

## الهيلاج لدى مرضى الخرف

### Agitation in Patients with Dementia

ديبورا ر. خان، راشيل أ. خان، جيمس أ. بورقيويس

#### سؤال استشاري نمطي

"كهل في الثانية والسبعين من العمر ذو سابقة بالإصابة بمرض الشلل الرعاش "باركنسون"، وقد تم إدخاله المستشفى للإقامة بها مؤقتاً ريثما يتم ترتيب مكان لإقامته؛ لأن أسرته لا تستطيع القيام برعايته بعد الآن. فهو مصاب بالبارنوبا، ويرفض الأدوية بشكل متكرر. نرجو مساعدتنا في علاجه والتعامل معه."

#### الخلفية

أصبح الخرف مرضاً شائع الحدوث ومكلفاً على نحو متزايد لدى مجتمع يشيخ بسرعة. وتبلغ نسبة المصابين به في أمريكا من ٥٪ إلى ١٥٪ من مجمل السكان فوق ٦٥ سنة من العمر. وحسب التقديرات العالمية، فإن هناك ٢٥ مليون مصاب حالياً بهذا المرض، مع توقعات بتضاعف هذا العدد بحلول ٢٠٢٠م (1، 2). وتحدث الأعراض العصبية النفسية في أكثر من ٨٠٪ من مرضى ألزهايمر (AD)، وتشمل هذه الأعراض: اضطرابات المزاج، واضطرابات النوم، وسرعة التهيج، والعدوانية، والذهان، والهيلاج. ويصاحب الاضطرابات السلوكية والمزاجية لدى مرضى الخرف، كدر (distress) المريض ومقدم الرعاية له على حد سواء، إضافة إلى ضعف شديد في أنشطة الحياة اليومية (activities of daily living (ADLs))، ونقص معرفي، وزيادة تكلفة الرعاية، والحاجة للإيداع بدار المسنين (4، 2).

ومن بين أشد الأعراض العصبية-النفسية إزعاجاً، الهيلاج؛ والموجود في ٤٠٪ إلى ٦٠٪ من مرضى ألزهايمر، الذين يقطنون في دار المسنين (5، 1). كما لوحظ وجود نسب هيلاج وذهان مشابهة في مرضى الخرف الوعائي (7، 6، 1).

لقد حدّد كوهين - مانسفيلد "Cohen-Mansfield" (عام ٢٠٠١) عدة فئات "للسلوكيات غير الملائمة" المصاحبة للخرف، والتي يمكن تلخيصها في الآتي:

- ١- سلوك بدني عدواني (مثل الضرب - الركل - العض).
  - ٢- التمللمل الحركي اللاعدواني (مثل المشي - تكرار الحركة التصنعية (mannerism)).
  - ٣- التعبيرات اللفظية (مثل المواظبة غير المبررة على الكلام - السب - الصراخ).
- وقد يظهر الهياج في مرضى الخرف بشكل حاد، أو يتبع مساقاً متذبذباً صعوداً وهبوطاً، أو قد يتطور ببطء على مدار شهور إلى سنوات. وقد يمرُّ المرضى بنمط متكرر من زيادة التخليط والهبوط ليلاً، بما يسمى "تخليط غروب الشمس" (sundowning). وقد يصبح مرضى الخرف هائجين أيضاً، عندما يعجزون عن التعبير عن الانزعاج الجسدي، أو عندما يمرضون طبيّاً.

ويمكن مشاهدة أمثلة لأسباب الخرف بالجدول رقم (١٠,١). وكثيراً ما تُوصف حالات الخرف بالنظر إلى أنماط النقص (القشرية، وتحت القشرية، والمختلطة) الجدول رقم (١٠,٢). إن تحديد سبب معين للخرف، قد يساعد الأطباء على التنبؤ بمساق المرض، وبنمط الأعراض العصبية - النفسية التي ربما سيعاني منها. كما أن التشخيص الدقيق لسبب الخرف أمر أساسي لاختيار أكثر الأدوية أماناً وفعالية. وستلخص الفقرات الآتية عدداً من الأنواع الشائعة للخرف، والأعراض المصاحبة لها:

الجدول رقم (١٠,١) أسباب الخرف.

تنكسي:
(أ) قشري:
مرض ألزهايمر.
خرف أجسام ليوي.
الخرف الجبهي الصدغي.
(ب) تحت القشري:
مرض الشلل الرعاش (باركنسون).
مرض هانتجتون.
مرض ويلسون.
وعائي:
مرض بنساوانجر (Binswanger's).
خرف ما بعد الحادث الوعائي الدماغي (CVA)

تابع الجدول رقم (١٠,١).

