئة من المعالجة الكيميائية. أما الدولوكسيتين فيعد مثبِّطاً قوياً لاسترداد السيروتونين والنورإبينفرين على مدار مجال الجرعات. وقد سجلت معه حالات أقل لارتفاع ضغط الدم وأعراضاً انسحابية أقل حدة مقارنة بالفينلافاكسين. وقد أظهر الدولوكسيتين فعالية في علاج متلازمات الألم مثل الاعتلال العصبي السكري وربما كذلك الفيبروميالوجيا.

مضادات اكتئاب لا غمطية/ أخرى

كثيراً ما يستخدم الترازادون، وهو مناهض لمستقبلات السيروتونين ومثبط لاسترداد السيروتونين (SARI)، للنوم، وذلك بسبب خصائصه المهدئة. وهو له آثار كولينية قليلة ويعرف بأنه يزيد من نوم الموجة البطيئة (المرحلة الثالثة والرابعة) من النوم. وقد سجلت حالات اضطراب نظم القلب في حالة الجرعات التي يكون وزنها أكبر من ٢٠٠ ميلي غرام. إضافة إلى ذلك فإن (القُسَّاح: بقاء الإنعاض) غير شائع الحدوث لكنه يظل أحد الأعراض الجانبية الخطيرة لاستخدام الترازادون في الرجال. وقد تم تسجيل حالات بطء القلب لدى استخدام دواء النيفازودون، رغم أن استخدام هذا الدواء قد انحسر كثيراً بسبب مخاطر تسمم الكبد.

أما دواء البورويون فهو مثبط لاسترداد النورإينفرين والدوبامين (NDRI)، ويأتي في أشكال متعددة منها (الإطلاق الفوري (IR)، والإطلاق الباقي (SR)، والإطلاق المديد (XL)). وعمومًا فإن مركب الإطلاق الفوري لم يعد مرغوباً. ومن المعلوم أن البورويون قد يخفف من عتبة النوبة الصرعية وخصوصاً لدى استخدام المركب ذي الإطلاق الفوري وبجرعات عالية. ولهذا السبب فإن هذا الدواء يحظر استعماله نسبياً لدى من كان لديه خطورة عالية للإصابة بنوبات صرعية (مثل مرضى النهام العصائبي والقهَم العُصائبي، ومرضى الصرع، وداء السكري غير المضبوط، وفي حالات الأعراض الانسحابية الحادة بسبب التوقف عن الكحول). ومن الأعراض الجانبية الجديرة بالذكر، الأعراض المعدية المعوية والأرق والصداع والهباج والطنين وارتفاع ضغط الدم. وللبورويون أعراض كولينية قليلة إن لم تكن معدومة، ويعد استعماله مأموناً لدى مرضى القلب. ويستخدم البورويون كذلك لعلاج الخلل الوظيفي الجنسي الناشئ بسبب تناول أدوية SSRI و SNRI.

أما الميرتازابين فيعد مركباً سيروتونياً ونورإينفرياً مزدوجاً، ويعمل بآلية غير مألوفة، فهو لا يعمل بطريقة تثبيط استرداد النورإينفرين والسيرتونين. ويستخدم بشكل شائع لعلاج الاكتئاب وكذلك اضطرابات القلق. وقد سجلت حالات نادرة بالإصابة بندرة المحببات (agranulocytosis) مع استخدام الميرتازابين. وكذلك يسبب الميرتازابين زيادة الوزن. ومع ذلك فقد تساعدنا بعض الأعراض الجانبية للميرتازابين مثل التهذئة وزيادة الوزن لدى بعض المرضى مثل مرضى السرطان الذين يعانون من الأرق وفقد الشهية والانخفاض الشديد للوزن. وبسبب مناهضة الميرتازابين لمستقبلات السيروتونين الثالثة (5-HT₃) فإنه ربما يعد مضاداً للقيء كذلك (صندوق رقم ٤.٤).

