

## التدبير العلاجي للاكتئاب والفشل الكلوي

### Managing Depression and Renal Failure

ثوماس دبليو. هينريك

#### السؤال الاستشاري النمطي

" يُعالج لدينا حالياً رجل عمره ٦٢ سنة، يعاني من فشل كلوي، ويتلقى رعايتنا في مركز الكلى، وقد طلب منا إيقاف الديال (الغسيل الكلوي). إننا قلقون لأنه يعاني من اكتئاب ويحاول الانتحار. من فضلك ساعدنا في هذه الحالة".

#### الخلفية

يعاني الأفراد المصابون باختلال كلوي من معدلات عالية للأمراض النفسية المصاحبة. ومن بين عدد ضخم من المشاكل النفسية المعقدة التي قد يعاني منها هؤلاء المرضى، تأتي الاضطرابات الاكتئابية، باعتبارها الأكثر شيوعاً. وقد يُعقد الاكتئاب من مساق الاختلال الكلوي - الذي يعدُّ بمفرده حالة طبية معقدة - وذلك بتأثيره السلبي على معدلات المراضة والوفاة، ولذلك فإنه من الواجب على الأطباء النفسيين الذين يعتنون بمرضى الكلى، أن يدركوا حجم مشكلة الاكتئاب لدى هؤلاء الناس المعرضين للخطر. وعلى المعالجين الإكلينيكين أيضاً، أن يكونوا على دراية جيدة بالبدائل العلاجية المتوفرة لعلاج الاكتئاب، وما تضيفه المضاعفات المحتملة للقصور أو الفشل الكلوي من تأثيرات على التدبير العلاجي الدوائي للاكتئاب لدى هؤلاء المرضى.

#### أنواع المرض الكلوي ومدى انتشاره

يعدُّ المرض الكلوي أحد الموضوعات الطبية المهمة، وقد قُدِّر عدد المصابين بقصور كلوي بدرجات متفاوتة في أمريكا بحوالي ٢٠ مليون شخص (1). ويشمل هذا العدد حوالي ٤٧٠ ألف فرد في الولايات المتحدة يعانون من الفشل الكلوي (2). والجدير بالذكر أن الداء الكلوي بمرحلته الأخيرة (end stage renal disease)

(ESRD)، يُصيب على نحو غير متناسب الأمريكيين من أصل إفريقي بمعدل ٤.٤ أضعاف معدل إصابة الأمريكيين البيض (3)، ويرجع هذا الفارق الكبير؛ بسبب زيادة معدلات الإصابة بفرط ضغط الدم ومرض السكري لدى الأمريكيين من أصل أفريقي مقارنة بالبيض.

وهناك عدة أسباب محتملة للاختلال الكلوي، فقد يظهر خلل وظيفي كلوي لدى بعض المرضى نتيجة لمرض متعدد الأجهزة ( فرط ضغط الدم والسكري)، أو تدهور لمرض يتمركز حول الكلى (التهاب كبيبات الكلى الغشائي { membranous glomerulonephritis } ). واعتماداً على الحالة الأساسية ومدى علاجها، فقد تستعيد الكلى وظائفها بشكل تام بعد الإصابة الأولية التي أصابتها، وربما تستمر في التدهور حتى تصل لمرحلة الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، والحاجة لمعالجة الكلى بالاستعاضة (renal replacement therapy). وعندما يصل المريض لمرحلة الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، فإنه يكون معرضاً بشكل كبير لزيادة المشاكل الطبية المصاحبة ومعدلات الوفاة.

### معالجات الكلى بالاستعاضة

حالما تنحدر وظائف الكلى إلى حدٍ تصبح فيه غير قادرة على القيام بوظائفها بشكل فعال، فإن المرضى وأطبائهم - على حد سواء - سيكونون في مواجهة السؤال الصعب: هل نبدأ بالديال (dialysis)، أو نبحث عن زرع الكلية (renal transplantation)؟ إن اختيار البدء بمعالجة الكلى بالاستعاضة، أمر يعود للمريض بشكل خاص، وينبغي أن نأخذ في الاعتبار عدة عوامل، ومنها: أنظمة الدعم النفسي الاجتماعي، وموارد المجتمع، والحالات الطبية المصاحبة، وحالة المريض النفسية.

وفي طريقة الديال، يتم إزالة سموم الجسم بالتناضح (osmosis)، وذلك عبر غشاء شبه منفذ. ومن طرائق الديال، الديال الدموي (hemodialysis) (HD)، وفيه تُزال السموم في ماكينة الديال خارج جسم المريض؛ إذ يفصل غشاء شبه منفذ سائل الديال (dialysate) من دم المريض؛ مما يسمح بإزالة السموم. أما طريقة الديال الصفاقي (peritoneal dialysis) (PD)، فيُستخدم فيها جدار الصفاق المبطن، باعتباره غشاءً شبه منفذ، والذي يسمح بالتناضح عندما يدخل سائل الديال إلى جوف الصفاق.

وبغض النظر عن نوع معالجة الكلى بالاستعاضة المستخدم، فإن المريض سيعاني من تغييرات كبيرة في نمط الحياة التي يعيشها، حيث إن المريض الذي يعيش على الديال، يواجه تحديات مستمرة مع القيود الغذائية الكثيرة، وبرنامج المعالجة القاسي الكثير المطالب. وينبغي توعية مرضى الكلى، ممن يحتاجون لمعالجة الكلى بالاستعاضة، بجميع الخيارات العلاجية المتاحة. وبعد التشاور مع أطباء الكلى المشرفين على علاجهم، يختار هؤلاء المرضى أفضل العلاجات التي تتناسب مع أمراضهم الطبية، وحالتهم الاجتماعية، ونمط شخصياتهم.