<p>التهابي:</p> <p>الذئبة الحمامية المجموعية (systemic lupus erythromatosus).</p>
<p>الأمراض المعدية:</p> <p>HIV (فيروس العوز المناعي البشري)</p> <p>CJD (الاعتلال الدماغى الفيروسي الإسفنجي)</p> <p>الزهري</p> <p>PML (اعتلال بيضاء الدماغ المتعدد البؤر والمترق)</p>
<p>الاستقلابي:</p> <p>عوز الفيتامينات (مثل الثيامين).</p> <p>نقص الأوكسجين.</p> <p>النقص المتكرر للسكر في الدم.</p> <p>البرفيريات.</p>
<p>الرضحية (trauma) / البنيوية:</p> <p>ورم دموي تحت الجافية (subdural).</p> <p>نزف تحت العنكبوتية (subarachnoid).</p> <p>موه الرأس السوي الضغط (normal pressure hydrocephalus).</p> <p>إصابة الدماغ الرضحية (traumatic brain injury).</p>
<p>أخرى:</p> <p>التصلب المتعدد (multiple sclerosis).</p>

تم اقتباس (adapted) هذا الجدول من :

Lopo A, Saz P, Dementia, In: Levenson JL,eds: Textbook pf Psychosomatic Medicine. Arlington, VA,APPI: 2005:131-169.

مفاتيح الرموز:

Creutzfeldt-Jakob disease =CJD (الاعتلال الدماغى الفيروسي الإسفنجي) .

human immunodeficiency virus =HIV (فيروس العوز المناعي البشري) .

progressive multifocal leaoencephalopathy =PML (اعتلال بيضاء الدماغ المتعدد البؤر والمترق) .

الجدول رقم (١٠,٢). الخرف القشري مقابل تحت القشري.

تحت القشري	قشري
شدوذ الحركة (أعراض خارج السبيل الهرمية / تغير المشي )	العمه (agnosia)
فتور الشعور (apathy)	حسنة الكلام (aphasia)
تبلد الذهن (bradyphrenia)	تَعَدُّرُ الأَدَاء (apraxia)
تغيرات مبكرة في الشخصية	الخلل الوظيفي التنفيذي (executive dysfunction)
ضعف في الذاكرة، يمكن رفده بالإشارات.	ضعف الذاكرة الذي لا يمكن رفده بالإشارات.

### حالات الخرف القشري

#### مرض ألزهايمر (AD)

يعدُّ مرض ألزهايمر أكثر أنواع الخرف شيوعاً في الحضارات الغربية، ويمثل ٥٥٪ إلى ٧٥٪ من كل حالات الخرف (9). وتبدأ أعراضه عادة بعد سن ٦٥، ومتوسط الوقت بين تشخيص الإصابة به والوفاة، بين ٣,٤ سنوات إلى ٨,٣ سنوات، اعتماداً على العمر وقت التشخيص (10، 9). ويصاحب مرض ألزهايمر تفاقماً قاسياً في الأعراض، وضعفاً شديداً في أنشطة الحياة اليومية (ADLs). وتشمل الأعراض الأولية للمرض، ضعفاً بسيطاً في الذاكرة الحديثة، وفي اللغة، والتخطيط؛ وقد يحدث أيضاً تغيير في المزاج والشخصية. وتشمل الاضطرابات في المراحل المتوسطة لمرض ألزهايمر الأعراض الذهانية، والعدوانية، وضعف المشي، وعلامات الإطلاق الجبهية (frontal release signs). أما المراحل الأخيرة، فيصاحبها ضعف شديد في كل الأنشطة، وسلس البول، والخرس، وعدم الاستجابة للمثيرات البيئية (٩).

#### الخرف الجبهي الصدغي (FTD) fronto-temporal dementia

يتميز هذا النوع ببداية مخاتلة (insidious) تدريجية لتغيرات في الشخصية، واضطرابات المزاج، والاندفاعية التي كثيراً ما تسبب العجز للمريض قبل ملاحظة ضعف الذاكرة. وقد تنشأ العزلة الاجتماعية نتيجة للنقص الخفيفة في التصرف الاجتماعي المناسب أو حصول السلوك الشاذ الفادح، مثل العنف والانفلات الجنسي.

### الخرف المصاحب لأجسام ليوي DLB

تشمل أعراض هذا النوع من الخرف بداية مبكرة للأعراض الذهانية والأعراض الحركية، والتي تمثل خصائص مرض "باركنسون" (PD)، وتذبذبات في الحالة المعرفية والعقلية. ومن الشائع حدوث الهلوس البصرية والضلالات في هذا المرض، حيث تحدث في ما بين ٣٠٪ إلى ٧٠٪ من المرضى (1، 11، 12). ويمثل هذا تحديات كبرى للعلاج؛ لأن مرضى DLB لديهم حساسية مفرطة للآثار السلبية لأدوية مضادات الذهان.

### حالات الخرف تحت القشرية

#### مرض الشلل الرعاش "باركنسون" PD

ربما يعاني مرضى باركنسون من الأعراض النفسية - العصبية في أي وقت من مساق المرض، رغم أن الذهان يحدث عادة متأخرًا في مساق المرض، أو مع استخدام بعض أدوية PD (نواهض الدوبامين، ومضادات الكولينات، ومثبطات أكسيداز الأحادي الأمين MAOIs) (13). كما أن الخرف يظهر في نهاية مساق المرض في حوالي ثلث المرضى (9، 14). ومثل غيرهم من مرضى الخرف المصاحب لأجسام ليوي، يتميز مرضى "باركنسون" بحساسية شديدة لأدوية مضادات الذهان وآثارها الجانبية الحركية؛ إذ يجب أن يُعالجوا بحذر بالأدوية التي بها نشاط مضاد للدوبامين.