صندوق رقم (٤,٤). الدرر الإكلينيكية لاستخدام مضادات الاكتئاب:

<ul style="list-style-type: none"> • استفد من الآثار الجانبية "النافعة" لبعض مضادات الاكتئاب لتخفف من بعض الأعراض المرضية المصاحبة لبعض الحالات الإكلينيكية.
<ul style="list-style-type: none"> • كثيرٌ من الأدوية اللانفسية لها آثار سيروتونينية، وتعمل أحياناً ك MAOIs ضعيفة مثل (المبيريدين واللينوزوليد والترامادول). ولذلك فهي قد تزيد من احتمال حدوث متلازمة السيروتونين عندما يضاف لها أي من أدوية SSRI, SNRI أو أي أدوية نفسية سيروتونينية أخرى.

مفاتيح الرموز

MAOIs = مثبّطات أكسيداز الأحادي الأمين

SNRIs = موانع استرداد النورإينفرين والسيرتونين.

SSRIs = الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين.

مزيلات القلق والمهدئات

البنزوديازيبينات:

ترتبط البنزوديازيبينات بمركب مستقبل قناة الكلورايد ذات البوابة اللجين في جزئية حَمَض الغامَّا أمينوبوتيريك A المرتبط بالبنزوديازيبين (Benzodiazepine-GABA_A) ، وبالتالي يسهل عمل الناقل العصبي GABA ، وهو ناقل عصبي مثبط. وقد أظهرت البنزوديازيبينات تأثيراً مزيلاً للقلق ومنوماً ، ومضاداً للاختلاجات ، ومرخياً للعضلات. وتختلف أدوية البنزوديازيبينات فيما بينها على أسس حرائكية دوائية متعددة ، والتي قد تؤثر على استخدامها في المرضى الطبيعيين. فمثلاً "الدايازيبام" ذو ألفة شحمية أعلى من "اللورازيبام" ؛ مما ينتج عنه نشاط سريع له في البداية ، ومع ذلك فالعمر النصفى لإخراج الدايازيبام أطول من اللورازيبام ، ولذلك فإنه يغسل من الجسم ببطء ، ويُؤدِّي هذا إلى أعراض ارتدادية أقل حدة. وتشمل الآثار الجانبية الشائعة: التهذئة ، والدوخة ، وضعف الإدراك وخصوصاً عند كبار السن انظر الجدول رقم (٤.١) لمعرفة كيفية تعديل الجرعات لدى مرضى الكبد أو الكلى). وهذه الأدوية كذلك قد يصاحبها تعود (tolerance) وإدمان مع الاستخدام الطويل لها ، وكذلك أعراض انسحابية ، إما مزعجة (كالهياج ، والأرق ، والقلق) ، أو قد تكون خطيرة كنوبات الصرع عند الامتناع المفاجئ عن استخدامها. وبالإضافة لذلك ، فينبغي الحذر من استخدام البنزوديازيبينات في حالات أمراض الرئتين الشديدة أو بمراحلها النهائية ؛ وذلك لأنها قد تكبت الدافع التنفسي.

الأدوية المهدئة/المنومة اللابنزوديازيبينية (Non-benzodiazepine):

تمارس أدوية الزولبيديم والزوبيكلون والإسزوبيكلون والزليلون عملها من خلال الارتباط الانتقائي بمستقبلات وحدة أوميغا من مركب جابا (GABA_{A1} (omega-1)). وهذه الأدوية تُستخدم في علاج الأرق ، وتختلف في عمرها النصفى ومدة فعاليتها. ويتم تزكيتهما بشكل متزايد على أنها تُشكّل الخط الأول لعلاج الأرق بشكل أفضل من البنزوديازيبينات. ورغم ضآلة البراهين العلمية المتوفرة ، فإنه يُعتقد أن الزوبيكلون يسبب خموداً نفسياً أقل حدة مما يحدث بسبب البنزوديازيبينات. ومع ذلك فإن هذه المجموعة من الأدوية ، قد تسبب تسكيناً وتهذئة في النهار ، وفقد الذاكرة التقدمي ، والأرق الارتدادي.