## معدلات انتشار مرض الكلى والاكتئاب

من المتفق عليه ، أن الاكتئاب يعدُّ مرضاً قاسياً ، وكثيراً ما يُضاف إلى معاناة مرضى يواجهون أمراضاً طبية مزمنة ، ولا يُعدُّ مرضى الكلى استثناءً من هذا الأمر. ومع ذلك ، فمن الصعوبة بمكان الحصول على تقديرات دقيقة لمعدل الاكتئاب عند هؤلاء المرضى ؛ وذلك بسبب مسائل تتعلق بطرائق إجراء الدراسات العلمية ، ومنها : طريقة اختيار عينة الدراسة ، وأداة التقييم المختارة ، ومعايير تشخيص الاكتئاب المستخدمة في تلك الدراسة. ومهما كانت هذه المشاكل البحثية ، فإن اضطراب الاكتئاب الجسيم ، وأعراض الاكتئاب تحت حد المتلازمة (subsyndromal) ، تُعدُّ أمراً شائع الحدوث لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، إذ تصل نسبة انتشار اضطراب الاكتئاب الجسيم إلى ٢٠٪ ، في حين تتراوح نسبة انتشار أعراض الاكتئاب تحت حد المتلازمة من ٩٪ إلى ٤٥٪ (4). ويُقال : إن المرضى الذين يُعالجون بطريقة الديال الصفاقي أقلُّ عرضة للاكتئاب ممن يُعالجون بالديال الدموي (5). ومما يؤكِّد على حجم الكدر النفسي الذي يعانيه هؤلاء المرضى ، ما أظهره الباحث كيميل (Kimmel) وآخرون من أن ٩٪ من عينة تضم ١٧٥,٠٠٠ مريض بالداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، ممن يتلقون الرعاية الطبية عبر برنامج ميديكير (Medicare) التأميني ؛ تم تنويمهم في أجنحة أو مستشفيات نفسية خلال عام (6).

ورغم سعة انتشار الاكتئاب ، فإنه قلما يتم اكتشافه لدى مرضى الكلى ، وقلما يتم علاجه. ويتضح هذا الأمر عند مقارنة نتائج تقييم الاكتئاب بالمقاييس النفسية ، وما تحتويه ملفات المرضى الطبية ، فكثيراً ما يفشل الأطباء في ملاحظة وجود أعراض الاكتئاب ، ومن ثم يفشلون في معالجتها (7).

## الإجراءات التشخيصية

### أسباب الاكتئاب لدى مرضى الفشل الكلوي

يُساهم العديد من العوامل النفسية والاجتماعية والبيولوجية في ارتفاع معدل الاكتئاب بين المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، ومع ذلك ، فليس من الواضح حالياً ماهية العلاقة المعقدة بين الاكتئاب ومرض الكلى ؛ والأغلب أن العلاقة متعددة العوامل وثنائية الاتجاه.

يعاني مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة من ضغوطات نفسية كثيرة ، تُساهم بشكل عميق في نشوء أعراض الاكتئاب. وقد يحدث الاكتئاب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة نتيجة الإحساس بمرارة الفقد ، سواء حدث ذلك بالفعل ، أو مما يترقب المريض حدوثه. ومما يشعر بفقدته ( مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة المتعالجين بالديال) ، فقدُ المكانة في العمل ، وفقد الوقت والصحة والاستقلالية. كما يعاني المرضى أيضاً من الإحساس بضبابية مستقبلهم ، ولديهم غالباً إحساس حاد بقرب وفاتهم ، عندما يُصابون بأي مضاعفات طبية.

وتفاوت ردود المرضى الانفعالية تجاه حاجتهم لمعالجة الكلى بالاستعاضة على المدى الطويل ، وذلك حسب درجة نضج آليات التكيف لديهم. ومع ذلك ، فإن الاكتئاب لا يرتبط فقط بالتأثير النفسي الذي يتركه البدء بالديال ، وإنما هو مشكلة مزمنة قد تُصيب هؤلاء المرضى في أي مرحلة من مراحل مرض الكلى الذي يعانون منه.

وقد أشارت الأدبيات العلمية لعدد من العوامل الفيزيولوجية التي قد تُفسر حدوث الاكتئاب لمرضى الفشل الكلوي. ورغم تباين هذه الدراسات حول هذا الأمر ، إلا أن تنشيط جهاز الاستجابة المناعي ، قد يكون له علاقة ببدء أعراض الاكتئاب في مرضى الفشل الكلوي (8). كما أن وجود اليوريمية (uremia) في حد ذاتها ، قد يُؤهب لحدوث الاكتئاب ؛ وهذا بسبب الآثار السلبية لليوريمية على عدة نواقل عصبية في الجهاز العصبي المركزي (9). وعندما نحاول تحديد الأسباب المحتملة لأعراض الاكتئاب ، يجدر بنا أن نأخذ بعين الاعتبار الأمراض الطبية الأخرى التي يعانون منها ، وكذلك تعدد الأدوية التي يستعملها مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ؛ والتي قد تؤثر سلباً على المزاج.