#### مرض هانتينجتون HD

هو مرض تنكسي صبغي جسدي سائد، يؤثر في المقام الأول على العقد القاعدية (basal ganglia). وتشمل خصائصه المميزة: الاضطرابات الحركية، والضعف المعرفي، إضافة إلى الأعراض النفسية العصبية، والتي قُدِّر انتشارها بنسبة ٣٣٪ إلى ٧٦٪؛ وتشمل سرعة الغضب، والاكتئاب، وفتور الشعور، والبارانويا، والهلوس، والاندفاعية، والرغبة في الانتحار (15 - 18).

### حالات خرف مختلطة

#### الخرف الوعائي VaD

هو ثاني أكثر أنواع الخرف شيوعاً بين الثقافات الغربية. ويصاب المريض بصفات الخرف القشري أو تحت القشري، على حسب مناطق الأوعية الدماغية المصابة (9). ورغم أن الهياج والذهان منتشران بالتساوي في مرضى ألزهايمر ومرضى الخرف الوعائي، لكن اضطرابات المزاج والقلق أكثر شيوعاً لدى مرضى الخرف الوعائي (6، 19).

وتتداخل عوامل الاختطار للخرف الوعائي كثيراً مع عوامل الاختطار لمرض أوعية القلب (ارتفاع ضغط الدم، التدخين، داء السكري، فرط شحميات الدم). فالمرضى الذين يُصابون بمضاعفات أمراض الأوعية الدماغية، أو الأوعية القلبية، أو الوعائية السكرية؛ هم الأكثر عرضة للإصابة بمرض الخرف الوعائي؛ ولذلك ينبغي توخي الحذر من استخدام الأدوية التي قد تؤثر على أمراض القلب والأوعية الدموية.

### إصابة الدماغ الرضحية

هناك مشاكل نفسية وعصبية عديدة مرتبطة بإصابة الدماغ الرضحية (TBI)، تجعل من الصعب تحديد متلازمة واضحة المعالم. وقد تم ربط حصول العدوانية ما بعد إصابة الدماغ الرضحية، بوجود عدوانية، واعتقال أممي، وإساءة استعمال المواد سابقة لإصابة الدماغ الرضحية (20). وقد وصف يودوفسكي "Yodofsky" وآخرون (١٩٩٠) خصائص العدوانية بعد الـ TBI؛ بأنها غير تأملية (اندفاعية)، وغير هادفة، وتفاعلية، ودورية، ومتفجرة، وغير متوافقة مع الأنا (ego-dystonic) (20، 21).

### الإجراءات التشخيصية

من المهم جداً أن تُشخص قبل بدء العلاج. ويجب على الطبيب المعالج أن يسأل: "لماذا يتصرف المريض بهذه الطريقة؟" قم بالبحث الدقيق عن الأسباب الحادة خلف الاضطرابات السلوكية، والتي يمكن علاجها. إن التقييم المبدي للخرف أيضاً يُعدُّ تقيماً للهذيان. وينبغي عمل الإجراءات التشخيصية المتكاملة لتغيرات الحالة العقلية الحادة، قبل أن يتم نسبتها إلى "الهباج المرتبط بالخرف". وهناك استعارة مفيدة تقول بأن "دخان" الهذيان ربما يتبدد، ليكشف عن "نار" الخرف الدفينة. تذكر أن مرضى الخرف عرضة لاضطرابات نفسية أخرى مرتبطة بالسلوك الاهتياجي أو الذهاني، مثال (الاضطراب ثنائي القطب، والفصام، واضطراب الشخصية).

### التاريخ المرضي

إن السوابق الطبية والنفسية الشاملة للمرضى مهمة جداً في تشخيص مرضى الهياج والتغيرات المعرفية. وتشمل هذه التواريخ المرضية جوانب مهمة، مثل المزاج السابق، والقلق، والذهان، وإساءة استعمال المواد، والاضطرابات المعرفية. وعندما يكون المرضى عاجزين عن سرد قصتهم المرضية؛ بسبب ضعف الذاكرة، أو الهياج، أو وجود حوائل أخرى تعوق التواصل؛ قم بجمع التاريخ المرضي الرادف من أعضاء الأسرة، أو من سجل المريض، أو من مقدمي الرعاية الصحية السابقين للمريض.