ويعد دواء الراميلتون ناهضاً لمستقبلات الميلاونين (MT1 و MT2) ، ويحرّض على النوم بالتأثير على إشارات الاستثباب التي تتوسط بها النَّوأة فوق التَّصَالِبَة في الوطاء. وتوجد براهين علمية محدودة على أن الراميلتون لا يسبب خموداً نفسياً شديداً لمرضى الداء الرئوي المُسبِّد المُزْمِن الخفيف لمتوسط الشدة.

(Kryger, Wang-Weigand, and Zhang, 2008).

بوسبيرون

هو ناهض لمستقبلات السريروتونين (5-HT_{1A}) وذو خواص مضادة للقلق. وله مزايا عديدة، ويُفضَّل على " البنزوديازيبينات " في أنه لا يؤدي لسوء الاستخدام بسبب عدم قابليته للإدمان أو وجود أعراض انسحابية لإيقافه، ولا يُضعف الأداء الحركي النفسي، وهو أقل تهديئة، ولا يرتبط بزيادة الوزن. وفي المقابل هناك عيب له في مقابل البنزوديازيبينات، وهو أنه قد يحتاج لأربعة أسابيع من الاستعمال حتى يبدأ مفعوله. وتشمل الآثار الجانبية: الدوخة، والصداع، والعصبية، والتهديئة، والغثيان، والتلمل (صندوق رقم ٤,٥).

صندوق رقم (٤,٥). الدرر الإكلينيكية لاستعمال المهدئات ومضادات القلق:

<ul style="list-style-type: none"> • يُمكن للاستخدام المتعلل لأدوية القلق أن يريح المرضى لفترة قصيرة، خصوصاً هؤلاء الذين يعانون من الأرق والقلق. ويمكن استخدامها إما بمفردها، أو مساعدة لأدوية أخرى، مثل مضادات الاكتئاب.
<ul style="list-style-type: none"> • تُعد أدوية اللورازيبام والأوكسازيبام والتيمازيبام آمنة عمومًا لدى استخدامها في حالات الضعف الكبدية. وبسبب تنوع طرائق تناول اللورازيبام، فإنه يُفضَّل استعماله في حالة الاحتياج لحقن الدواء بالعضل IM أو الوريد IV.
<ul style="list-style-type: none"> • رغم ندرة الدراسات المتوفرة حول الأدوية المهدئة/ المنومة اللابنزوديازيبينية، فإن هذه الأدوية قد تقدَّم بديلاً آمناً نسبياً للبنزوديازيبينات في المرضى الذين يعانون من أمراض حادة بالجهاز التنفسي؛ مما يجعلهم أكثر حساسية لحمود التنفس الذي تسببه البنزوديازيبينات، أو معرضين لفرط ثاني أكسيد الكربون المصاحب للفشل التنفسي.
<ul style="list-style-type: none"> • تُستخدم الجرعات الخفيفة من مضادات الذهان في علاج القلق مع المرضى الذين لا يستطيعون تحمُّل مضادات القلق أو المهدئات الأخرى.

مضادات الذهان

تُستخدم هذه الأدوية بشكل أوسع في إطار الطب النفسي التواصلي C/L. وتُستخدم بشكل منتشر في استطبابات غير معترف بها "off label"، منها علاج الهذيان، والأرق، والقلق، كما تستخدم مساعداً لتسكين الألم، وتقلُّل المشاعر، وعلاجاً للأعراض الذهانية الناتجة عن تناول أدوية أو علل طبية. وأحياناً ما تُستخدم مضادات للغثيان، وفي علاج الفواق الحرون. ورغم ندرة حدوثهما، فإن الأثرين الجانبين اللذين ينالان أكبر الاهتمام في هذه المجموعة من الأدوية، هما مد وتطويل فترة QT المصححة (QTc)، وما قد تسببه من اضطراب النظم البطيني (Torsades de pointes) (صندوق رقم ٤,٦)، والأثر الثاني هو المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان (صندوق رقم ٤,٧).