### تبعات الاكتئاب والفشل الكلوي

لا شك أنه يجب علينا - باعتبارنا أطباء- السعي لاكتشاف اضطراب الاكتئاب الذي يُصيب مرضى الفشل الكلوي وعلاجه ؛ وذلك لأنه من الواضح ارتباط الاكتئاب بازدياد معدلات المراضة والوفاة لدى هؤلاء المرضى. ومثاليًا ، ينبغي أن يكون أحد الأهداف العلاجية ، استكشاف مرض الاكتئاب وعلاجه لدى هذه الفئة من المرضى ، وذلك للوقاية من عواقبه الوخيمة التي قد يضيفها لمساق مرض الكلى.

وقد كشفت الدراسات أن حدوث الاكتئاب لمرضى الفشل الكلوي ، يؤثر سلباً على جودة حياتهم ، بل إن أعراض الاكتئاب في الحقيقة ، هي المنبئ الأفضل لحدوث التدهور في جودة الحياة عند مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة (10). وهذا التدهور في جودة الحياة ، يُنذر بعواقب وخيمة تُصيب مرضى الفشل الكلوي المكتئبين ، وقد يضعف دافعيتهم للاندماج في الرعاية الطبية ، بل وحتى في الاستمرار في الرعاية البسيطة للذات.

وقد ربطت بعض الدراسات العلمية بين الاكتئاب وعلامات ضعف الامتثال للنصح الطبي عند مرضى الديال (11). وعلى سبيل المثال ، فإن عدم الامتثال للمعالجة الطبية ، كان أكثر بثلاثة أضعاف لدى المرضى المكتئبين ، مقارنة بالمرضى غير المكتئبين (12). وكذلك فإن حصول الاكتئاب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، مرتبط بازدياد الأمراض الطبية المصاحبة. فقد أظهرت دراسة أُجريت على مرضى مستشفى المحارين القدامى الذين يتعالجون بالديال الدموي ؛ ازدياد عدد مرات التنويم في المستشفيات ومُدها عند المرضى المكتئبين ، حتى بعد ضبط العوامل الديموغرافية والطبية لهؤلاء المرضى (13). وقد وُجد كذلك ازدياد معدلات التهاب

الصفاق، أحد المضاعفات الخطرة للديال الصفاقى، عند المرضى المكتئبين (14). كما أن الاكتئاب قد يؤدي لتدهور الحالة الغذائية للمرضى، وانخفاض معدلات الأليومين عند مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة (15). وتعد اضطرابات الاكتئاب بشكل عام أحد عوامل الاخطار للانتحار، وبالتأكيد فإن ذلك يشمل الاكتئاب الذي يُصيب مرضى الكلى. وقد أظهرت بعض الدراسات، أن معدلات الانتحار لدى مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية تزيد بنسبة ٨٤٪، مقارنة بعامة سكان الولايات المتحدة (16). وأظهرت هذه الدراسة كذلك، أن الاعتمادية على الكحول والمواد، ووجود سابقة إدخال في جناح نفسي؛ مرتبطة بشكل قوي بزيادة معدلات الانتحار عند مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة. وأثبتت هذه الدراسة أيضاً، أن معدلات الانتحار كانت أكبر في ثلاثة الأشهر الأولى التالية للبدء بالديال، وتقل إلى حد بعيد بعد ذلك. وينبغي أن نتذكر أن مرضى الديال يمتلكون وسائل متعددة لإيذاء أنفسهم؛ وربما ينتحرون بواسطة عدم الامتثال للديال و/أو للتعليمات الطبية والغذائية. ومهم جداً أن يُفرّق الطبيب بين نية الانتحار، واختيار المريض لإيقاف الديال. فهناك واحد من كل أربعة مرضى بالداء الكلوي بمراحله الأخيرة، يختارون طوعاً أن يوقفوا علاج الديال (17). ويبنى هذا القرار على عدة عوامل فردية تخص المريض، مثل المشاكل الطبية المصاحبة، وجودة الحياة حسب تصور المريض. وبسبب تبعات هذا القرار، فمن الشائع أن يطلب طبيب الكلى استشارة الطبيب النفسي؛ لكي يساعده على تحديد دوافع المريض خلف هذا القرار. ومن واجبات الطبيب النفسي في هذه الحالة، أن يتحرى وجود اضطراب الاكتئاب من عدمه. وقد أظهرت دراسة حديثة، أن الاكتئاب يُعدُّ أحد عوامل الاخطار (risk factors) المهمة للانقطاع عن الديال الدموي؛ حتى بعد ضبط عامل السن وباقي العوامل الإكلينيكية الأخرى (18). وكذلك ينبغي على الطبيب النفسي أن يتأكد من وجود الهذيان أو الخرف، ومدى تشويشهما إن وُجدا على كفاءة المريض، لاتخاذ قرار حياة أو موت كهذا القرار.

وبالرغم من عدم اتفاق جميع الدراسات حول هذا الأمر، إلا أنه يبدو أن الاكتئاب يؤثر سلباً على مآل مرض الكلى ذاته؛ فقد ثبت وجود علاقة بين الاكتئاب، وزيادة معدلات الوفاة لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة (19، 20). وما هو مجهول لنا حتى الآن، هل يمثل الاكتئاب عامل اخطار مستقل لزيادة معدلات الوفاة؟ أو أن الاكتئاب يؤثر على عوامل بيولوجية نفسية اجتماعية أخرى، تُؤثر بدورها على نسب البقاء على قيد الحياة؟

### اتخاذ القرار الإكلينيكي والعلاج

يبدو أن هناك تشكيلة واسعة من العلاجات الفعالة للاكتئاب الذي يُصيب مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة. ويتضمن معيار الرعاية الحالي استعمال مضادات الاكتئاب، و/أو تشكيلة من تقنيات المعالجة النفسية.