وهناك أسئلة مناسبة بخصوص الأعراض تشمل الآتي:

- وقت البداية؟
- بداية تدريجية أم بداية حادة؟
- تحسُّن الحالة أم تدهورها؟
- التذبذب منذ البداية؟
- التباينات النهارية (diurnal)؟
- التغييرات الدوائية الحديثة؟
- رضخة حديثة (وخصوصاً إصابة الدماغ)، أو أي أمراض أصابته مؤخراً؟
- النوبات الماضية المشابهة؟
- رأي الأسرة والمريض بخصوص أسباب العرض / الأعراض؟
- تاريخ الأسرة مع الخرف، أو أي مرض عصبي - نفسي؟
- تاريخ إساءة استعمال المواد؟

#### الفحص الجسدي/ الاختبار النفسي العصبي/ التحاليل المخبرية / الدراسات:

إن الفحص الجسدي والعصبي الشامل، سيساعد على كشف "الموجودات البؤرية" "focal findings"، التي تدل على مرضيات عصبية محددة، أو مؤشرات لأمراض باطنية أخرى. لاحظ مدى وجود الرعشة أو غيابها، أو التعرق الغزير، أو الشذوذ في التوتر، أو عدم التناسق الحركي، أو الشذوذ في الحديث، أو التنفس، أو المشي، أو الكلام، أو اللغة. كذلك فإن فحص "فولشتاين" المصغر للحالة العقلية (MMSE)، أو أي اختبارات معرفية سريرية معيارية، أساسية لاكتشاف شذوذ التوجه، والانتباه، والذاكرة، والحساب (22). وهناك كذلك فحوصات عصبية نفسية إضافية لا تُقدَّر بثمن في المساعدة على تشخيص اعتلال الخرف ومتابعة تقدمه.

وتؤدي الفحوصات العملية ودراسات التصوير العصبي دوراً مفيداً في تقييم "الأسباب القابلة للإصلاح للحالة العقلية المشوشة" (reversible causes)، والتي قد تشمل موه الرأس السوي الضغط، ونزيف تحت الجافية، ونقص التغذية، والخرف الاستقلابي، والخرف التسممي، وأورام الجهاز العصبي المركزي.

وقلما تجد أحد "الأسباب القابلة للإصلاح" في المريض الهرم المصاب بنقص معرفي بطيء وتدرجي (9). ورغم أن اكتشاف سبب يمكن علاجه للتغيرات الحادة في المعرفة والانتباه في مريض بدون تاريخ سابق من الاضطراب المعرفي؛ احتمال كبير، إلا أنه ينبغي أن يُعلم، أن نوبة الهذيان قد يتبعها ضعف معرفي مستمر (23). وتشمل الفحوصات المخبرية التي ينبغي إجراؤها الآتي:

- تحليل البول/مزرعة البول.
  - تعداد كامل لعناصر الدم مع العد التفريقي.
  - صورة الاستقلاب الكاملة.
  - الإنزيمات المصاحبة للكبد "LFTs".
  - أمونيا المصل ( $\text{NH}_3$ ).
  - اختبار الراجنة البلازمية السريع (RPR) ، فيروس الأيدز ، لائحة تحاليل الالتهاب الكبدي.
  - الهرمون المنبه للدرق (TSH).
  - سرعة تفاعل الكريات الحمر (ESR) ، لائحة تحاليل الروماتيزم.
  - مستوى الكحول في الدم.
  - فحص السموم في البول.
- أما الدراسات التي ينبغي التفكير في إجرائها ، فتشمل الآتي :
- أشعة على الرأس (CT or MRI).
  - الأشعة السينية على الصدر.
  - غازات الدم الشرياني (ABG).
  - مخطط كهربية الدماغ (EEG).
  - البزل القطني.
- ويجب أن يطلب الطبيب اختبارات معملية ملائمة للبرفيريات ، أو سمية المعادن الثقيلة ، أو مرض "ويلسون" ، إذا كان التاريخ المرضي والفحص الجسماني يوحي باحتمالية أحدها.

### اتخاذ القرار الإكلينيكي والعلاج

- عادة ما يحدد التشخيص طريقة العلاج المناسبة ، فإذا ما كانت الأعراض التي تظهر على المريض تعود لسبب الهذيان ، أو بسبب الآثار السلبية للتسمم بالمواد ، أو سحبها ، أو الاضطراب المزاجي أو الذهاني الأولي ، أو الباثولوجيا الشخصية الدفينة ؛ فعالج هذا الاضطراب الأساسي.
- وتتضمن المبادئ الأساسية العلاجية لمرضى الخرف والهيلاج الآتي :
- قم بعلاج الأعراض التي تعود إلى أسباب قابلة للإصلاح ، مثل عدوى السبيل البولي ، أو الألم ، أو الإمساك ، أو الأدوية.

• قم فوراً بعلاج الهياج الذي قد يُسبب ضرراً للمريض ، أو للأسرة ، أو للفريق العلاجي. وقد يعني هذا استخدام القيود الكيميائية أو البدنية.