صندوق رقم (٤,٦). استطالة فترة QTc واضطراب النظم البطيني (Torsades de pointes) (TdP) (17)، (31):

<ul style="list-style-type: none"> • رغم ندرته، فإنه يعد أحد المضاعفات المميتة للعلاج بمضاد للذهان.
<ul style="list-style-type: none"> • راقب QTc بعمل ECGs يومياً، أو أكثر من مرة يومياً عند استخدام مضادات الذهان في المرضى الطبيعيين، وخصوصاً إذا ما استخدمت جرعات أكبر، أو كان المريض يعاني من عوامل إخطار أخرى.
<ul style="list-style-type: none"> • تشمل عوامل الإخطار: الجنس الأنثوي، وحالات القلب المرضية (اضطراب النظم البطيني، متلازمة طول فترة QT الخلقية، فشل القلب الاحتقاني، الإحصار القلبي الأذيني البطيني، فرط ضغط الدم، الداء القلبي الإفقاري، احتشاء عضل القلب، مرض صمامات القلب، اعتلال عضلة القلب)، والأدوية التي تطيل فترة QTc وتشمل (المجموعة الأولى "أ"، والمجموعة الثالثة من مضادات اضطراب النظم، ومضادات الأمراض المعدية، وموسعات الأوعية، والأدوية النفسية الأخرى)، واضطراب الكهارل (قلة الماغنيسيوم والبوتاسيوم والكالسيوم (Mg,K,Ca))، والاضطرابات الاستقلابية (قصور الدرقية، الضعف الوظيفي للكلى أو الكبد).
<ul style="list-style-type: none"> • إن مدى فترة QTc التي تؤدي لزيادة مخاطر الـ TdP موضع خلاف: أقل من ٤٤٠ ملي / ثانية تعد بلا شك مدة طبيعية. أما المدد ٤٤٠ - ٤٦٠ ملي / ثانية للرجال، ومدة ٤٤٠ - ٤٧٠ ملي ثانية للنساء فتعد قيماً حدية غامضة. وتُعد مدة ٥٠٠ ملي / ثانية فأطول مدة مقلقة، وقد تستدعي عدم البدء بمضاد الذهان، أو تقليل جرعته أو تغيير نوعه. إن زيادة QTc بمقدار ٦٠ ملي / ثانية أو أكثر من ٢٥٪ عند بدء الدواء أو زيادة جرعته، تعد كذلك أمراً مقلقاً.
<ul style="list-style-type: none"> • يجب قياس المخاطر مقابل المنافع عند الأفراد الذين لديهم زيادة في QTc. ففي حالة الهيجان الخارج عن السيطرة، فإن خطورة ترك المريض بهذه الحالة أكثر بكثير من احتمال ضعيف لإصابته بـ TdP.
<ul style="list-style-type: none"> • إذا كان تقدير المخاطر مقابل المنافع لدى مريض لديه زيادة في QTc يُرجح البدء بمضاد الذهان، فعندئذٍ يجب أن تقلص مخاطر حدوث الـ TdP قدر المستطاع، وذلك يجعل نسبة المغنيسيوم (Mg) في الحد الأعلى من الطبيعي، والبوتاسيوم (K) في الحد المتوسط للأعلى من الطبيعي، وكذلك بعمل ECGs متسلسلة يومياً أو أكثر من مرة يومياً في حالة استخدام جرعات عالية من مضاد الذهان، أو كان المريض على خطر أكبر بالإصابة بـ TdP.
<ul style="list-style-type: none"> • قد نحتاج إلى إيقاف الجرعة، أو زيادة الفترة بين الجرعات؛ لتخفيض الـ QTc إلى حد مقبول.
<ul style="list-style-type: none"> • مضادات الذهان ذات المخاطر العالية تشمل: ميزوريدازين (mesoridazine)، وثيوريدازين (thioridazine)، وبيموزايد (pimozide)، والجرعات العالية من الحقن الوريدي لدواء الهالوبيريدول (أكثر من ١٠٠ ميلي غرام خلال ٢٤ ساعة).
<ul style="list-style-type: none"> • تحتفظ جامعة "أريزونا" (Arizona-CERT) بقاعدة بيانات للأدوية التي تطيل QT، وتقسّم بحسب نسبة الخطورة www.torsades.org www.qt drugs.org

مفاتيح الرموز

ECGs = مخطط كهربية القلب.