ومع تنوع الوسائل العلاجية المتوفرة للطبيب المعالج، لكن يبقى أن علاج الاكتئاب مرهون بقبول المريض لاستعمال الأدوية النفسية، و/أو قبول الإحالة النفسية. ويجب أن نتذكر أنه مع تحسُّن أعراض الاكتئاب، بسبب استعمال مضادات الاكتئاب، إلا أنه ليس من الواضح حتى الآن، ما إذا كان هذا التحسُّن سيُترجم إلى تحسُّن في نتائج الجانب الطبي، بما فيه مرض الكلى نفسه.

ويمثّل تقديم العلاج الفعال للاكتئاب الذي يصيب مرضى الكلى تحدياً بسبب عوامل متعددة (21). أولاً: يصعب غالباً تشخيص الاكتئاب؛ لأن أعراض الفشل الكلوي واليوريمية، ربما تنتج علامات وأعراضاً جسدية قد تتداخل مع أعراض الاكتئاب. ثانياً: قد يرفض مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة الخضوع للتقييم النفسي؛ خوفاً من الوصمة الدفينة الخاصة بتشخيص الاكتئاب. ثالثاً: غالباً ما يكون امثال المرضى للمعالجات الموصوفة دون المطلوب، وذلك لأسباب عديدة، منها: الحواجز المؤسسية، أو الهموم المالية، أو الحالات الطبية المصاحبة، أو أعراض الأدوية الجانبية، أو الاضطرابات النفسية الأخرى، مثل إساءة استعمال المواد والاعتمادية عليها، أو اضطرابات الشخصية.

### العلاج الدوائي في حالة الفشل الكلوي

تعدُّ معظم مضادات الاكتئاب آمنة وفعالة لعلاج الاكتئاب المتزامن مع مرض الكلى. ولكي يستطيع الطبيب اختيار الدواء الآمن والفعال لعلاج الاكتئاب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة؛ فينبغي أن يأخذ في الاعتبار تغير متثباتات (parameters) الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية لدى المرضى المصابين بخلل في وظائف الكلى.

### مسائل الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية الخاصة بالفشل الكلوي

يُمرُّ مرضى القصور الكلوي - سواء كان حاداً أم مزمنًا - بتغيرات في خصائص الحرائك والديناميكا الدوائية لمعظم الأدوية الشائعة الاستخدام، بل حتى الأدوية التي تُستقلب في الأصل بواسطة الكبد. إن مرضى الفشل الكلوي معرضون لمخاطر حصول تفاعلات دوائية سلبية أو سمية؛ وذلك لأن المستقبلات النشطة لهذه الأدوية، قد تحتاج للكلى من أجل إفراغها. وتزداد مخاطر حصول تراكم دوائي سُمي وأعراض جانبية سلبية، إذا لم تُعدَّل جرعات الأدوية حسب حجم النقص في وظائف الكلى؛ ولذا فإن إدراك إمكانية حدوث تأثيرات دوائية على مستوى الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية عند تغيير أنظمة العلاج؛ سيساعد على تقليل المراضة بشكل كبير. ولا شك أن مشاكل الأدوية ذات أهمية بالغة؛ لدرجة أنه عُثر على مشاكل متعلقة بالأدوية لدى ١٣٠ من أصل

١٣٣ (٩٨٪) مريضاً يُعالجون بالديال الدموي ، وكانوا يعانون مما متوسطه ستة أمراض مصاحبة ، ويتناولون ما متوسطه ١١ دواءً مختلفاً (22).

### الديناميكا الدوائية

يُشير مصطلح ( خصائص الديناميكا الدوائية للدواء) إلى الآثار الفارماكولوجية للأدوية. ويعاني غالبية مرضى الكلى من حالات طبية مزمنة أخرى ، يتناولون لأجلها بعض الأدوية. إن احتمال حدوث تعديد للأدوية ، يُحتم على الطبيب عندما يصرف مضاداً اكتئابياً ، أن يأخذ بعين الاعتبار التأثيرات الدوائية على مستوى الديناميكا الدوائية. ويحصل أحياناً هبوط في ضغط الدم الانتصابي في أثناء إجراء الديال الدموي ، وهو الذي قد يتفاقم بالاستعمال المتزامن لمضادات اكتئابية ، تعمل مناهضات للأدرينيات-ألفا. وكثير من مرضى الديال يُعانون من الإمساك ؛ ولذا ينبغي تجنب مضادات الاكتئاب ذات الخصائص المضادة للكولينيات ، كما ينبغي للطبيب المعالج أن يكون على دراية بارتفاع معدلات أمراض القلب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ؛ ولذا يجب الحذر من وصف مضادات الاكتئاب ذات الآثار القلبية الضارة. وقد يساهم الداء الكلوي بمراحله الأخيرة في خفض عتبة نوبات الصرع ؛ ولذا ينبغي الحذر من الاستعمال المتزامن لبعض الأدوية النفسية ، التي قد تضاعف بدورها من مخاطر حصول النوبات الصرعية.