• قم بتقييم المؤثرات البيئية، وحاول أن تُقلص عوامل الهياج، مع رفع منبهات التوجيه للحد الأقصى. وكثيراً ما يشمل العلاج اللادوائي للهباج الحد بمرضى الخرف، استخدام القيود البدنية. وهذا للمفارقة قد يزيد من الكدر والهباج؛ ولذلك ينبغي استخدام التقييد (restraints) فقط عند الحاجة، وذلك لضمان سلامة المريض والفريق المعالج. كما ينبغي مراقبة هؤلاء المرضى بشكل مستمر في أثناء تقييدهم؛ وكذلك يجب تقليص المثيرات البيئية للهباج، وإعادة توجيه المريض بشكل متكرر. وقد تشمل التدخلات العلاجية، استخدام النظارات، أو السماعات، أو إضاءة الغرفة حسب النظم اليوماوي (circadian rhythm lighting)، أو استعمال الساعة الكبيرة، وكذا تكرار إعادة توجيه اللفظي، وحضور أفراد الأسرة والأصدقاء. إن التدخلات البيئية المعروفة بتقليص الهياج المتصل بالهذيان، يمكن أن تُفيد في الهياج المرتبط بالخرف.

وفي أحد المقالات الاستعراضية البحثية عام ٢٠٠١، بشأن التدخلات العلاجية اللادوائية لعلاج السلوك الشاذ المرتبط بالخرف، أوضح كوهين-مانسفيلد عدداً من الطرائق العلاجية الواعدة، والتي تتضمن التدخلات الحسية، والاحتكاك الاجتماعي، والعلاج السلوكي، وتدريب فريق العمل، والأنشطة، والتدخلات البيئية، والتدخلات الطبية والتمريضية، والعلاج المجمع (8). إن كثيراً من التدخلات العلاجية الموصوفة آنفاً متوافقة مع المنطق، من حيث تحديد حاجات معينة للمريض واستهدافها (مثل ذلك، تنظيم مزيد من الاحتكاك للأفراد المنعزلين، وزيادة نشاط الأفراد الذين يشعرون بالملل).

وتشمل التدخلات الحسية: التدليك واللمس، والضجيج الأبيض، والمعالجة بالموسيقى. وعلى أساس معطيات بحثية أتت من عدد محدود من التجارب ذات الشواهد العشوائية (RCT)، فقد توصل الباحثون إلى أن التدليك باليد كان مفيداً في تقليل الهياج الآني والقصير الأجل (24). وكذلك توصلت تجارب متعددة إلى العلاقة الإيجابية بين الاستماع للموسيقى والاسترخاء في أثناء الوجبات أو الاستحمام، وبين تقليل نسبة الهياج (8). وقد أدت علاجات الاحتكاك الاجتماعي، مثل العلاج باستخدام الحيوانات الأليفة، والتفاعل الفردي، والتفاعل المصطنع إلى إحداث تحسينات في السلوك.

### أدوية علاج الهياج لدى مرضى الخرف

تم دراسة عدد من الأدوية؛ لمعرفة مدى تأثيرها على الهياج المصاحب للخرف، وتشمل هذه الأدوية: مضادات الذهان، وأدوية الصرع، ومضادات الاكتئاب، ومعززات القدرات المعرفية.

## مضادات الذهان

- كثيراً ما تُوصف مضادات الذهان لعلاج الهياج والذهان لدى مرضى الخرف، رغم أن هذا الاستخدام غير مدعوم بتصديق رسمي من هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA). إن البرهان على فائدة مضادات الذهان في علاج الهياج المصاحب للخرف والذهان؛ محدود، ومع ذلك فهو أكبر من برهان نفع الكثير من الأدوية الأخرى المستخدمة لهذا الغرض. ففي عام ٢٠٠٦، توصلت دراسة نقدية (Cochrane) للتجارب العشوائية ذات الشواهد – الغفل على مضادات الذهان اللائطية، المستخدمة في علاج الذهان والهباج في مرضى الخرف للآتي (29):
- مقارنة بالأدوية الغفل (placebo)، فقد حسن الريسبيريدون والأولانزابين من العدوانية بشكل ملحوظ.
  - حسن "الريسبيريدون" الذهان كثيراً.
  - وفي مراجعة شتايدر "Schneider" وآخرين لـ "RCTs"، لمضادات بمضادات الذهان اللائطية المستخدمة لعلاج الهياج والذهان في مرضى الخرف (أغلبهم مصابون بخرف ألزهايمر)، وُجد الآتي:
  - صاحب استخدام "الريسبيريدون" تحسناً في الذهان.
  - تحسّن الوظائف العصبية النفسية العامة مع التحليل المجمع (pooled analysis) لبيانات الأريبيرازول والريسبيريدون.

وفي دراسة كفاءة مضادات الذهان لعلاج خرف ألزهايمر (CATIE-AD)

(The clinical antipsychotic trial of intervention effectiveness-Alzheimer's disease)

تمت مقارنة فعالية مضادات الذهان اللائطية، الأولانزابين والكيوتيابين والريسبيريدون مع دواء الغفل لعلاج الذهان و/أو الهياج لدى مرضى الخرف (32). وقد تم قياس النتائج في المقام الأول بوقت إيقاف المريض للدواء، وثانياً باستخدام مقياس التغير العام الإكلينيكي (Clinical Global impression of change (CGIC)). واتضح أن للأولانزابين والريسبيريدون فوائد من حيث الوقت الأطول التي يستغرقه المريض في تناول الدواء، قبل أن يوقف تناوله من تلقاء نفسه، مقارنة ببقية مضادات الذهان. ومع ذلك، فإن هذين الدوائين أوقفوا في وقت أقصر مقارنة بالدواء "الغفل"، وذلك بسبب عدم احتمالهما.