QTc = فترة QT المصححة.

صندوق رقم (٤,٧). المتلازمة الحبيثة للدواء المضاد للذهان (NMS) (٢)، (٤٧)، (٤٨):

• رغم ندرته فإنه يعدُّ أحد المضاعفات المميتة للعلاج بمضاد للذهان.
• يحدث هذا الأثر الجانبي عادة بعد البدء في تناول مضاد الذهان مباشرة أو بعد زيادة الجرعة، ولكن يمكن أن يحدث متأخرًا.
• تشمل عناصر الخطورة للإصابة بـ NMS ، تناول الحقن المدخرية لمضادات الذهان، وتعاطيها عن طريق العضل، والزيادة السريعة في جرعة مضادات الذهان، والجرعات العالية من مضادات الذهان، والتجفاف، وسوء التغذية، ونقص الحديد، وتشوهات المخ الدفينة، والهياج.
• ثلاثية التشخيص: الحمى < ٣٨ درجة مئوية (100.4° F)، وتصلُّب العضلات، وتغيرات الحالة العقلية.
• فقد الاستقرار المستقلّي autonomic instability والحمى، هما السببان الرئيسان للاعتلال المرضي والوفاة.
• التحليلات المعملية غير الطبيعية تشمل زيادة إنزيم CPK ، وحصول البيلة الميوغلوبينية، وزيادة كريات الدم البيضاء WBC ، والحماض الاستقلابي.
• تأكد من استبعاد الأسباب الباطنية الأخرى التي تسبب أعراضًا شبيهة.
• يشمل علاج NMS وقف مضادات الذهان والليثيوم، ومضادات القئ المحصرات للدوبامين، وتقديم الرعاية الداعمة غالبًا في الرعاية المركزة ICU. ورغم أن المراجع العلمية القديمة كانت تنصح باستعمال البروموكريبتين (bromocriptine) أو الدانترولين (dantrolene)، فإن المراجع العلمية الحديثة لم تظهر أي جدوى من استعمال هذه الأدوية.
• وللتبليغ عن حالات NMS يمكن التواصل مع الخط الساخن: www.nmsis.org أو في الولايات المتحدة 1-888-nms-temp ومن خارج الولايات المتحدة 1-315-464-4001

مفاتيح الرموز:

CPK=فسفوكيناز الكرياتين

WBC=تعداد كريات الدم البيضاء

مضادات الذهان التقليدية / الجيل الأول

يعدُّ الهالوبيريديول أكثر مضادات الذهان شيوعاً في استعماله لعلاج الهذيان في المجال الطبي، خصوصاً في الرعاية المركزة ووحدات الرعاية المخفضة (step-down units)، وذلك بسبب تأثيره الخفيف على معاملات الديناميكا الدموية، والجهاز التنفسي، وقلّة الأعراض الخارج هرمية (EPS) التي تحدث بسببه لدى مرضى الهذيان (17). ولم تتضح بشكل كامل آلية عمله في علاج الهذيان، ولكنه على ما يبدو يعمل بواسطة إحصار مستقبلات الدوبامين الثانية D2. وقد يزيد الهالوبيريديول من تأثيرات أدوية ضغط الدم، ماعدا القوانيثيدين "guanethidine". ويتفاعل "الإبينفرين" مع الهالوبيريديول لتخفيض ضغط الدم. وقد يقلل الهالوبيريديول من تأثيرات مضادات التجلط. ولا ينبغي استخدامه مع مرضى الشلل الرعاش، أو خرف أجسام ليوي، أو أمراض الدماغ المصاحبة لفيروس العوز المناعي البشري (HIV)، إلا إذا كان الحقن الوريدي هو الطريقة الوحيدة المتاحة لعلاج المريض، وفي هذه الحالات ينبغي رفع الجرعة بحذر شديد، وبمتابعة مستمرة للمريض. ولا ينبغي استعمال الهالوبيريديول في حالات التسمم الدرقي؛ لأنه قد يُسبب سمية عصبية. ولا يعد الهالوبيريديول دواءً مهدئاً، ولذا فإنه يُدعم بدواء اللورازيبام لو كانت التهذئة مطلوبة. وكثيراً ما يُستخدم الهالوبيريديول بالحقن تحت الجلد، وبجرعات قليلة، ضمن برنامج العلاج الملطف لأجل علاج الغثيان.