### الحرائك الدوائية

يُشير مصطلح (خصائص الحرائك الدوائية للدواء) إلى الامتصاص ، والتوزيع ، والاستقلاب ، والإفراغ للدواء الأب (parent drug) ومستقلباته. ولا شك أن وجود قصور أو فشل كلوي ، قد يُغيّر كثيراً من هذه العوامل التي تُشكل خصائص الحرائك الدوائية لمضادات الاكتئاب.

ومصطلح امتصاص الدواء يعني كم من الدواء فعلياً يدخل الجسم. وليس من الشائع تأثر الامتصاص بسبب مرض الكلى ، ولكن ربما يتأخر في حالة وجود خزل المعدة (gastroparesis) ، أو وذمة في السبيل الهضمي. وقد يُؤثر قصور الكلى أو فشلها سلباً على توزيع الدواء في عامة الجسم بعد امتصاصه ، كما أن حالة تعاضم حجم الجسم لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، قد تزيد من حجم التوزيع (volume of distribution) للأدوية. ومعظم الأدوية النفسية ذات ارتباط عالٍ بالبروتين ، وأكثر البروتينات المرتبطة بها شيوغاً هو الألبومين. وغالبية مرضى الفشل الكلوي لديهم نقص في كميات الألبومين الذي يرتبط بالأدوية ، ولذلك يبقى معظم الدواء حراً غير مرتبط ، وجاهزاً فارماكولوجياً لإحداث فعاليته العلاجية أو سُميته.

وقلما يتأثر استقلاب معظم الأدوية النفسية في حالات الفشل الكلوي ؛ وذلك لأن معظم الأدوية النفسية تُستقلب بواسطة الكبد. وهناك تقارير عن حصول بطء عام في الاختزال (reduction) والحلمهة (التحليل المائي) (hydrolysis) الكيميائيين لدى مرضى الفشل الكلوي ، ولكن لم يثبت تأثر معدلات الغلوكورونيد (glucuronidation) ، والأكسدة الصغروورية (microsomal oxidation) ، والاقتران (conjugation) لدى هؤلاء المرضى (23). وتبقى مسألة تأثيرات الأدوية أمراً مقلقاً لدى علاج هؤلاء المرضى ، الذين لدى أغلبهم عدة أمراض طبية مصاحبة لمرض الكلى ، والتي تحتاج بدورها للعلاج الدوائي.

يتأثر إفراغ الأدوية النفسية عبر البول بدرجات متفاوتة حسب حجم الخلل الوظيفي في الكلى. وكذلك قد تتأثر إزالة (elimination) الأدوية بنوع معالجة الكلى بالاستعاضة المستخدم في مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة . فالأدوية ذات الحجم الجزيئي الكبير والارتباط العالي بالبروتين ؛ ليست قابلة للإزالة بواسطة الديال الدموي. وقد تحدث إزالة قليلة للأدوية عند استخدام الديال الصفاقي ؛ نظراً لبطء معدلات الجريان. وبناء على ذلك ، فرمما يبقى الدواء الأب أو مستقبلاته النشطة لدى مرضى القصور أو الفشل الكلوي ، وهذا الخلل في تصفية (clearance) الدواء ، قد ينتج عنه أعراض جانبية أو تسمم. ومن حسن الحظ ، أن معظم الأدوية النفسية تُزال عبر الصفراء (bile) ، بعد أن يتم استقلابها كبدياً ، ثم أخيراً تُفرغ من الجسم عبر البراز.

### استعمال مضادات الاكتئاب في مرضى الفشل الكلوي

بالرغم من قلة الدراسات التي فحصت علاج الاكتئاب في مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ، إلا أنه توجد بعض البراهين العلمية على فعالية مضادات الاكتئاب لدى هؤلاء المرضى (24). ومع ذلك ، فإن دراسات استعمال مضادات الاكتئاب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة محدودة الأثر ؛ بسبب سوء تصميم هذه الدراسات ، وصغر حجم العينة المستخدمة.

لقد استخدمت عدة أصناف من مضادات الاكتئاب لدى هذه الفئة المعقدة من المرضى (الجدول رقم ١٩.١). وأكثر الأدوية استعمالاً ، هي الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين (SSRIs) ، وموانع استرداد السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs). أما مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCAs) ، ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) ، والأعشاب التكميلية ، مثل نبتة سانت جونز (St. john's wort) ؛ فلا يُنصح باستعمالها نظراً لتأثيراتها الدوائية وأعراضها الجانبية (25).

الجدول رقم (١٩, ١). جرعات مضادات الاكتئاب الشائعة الاستخدام في حالات القصور والفشل الكلوي.

مضاد الاكتئاب	جرعة البداية للبالغين	نطاق جرعة البالغين	نطاق جرعة البالغين المصابين بفشل كلوي شديد - الداء الكلوي بمراحله الأخيرة (مجم).
فلوكسيتين	١٠	١٠ - ٤٠	٢٠
باروكسيتين (إطلاق فوري) {IR}	١٠	١٠ - ٣٠	١٠ - ٢٠
سيرترالين	٢٥	٥٠ - ٢٠٠	٥٠ - ١٥٠
سيتالوبرام	١٠	٢٠ - ٦٠	١٠ - ٤٠
إسيتالوبرام	١٠	١٠ - ٢٠	١٠ - ٢٠
فينلافاكسين (إطلاق مديد) {ER}	٣٧.٥	٧٥ - ٢٢٥	٣٧.٥ - ١١٢.٥
ديسفينلافاكسين	٥٠	٥٠ مجم مرة يومياً (qd)	٥٠ مجم يوماً بعد يوم (qod)
دولوكسيتين	٢٠	٢٠ - ٤٠	لا تستعمله
ميرتازابين	٧.٥	١٥ - ٣٠	٧.٥ - ٢٢.٥
بوبروبيون	١٠٠	١٥٠ - ٣٠٠	١٥٠

ومع أن غالبية هذه الأدوية لا تحتاج إلى تعديل للجرعات النهائية لدى مرضى القصور أو الفشل الكلوي؛ إلا أن التزام جانب الحرص في تحديد الجرعات ومعايرتها، أمر مطلوب بلا شك.  
الجدول مُقتبس من مقالة:

Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, et al. Update on psychotropic medication use in renal disease. Psychosomatics. 2004;45:34-48.