إن المعطيات العلمية بشأن فوائد مضادات الذهان النطية في علاج الأعراض النفسية والعصبية لمرضى الخرف، تُعدُّ معطيات محدودة جداً. وهناك دراسة أُجريت عام ٢٠٠٥ على الأدوية المستخدمة للأعراض النفسية العصبية في مرض الخرف، وتوصلت هذه الدراسة إلى أن الأدلة ضعيفة بشأن فائدة مضادات الذهان النطية، لكن دراسة سنة ٢٠٠٤ (Cochrane review)، توصلت إلى أن "الهالوبيريدول"، قد يساعد في علاج العدوانية (34، 33). ولقد أشارت الدراسات التي تقارن مضادات الذهان النطية واللائطية عموماً، بأنه لا يوجد فرق كبير في الفاعلية بين النوعين، لكن الأعراض خارج السبيل هرمية قد زادت مع "الهالوبيريدول" (2).

وينبغي أن نوازن بين كل النتائج الإيجابية الآنفه الذكر، في مقابل الكم المتزايد من الأدلة، بأن كلاً من مضادات الذهان النمطية واللامنطية، قد تُسبب زيادة كبيرة في نسبة المراضة والوفيات لدى مرضى الخرف (35). وقد صادقت الكثير من الدراسات على زيادة مخاطر التعرض للسمنة، والاضطراب الاستقلابي، وانخفاض ضغط الدم، والتهدئة وذلك مع استخدام مضادات الذهان اللانمطية. وقد حذرت هيئة FDA الأمريكية (تحذير الصندوق الأسود) من زيادة معدلات الحوادث الوعائية الدماغية والوفاة من جراء استخدام مضادات الذهان اللانمطية في مرضى الخرف، واقتصر هذا التحذير على مضادات الذهان اللانمطية لبضع سنوات، لكن رأت العديد من التقارير الحديثة أن هذا الخطر المتزايد يمتد إلى مضادات الذهان النمطية أيضاً (36، 37). كذلك هناك مخاطر إضافية لمضادات الذهان، تشمل: الأعراض الباركنسونية، والتهدئة، والوذمة، والتهاب الصدر المعدي، والانحطاط المعرفي (1).

وكما ذكرنا في البداية، أنه يجب الحذر بشدة عند علاج مرضى الخرف المصاحب لأجسام ليوي أو مرض الشلل الرعاش. ففي مرض الشلل الرعاش، تتميز مضادات الذهان بأنها قد تُسبب تفاقمًا في حالة الاضطرابات الحركية الدفينة؛ وفي مرض الخرف المصاحب لأجسام ليوي، نجد أنه يصاحب استعمال مضادات الذهان التصلب، والسقوط، والتهدئة، وزيادة التخليط. وتُفسر هذه الظاهرة، بحصول حصار دوباميني وكولينيني في المرضى الذين يعانون من عدم التوازن بين الدوبامين والأستيل كولين (13)؛ ولذا فإن مضادات الذهان ذات الألفة الأقل لمستقبلات الدوبامين الثانية (D<sub>2</sub>)، ونشاط أعلى لمستقبلات "السيرتونين"، مثل الكلوزابين والكيوتيابين، نظرياً ستكون ذات كفاءة أعلى، وأقل عرضة للآثار الجانبية مع مرضى الخرف المصاحب لأجسام ليوي أو مرض الشلل الرعاش. وقد ثبت أن الكلوزابين مفيد أكثر للذهان المصاحب لمرض الشلل الرعاش، رغم أن استخدام هذا الدواء محدود؛ بسبب القلق من أعراضه الجانبية الخطيرة، كنقص ضغط الدم الانتصابي، ونوبات الاختلاج، وندرة المحببات. ورغم أن الكيوتيابين لم يثبت بعد كفاءته في علاج الذهان المصاحب لمرض الشلل الرعاش، إلا أن هذا الدواء يعدُّ الخط الأول بسبب محدودية أعراضه الجانبية الخطيرة. وفي ذهان الخرف المصاحب لأجسام ليوي، أثبت "الكيوتيابين" فاعليته في دراسة مفتوحة الوسم open label، لكن كثيراً من المرضى توقفوا عن تناوله بسبب الآثار الجانبية (13).