أما الكلوربرومازين (chlorpromazine)، فقد حصل على مباركة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج الفواق الحرون، والغثيان، والقيء. ويحتاج المرضى الذين يتلقون مضادات ذهانية نمطية منذ مدة طويلة لعلاج أمراض ذهانية لاهتمام خاص عندما يُصابون بأمراض طبية. وينبغي توخي الحذر عند علاج المرضى الذين يتناولون الميزوريدازين أو الثيوريدازين، وذلك بتجنّب إضافة أدوية مطيلة لـ QTc، أو تأثر الأدوية مع بعضها، والتي قد تزيد من نسبة هذه الأدوية، وبالتالي من خطورة تمديد QTc.

مضادات الذهان اللاعظمية / الجيل الثاني

نستخدم هذه الأدوية في استطببات غير معترف بها "off label"، لعلاج الهذيان للمرضى خارج وحدة الرعاية المركزة، وعندما يُفضّل إعطاء الدواء عن طريق الفم. كل هذه الأدوية من المحتمل أن تخل بالتحكم في نسبة السكر بالدم وزيادة الدهون، لكن هذه التأثيرات قد لا تحدث عند تعاطي الدواء لفترة قصيرة، وهو الشائع في المجال الطبي. وتزداد خطورة الإصابة بالسكتة الدماغية (Stroke) عند كبار السن المصابين بالخرف عندما يتناولون مضادات الذهان اللاعظمية هذه، وإن كانت هذه النقطة ما زالت مدار جدل حتى الآن.

الريسبيريدون: هو الدواء المفضل عندما نرغب في تجنب التهذئة. وفي بداية استعماله يمكن أن يصاحبه نقص ضغط الدم الانتصابي، والغشي؛ اللذين من المحتمل أن يحدثا بسبب إحصار مستقبلات ألفا "١"؛ ولذا ينبغي استعماله بحذر مع من لديهم ضعف قلبي. ويُعتقد أن كبار السن المصابين بالرجفان الأذيني معرضون أكثر للإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية.

الأولانزابين: دواء شائع الاستخدام بسبب خواصه المهدئة الناتجة عن إحصاره لمستقبلات الهيستامين "١" وألفا الأدرينية "١" والمسكارين "١". وقد يصاحب استعماله نقص ضغط الدم الانتصابي عند بداية استعماله، وخصوصاً عند استخدامه عن طريق العضل. ويجب استخدامه بحذر في حالة المرضى غير المستقرين طبيًا، وخصوصاً من يعانون من مشاكل في القلب، وقد يُعزّز من تأثير أدوية ضغط الدم. وبسبب تأثيره على مستقبلات المسكارين "١"، فإنه يحظر استعماله للمرضى المصابين بزرق ضيق الزاوية، وكذا الحذر عند استعماله لمن لديهم فرط التنسج البروستاتي، أو العُلوص الشلليّ (paralytic ileus).

الكيوتيابين: هو الدواء المفضل استعماله لعلاج اضطراب الهذيان، عندما يصيب مرضى الشلل الرعاش، أو خرف أجسام ليوي، أو خرف نقص المناعة المكتسبة HIV. وأسوأ آثاره الجانبية تشمل: الدوخة المرتبطة بنقص ضغط الدم الانتصابي، والتهذئة. ويجب أن يبدأ بجرعات قليلة (٢٥ مجم مرتين يوميًا) للمعتلين طبيًا، وربما يُستخدم بجرعات قليلة (١٢,٥ - ٢٥ مجم) لعلاج الأرق لدى المرضى الطبيعيين.