وتُعدُّ SSRIs من أكثر مضادات الاكتئاب دعماً بالمعطيات العلمية لاستعمالها في مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة (26، 27)، فهي فعالة وآمنة، ومحمّلة الاستعمال لدى هؤلاء المرضى. ومن الجدير بالملاحظة، عدم احتياج أدوية SSRIs - باستثناء الباروكسيتين - لأي تعديلات كبيرة في الجرعات؛ وذلك لأن الحرائك الدوائية تتأثر بشكل ضئيل بالخلل الكلوي. وتزيد مستويات الباروكسيتين لدى المصابين بخلل كلوي شديد؛ مما يستدعي تقليل الجرعات المستعملة (28). ومن الآثار الإيجابية الإضافية لاستعمال SSRIs لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، تقليلها لانخفاض الضغط المرتبط بالديال الدموي (29).

أما دواء فينلافاكسين (SNRIs)، فقد أظهر تغييراً في حرائكه الدوائية لدى المصابين بخلل كلوي من الدرجة المتوسطة للشديدة، حيث قلّت تصفية كل من الفيّنلافاكسين ومستقلبه (metabolite)، (أو-ديسميثيل فينلافاكسين)

(O-desmethylevenlaxine)، بمقدار ٥٥٪ لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، بينما بقيت قيم التصفية لدى مرضى الخلل الكلوي البسيط مشابهة للأشخاص الأسوياء (30). ووفقاً لذلك، يُنصح بتقليل الجرعات اليومية للفينلافاكسين بمقدار ٢٥-٥٠٪ لدى المصابين بخلل كلوي، والذين يتلقون المعالجة بالديال (31). وقد يزيد الفينلافاكسين أيضاً من ضغط الدم؛ ولذا فمن المهم مراقبة ضغط الدم عن كثب؛ وذلك لأن فرط ضغط الدم إحدى المشاكل الشائعة وجودها لدى هؤلاء المرضى. أما دواء ديسفينلافاكسين (desvenlafaxine)، فيحتاج لتعديل في جرعاته عند وجود قصور كلوي متوسط لشديد، وتبلغ الجرعة اليومية القصوى له ٥٠ مجم، وفي حالة حصول الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، فلا ينبغي تجاوز الجرعة ٥٠ مجم يوماً بعد يوم (32). وينصح منتج دواء الدولوكسيتين بعدم استعماله، عندما تقل تصفية الكرياتينين عن ٣٠ مل/د، أو للمرضى المتعالجين بالديال (33).

وتعدُّ الكلى المسؤولة الأولى عن إفراغ البوروبريون ومستقلباته من الجسم؛ ولذا فإن اعتبارات حرائكه الدوائية تُحتمُّ تقليل جرعته لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، الذين يتعالجون بالديال (23)، كما أن البوروبريون له علاقة بانخفاض عتبة النوبة الصرعية. ومن المعلوم أن مرضى الكلى مُعرضون أكثر للنوبات الصرعية بسبب شذوذ الكهارل، التي هي إحدى مضاعفات قصور الكلى أو فشلها. وتتغير الحرائك الدوائية للميرتازابين عند حدوث خلل في وظائف الكلى؛ ولذا ينبغي تقليل جرعاته. وتقلُّ تصفية الميرتازابين بنسبة ٣٠٪، عندما تقل تصفية الكرياتينين عن ٤٠ مل/د، وتقل بنسبة ٥٠٪ عند المرضى الذين يتعالجون بالديال (34).

إن إعطاء مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCAs) لمرضى الكلى، أمر محفوف بعدد من المخاطر المحتملة. ومن خلال عملها على عدة نواقل عصبية، فإن TCAs، قد تؤدي لعدد من الأعراض الجانبية الديناميكية الدوائية، مثل انخفاض ضغط الدم الانتصابي، والتهديئة، وسمية مضادات الكولينيات (anticholinergic toxicity). كما أن TCAs، قد تُحرِّض على حدوث اضطراب النظم القلبي لدى الأشخاص ذوي الاستعداد المسبق. وبالإضافة لذلك، فإن تركيزات مستقبلات عدد من TCAs، قد ترتفع لدى المرضى في مراحل مختلفة من الفشل الكلوي (35). وكل هذه المسائل الدوائية، سواء كانت ديناميكية أو حرائكية، تُشكِّل تحدياً عند استعمال TCAs لدى المرضى الطبيعيين، وكذلك لدى المصابين بالداء الكلوي بمراحله الأخيرة. والخلاصة، أنه ينبغي التزام الحذر الشديد عند استعمال هذا الصنف من مضادات الاكتئاب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، مع تقليل بالغ للجرعات، وبطء شديد في زيادتها تدريجياً.