ورغم الأخطار المعروفة لمضادات الذهان اللانمطية عند استخدامها لعلاج الخرف، إلا أن هناك الكثير من الدراسات التي تتحدث عن كفاءة هذه الأدوية بشكل أكبر من الأدوية الأخرى. ويجب على الطبيب أن يزن أخطار استخدامها وفوائدها، كما يجب أن يضع في اعتباره التفاعلات الدوائية، والآثار الجانبية، والأمراض المصاحبة؛ لذلك يساعد على اختيار أكثر مضادات الذهان أماناً وأنسبها للمريض. كما أن المتابعة المستمرة للحالة الإكلينيكية

للمريض ، وإعادة تقييمها من حيث الحاجة إلى الدواء ، قد تساعد على تقليل نسبة المراضة أو الوفاة المصاحبة لمضادات الذهان اللائمة في مرضى الخرف.

### مضادات الاختلاج

في أثناء مراجعة بحثية لمضادات الاختلاج المستخدمة في علاج الأعراض النفسية والعصبية للخرف ، عثرونا على Konovalov وآخرون على عدد قليل من التجارب العشوائية ذات الشواهد/الغفل (دراسات للكاريمازيين وخمس دراسات للفالبروات) (38). وقد توصلت هذه المجموعة البحثية إلى أن هذه الأدوية لا يوجد حولها معطيات كافية ، لجعل الأطباء يُوصون بتناولها بشكل روتيني. وعلاوة على ذلك ، فهناك آثار سلبية تحدث كثيراً (أكثر هذه الآثار انتشاراً: السقوط ، والترنح ، والنعاس ، والاضطرابات المعدية المعوية).

### مثبطات الكولينستيراز والميمانتين

هناك معطيات مشوشة حول فاعلية مثبّطات الكولينستيراز (cholinesterase inhibitors) في علاج الأعراض النفسية العصبية. ورغم أن هناك بعض الدراسات ذات الشواهد ، التي سجّلت فوائد سلوكية ونفسية لمرضى الخرف عند استخدام مثبطات الكولينستيراز ، إلا أن هناك دراسة عشوائية ذات شواهد أُجريت عام ٢٠٠٧ ، فحصت الهياج تحديداً ، ووجدت أنه لا منفعة تعود على مرضى خرف ألزهايمر من تناول الدونيبيل "donepezil" (1، 40، 41). وكشفت دراسات مفتوحة الوسم لمرضى الشلل الرعاش ، أن "الدونيبيل" و"الريفاستيجمين" (rivastigmine) مفيدان للذهان (42) ، رغم أن الأخير فقط هو الذي أتضح كفاءته العالية في الأعراض النفسية العصبية في دراسة ذات شواهد/الغفل (13). وفي مرضى الخرف المصاحب لأجسام ليوي ، أثبت الريفاستيجمين كفاءته لعلاج الأعراض العصبية النفسية في الحالات الملاحظة "observed cases" ، لكن هذا التأثير فقد أهميته ، عندما استخدم التحليل الإحصائي بنية العلاج (intention to treat analyses).

وهناك دراسات واعدة حول استخدام الميمانتين (memantine) لعلاج الهياج في مرضى الخرف. وقد كشفت دراسة نقدية حديثة (Cochrane review) عن تأثير صغير للميمانتين ، لكن متكرر الوجود في أكثر الدراسات ، في قدرته على تقليل نسبة الهياج في مرضى الخرف من النوع المتوسط والشديد ؛ كما اتضح كذلك أن المرضى قادرون على تحمّل هذا الدواء بشكل جيد (43).

**مضادات الاكتئاب:** كشفت دراسات عديدة ذات شواهد عن أن "السييتالوبرام" أكثر فاعلية من الغفل في علاج الأعراض النفسية العصبية بمرض الخرف ، في المقابل فإن عدداً من الدراسات ذات الشواهد التي أُجريت

حول "الترازادون"، لم تجد معطيات كافية لدعم فاعليته لعلاج الهيلاج في حالات الخرف (45، 44، 1).

### أدوية علاج الهيلاج في مرض "هاننتجتون" وإصابات الرضخة الدماغية TBI:

هناك ندرة في الدراسات ذات الشواهد بشأن العلاج الدوائي للهيلاج في مرضى هاننتجتون. ففي تقارير الحالة (case reports) وتجارب مفتوحة الوسم، أُكتشف أن "الأولانزابين" مفيد نوعاً ما لعدد من الأعراض العصبية النفسية (15). ورغم نقص الدراسات المنشورة، إلا أن الممارسين الإكلينكيين كثيراً ما يستخدمون مضادات الذهان، ومثبتات المزاج، ومضادات الاكتئاب لهؤلاء المرضى، كما أن "محصرات بيتا" (B blockers) أيضاً يمكن أن تكون مفيدة لعلاج العدوانية المرتبطة بمرض هاننتجتون (46).

إن المعطيات العلمية الناتجة عن دراسات عالية الكفاءة بشأن العلاج الدوائي للهيلاج الذي يتبع TBI، مازالت محدودة، لكن أفضل البراهين المتوفرة تدعم فعالية محصرات بيتا (47، 20). إن البوسبيرون والموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين (SSRIs)، والكاربامازيبين، وحمض الفالبروات، جميعها ذات كفاءة في علاج الهيلاج بمرضى TBI. ورغم نصح الأطباء النفسيين الشائع لمرضى TBI باستخدام مضادات الذهان، فإنه ينبغي استعمال هذه الأدوية بحذر؛ لأن هؤلاء المرضى لديهم حساسية من الآثار الجانبية لمضادات الذهان؛ إذ أظهرت دراسات لدى الحيوانات أن الهالوبيريدول له علاقة بإضعاف شفاء العصبون (20).