الكلوزابين: عادة لا يُبدأ باستعماله لدى المصاب بعلة طبية كبيرة؛ بسبب تعقيداته الكثيرة. وربما يفاقم الإلحاح (sialorrhea)، وهو عرض جانبي له، العمليات الجراحية المعدية المعوية؛ ولكن يمكن علاج هذا العرض بدون الحاجة لإيقاف (clozapine)، وذلك بإعطاء المريض دواء الإبراتروبيم عبر بخاخات أنفية (ibratropium nasal inhalers) (21) (صندوق رقم ٤,٨).

الجدول رقم (٤,٨). الدرر الإكلينيكية لاستعمال مضادات الذهان:

<ul style="list-style-type: none"> • يجب عمل تحليل للمخاطر والفوائد في حالة المرضى الذين يُعالجون بمضادات الذهان لمدة طويلة، وتم تنويمهم بسبب أمراض باطنية كبرى؛ إذ ينبغي تغيير العلاج الدوائي فقط، عندما تظهر خطورة طبية كبيرة مصاحبة لنظام علاجهم المعتاد. وحينها ينبغي التأكد من أن المريض يتلقى علاجاً كافياً للذهان، وأن جرعة الدواء المضاد للذهان الجديد مكافئة لجرعة الدواء القديم.
<ul style="list-style-type: none"> • يمكن أن تكون مضادات الذهان مفيدة، إذا كانت بجرعات قليلة، لعدد من الاستطابات غير المعترف بها "off label"، مثل تخفيف القلق عندما يحظر استعمال البنزوديازيبينات، ولتقليل تقلب المزاج الناشئ عن استعمال الستيرويدات.

المنبهات النفسية (psychostimulants)

لقد اتضح نفع المنبهات النفسية في تحسين حالات الاكتئاب والإرهاق لدى المعتلين طبيًا؛ وتستخدم إكلينيكيًا في حالات فتور الشعور وفقدان الدافعية. والمنبهان النفسيان المستخدمان في هذا السياق، هما الميثيل فينيدات (methylphenidate) والديكستروأمفيتامين (dextroamphetamine). ويعملان سويًا مثبطين لنواقل النورإبينفرين (NET)، ونواقل الدوبامين (DAT). وتشمل الآثار الجانبية السلبية لهذه المنبهات النفسية: العصبية، والأرق، وفقدان الشهية، ونادرًا الذهان. وعلاوة على ذلك، فإن تأثيرها على القلب قد يشمل وجود تسرع القلب، وارتفاع ضغط الدم، ونادرًا اضطرابات النظم.

والمنبهات النفسية قد تُحسن من الشهية عند المرضى الطبيين المكتئبين. وعلاوة على ذلك، يمكن أن تُحسن حالة الاكتئاب لدى مرضى السرطان المنومين خلال يومين من تناول هذه المنبهات (22). كما أن الإرهاق في غياب الاكتئاب يتحسن كثيرًا بعد العلاج بالميثيل فينيدات في مرضى HIV، ومرض السرطان المتقدم (23)، (24). وعندما يُصيب الهذيان من النوع القاصر النشاط مرضى السرطان، فقد يستفيدون من العلاج بالميثيل فينيدات، مع مراقبة أي اضطرابات للنوم أو التملل قد تنتج من استخدام الميثيل فينيدات (25). وقد ألححت دراسات مبكرة أن الميثيل فينيدات، قد يخفف من فتور الشعور لدى مرضى خرف الزهايمر، وكذلك قد يُحسن الأعراض المعرفية العصبية الناشئة بسبب الإصابات الدماغية الرضحية (traumatic brain injury) (26)، (27).