أما مثبِّطات أكسيداز الأحادي الأمين (MAOIs) فيندر صرفها لمرضى الكلى. وبالجملة، فإننا نفتقد للمعلومات الكافية حول خصائص الحرائك الدوائية لـ MAOIs في مرضى الكلى. وقد تُفاقم MAOIs من انخفاض ضغط الدم الانتصابي الشائع حدوثه بعد الديال الدموي.

ومن الشائع استعمال المنبهات النفسية لعلاج الأعراض العصبية الإنبائية لاضطراب الاكتئاب لدى المرضى الطبيعيين. ومن مميزات استعمالها عند من لديهم عدة أمراض طبية مصاحبة للاكتئاب؛ سرعة حصول مفعولها، وقلة احتمال الإدمان عليها أو إساءة استعمالها(36). ويظهر أننا لا نحتاج لتعديل جرعات دواء الميثيل فينيدات، أحد المنبهات الشائعة الاستعمال لدى هؤلاء المرضى، عند وجود خلل وظيفي كلوي (37). والخلاصة، أنه ينبغي للطبيب المعالج أن يبدأ بنصف جرعة مضاد الاكتئاب المعتادة عند علاج الاكتئاب لدى مرضى القصور الكلوي الشديد أو الداء الكلوي بمراحله الأخيرة (38). وبعد ابتداء العلاج الدوائي، فإنه من الضروري أن يراقب الطبيب مدى فعالية الدواء، وأعراضه الجانبية، والتأثيرات الدوائية المحتمل حدوثها، كلما أضيف دواء جديد لعلاج مرض طبي مصاحب. وإذا اضطرننا لتصعيد الجرعة، فلنفعّل ذلك بحذر وبتدرج. ولا بأس من إجراء تحليل لمستويات الدواء في الدم؛ لتحديد الجرعة الملائمة، متى ما كان ذلك مناسباً من ناحية إكلينيكية.

### المعالجة اللادوائية للاكتئاب لدى مرضى الفشل الكلوي

في ضوء المشاكل المحتملة المحيطة بالمعالجات الدوائية للاكتئاب الذي يصيب مرضى الكلى؛ فإنه ينبغي دائماً أخذ الأساليب اللادوائية بعين الاعتبار. ومن ذلك استعمال المعالجة بالتخليج الكهربائي لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، ورغم محدودية المعطيات العلمية المتوافرة، فيبدو أن استعمالها كان فعالاً ومتملاً لدى هؤلاء المرضى. إن هناك شحاً في البراهين العلمية التي تُدعم استعمال التدخلات النفسية الاجتماعية لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، ولكنها بمجموعها تشير إلى أن هناك ألواناً من التدخلات النفسية الاجتماعية، التي قد تؤدي دوراً مهماً في علاج اضطرابات الاكتئاب لدى هؤلاء المرضى.

وتشير الأدلة العلمية المتوفرة حالياً إلى فعالية العلاج المعرفي السلوكي (CBT)، والعلاج التدعيمي في تخفيف الاكتئاب لدى مرضى الديال (39). وربما يُساعد العلاج الجماعي المرتكز على تكثيف الدعم الاجتماعي بعض مرضى الديال الدموي (40). وقد أظهرت برامج التأهيل بالتمارين

(exercise rehabilitation programs) فعالية كبيرة في تقليل أعراض الاكتئاب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة المتعالجين بالديال الدموي (41). كما أن البرامج التي تُركّز على التعليم والتثقيف، قد تفيد المرضى ومقدمي الرعاية لهم على حد سواء. ومن المعلوم أن العديد من مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة، يعتمدون على مساعدة أسرهم وأصدقائهم؛ لكي يديروا مسار المرض ومضاعفاته المحتملة والمعالجة المطلوبة. وغالباً ما يتم تجاهل احتياجات مقدمي الرعاية، رغم أنهم كذلك يعانون من الكدر الانفعالي والقلق (42). ولاشك أن القيام

بتدخلات علاجية من أجل دعم مقدمي الرعاية الرئيسيين؛ قد يُحسّن من جودة الحياة التي يعيشونها، والذي قد ينعكس بصورة غير مباشرة على تحسّن المآلات الطبية والنفسية الاجتماعية لمرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة.

### الختام

للأمراض الكلوية تأثير جليل على حياة المرضى. وينبغي أن يُدرك كل من مرضى الكلى أنفسهم، وأسرههم، والمهنيين الذي يعتنون بهم؛ حجم مشكلة الاكتئاب الذي قد يصاحب مرض الكلى. وكذلك ينبغي أن يدركوا ارتفاع نسبة وقوع الاكتئاب المتزامن مع الأمراض الطبية، وازدياد نسب المراضة والوفيات التي على الأرجح، يسببها الاكتئاب لدى هؤلاء المرضى؛ والذين يرزحون مسبقاً تحت وطأة مآلات المرض الطبي الصعبة. وفي هذا السياق، نحتاج لتوعية هؤلاء المرضى بأهمية متابعة صحتهم النفسية. وبلا شك، فإننا بحاجة ماسة لأن نجتهد إكلينيكياً في الاكتشاف المبكر للاكتئاب الذي يصاحب هذه الأمراض الطبية الخطرة، ومعالجته، وتقديم الدعم اللازم لهؤلاء المرضى؛ مما سيؤدي إلى تحسّن عواقب الأمراض التي يعانون منها وتقليل أعبائها.