### المراجع References

1. Ballard C, Day S, Sharp S, et al. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. *Int Rev Psychiatry*. 2008;204:396-404.
2. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP white paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33: 957-70.
3. Howard R, Ballard C, O'Brien J, et al, UK and Ireland Group for Optimization of Management in Dementia. Guidelines for the management of agitation in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;357: 1382-92.
4. Yaffe K. Treatment of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. *N Engl J Med*. 2007;357:1441-3.
5. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, et al. Prevalence and pharmacological management of behavioral and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:39-44.
6. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry*. 2000;157:708-14.
7. Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, et al. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1806-12.
8. Cohen-Mansfield J. Non pharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001; 9:361-81.
9. Lobo A, Saz P. Dementia. In: Levenson JL, editor. *Textbook of psychosomatic medicine*. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, Inc; 2005. p. 131-69.

10. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, et al. Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2002;59: 1764-7.
11. Ballard C, Ayre G, Gray A. Psychotic symptoms and behavioural disturbances in dementia: a review. *Rev Neurol.* 1999;155: 44-52.
12. Klatka L, Louis E, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson s disease control groups. *Neurology,* 1996;47:1148-52.
13. Weintraub D<sub>3</sub> Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson s disease and dementia with Lewy Bodies. *Am I Psychiatry.* 2007;164:1491-8.
14. Breteler MM, DeGroot RR, Van Romunde LK, et al. Risk of dementia in patients with Parkinson s disease, epilepsy and severe head trauma: a register-based follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:1300-5.
15. Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics.* 2008;5:181 -97.
16. van Duijn E, Kingma EM, Van Der Mast RC. Psychopathology in verified Huntingtons disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19:441-8.
17. Cummings JL: Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntingtons disease. In: Weiner WJ, Lang AE, editors. *Behavioral neurology of movement disorders.* New York (NY): Raven Press; 1995. p. 179-86.
18. Watt DC, Seller A. A clinico-genetic study of psychiatric disorders in Huntingtons chorea. *Psychol Med.* 1993;Suppl 23;1-46.
19. Ballard CG, Eastwood C, Gahir M, et al. A follow up study of depression in the carers, of dementia sufferers. *Br Med J.* 1996;312: 947.
20. Fann JR, Kennedy R, Bombardier CH. Physical medicine and rehabilitation. In: Levenson JL, editor. *Textbook of psychosomatic medicine.* Arlington (VA): American Psychiatric Publishing, Inc; 2005. p. 787-825.
21. Yudofsky SC, Silver JM, Hales RE. Pharmacologic management of aggression in the elderly. *J Clin Psychiatry.* 1990;51: 22-8.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12: 189-98.
23. Trzepacz PT, Meagher DJ. Delirium. In: Levenson JL, editor. *Textbook of psychosomatic medicine.* Arlington (VA): American Psychiatric Association, Inc; 2005. p. 91-130.
24. Viggo Hansen N, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD004989. DOI:10.1002/14651858,CD004989.pub2.
25. Livingston G, Johnston K, Katona C, et al. Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2005; 62:1996-2021.
26. Holt FE, Birks TPH, Thogrimson LM, et al. Arometherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003150. DOL10.1002/14651858.CD003150.
27. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:553-8.
28. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, et al. Light therapy for managing sleep, behaviour, and mood disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003946. DOL10.1002/ 14651858.CD003946.pub2.
29. Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2.

30. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.
31. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-38.
32. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. CATIE-AD Study Group.  
Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer s disease: Phase 1 outcomes from the GATE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008;165:844-54.
33. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005;293:596-608.
34. Lonergan E, Luxemberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003945. DOI:10. 1002/14651858.CD003945.pub2.
35. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Riskof death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
36. Kales HC, Valenstein M, Kirn HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1568-76.
37. Rochon PA, Normand S-L, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1090-6.
38. Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr*. 2008;20:293-308.
39. Rossi P, Serrao M, Pozzessere G. Gabapentin-induced worsening of neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: case reports. *Eur Neurol*. 2002;47:56-7.
40. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1382-92.
41. Wild R, Petit TACL, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy Bodies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003672. DOI.-10.1002/14651858.CD003672.
42. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356:2031-6.
43. McShane R, Arosa Sastre A, Makaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003154. DOL-10.1002/14651858.CD003154. pub5.
44. Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley Evans J. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD004990. DOI:10.1002/ 14651858.CD004990.
45. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002;159:460-5.
46. Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics*. 2000;41: 24-30.
47. Fleming S, Greenwood RRJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003299. DOI.-10.1002/14651858.CD003299.pub2.