ويمكن استعمال المودافينيل (Modafinil) لدى المعتلين طبيًا، وذلك في استطببات غير معترف بها "off label" مثل علاج الإرهاق، وكما يمكن استعماله دواءً معززاً (augmenting) للاكتئاب. وقد أظهرت دراسات أولية أنه مفيد في علاج الإرهاق عند مرضى التصلب المتعدد، وحثلُ التَّأَثُّرِ العَضَلِيِّ، والفيروماتيلجيا، والالتهاب الكبدي الوبائي C (35-38)، لكن في المقابل، فشلت دراسات لاحقة في تأكيد هذا الأمر (28). وقد يستجيب الاكتئاب المُصاحب بالتعب أو فرط النوم بصورة إيجابية للتعزيز بإضافة "المودافينيل" لمضادات الاكتئاب، رغم أننا بحاجة إلى دراسات دقيقة في مجال المرضى الطبيين للتأكد من هذا الأمر.

صندوق رقم (٤,٩). الدرر الإكلينيكية لاستعمال المنبهات النفسية :

• راقب إساءة الاستخدام المحتملة للمنبهات عند المرضى ذوي سابقة الإدمان، وحينها فمن الأفضل أن تلجأ لاستعمال منبهات ذات مفعول طويل المدى.
• إذا كان هناك حاجة لجرعة ثانية من المنبهات، فقم بإعطائها في فترة ما بعد الظهر المبكرة لتجنب حدوث الأرق.
• لدى المنبهات قابلية ضعيفة للتأثرات الدوائية عبر cytochrome P450 (CYP450).

المراجع References

1. Guengerich FP. Role of cytochrome P450 enzymes in the drug-drug interactions. *Adv Pharmacol.* 1997;43:7-35.
2. Bourgeois JA, Kike AK, Simmons JE, et al. Adjunctive valproic acid for delirium and/or agitation on a consultation-liaison service: a report of six cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):232-8.
3. Reoux JP, Saxon AJ, Make CA, et al. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(9):1324-9.
4. Raja M, Azzoni A. Valproate-induced hyperammonaemia. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(6):631-3.
5. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2006;59(11):1078-86.
6. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia.* 1994;35(1):181-8.
7. Perry C, Mackay-Sim A, Feron F, McGrath J. Olfactory neural cells: an untapped diagnostic and therapeutic resource. The 2000 Ogura Lecture. *Laryngoscope.* 2002;112(4):603-7.
8. Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res.* 2004;12(Suppl):167S-173S.
9. Meador KJ, Loring DW, Hulihan IF, et al. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology.* 2003;60(9):1483-8.
10. Kirov G, Tredget J, John R, et al. A cross-sectional and prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3): 313-7.
11. Lombardi G, Panza N, Biondi B, et al. Effects of lithium treatment on hypothalamic-pituitary-thyroid axis: a longitudinal study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(4):259-63.
12. Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis.* 1987;10(5):329-45.
13. Presne C, Fakhouri F, Noel NH, et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int.* 2003;64(2):585-92.
14. Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf.* 1999;20(3): 231-43.
15. Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry.* 2005;58(3):175-89.
16. De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study [comment]. *BMJ.* 1999;319(7217):1106-9.
17. Robinson MJ, Owen JA. Psychopharmacology. In: Levinson J, editor. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine.* Washington (DC): American Psychiatric Publishing Inc; 2005. p. 871-922.
18. Herrmann N, Lanctot KL. Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or maligned? *Drug Saf.* 2006;29(10): 833-43.
19. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(3):191-210.
20. Trifuro G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile. *Pharmacol Res.* 2009;59(1):1-12.
21. Robinson RG, Jorge RE, Clarence-Smith K. Double-blind randomized treatment of poststroke depression using nefiracetam. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008; 20(2):178-84.

22. Orengo CA, Kunik ME, Molinari V, Workman RH. The use and tolerability of fluoxetine in geropsychiatric inpatients. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(1):12-6.
23. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, et al. Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA*. 2000;284(22):2907-11.
24. Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al. Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4439-43.
25. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, et al. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(11):1129-34.
26. Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE, et al. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(3):296-301.
27. Port A, Willmott C, Charlton J. Self-awareness following traumatic brain injury and implications for rehabilitation. *Brain Inj*. 2002; 16(4) :277-89.
28. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 2005;64(7):1139-43.
29. Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1): 85-93.
30. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lague D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ*. 2003;168(11):1439-42.
31. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*. 2007;153(6):891-9.