### المراجع References

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
2. U.S. Renal Data Systems. *USRDS 2006 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States.* Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2007.
3. U.S. Renal Data Systems. *USRDS 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States.* Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004.
4. Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, et al. Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. *Adv Chr Kidney Dis.* 2007;14:328-34.
5. Kalender B, Ozdemir AC, Dervisoglu E, et al. Quality of life in chronic kidney disease: effects of treatment modality, depression, malnutrition and inflammation. *Int J Clin Pract.* 2007;61:569-76.
6. Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, et al. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med.* 1998;105: 214-21.
7. Lopes AA, Albert JM, Young EW, et al. Screening for depression in hemodialysis patients: associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;66:2047-53.
8. Finkelstein FO, Wuerth D, Troidle LK, et al. Depression and end-stage renal disease: a therapeutic challenge. *Kidney Int.* 2008;74:843-5.
9. Smogorzewski M, Ni Z, Massry SG. Function and metabolism of brain synaptosomes in chronic renal failure. *Artif Organs.* 1995;18:795-800.
10. Steele TE, Baltimore D, Finkelstein SH, et al. Quality of life in peritoneal dialysis patients. *J Nerv Ment Dis.* 1996;184:368-74.

11. Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM, et al. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney Int* 2009;75(11):1223-9.
12. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med.* 2000;160:2101-7.
13. Hedayati SS, Grambow SC, Szczech LA, et al. Physician-diagnosed depression as a correlate of hospitalizations in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:642-9.
14. Troidle L, Watnick S, Wuerth DB, et al. Depression and its association with peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:350-4.
15. Friend R, Hatchett L, Wadhwa NK, et al. Serum albumin and depression in end-stage renal disease. *Adv Perit Dial.* 1997;13:155-7.
16. Kurella M, Kimmel PL, Young BS, et al. Suicide in the United States end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:774-81.
17. Cohen LM, Germain MJ, Poppel DM. Practical considerations in dialysis withdrawal: "to have that option is a blessing." *JAMA.* 2003;289:2113-9.
18. McDade-Montez EA, Christensen AJ, Cvengros JA, et al. The role of depression symptoms in dialysis withdrawal. *Health Psychol.* 2006;25:198-204.
19. Einwohner R, Bernardini J, Piraino B. The effect of depression on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24:256-63.
20. Hedayati SS, Bosworth HB, Briley LP, et al. Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int.* 2008;74:930-6.
21. Wuerth D, Finkelstein SH, Finkelstein FO. The identification and treatment of depression in patients maintained on hemodialysis. *Semin Dial.* 2005;18:142-6.
22. Manley HJ, McClaren ML, Overbay DK, et al. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:386-93.
23. Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, et al. Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics.* 2004;45:34-48.
24. Wuerth D, Finkelstein SH, Ciarcia J, et al. Identification and treatment of a cohort of patients maintained on chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:1011-7.
25. Cohen SD, Morris L, Acquaviva K, et al. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2: 1332-42.
26. Blumenfield M, Levy NB, Spinowitz B, et al. Fluoxetine in depressed patients on dialysis. *J Psychiatry Med.* 1997;27:71-80.
27. Kalender B, Ozdemir AC, Yalug I, et al. Antidepressant treatment increases quality of life in patients with chronic renal failure. *Ren Fail.* 2007;29:817-22.
28. Doyle GD, Laher M, Kelly JG, et al. The pharmacokinetics of paroxetine in renal impairment. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1989;350:89-90.
29. Dheenani S, Venkatesan J, Grubb BP, et al. Effect of sertraline hydrochloride on dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:624-30.
30. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, et al. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56: 14-21.
31. Product information: Effexor ER® extended-release oral capsules, venlafaxine HCl extended-release oral capsules. Philadelphia (PA):Wyeth Pharmaceuticals; 2008.

32. Product information: Pristiq® oral extended-release tablets, desvenlafaxine oral extended-release tablets. Philadelphia (PA): Wyeth Pharmaceuticals; 2008.
33. Product information: Cymbalta® delayed-release oral capsules, duloxetine HCl delayed-release oral capsules. Indianapolis (IN): Eli Lilly and Company; 2008.
34. Product information: Remeron SolTab® orally disintegrating tablet, mirtazapine orally disintegrating tablet. Roseland (NJ): Organon USA Inc; 2007.
35. Lieberman JA, Cooper TB, Suckow RF, et al. Tricyclic antidepressants and metabolite levels in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37:301-7.
36. Massand PS, Tesar GE. Use of stimulants in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am.* 1996;19:515-47.
37. Crone CC, Gabriel GM. Treatment of anxiety and depression in transplant patients. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:361-94.
38. Tossani E, Cassano P, Fava M. Depression and renal disease. *Semin Dial.* 2005; 18: 73-81.
39. Hener T, Weisenberg M, Har-Even D. Supportive versus cognitive behavioral intervention programs in achieving adjustment to home peritoneal kidney dialysis. *J Consult Clin Psychol.* 1996;64: 731-41.
40. Friend R, Singletary Y, Mendell NR, et al. Group participation and survival among patients with end-stage renal disease. *Am J Public Health.* 1986;76:670-2.
41. Kouidi E, Iacovides A, Iordanidis P, et al. Exercise renal rehabilitation program: psychosocial effects. *Nephron.* 1997;77: 152-8.
42. Belasco AG, Sesso R. Burden and quality of life of caregivers for hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:805-12.